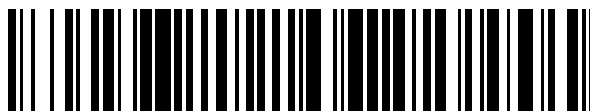


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 602 965**

51 Int. Cl.:

**C07D 471/04** (2006.01)

**A61K 31/4375** (2006.01)

**A61P 25/02** (2006.01)

**A61P 25/16** (2006.01)

**A61P 25/28** (2006.01)

12

## TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **24.07.2013** **PCT/US2013/051831**

87 Fecha y número de publicación internacional: **06.02.2014** **WO14022167**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **24.07.2013** **E 13744927 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **05.10.2016** **EP 2880032**

54 Título: **Inhibidores de aril lactama quinasa**

30 Prioridad:

**31.07.2012 US 201261677856 P**

**19.07.2013 US 201313946344**

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

**23.02.2017**

73 Titular/es:

**BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY (100.0%)**

**Route 206 and Province Line Road**

**Princeton, NJ 08543, US**

72 Inventor/es:

**VRUDHULA, VIVEKANANDA M.;**

**PAN, SENLIANG;**

**RAJAMANI, RAMKUMAR;**

**NARA, SUSHEEL JETHANAND;**

**KARATHOLUVHU, MAHESWARAN**

**SIVASAMBAN;**

**MAISHAL, TARUN KUMAR;**

**DITTA, JONATHAN L.;**

**DZIERBA, CAROLYN DIANE;**

**BRONSON, JOANNE J. y**

**MACOR, JOHN E.**

74 Agente/Representante:

**VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro**

ES 2 602 965 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 aril lactama quinasa

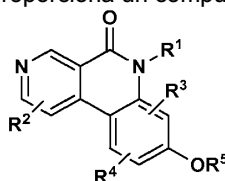
## 5 Referencia cruzada con solicitudes relacionadas

La presente divulgación se dirige, en general, a compuestos que pueden inhibir la quinasa asociada a adaptador 1 (AAK1), a composiciones que comprenden dichos compuestos y a métodos para inhibir la AAK1.

- 10 La quinasa asociada a adaptador 1 (AAK1) es un miembro de la familia Ark1/Prk1 de las serina/treonina quinasas. El ARNm de AAK1 existe en dos formas de corte y empalme denominadas forma corta y forma larga. La forma larga predomina y se expresa en grandes cantidades en cerebro y corazón (Henderson y Conner, *Mol. Biol. Cell.* 2007, 18, 2698-2706). La AAK1 está enriquecida en preparaciones sinaptosomales y se co-localiza con estructuras endocíticas en células cultivadas. La AAK1 modula la endocitosis cubierta por clatrina, un proceso que es importante en el reciclado de vesículas sinápticas y en la endocitosis mediada por receptores. La AAK1 se asocia con el complejo AP2, un heterotetrámero que une la carga del receptor a la cubierta de clatrina. La unión de la clatrina con AAK1 estimula la actividad quinasa de AAK1 (Conner *et al.*, *Traffic* 2003, 4, 885-890; Jackson *et al.*, *J. Cell. Biol.* 2003, 163, 231-236). La AAK1 fosforila la subunidad  $\mu$ -2 del complejo AP-2, lo que promueve la unión de  $\mu$ -2 con tirosinas que contienen motivos de clasificación en los receptores de carga (Ricotta *et al.*, *J. Cell Bio.* 2002, 156, 791-795; Conner y Schmid, *J. Cell Bio.* 2002, 156, 921-929). La fosforilación de  $\mu$ 2 no se necesita para la captación del receptor, pero la fosforilación potencia la eficacia de internalización (Motely *et al.*, *Mol. Biol. Cell.* 2006, 17, 5298-5308).

- 25 La AAK1 se ha identificado como un inhibidor de la señalización de Neuregulina-1/ErbB4 en células PC 12. La pérdida de la expresión de AAK1 a través del silenciamiento génico mediado por interferencia de ARN o el tratamiento con el inhibidor de quinasa K252a (que inhibe la actividad quinasa de AAK1) da como resultado la potenciación de la extensión de neuritas inducida por Neuregulina-1. Estos tratamientos dan como resultado la expresión aumentada de ErbB4 y la acumulación de ErbB4 en, o cerca de, la membrana plasmática (Kuai *et al.*, *Chemistry and Biology* 2011, 18, 891-906). NRG1 y ErbB4 son supuestos genes de susceptibilidad a la esquizofrenia (Buonanno, *Brain Res. Bull.* 2010, 83, 122-131). Los SNP, polimorfismos mononucleotídicos, en ambos genes, se han asociado a endofenotipos múltiples de la esquizofrenia (Greenwood *et al.*, *Am. J. Psychiatry* 2011, 168, 930-946). Los modelos de ratón con genosupresión (KO) de Neuregulina 1 y ErbB4 han mostrado cambios morfológicos y fenotipos conductuales relevantes de la esquizofrenia (Jaaro-Peled *et al.*, *Schizophrenia Bulletin* 2010, 36, 301-313; Wen *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2010, 107, 1211-1216). Además, un polimorfismo mononucleotídico en un intrón del gen de AAK1 se ha asociado a la edad de aparición de la enfermedad de Parkinson (Latourelle *et al.*, *BMC Med. Genet.* 2009, 10, 98). Estos resultados sugieren que la inhibición de la actividad de AAK1 puede tener utilidad en el tratamiento de la esquizofrenia, déficits cognitivos en la esquizofrenia, la enfermedad de Parkinson, dolor neuropático, trastorno bipolar y enfermedad de Alzheimer.

- 40 En un primer aspecto, la presente divulgación proporciona un compuesto de fórmula (I)

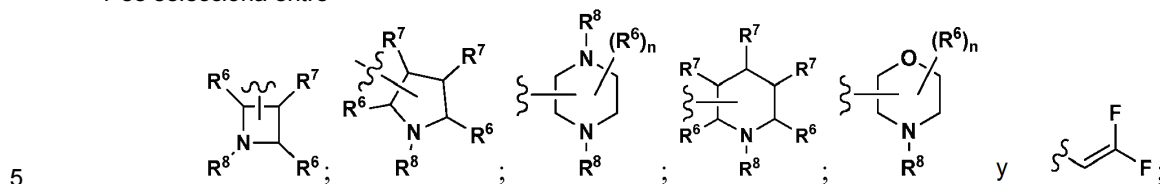


(I),

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

- 45  $R^1$  se selecciona entre hidrógeno, alqueno  $C_2-C_4$ , alcoxi  $C_1-C_3$ , alcoxi  $C_1-C_3$ -alquilo  $C_1-C_3$ , alquilo  $C_1-C_3$ , alquilamino  $C_1-C_3$ , aril-alquilo  $C_1-C_3$ , cicloalquilo  $C_3-C_6$ , cicloalquil  $C_3-C_6$ -alquilo  $C_1-C_3$ , haloalquilo  $C_1-C_3$  e hidroxialquilo  $C_1-C_3$ ;
- $R^2$  se selecciona entre hidrógeno, alcoxi  $C_1-C_3$ , alcoxycarbonilamino  $C_1-C_3$ , alquilo  $C_1-C_3$ , alquilamino  $C_1-C_3$ , alquilcarbonilamino  $C_1-C_3$ , amino, arilamino, arilcarbonilamino, cicloalquilamino  $C_3-C_6$ , cicloalquilcarbonilamino  $C_3-C_6$ , cicloalquiloxi  $C_3-C_6$ , halo, haloalcoxi  $C_1-C_3$ , haloalquilo  $C_1-C_3$ , haloalquilamino  $C_2-C_3$ , haloalquilcarbonilamino  $C_2-C_3$ , hidroxil y fenilalquilamino  $C_1-C_3$ , en la que el fenilo está opcionalmente sustituido con un grupo alcoxi  $C_1-C_3$ ;
- 50  $R^3$  y  $R^4$  se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alcoxi  $C_1-C_4$ , alcoxi  $C_1-C_3$ -alquilo  $C_1-C_3$ , alcoxycarbonilo  $C_1-C_3$ , alquilo  $C_1-C_4$ , alquilsulfonilo  $C_1-C_3$ , aminocarbonilo, ciano, cicloalquilo  $C_3-C_6$ , di(alquil  $C_1-C_3$ )aminocarbonilo, halo, haloalcoxi  $C_1-C_3$ , haloalquilo  $C_1-C_3$ , heteroarilo, hidroxil, hidroxialquilo  $C_1-C_3$  y fenilo opcionalmente sustituido con un grupo halo;
- 55  $R^5$  es alquil  $C_1-C_3$ -Y o alquilo  $C_2-C_8$ , en la que el alquilo  $C_2-C_8$  está opcionalmente sustituido con uno, dos, tres o cuatro grupos seleccionados independientemente entre alcoxi  $C_1-C_3$ , alquilamino  $C_1-C_3$ , alcoxi  $C_1-C_3$ -alquilamino  $C_2-C_3$ , amino, arilo, di(alquil  $C_1-C_3$ )amino, halo, haloalquilamino  $C_1-C_3$ , haloalquilcarbonilamino  $C_1-C_3$ , hidroxil, - $NR^xR^y$  y cicloalquilo  $C_1-C_8$ , en la que el cicloalquilo está opcionalmente sustituido adicionalmente con uno, dos o

tres grupos seleccionados independientemente entre alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, alquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-alquilamino C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>, amino, arilo, aril-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, halo, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, haloalquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> e hidroxi; R<sup>x</sup> y R<sup>y</sup>, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo de tres a seis miembros; y Y se selecciona entre



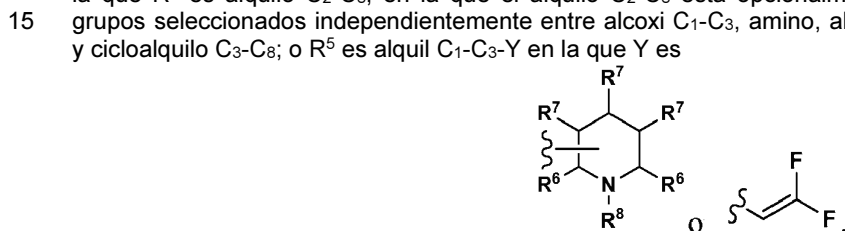
en las que n es 0, 1, 2 o 3;

cada R<sup>6</sup> se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, arilo, aril-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, halo y haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>;

10 cada R<sup>7</sup> se selecciona independientemente entre hidrógeno, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> e hidroxi; y

R<sup>8</sup> se selecciona entre hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> y alquilcarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>.

En una primera realización del primer aspecto, la presente divulgación proporciona un compuesto de fórmula (I) en la que R<sup>5</sup> es alquilo C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>, en la que el alquilo C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub> está opcionalmente sustituido con uno, dos, tres o cuatro grupos seleccionados independientemente entre alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, amino, alquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, di(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)amino, halo y cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>; o R<sup>5</sup> es alquil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Y en la que Y es



en la que R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup> son hidrógeno.

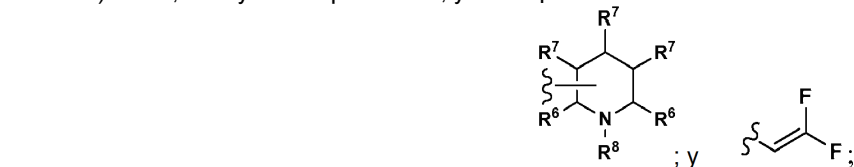
20 En una segunda realización del primer aspecto, la presente divulgación proporciona un compuesto de fórmula (I) en la que R<sup>5</sup> es alquilo C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub> opcionalmente sustituido con uno, dos, tres o cuatro grupos seleccionados independientemente entre amino y halo.

En una tercera realización del primer aspecto, la presente divulgación proporciona un compuesto de fórmula (I) en la que R<sup>1</sup> se selecciona entre hidrógeno, alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, aril-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, cicloalquil C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> e hidroxi alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>;

R<sup>2</sup> se selecciona entre hidrógeno, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, alquilcarbonilamino C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, amino, halo, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> y fenilalquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, en la que el fenilo está opcionalmente sustituido con un grupo alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>;

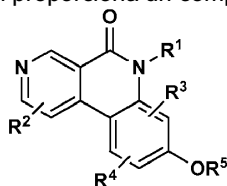
30 R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, alcoxycarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquilsulfonilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, aminocarbonilo, ciano, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, di(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)aminocarbonilo, halo, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, heteroarilo, hidroxi, hidroxi alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> y fenilo opcionalmente sustituido con un grupo halo;

R<sup>5</sup> es alquil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Y o alquilo C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>, en la que el alquilo C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub> está opcionalmente sustituido con uno, dos, tres o cuatro grupos seleccionados independientemente entre alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, alquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, amino, di(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)amino, halo y cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>; y en la que Y se selecciona entre



en la que R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup> son hidrógeno.

En un segundo aspecto, la presente divulgación proporciona un compuesto de fórmula (II)



(II),

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

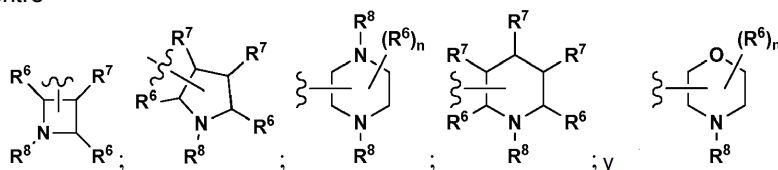
R<sup>1</sup> se selecciona entre hidrógeno, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, alquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, aril-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquil C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> y haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>;

R<sup>2</sup> se selecciona entre hidrógeno, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, alcoxycarbonilamino C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, alquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, alquilcarbonilamino C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, amino, arilamino, arilcarbonilamino, cicloalquilamino C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilcarbonilamino C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquiloxi C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, halo, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, haloalquilamino C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>, haloalquilcarbonilamino C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>, e hidroxil;

R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, ciano, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, halo, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, e hidroxil;

R<sup>5</sup> es alquil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Y o alquilo C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>, en la que el alquilo C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub> está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres grupos seleccionados independientemente entre alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, alquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-alquilamino C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>, amino, arilo, halo, haloalquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, haloalquilcarbonilamino C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, hidroxil, -NR<sup>x</sup>R<sup>y</sup> y cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>, en la que el cicloalquilo está opcionalmente sustituido adicionalmente con uno, dos o tres grupos seleccionados independientemente entre alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, alquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-alquilamino C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>, amino, arilo, aril-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, halo, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, haloalquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> e hidroxil;

R<sup>x</sup> y R<sup>y</sup>, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo de tres a seis miembros; y Y se selecciona entre



en las que n es 0, 1, 2 o 3;

cada R<sup>6</sup> se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, arilo, aril-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, halo y haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>;

cada R<sup>7</sup> se selecciona independientemente entre hidrógeno, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> e hidroxil; y

R<sup>8</sup> se selecciona entre hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> y alquilcarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>.

En una primera realización del segundo aspecto, la presente divulgación proporciona un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R<sup>5</sup> es alquilo C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub> opcionalmente sustituido con uno, dos o tres grupos seleccionados independientemente entre alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, alquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-alquilamino C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>, amino, arilo, halo, haloalquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, haloalquilcarbonilamino C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, hidroxil, -NR<sup>x</sup>R<sup>y</sup> y cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>, en la que el cicloalquilo está opcionalmente sustituido adicionalmente con uno, dos o tres grupos seleccionados independientemente entre alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, alquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-alquilamino C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>, amino, arilo, aril-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, halo, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, haloalquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> e hidroxil. En una segunda realización del segundo aspecto, R<sup>5</sup> es alquilo C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub> opcionalmente sustituido con uno, dos o tres grupos seleccionados independientemente entre amino y halo.

En una tercera realización del segundo aspecto, la presente divulgación proporciona un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R<sup>1</sup> se selecciona entre hidrógeno, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, aril-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> y cicloalquil C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>;

R<sup>2</sup> se selecciona entre hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, alquilcarbonilamino C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> y amino;

R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, ciano, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, halo, e hidroxil; y

R<sup>5</sup> es alquilo C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub> opcionalmente sustituido con uno, dos o tres grupos seleccionados independientemente entre amino y halo.

En un tercer aspecto, la presente divulgación proporciona una composición que comprende una cantidad farmacéuticamente aceptable de un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

En un cuarto aspecto, la presente divulgación proporciona un método para inhibir la actividad de la quinasa asociada a adaptador 1 (AAK1), que comprende poner en contacto la AAK1 con un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En un quinto aspecto la presente divulgación proporciona un método para tratar o controlar una enfermedad o un trastorno mediado por la actividad de AAK1, comprendiendo el método administrar a un paciente que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En una primera realización del quinto aspecto, la enfermedad o el trastorno se selecciona de: enfermedad de Alzheimer, trastorno bipolar, dolor, enfermedad de Parkinson y esquizofrenia. En una segunda realización del quinto aspecto, el dolor es dolor neuropático. En una tercera realización del quinto aspecto, el dolor neuropático es fibromialgia o neuropatía periférica.

Otros aspectos de la presente divulgación pueden incluir combinaciones adecuadas de realizaciones divulgadas en el presente documento.

En la descripción proporcionada en el presente documento pueden encontrarse aún otros aspectos y realizaciones.

5

### Breve descripción de las figuras

Los aspectos de la divulgación se ilustran en la Figura 1, que muestra los resultados obtenidos a partir de un modelo de dolor inducido con formalina utilizando ratones genosuprimidos homocigotos (-/-) para AAK1 y sus compañeros de camada de tipo silvestre (+/+). Los ratones genosuprimidos homocigotos (-/-) para AAK1 muestran una clara reducción de la respuesta tanto al dolor agudo como tónico, en comparación con sus compañeros de camada de tipo silvestre (+/+).

Esta divulgación se basa, en parte, en el descubrimiento de que los ratones genosuprimidos para AAK1 presentan una alta resistencia al dolor. El descubrimiento impulsó la investigación que, en última instancia, condujo al descubrimiento de los inhibidores de AKK1, de las composiciones que los contienen y a los métodos para su uso.

La descripción de la presente divulgación en el presente documento debería considerarse en congruencia con las leyes y principios del enlace químico. En algunos casos, puede ser necesario eliminar un átomo de hidrógeno para dar cabida a un sustituyente en cualquier lugar determinado.

Debe entenderse que los compuestos que abarca la presente divulgación son aquellos que son estables de forma adecuada para su uso como agente farmacéutico.

Se pretende que la definición de cualquier sustituyente o variable en una ubicación particular en una molécula sea independiente de sus definiciones en cualquier parte en esa molécula. Por ejemplo, cuando n es 2, cada uno de los dos grupos R<sup>6</sup> puede ser igual o diferente.

Como se usa en la presente memoria descriptiva, los siguientes términos tienen los significados indicados:

Como se usa en el presente documento, las formas en singular "un", "una" y "el/la" incluyen referencia al plural, a menos que el contexto indique claramente otra cosa.

En algunos casos, el número de átomos de carbono en cualquier grupo particular se representa antes de la mención del grupo. Por ejemplo, el término "alquilo C<sub>1-6</sub>" representa un grupo alquilo que contiene de uno a seis átomos de carbono. Cuando estas designaciones existen, reemplazan todas las demás definiciones contenidas en el presente documento.

El término "alquenilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo de cadena lineal o ramificada que contiene al menos un doble enlace carbono-carbono.

El término "alcoxi", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo alquilo unido al resto molecular precursor a través de un átomo de oxígeno.

El término "alcoxialquilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo alquilo sustituido con uno, dos o tres grupos alcoxi.

El término "alcoxialquilamino", como se usa en el presente documento, se refiere a -NHR, en la que R es un grupo alcoxialquilo.

El término "alcoxicarbonilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo alcoxi unido al resto molecular precursor a través de un grupo carbonilo.

El término "alcoxicarbonilamino", como se usa en el presente documento, se refiere a un -NHR, en la que R es un grupo alcoxicarbonilo.

El término "alquilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo obtenido a partir de un hidrocarburo saturado de cadena lineal o ramificada.

El término "alquilamino", como se usa en el presente documento, se refiere a -NHR, en la que R es un grupo alquilo.

El término "alquilcarbonilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo alquilo unido al resto molecular precursor a través de un grupo carbonilo.

El término "alquilcarbonilamino", como se usa en el presente documento, se refiere a -NHR, en la que R es un grupo alquilcarbonilo.

El término "alquilsulfonilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo alquilo unido al resto molecular precursor a través de un grupo sulfonilo.

El término "amino", como se usa en el presente documento, se refiere a -NH<sub>2</sub>.

5

El término "aminocarbonilo", como se usa en el presente documento, se refiere a -C(O)NH<sub>2</sub>.

El término "arilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo fenilo, o un sistema anular condensado bicíclico en el que uno o ambos de los anillos es un grupo fenilo. Los sistemas anulares condensados bicíclicos consisten en un grupo fenilo condensado a un anillo carbocíclico aromático o no aromático de cuatro a seis miembros. Los grupos arilo de la presente invención pueden unirse al resto molecular precursor a través de cualquier átomo de carbono sustituible en el grupo. Los ejemplos representativos de grupos arilo incluyen, pero sin limitación, indanilo, indenilo, naftilo, fenilo y tetrahidronaftilo.

10

El término "arilalquilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo alquilo sustituido con uno, dos o tres grupos arilo.

El término "arilamino", como se usa en el presente documento, se refiere a -NHR, en la que R es un grupo arilo.

20

El término "arilcarbonilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo arilo unido al resto molecular precursor a través de un grupo carbonilo.

El término "arilcarbonilamino", como se usa en el presente documento, se refiere a -NHR, en la que R es un grupo arilcarbonilo.

25

El término "carbonilo", como se usa en el presente documento, se refiere a -C(O)-.

El término "ciano", como se usa en el presente documento, se refiere a -CN.

30

El término "cicloalquilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un sistema anular hidrocarburo monocíclico saturado que contiene cero heteroátomos. Los ejemplos representativos de grupos cicloalquilo incluyen, pero sin limitación, ciclopropilo, ciclopentilo y ciclohexilo.

El término "(cicloalquil)alquilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo alquilo sustituido con uno, dos o tres grupos cicloalquilo.

35

El término "cicloalquilamino", como se usa en el presente documento, se refiere a -NHR, en la que R es un grupo cicloalquilo.

El término "cicloalquilcarbonilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo cicloalquilo unido al resto molecular precursor a través de un grupo carbonilo.

40

El término "cicloalquilcarbonilamino", como se usa en el presente documento, se refiere a -NHR, en la que R es un grupo cicloalquilcarbonilo.

45

El término "cicloalquiloxi", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo cicloalquilo unido al resto molecular precursor a través de un átomo de oxígeno.

El término "dialquilamino", como se usa en el presente documento, se refiere a -NR<sub>2</sub> en la que R es alquilo. Los dos grupos R pueden ser iguales o diferentes.

50

El término "dialquilaminocarbonilo", como se usa en el presente documento, se refiere a -C(O)NR<sub>2</sub>, en la que R es alquilo. Los dos grupos R pueden ser iguales o diferentes.

El término "halo", como se usa en el presente documento, se refiere a Br, Cl, F, e/o I.

55

El término "haloalcoxi", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo haloalquilo unido al resto molecular precursor a través de un átomo de oxígeno.

El término "haloalquilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo alquilo sustituido con uno, dos, tres o cuatro átomos de halógeno.

60

El término "haloalquilamino", como se usa en el presente documento, se refiere a -NHR, en la que R es un grupo haloalquilo.

65

El término "haloalquilcarbonilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo haloalquilo unido al

resto molecular precursor a través de un grupo carbonilo.

El término "haloalquilcarbonilamino", como se usa en el presente documento, se refiere a -NHR, en la que R es un grupo haloalquilcarbonilo.

5 El término "heteroarilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un anillo aromático de cinco o seis miembros que contiene uno o dos heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre.

10 El término "hidroxi", como se usa en el presente documento, se refiere a -OH.

El término "hidroxialquilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo alquilo sustituido con uno, dos o tres grupos hidroxi.

15 El término "fenilalquilamino", como se usa en el presente documento, se refiere a -NHR, en la que R es un grupo fenilalquilo.

El término "sulfonilo", como se usa en el presente documento, se refiere a -SO<sub>2</sub>.

20 Los centros asimétricos pueden existir en los compuestos de la presente divulgación. Ha de apreciarse que la divulgación incluye todas las formas isoméricas estereoquímicas, o mezclas de las mismas, que poseen la capacidad de inhibir AAK1. Los estereoisómeros individuales de los compuestos pueden prepararse sintéticamente a partir de materiales de partida disponibles en el mercado que contienen centros quirales, o mediante la preparación de mezclas de productos enantioméricos seguido de separación, tal como una conversión en una  
25 mezcla de diastereómeros seguido de separación o recristalización, técnicas cromatográficas, o separación directa de enantiómeros en columnas cromatográficas quirales. Los compuestos de partida de estereoquímica particular están disponibles en el mercado o pueden hacerse y resolverse mediante técnicas conocidas en la técnica.

30 Ciertos compuestos de la presente divulgación también pueden existir en diferentes formas conformacionales estables que pueden separarse. La asimetría de torsión debida a la rotación restringida en entorno a un enlace sencillo asimétrico, por ejemplo, debido a la impedancia estérica o la tensión anular, puede permitir la separación de diferentes conformeros. La presente divulgación incluye cada isómero conformacional de estos compuestos y mezclas de los mismos.

35 La expresión "compuestos de la presente divulgación" y expresiones equivalentes, pretenden incluir compuestos de fórmula (I) y enantiómeros, diastereómeros y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. De forma análoga, las referencias a intermedios pretenden incluir sus sales, cuando el contexto así lo permita.

La presente divulgación pretende incluir todos los isótopos de átomos que aparecen en los presentes compuestos.  
40 Los isótopos incluyen aquellos átomos que tienen el mismo número atómico pero diferentes números másicos. A modo de ejemplo general y sin limitación, los isótopos de hidrógeno incluyen deuterio y tritio. Los isótopos de carbono incluyen <sup>13</sup>C y <sup>14</sup>C. Los compuestos marcados con isótopos de la divulgación pueden prepararse generalmente mediante técnicas convencionales conocidas por los expertos en la técnica o mediante procesos análogos a los descritos en el presente documento, usando un reactivo marcado con isótopos apropiado en lugar del  
45 reactivo no marcado empleado de otro modo. Dichos compuestos pueden tener diversos usos potenciales, por ejemplo, como estándares y reactivos en la determinación de la actividad biológica. En el caso de isótopos estables, dichos compuestos pueden tener el potencial de modificar favorablemente las propiedades biológicas, farmacológicas o farmacocinéticas.

50 Los compuestos de la presente divulgación pueden existir en forma de sales farmacéuticamente aceptables. La expresión "sal farmacéuticamente aceptable", como se usa en el presente documento, representa sales o formas zwitteriónicas de los compuestos de la presente divulgación que son solubles o dispersables en agua o aceite, que son, dentro del alcance del criterio médico, adecuados para su uso en contacto con los tejidos de los pacientes sin demasiada toxicidad, irritación, respuesta alérgica, u otro problema o complicación acorde con una relación  
55 beneficio/riesgo razonable y son eficaces para su uso pretendido. Las sales pueden prepararse durante el aislamiento final y la purificación de los compuestos, o por separado haciendo reaccionar un átomo de nitrógeno adecuado con un ácido adecuado. Las sales de adición de ácidos representativas incluyen acetato, adipato, alginato, citrato, aspartato, benzoato, bencenosulfonato, bisulfato, butirato, canforato, canforsulfonato; digluconato, bromhidrato, diclorhidrato, diyodhidrato, glicerofosfato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, formiato, fumarato,  
60 clorhidrato, bromhidrato yodhidrato, 2-hidroxietanosulfonato, lactato, maleato, mesitilensulfonato, metanosulfonato, naftilenosulfonato, nicotinato, 2-naftalenosulfonato, oxalato, palmoato, pectinato, persulfato, 3-fenilpropionato, picrato, pivalato, propionato, succinato, tartrato, tricloroacetato, trifluoroacetato, fosfato, glutamato, bicarbonato, para-toluenosulfonato y undecanoato. Los ejemplos de ácidos que pueden emplearse para formar las sales de adición farmacéuticamente aceptables incluyen ácidos inorgánicos, tales como clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico y  
65 fosfórico y ácidos orgánicos, tales como oxálico, maleico, succínico y cítrico.

Las sales de adición básicas pueden prepararse durante el aislamiento final y la purificación de los compuestos haciendo reaccionar un grupo carboxi con una base adecuada tal como el hidróxido, carbonato, o bicarbonato de un catión metálico o con amoníaco o una amina orgánica primaria, secundaria o terciaria. Los cationes de sales farmacéuticamente aceptables incluyen litio, sodio, potasio, calcio, magnesio y aluminio, así como cationes de amina cuaternaria no tóxicos, tales como amonio, tetrametilamonio, tetraetilamonio, metilamina, dimetilamina, trimetilamina, trietilamina, dietilamina, etilamina, tributilamina, piridina, N,N-dimetilanilina, N-metilpiperidina, N-metilmorfolina, dicitlohexilamina, procaina, dibencilamina, N,N-dibencilfenetilamina y N,N'-dibenciletilendiamina. Otras aminas orgánicas representativas útiles para la formación de sales de adición de bases incluyen etilendiamina, etanolamina, dietanolamina, piperidina y piperazina.

Una realización de la presente divulgación incluye métodos de inhibición de la quinasa asociada a adaptador 1 (AAK1), tanto *in vitro* como *in vivo*, que comprende poner en contacto la AAK1 con un compuesto de fórmula I o con una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Cuando es posible que, para su uso en terapia, cantidades terapéuticamente eficaces de un compuesto de fórmula (I), así como sus sales farmacéuticamente aceptables, puedan administrarse como el producto químico bruto, es posible presentar al principio activo como una composición farmacéutica. Por consiguiente, la divulgación proporciona adicionalmente composiciones farmacéuticas que incluyen cantidades terapéuticamente eficaces de compuestos de fórmula (I) o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos y uno o más vehículos, diluyentes o excipientes farmacéuticamente aceptables. A menos que se indique otra cosa, una "cantidad terapéuticamente eficaz" de un compuesto es una cantidad suficiente para proporcionar un beneficio terapéutico en el tratamiento o control de una enfermedad o afección, o para retrasar o minimizar uno o más síntomas asociados con la enfermedad o afección. La expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" puede incluir una cantidad que mejore la terapia completa, reduzca o evite síntomas o causas de una enfermedad o afección, o potencie la eficacia terapéutica de otro agente terapéutico.

La expresión "cantidad terapéuticamente eficaz", como se utiliza en el presente documento, se refiere a una cantidad de uno o más compuestos, que es suficiente para proporcionar un beneficio terapéutico en el tratamiento o control de una enfermedad o afección, para retrasar o minimizar uno o más síntomas asociados con la enfermedad o afección. Una "cantidad terapéuticamente eficaz" de un compuesto significa una cantidad del agente terapéutico, solo o en combinación, con otras terapias, que proporciona un beneficio terapéutico en el tratamiento o control de la enfermedad o afección. La expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" puede incluir una cantidad que mejore la terapia completa, reduzca o evite los síntomas o causas de una enfermedad o afección, o potencie la eficacia terapéutica de otro agente terapéutico. Cuando se aplica a un principio activo individual administrado solo, la expresión se refiere a ese ingrediente solo. Cuando se aplica a una combinación, la expresión se refiere a las cantidades combinadas de los principios activos que dan como resultado el efecto terapéutico ya sean administradas en combinación, en serie o de forma simultánea. Los compuestos de fórmula (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables, son como se describe anteriormente. El vehículo (o vehículos), el diluyente (o diluyentes) o el excipiente (o excipientes) debe ser aceptable en el sentido de ser compatible con los otros principios de la formulación y no nocivo para su destinatario. Según otro aspecto de la presente divulgación, también se proporciona un proceso para la preparación de una formulación farmacéutica que incluye combinar un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, con uno o más vehículos, diluyentes o excipientes farmacéuticamente aceptables. La expresión "farmacéuticamente aceptable", como se utiliza en el presente documento, se refiere a los compuestos, materiales, composiciones y/o formas de dosificación que son, dentro del ámbito del buen criterio médico, adecuados para su uso en contacto con los tejidos de los pacientes sin excesiva toxicidad, irritación, respuesta alérgica u otro problema o complicación en consonancia con una relación beneficio/riesgo razonable y que son eficaces para el uso al cual están destinados.

Las formulaciones farmacéuticas pueden presentarse en formas de dosis unitarias que contienen una cantidad predeterminada de principio activo por dosis unitaria. En una monoterapia, para la prevención y el tratamiento de enfermedades, son típicos niveles de dosificación de entre aproximadamente 0,01 y aproximadamente 250 miligramos por kilogramo ("mg/kg") de peso corporal al día, preferentemente entre aproximadamente 0,05 y aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal al día de los compuestos de la presente divulgación. Normalmente, las composiciones farmacéuticas de la presente divulgación se administrarán desde aproximadamente 1 a aproximadamente 5 veces al día o, como alternativa, como una infusión continua. Dicha administración puede utilizarse como una terapia crónica o aguda. La cantidad de principio activo que puede combinarse con los materiales vehículos para producir una forma de dosificación única variarán dependiendo de la afección que vaya a tratarse, de la gravedad de la afección, del tiempo de administración, de la vía de administración, de la tasa de excreción del compuesto empleado, de la duración del tratamiento y de la edad, sexo, peso y estado del paciente. Las formulaciones de dosificación unitaria preferidas son las que contienen una dosis o subdosis diaria, como se indica anteriormente en el presente documento, o una fracción apropiada de las mismas, de un principio activo. El tratamiento puede iniciarse con pequeñas dosificaciones sustancialmente menores que la dosis óptima del compuesto. A partir de entonces, la dosificación se aumenta en pequeños aumentos hasta que se alcanza el efecto óptimo según las circunstancias. En general, el compuesto se administra de forma muy conveniente a un nivel de concentración que, en general, proporcionará resultados eficaces sin provocar ningún efecto secundario nocivo o dañino.



Cuando las composiciones de la presente divulgación comprenden una combinación de un compuesto de la presente divulgación y uno o más agentes terapéuticos o profilácticos adicionales, tanto el compuesto como el agente adicional están habitualmente presentes a niveles de dosificación de entre aproximadamente 10 a 150 % y muy preferentemente entre aproximadamente 10 y 80 % de la dosificación administrada normalmente en un régimen de monoterapia.

Los compuestos de la divulgación pueden administrarse en combinación con uno o más agentes terapéuticos o profilácticos adicionales. Por ejemplo, cuando se utilizan para el tratamiento del dolor, los agentes adicionales posibles incluyen agentes inmunosupresores, agentes antiinflamatorios y/u otros agentes utilizados en el tratamiento del dolor.

Los inmunosupresores adecuados para su uso en los métodos y composiciones de la presente divulgación incluyen los conocidos en la técnica. Los ejemplos incluyen aminopterina, azatioprina, ciclosporina A, D-penicilamina, sales de oro, hidroxicloroquina, leflunomida, metotrexato, minociclina, rapamicina, sulfasalacina, tacrolimus (FK506) y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. Un inmunosupresor particular es el metotrexato.

Los ejemplos adicionales de inmunosupresores incluyen los anticuerpos anti TNF, tales como adalimumab, certolizumab pegol, etanercept, e infliximab. Otros incluyen bloqueadores de interleucina-1, tal como anakinra. Otros incluyen anticuerpos anti linfocitos B (CD20), tal como rituximab. Otros incluyen bloqueadores de la activación de linfocitos T, tales como abatacept.

Otros inmunosupresores incluyen inhibidores de inosina monofosfato deshidrogenasa, tales como micofenolato de mofetilo (CellCept®) y ácido micofenólico (Myfortic®).

Los fármacos antiinflamatorios adecuados para su uso en los métodos y composiciones de la presente divulgación incluyen los conocidos en la técnica. Los ejemplos incluyen glucocorticoides y AINE (fármacos antiinflamatorios no esteroideos). Los ejemplos de glucocorticoides incluyen aldosterona, beclometasona, betametasona, cortisona, deoxicortocosterona, dexametasona, fludrocortisonas, hidrocortisona, metilprednisolona, prednisolona, prednisona, triamcinolona y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Los ejemplos de AINE incluyen salicilatos (por ejemplo, aspirina, amoxiprina, benorilato, salicilato de magnesio de colina, diflunisal, faislamina, metil salicilato, salicilato de magnesio, salicil salicilato y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos), ácido arilalcanoico (por ejemplo, diclofenaco, aceclofenaco, acemetacina, bromfenaco, etodolaco, indometacina, nabumetona, sulindaco, tolmetina y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos), ácidos arilpropiónicos (por ejemplo, ibuprofeno, carprofeno, fembufeno, fenoprofeno, flurbiprofeno, quetoprofeno, quetorolac, loxoprofeno, naproxeno, oxaprocina, ácido tiaprofénico, suprofeno y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos), ácidos arilnitrílicos (por ejemplo, ácido meclofenámico, ácido mefenámico y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos), derivados de pirazolidina (por ejemplo, azapropazona, metamizol, oxipembutazona, fenilbutazona, sulfimprazona y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos), oxicamos (por ejemplo, lornoxicam, meloxicam, piroxicam, tenoxicam y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos), inhibidores de la COX-2 (por ejemplo, celecoxib, etoricoxib, lumiracoxib, parecoxib, rofecoxib, valdecoxib y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos) y sulfonanilidas (por ejemplo, nimesulida y sales farmacéuticamente aceptables de las mismas).

Otros agentes utilizados en el tratamiento del dolor (incluyendo, pero sin limitación, el dolor neuropático e inflamatorio) incluyen, pero sin limitación, agentes tales como pregabalina, lidocaína, duloxetina, gabapentina, carbamacepina, capsaicina y otros inhibidores de la recaptación de serotonina/norepinefrina/dopamina y opiáceos (tales como oxicontina, morfina y codeína).

En el tratamiento del dolor provocado por una enfermedad o afección conocida, tal como la diabetes, infección (por ejemplo, infección por herpes zoster o VIH), o cáncer, los compuestos de la divulgación pueden administrarse en combinación con uno o más agentes terapéuticos o profilácticos adicionales dirigidos a la enfermedad o afección subyacente. Por ejemplo, cuando se utiliza para tratar la neuropatía diabética, los compuestos de la divulgación pueden administrarse en combinación con uno o más agentes antidiabéticos, agentes antihiper glucémicos, agentes hipolipidémicos/hipolipemiantes, agentes antiobesidad, agentes antihipertensivos y supresores del apetito. Los ejemplos de agentes antidiabéticos incluyen biguanidas (por ejemplo, metformina, fenformina), inhibidores de la glucosidasa (por ejemplo, acarbosa, miglitol), insulinas (incluyendo secretagogos de la insulina y sensibilizadores de la insulina), meglitinidas (por ejemplo, repaglinida), sulfonilureas (por ejemplo, glimepirida, gliburida, gliclacida, clorpropamida y glicipida), combinaciones de biguanidas/gliburida (por ejemplo, Glucovance), tiazolidinedionas (por ejemplo, troglitazona, rosiglitazona y pioglitazona), agonistas de PPAR-alfa, agonistas de PPAR-gamma, agonistas dobles de PPAR alfa/gamma, inhibidores de la glucógeno fosforilasa, inhibidores de la proteína de unión a ácidos grasos protein (aP2), péptido 1 similar a glucagón (GLP-1) u otros agonistas del receptor de GLP-1, inhibidores de la dipeptidil peptidasa IV (DPP4) e inhibidores del covehículo 2 de sodio y glucosa (SGLT2) (por ejemplo, dapagliflocina, canagliflocina y LX-4211).

- Las formulaciones farmacéuticas se pueden adaptar para la administración mediante cualquier vía apropiada, por ejemplo, mediante la vía oral (incluyendo bucal o sublingual), rectal, nasal, tópica (incluyendo bucal, sublingual o transdérmica), vaginal o parenteral (incluyendo subcutánea, intercutánea, intramuscular, intraarticular, intrasinoval, intrasternal, intratecal, intralesional, intravenosa o inyecciones o infusiones intradérmicas). Dichas formulaciones
- 5 pueden prepararse mediante cualquier método conocido en la técnica de la farmacia, por ejemplo, asociando el principio activo con el vehículo (o vehículos) o excipientes (o excipientes). Se prefiere la administración oral o la administración mediante inyección.
- Las composiciones farmacéuticas adaptadas para la administración oral pueden presentarse como unidades
- 10 individuales tales como cápsulas o comprimidos; polvos o gránulos; soluciones o suspensiones en líquidos acuosos o no acuosos; espumas o batidos comestibles; o en emulsiones de aceite en agua o emulsiones de agua en aceite.
- Por ejemplo, para la administración oral en forma de un comprimido o cápsula, el componente farmacológico activo puede combinarse con un vehículo oral, no tóxico farmacéuticamente aceptable, tal como etanol, glicerol, agua y
- 15 similares. Los polvos se preparan triturando el compuesto hasta un tamaño fino adecuado y mezclando con un vehículo farmacéutico triturado de forma similar, tal como un hidrato de carbono comestible, como, por ejemplo, almidón o manitol. También puede haber agentes saborizantes, conservantes, dispersantes y colorantes.
- Las cápsulas se pueden fabricar preparando una mezcla en polvo, como se describió anteriormente y rellenando
- 20 fundas de gelatina formadas. Antes de rellenar, a la mezcla en polvo se pueden añadir emolientes y lubricantes tales como sílice coloidal, talco, estearato de magnesio, estearato de calcio o polietilenglicol sólido. También se puede añadir un agente disgregante o solubilizante, tal como agar-agar, carbonato de calcio o carbonato de sodio para mejorar la disponibilidad del medicamento cuando se ingiere la cápsula.
- Además, cuando se desee o sea necesario, también se pueden incorporar a la mezcla agentes aglutinantes,
- 25 lubricantes, disgregantes y colorantes adecuados. Los aglutinantes adecuados incluyen almidón, gelatina, azúcares naturales tales como glucosa o beta-lactosa, edulcorantes de maíz, gomas naturales y sintéticas, tales como goma arábica, tragacanto o alginato de sodio, carboximetilcelulosa, polietilenglicol y similares. Los lubricantes utilizados en estas formas de dosificación incluyen oleato de sodio, cloruro de sodio y similares. Los disgregantes incluyen, pero
- 30 sin limitación, almidón, metilcelulosa, agar, bentonita, goma xantana y similares. Los comprimidos se formulan, por ejemplo, preparando una mezcla en polvo, granulando o precomprimiendo, añadiendo un lubricante o disgregante y comprimiendo en comprimidos. Una mezcla en polvo se prepara mezclando el compuesto, triturado de forma adecuada, con un diluyente o una base como se describe anteriormente y de forma opcional, con un aglutinante, tal como carboximetilcelulosa, un alginato, gelatina, o polivinilpirrolidona, con un retardante en solución tal como
- 35 parafina, un acelerador de la reabsorción, tal como una sal cuaternaria y/o un agente de absorción tal como bentonita, caolín o fosfato de dicalcio. La mezcla en polvo puede granularse humedeciendo con un aglutinante, tal como, un jarabe, pasta de almidón, mucílago de acacia, o soluciones de materiales celulósicos o poliméricos y pasándola a través de un tamiz. Como una alternativa a la granulación, la mezcla en polvo se puede procesar a través de la compresora y el resultado son lingotes formados de forma imperfecta rotos en gránulos. Los gránulos se
- 40 pueden lubricar para impedir que se peguen a la matriz que forma el comprimido, mediante la adición de ácido esteárico, una sal de estearato, talco o aceite mineral. La mezcla lubricada después se comprime en comprimidos. Los compuestos de la presente divulgación también pueden combinarse con un vehículo inerte fluido y comprimirse en comprimidos directamente sin pasar por las etapas de granulación o precompresión. Puede proporcionarse un recubrimiento protector transparente u opaco que consiste en una cubierta de sellado de goma laca, un
- 45 recubrimiento de azúcar o de un material polimérico y un recubrimiento de esmalte de cera. Para distinguir distintas dosificaciones unitarias a estos recubrimientos se pueden añadir colorantes.
- Se pueden preparar líquidos bucales tales como soluciones, jarabes y elixires, en forma de dosificación unitaria, de forma que una cantidad dada contenga una cantidad predeterminada del compuesto. Los jarabes se pueden
- 50 preparar disolviendo el compuesto en una solución acuosa saborizada adecuada, mientras que los elixires se preparan usando un vehículo no tóxico. También pueden añadirse solubilizantes y emulsionantes, tales como alcoholes isoestearílicos etoxilados y éteres de polioxietileno sorbitol, conservantes, aditivos de sabor, tales como aceite de menta o edulcorantes naturales, o sacarina u otros edulcorantes artificiales y similares.
- Cuando sea apropiado, las formulaciones de dosificación unitaria para la administración oral pueden estar
- 55 microencapsuladas. La formulación también puede prepararse para prolongar o sostener la liberación, como por ejemplo, recubriendo o incorporando material particulado en polímeros, ceras o similares.
- Los compuestos de fórmula (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables, también pueden administrarse en forma
- 60 de sistemas de suministro en liposomas, tal como vesículas unilamelares pequeñas, vesículas unilamelares grandes y vesículas multilamelares. Los liposomas se pueden formar a partir de diversos fosfolípidos, tales como colesterol, estearilamina o fosfatidilcolinas.
- Los compuestos de fórmula (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables, pueden suministrarse mediante el uso de
- 65 anticuerpos monoclonales como vehículos individuales a los que se acoplan las moléculas del compuesto. Los compuestos pueden también acoplarse con polímeros solubles como vehículos farmacológicos direccionables.

Dichos polímeros pueden incluir polivinilpirrolidona, copolímero de pirano, polihidroxipropil metacrilamidafeinol, polihidroxietil aspartamidafeinol, o polietilenóxidopolilisina sustituidos con restos de palitoílo. Además, los compuestos pueden acoplarse a una clase de polímeros biodegradables útiles para lograr la liberación controlada de un fármaco, por ejemplo, ácido poliláctico, caprolactona polepsilon, ácido polihidroxibutírico, poliortoésteres, poliacetales, polidihidroxipiranos, policianocrilatos y copolímeros de bloque reticulados o anfipáticos de hidrogeles.

Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para la administración transdérmica se pueden presentar como parches individuales destinados a permanecer en contacto íntimo con la epidermis del destinatario durante un periodo de tiempo prolongado. Por ejemplo, el principio activo puede liberarse del parche mediante iontoforesis como se describe en líneas generales en Pharmaceutical Research 1986, 3(6), 318.

Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para la administración tópica pueden formularse como pomadas, cremas, suspensiones, lociones, polvos, soluciones, pastas, geles, pulverizadores, aerosoles o aceites.

Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para la administración rectal pueden presentarse como supositorios o como enemas.

Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para la administración nasal, en las que el vehículo es un sólido, incluyen un polvo grueso que tenga un tamaño de partícula, por ejemplo, en el intervalo de 20 a 500 micras que se administra en la manera en que se toma el rapé, es decir, mediante inhalación rápida a través de las fosas nasales desde un envase del polvo sujetado cerca de la nariz. Las formulaciones adecuadas en las que el vehículo es un líquido, para la administración como una pulverización nasal o gotas nasales, incluyen soluciones acuosas u oleaginosas del principio activo.

Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para la administración por inhalación incluyen polvos finos o atomizaciones de partícula fina, que pueden generarse mediante diversos tipos de aerosoles, nebulizadores o insufladores, presurizados con dosis medidas.

Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para la administración vaginal se pueden presentar como pesarios, tampones, cremas, geles, pastas, espumas o formulaciones en pulverización.

Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para la administración parenteral incluyen soluciones de inyección estériles acuosas y no acuosas que pueden contener antioxidantes, tampones, bacteriostáticos y solutos que hacen que la formulación sea isotónica con la sangre del destinatario al que se destinan; y suspensiones estériles acuosas y no acuosas que pueden incluir agentes de suspensión y agentes espesantes. Las formulaciones pueden presentarse en envases de una sola dosis o de múltiples dosis, por ejemplo, ampollas o viales sellados y pueden conservarse en un estado congelado en seco (liofilizado) que solo necesita la adición del vehículo líquido estéril, por ejemplo agua para inyecciones, inmediatamente antes del uso. Las soluciones y suspensiones para inyección improvisada se pueden preparar a partir de polvos, gránulos y comprimidos estériles.

Debe entenderse que, además de los principios mencionados en particular anteriormente, las formulaciones pueden incluir otros agentes convencionales en la técnica en referencia con el tipo de formulación en cuestión, por ejemplo, los adecuados para la administración pueden incluir agentes saborizantes.

El término "paciente" incluye mamíferos humanos tanto como otros mamíferos.

A menos que se indique otra cosa, las expresiones "controlar", "que controla" y "control" incluyen prevenir la reaparición de la enfermedad o trastorno especificado en un paciente que ya ha padecido la enfermedad o trastorno y/o alargar el tiempo que un paciente que ha padecido la enfermedad o trastorno permanece en remisión. Las expresiones incluyen modulación del umbral, desarrollo y/o duración de la enfermedad o trastorno, o cambio del modo en que un paciente responde a la enfermedad o trastorno.

La expresión "que trata" se refiere a: (i) prevenir que se produzca una enfermedad, trastorno o afección en un paciente que puede estar predispuesto a la enfermedad, trastorno y/o afección, pero que aún no se ha diagnosticado que la tenga; (ii) inhibir la enfermedad, trastorno o afección, es decir, detener su evolución; y (iii) aliviar la enfermedad, el trastorno o afección, es decir, provocar la regresión de la enfermedad, trastorno y/o afección.

La presente divulgación pretende incluir compuestos que tengan la Fórmula (I) cuando se preparan mediante procesos de síntesis o mediante procesos metabólicos que incluyen los que se producen en el cuerpo humano o animal (*in vivo*) o procesos que se presentan *in vitro*.

Las abreviaturas usadas en la presente solicitud, incluyendo en los esquemas ilustrativos y ejemplos a continuación, se conocen bien por los expertos en la técnica. Algunas de las abreviaturas usadas son como se indica a continuación: TA o ta o t.a. para temperatura ambiente o tiempo de retención (el contexto lo indicará);  $t_R$  para tiempo de retención; h para horas; min para minutos; MeOH para metanol; EtOH para etanol; EtOAc o EtOAC para acetato de etilo; OAc para acetato; DCM para diclorometano; DMA para N,N-dimetilacetamida; DMF para N,N-dimetilformamida; NMP para N-metilpirrolidina; MeCN o ACN para acetonitrilo; AcCl para cloruro de acetilo; THF

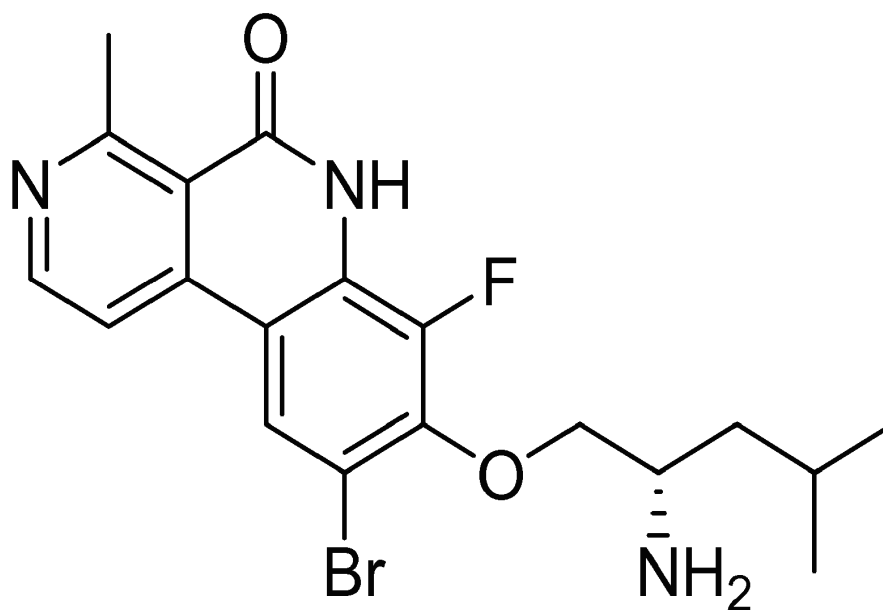
para tetrahidrofurano; DMSO para dimetilsulfóxido; MeOD para CD<sub>3</sub>OD; m-CPBA para ácido metacloroperoxisbenzoico; DCM para diclorometano; Me para metilo; Et para etilo; Ac para acetilo; Ph para fenilo; BOC o Boc para *tert*-butoxicarbonilo; EDC para 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida; DBU para 1,8-diazabicycloundec-7-eno; HOBT o HOBt para hidroxibenzotriazol; NCS para N-clorosuccinimida; TEA o Et<sub>3</sub>N para trietilamina; DIPEA, DIEA, o *i*-Pr<sub>2</sub>NEt para diisopropiletilamina; DEA para dietilamina; DAST para trifluoruro de dietilaminoazufre; NBS para *N*-bromosuccinimida; TOSMIC para isocianuro de tosilmétilo; DIBAL para hidruro de diisobutilaluminio; LDA para diisopropilamida de litio; TFA para ácido trifluoroacético; dppf o DPPF para 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno; dba para dibencilidiendiace-tona; n-BuLi para n-butil litio; LHMDS o LiHMDS para hexametildisilazida de litio; TMS para trimetilsililo; y PMB-Cl para cloruro de para-metoxibencilo.

## Ejemplos

La presente divulgación se describirá ahora en relación con ciertas realizaciones que no pretenden limitar su alcance. Por el contrario, la presente divulgación incluye todas las alternativas, modificaciones y equivalentes que pueden incluirse dentro del alcance de las reivindicaciones. Por lo tanto, los siguientes ejemplos, que incluyen las realizaciones específicas, ilustrarán una práctica de la presente divulgación, entendiéndose que los ejemplos son para fines de ilustración de ciertas realizaciones y se presentan para proporcionar lo que se cree que es la descripción más útil y comprendida fácilmente de sus procedimientos y aspectos conceptuales.

Los compuestos de la presente divulgación pueden prepararse usando las reacciones y técnicas descritas en esta sección, así como otros métodos de síntesis conocidos por los expertos en la técnica. Las reacciones se realizan en disolventes apropiados para los reactivos y materiales empleados y adecuados para la transformación que se realiza. Además, en la descripción de los métodos de síntesis descritos a continuación, se entenderá que todas las condiciones de reacción propuestas, incluyendo la elección de disolventes, temperatura de la reacción, duración del experimento y procedimientos de tratamiento, se eligen para que sean las condiciones estándar para esa reacción, que deberían reconocerse fácilmente por un experto en la técnica. Se entiende por un experto en la técnica de la síntesis orgánica que la funcionalidad presente en diversas porciones de la molécula debe ser compatible con los reactivos y reacciones propuestas. Dichas restricciones a los sustituyentes que son compatibles con las condiciones de reacción serán evidentes fácilmente para un experto en la técnica y deben usarse entonces métodos alternativos.

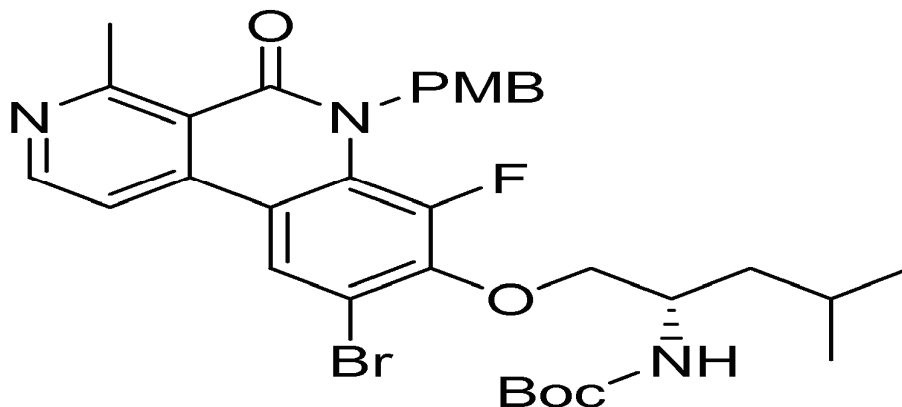
Esquema 1:



El compuesto de fórmula 9 se prepara por el método descrito en el Esquema 1. El ácido 4-cloronicotínico puede someterse a esterificación usando condiciones convencionales, tales como tratamiento con cloruro de oxalilo y metanol. El éster 2, obtenido de esta manera puede someterse a una reacción de acoplamiento cruzado de Suzuki con un compañero de acoplamiento apropiado tal como ácido fluoroborónico 3, en condiciones de Suzuki convencionales empleando una base tal como carbonato de cesio y un catalizador tal como Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> como se describe por Zhang, Lei et. al. (Journal of Medicinal Chemistry, 2011, 54, 1724 - 1739). El éster biarílico 4, puede entonces someterse a síntesis de éster catalizada con paladio, incluyendo condiciones de reacción conocidas por los expertos en la técnica siguiendo procedimientos tales como los descritos por Gowrisankar, et. al. (J. Am. Chem. Soc. 2010, 132, 11592-11598). Las reacciones pueden realizarse usando alcoholes amino apropiadamente protegidos, racémicos u ópticos para proporcionar éteres racémicos u ópticamente puros. El éster biarílico representado por la fórmula 5, puede someterse a hidrólisis para producir el ácido carboxílico correspondiente 6 en condiciones de saponificación convencionales usando una base tal como hidróxido de litio en un disolvente tal como

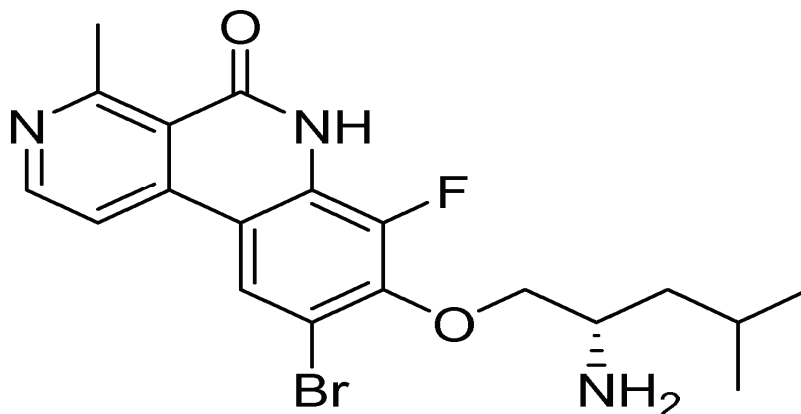
agua como se describe en *Protective Groups in Organic Synthesis* (Greene, Wuts; 3ª ed., 1999, John Wiley & Sons, Inc.). El ácido **6** puede convertirse en la amida **7** usando condiciones de acoplamiento convencionales, tales como EDC, HOBT y cloruro de amonio. La amida **7**, tras el tratamiento con una fuente de hidruro tal como hidruro sódico en un disolvente tal como THF en una atmósfera inerte puede proporcionar la lactama restringida, **8**. El análogo de éter de lactama restringida representado por **8** puede someterse a desprotección del grupo amino de cadena lateral usando condiciones apropiadas como se describe en *Protective Groups in Organic Synthesis* (Greene, Wuts; 3ª ed., 1999, John Wiley & Sons, Inc.) para producir los compuestos representados por la fórmula **9**.

Esquema 2:



- 10 Los compuestos representados por la fórmula **13** y **14** se preparan por los métodos descritos en el Esquema 2. El éster biarílico **4**, preparado como se ha descrito en el Esquema 1, puede someterse a hidrólisis en condiciones de saponificación convencionales usando una base tal como hidróxido de litio o sodio en un disolvente tal como agua como se describe en *Protective Groups in Organic Synthesis* (Greene, Wuts; 3ª ed., 1999, John Wiley & Sons, Inc.) para producir los ácidos carboxílicos correspondientes, que tras el tratamiento con condiciones de acoplamiento amida convencionales tales como EDC, HOBT y cloruro de amonio o amina sustituida pueden convertirse en las amidas **10**. La ciclación de las amidas **10** puede afectarse por un tratamiento con una fuente de hidruro tal como hidruro sódico en un disolvente tal como THF en una atmósfera inerte para producir los núcleos cloro de lactama restringidos **11**. Los núcleos de cloro **11** pueden someterse a síntesis de éster catalizada con paladio usando condiciones de reacción conocidas por los expertos en la técnica siguiendo procedimientos tales como los descritos por Gowrisankar, et. al. (*J. Am. Chem. Soc.* 2010, 132, 11592-11598) para proporcionar los compuestos representados por la fórmula **12**. Las reacciones pueden realizarse usando (S) o (R)-aminoalcoholes apropiadamente protegidos, racémicos u ópticamente puros para proporcionar éteres racémicos u ópticamente puros **12**. Los análogos de éter pueden someterse a desprotección del grupo amino de cadena lateral usando las condiciones apropiadas como se describe en *Protective Groups in Organic Synthesis* (Greene, Wuts; 3ª ed., 1999, John Wiley & Sons, Inc.) para producir los compuestos de fórmula **13**. En los casos en los que R<sup>2</sup> sirve como un grupo protector, este grupo puede eliminarse usando las condiciones apropiadas como se describe en *Protective Groups in Organic Synthesis* (Greene, Wuts; 3ª ed., 1999, John Wiley & Sons, Inc.).

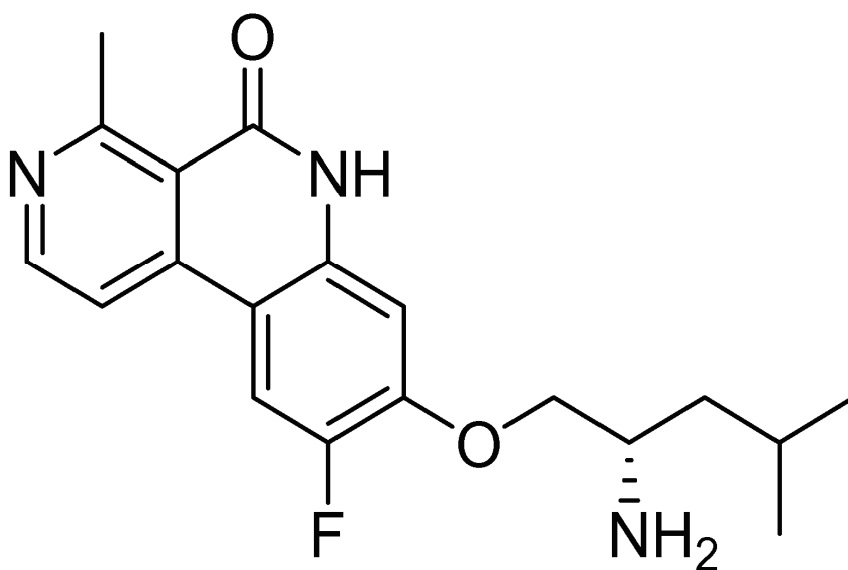
Esquema 3:



- 30 Los compuestos representados por la fórmula **17** y **19** se preparan por los métodos descritos en el Esquema 3. El éter de lactama restringida, **15**, sintetizado como se muestra en el Esquema 2, puede someterse a halogenación empleando N-halosuccinimida en disolventes apróticos polares, tales como acetonitrilo en la oscuridad para producir éteres mono-halo (X = halo, R<sup>3</sup> = H) o dihalo-sustituidos (R<sup>3</sup> = X = halo) **16**. La cadena lateral de los éteres **16** puede someterse a desprotección usando las condiciones apropiadas como se describe en *Protective Groups in Organic*

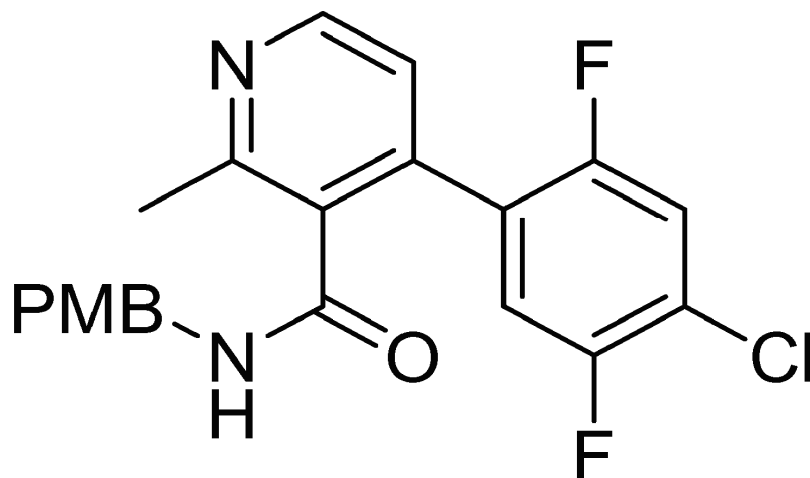
Synthesis (Greene, Wuts; 3ª ed., 1999, John Wiley & Sons, Inc.) para producir los compuestos de fórmula **17**. Como alternativa, el compuesto **16** puede someterse a un acoplamiento de paladio tal como una reacción de acoplamiento cruzado de Suzuki con un compañero de acoplamiento apropiado tal como trimetilboroxina o ácido ciclopropil borónico en condiciones de Suzuki convencionales empleando una base tal como carbonato de cesio y un catalizador tal como Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> como se describe por Zhang, Lei et. al. (Journal of Medicinal Chemistry, 2011, 54, 1724 - 1739), o a una reacción de cianación catalizada con cobre como se describe por Miroslav et.al. (Collection of Czechoslovak Chemical Communications, 1983, 48, 1765-1773) para instalar R<sup>4</sup> de los compuestos representados por la fórmula **18**. La lactama **16** puede someterse a una reacción de hidroxilación catalizada por cobre usando condiciones tales como las descritas por Punniyamurthy et. al. (Synthesis, 2010, 4268 - 4272) para proporcionar **18**, en el que R<sup>4</sup> = OH. Los análogos de éter **18** pueden someterse a desprotección del grupo amino de cadena lateral usando las condiciones apropiadas como se describe en Protective Groups in Organic Synthesis (Greene, Wuts; 3ª ed., 1999, John Wiley & Sons, Inc.) para producir los compuestos de fórmula **19**.

Esquema 4:



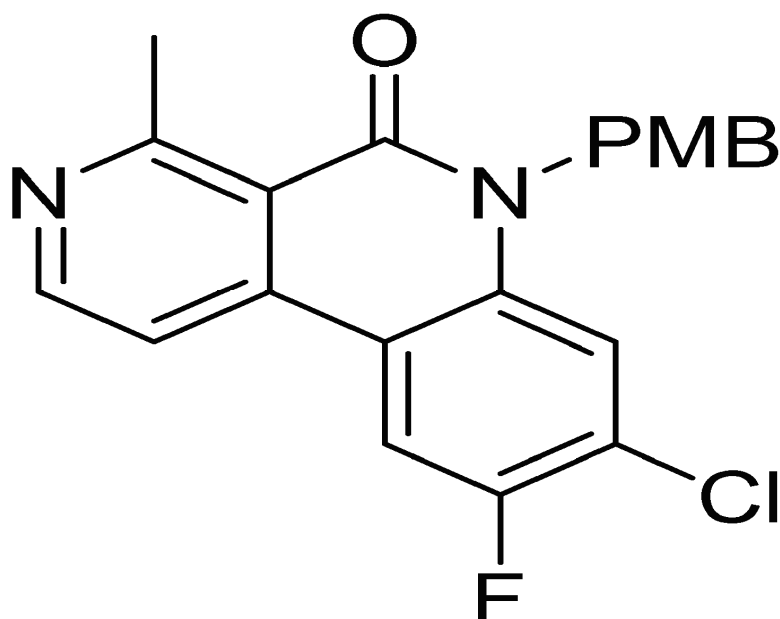
Los compuestos representados por la fórmula **29** pueden prepararse como se muestra en el Esquema 4. La protección de Boc de **20** usando una base, tal como LiHMDS y Boc anhídrido, condujo a **21**. La *orto*-metalación dirigida seguida de tratamiento con dimetilformamida, puede producir el derivado de piridina aldehído **22** usando métodos tales como los descritos por Charles et. al. (J. Med. Chem., 2010, 53, 3330 - 3348). Después, el aldehído puede someterse a una reacción de acoplamiento cruzado de Suzuki con un compañero de acoplamiento apropiado tal como ácido fluoroborónico **3**, en condiciones de Suzuki convencionales empleando una base tal como carbonato de cesio y un catalizador tal como Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> como se describe por Zhang, Lei et. al. (Journal of Medicinal Chemistry, 2011, 54, 1724 - 1739) para dar el aldehído biarilo **23**. El tratamiento de aldehído biarilo **23** con metil amina puede proporcionar fluoruro de iminio cíclico **24**, que tras la oxidación con reactivos tales como KinO<sub>4</sub>, proporciona la lactama **25**. El tratamiento de lactama **25** con ácido trifluoroacético puede proporcionar **26**, que puede protegerse con un grupo, tal como p-metoxi bencilo usando las condiciones apropiadas como se describe en Protective Groups in Organic Synthesis (Greene, Wuts; 3ª ed., 1999, John Wiley & Sons, Inc.), puede proporcionar la lactama **27**. El núcleo de lactama **27** puede someterse a una síntesis de éster catalizada con paladio usando condiciones de reacción conocidas por los expertos en la técnica siguiendo procedimientos tales como los descritos por Gowrisankar, et. al. (J. Am. Chem. Soc. 2010, 132, 11592-11598) para proporcionar el compuesto representado por la fórmula **28**. El análogo de éter puede someterse a una desprotección global del grupo amino de cadena lateral usando las condiciones apropiadas como se describe en Protective Groups in Organic Synthesis (Greene, Wuts; 3ª ed., 1999, John Wiley & Sons, Inc.) para producir el compuesto **29**.

Esquema 5:



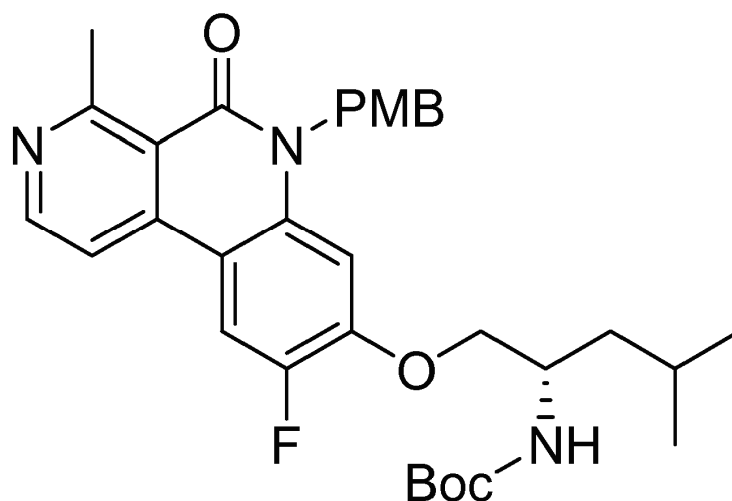
Los compuestos representados por la fórmula **39** pueden prepararse como se muestra en el Esquema 5. La bromación de **30** con NBS seguido de acilación con cloruro de acetilo y piridina puede producir el bromuro **31**. El  
 5 acoplamiento cruzado de Suzuki del bromuro **31** con un complejo de anhídrido del ácido vinil borónico y piridina en condiciones de Suzuki convencionales empleando una base tal como carbonato sódico y un catalizador tal como Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> como se describe por Zhang, Lei et. al. (Journal of Medicinal Chemistry, 2011, 54, 1724 - 1739) puede producir la vinil piridina **32**. La vinil piridina **32** puede oxidarse usando tetraóxido de osmio y metaperiodato sódico para producir el aldehído correspondiente **33**, que después puede someterse a reacción de acoplamiento cruzado de  
 10 Suzuki con un compañero de acoplamiento apropiado tal como ácido fluoroborónico **3**, en condiciones de Suzuki convencionales empleando una base tal como carbonato de cesio y un catalizador tal como Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> como se describe por Zhang, Lei et. al. (Journal of Medicinal Chemistry, 2011, 54, 1724 - 1739) para dar aldehído biarilo **34**. El tratamiento de aldehído biarilo **34** con metil amina puede conducir al fluoruro de iminio cíclico **35** que puede reducirse para dar la piperidina restringida correspondiente **36** usando un agente tal como borohidruro sódico. La piperidina restringida **36** tras la oxidación con KinO<sub>4</sub> puede dar la lactama **37**. El núcleo de lactama **37** puede someterse a una síntesis de éster catalizada con paladio usando condiciones de reacción conocidas por los expertos en la técnica siguiendo procedimientos tales como los descritos por Gowrisankar, et. al. (J. Am. Chem. Soc. 2010, 132, 11592-11598) para proporcionar el compuesto representado por la fórmula **38**. El análogo de éter puede someterse a desprotección del grupo amino de cadena lateral usando las condiciones apropiadas como se describe  
 15 en Protective Groups in Organic Synthesis (Greene, Wuts; 3<sup>a</sup> ed., 1999, John Wiley & Sons, Inc.) para producir los compuestos **39**.

Esquema 6:



Los compuestos representados por la fórmula **42** - **46** se preparan por los métodos descritos en el Esquema 6. El éter de lactama restringida, **40**, sintetizado como se muestra en el Esquema 2, puede someterse a halogenación empleando *N*-halosuccinimida en disolventes apróticos polares, tales como acetonitrilo en la oscuridad para producir éteres mono-halo ( $X = \text{halo}$ ,  $R^3 = H$ ) o dihalo-sustituidos ( $R^3 = X = \text{halo}$ ) **41**. El compuesto **41** puede someterse a acoplamiento de paladio tal como un a reacción de acoplamiento cruzado de Suzuki con un compañero de acoplamiento apropiado tal como trimetilboroxina, ácido vinilborónico o ácido ciclopropilborónico en condiciones de Suzuki convencionales empleando una base tal como carbonato de cesio y un catalizador tal como  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  como se describe por Zhang, Lei et. al. (Journal of Medicinal Chemistry, 2011, 54, 1724 - 1739), o a una reacción de cianación catalizada con cobre como se describe por Miroslav et.al. (Collection of Czechoslovak Chemical Communications, 1983, 48, 1765-1773) para instalar  $R^4$  de los compuestos representados por la fórmula **42**. La lactama **41** puede someterse, como alternativa, a una reacción de hidroxilación catalizada por cobre usando condiciones tales como las descritas por Punniyamurthy et. al. (Synthesis, 2010, 4268 - 4272) para proporcionar **42** en la que  $R^4 = \text{OH}$ . En los casos de los intermedios **42** donde  $R^4 = \text{vinilo}$ , la escisión oxidativa del grupo de vinilo con reactivos tales como tetraóxido de osmio y peryodato sódico puede proporcionar los aldehídos **44**. El aldehído puede convertirse en el análogo de difluorometilo **45** por tratamiento con Deoxo-Fluor®. Si  $R^1$  contiene un grupo amina u otro grupo funcional que esté protegido, el grupo protector en los análogos **42** y **45** se retira por tratamiento del sustrato con los reactivos apropiados como se describe en Protective Groups in Organic Synthesis (Greene, Wuts; 3ª ed., 1999, John Wiley & Sons, Inc.) para producir los compuestos de fórmula **43** y **46**, respectivamente.

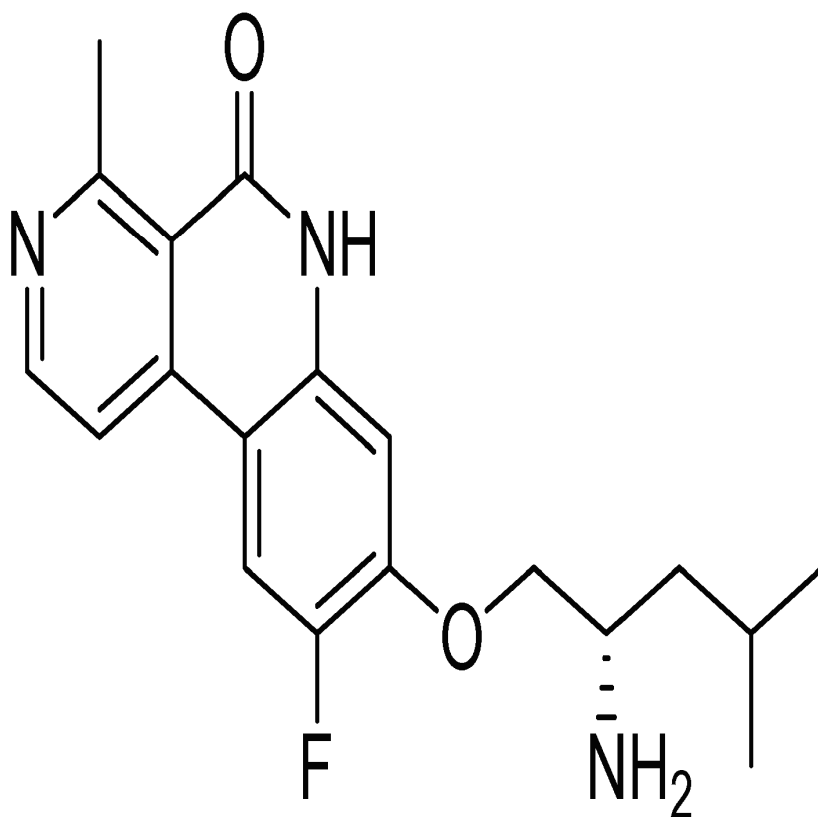
Esquema 7:



Los compuestos representados por la fórmula **47** y **48** se preparan por los métodos descritos en el Esquema 7. El aldehído, **44**, sintetizado como se muestra en el Esquema 6, puede someterse a TOSMIC y una base tal como carbonato potásico para proporcionar los oxazoles **47**. Como alternativa, los aldehídos **44** pueden someterse a una reducción con reactivos tales como borohidruro sódico o borohidruro de litio en un disolvente tal como EtOH o MeOH para producir los compuestos representados por la fórmula **48**. Si  $R^1$  contiene un grupo amina u otro grupo funcional que esté protegido, el grupo protector se retira tratando el sustrato con los reactivos apropiados como se describe en Protective Groups in Organic Synthesis (Greene, Wuts; 3ª ed., 1999, John Wiley & Sons, Inc.) para proporcionar los compuestos desprotegidos de la fórmula **47** y **48**.

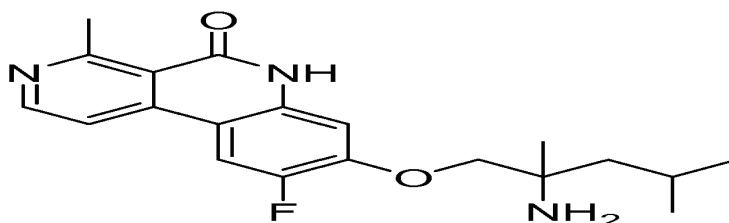


Esquema 8:



Los compuestos representados por la fórmula **52** - **53** se preparan por los métodos descritos en el Esquema 8. El éter de lactama restringida, **49**, sintetizado como se muestra en los esquemas anteriores, puede someterse a halogenación empleando N-halosuccinimida en disolventes apróticos polares, tales como acetonitrilo en la oscuridad para producir halo éteres **50**. El compuesto **50** puede someterse a un acoplamiento de paladio tal como una reacción de acoplamiento cruzado de Suzuki con un compañero de acoplamiento apropiado tal como un ácido vinilborónico en condiciones de Suzuki convencionales empleando una base tal como carbonato de cesio y un catalizador tal como Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> como se describe por Zhang, Lei et. al. (journal of Medicinal Chemistry, 2011, 54, 1724 - 1739), o a un acoplamiento de Stille con un compañero de acoplamiento apropiado tal como un tributil(1-etoxivinil)estannano o en condiciones de Stille convencionales, empleando un catalizador tal como tris(dibencilidinoacetona)dipaladio y un ligando, tal como DPPF a temperaturas elevadas para proporcionar los compuestos representados por la fórmula **51**. El grupo de vinilo de **51** puede someterse a una hidrogenación en presencia de paladio sobre carbono para proporcionar los compuestos representados por la fórmula **52**. Como alternativa, si R es un grupo alcoxi, **51** puede someterse a hidrólisis con un ácido acuoso, tal como HCl para proporcionar los compuestos de cetona representados por la fórmula **53**. Si R<sup>1</sup> contiene un grupo amina u otro grupo funcional que esté protegido, el grupo protector se retira tratando el sustrato con los reactivos apropiados como se describe en Protective Groups in Organic Synthesis (Greene, Wuts; 3<sup>a</sup> ed., 1999, John Wiley & Sons, Inc.) para proporcionar los compuestos desprotegidos de la fórmula **52** y **53**.

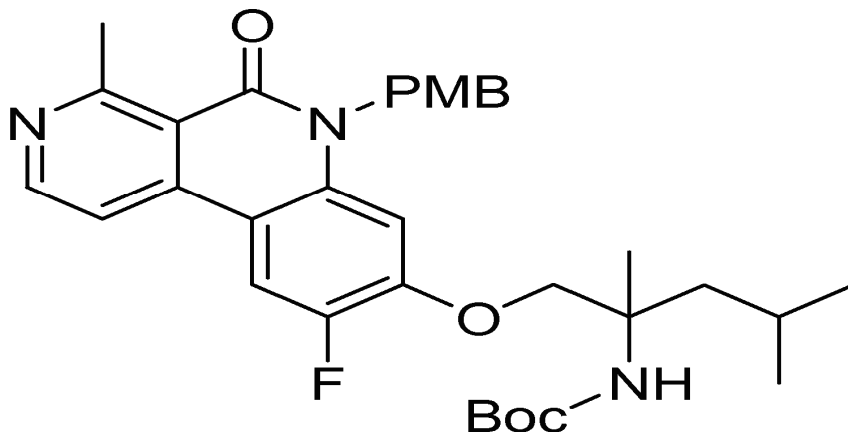
Esquema 9:



Los compuestos representados por la fórmula **54** se preparan por los métodos descritos en el Esquema 9. El éter de lactama restringida, **53**, sintetizado como se muestra en el Esquema 8, puede tratarse con un reactivo de Grignard en un disolvente tal como éter dietílico o THF para proporcionar los compuestos representados por la fórmula **54**. Si R<sup>1</sup> contiene un grupo amina u otro grupo funcional que esté protegido, el grupo protector se retira tratando el

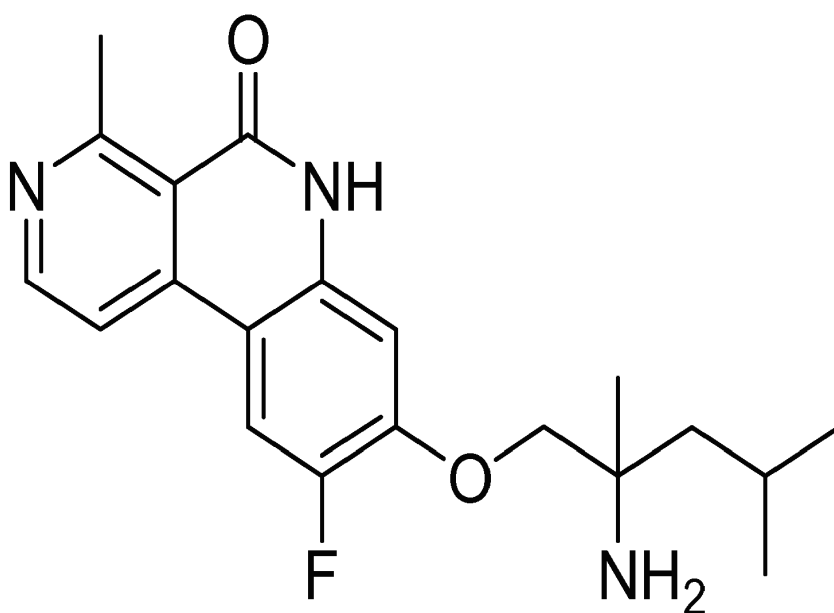
sustrato con los reactivos apropiados como se describe en *Protective Groups in Organic Synthesis* (Greene, Wuts; 3ª ed., 1999, John Wiley & Sons, Inc.) para proporcionar los compuestos desprotegidos de la fórmula **54**.

Esquema 10:



Los compuestos representados por la fórmula **56 - 58** se preparan por los métodos descritos en el Esquema 10. El éter de lactama restringida, **50**, sintetizado como se muestra en el Esquema 8, puede someterse a cianación empleando un acoplamiento de Negishi convencional, usando  $\text{Zn(CN)}_2$  y un catalizador tal como  $\text{Pd(PPh}_3)_4$  en un disolvente, tal como DMF, o usando CuCN a temperaturas que varían de 50 a 120 °C para producir los compuestos representados por la fórmula **55**. El compuesto de nitrilo **55** puede hidrolizarse con HCl acuoso a temperaturas elevadas seguido de la formación de éster con cloruro de tionilo u oxalilo seguido de inactivación con un alcohol para proporcionar los compuestos representados por la fórmula **57**. Como alternativa, el compuesto de nitrilo **55** puede hidrolizarse para dar la amida empleando una base tal como carbonato de cesio en un disolvente tal como DMF a temperaturas que varían de 100-120 °C para proporcionar los compuestos representados por la fórmula **58**. Si  $\text{R}^1$  contiene un grupo amina u otro grupo funcional que esté protegido, el grupo protector se retira tratando el sustrato con los reactivos apropiados como se describe en *Protective Groups in Organic Synthesis* (Greene, Wuts; 3ª ed., 1999, John Wiley & Sons, Inc.) para proporcionar compuestos de fórmula **56 - 58**.

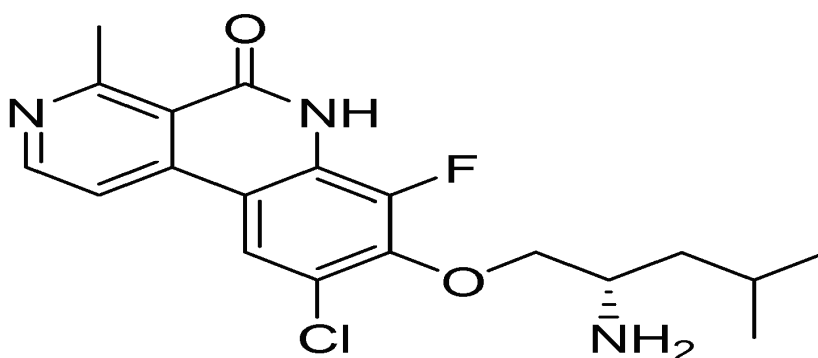
Esquema 11:



Los compuestos representados por la fórmula **60 - 62** se preparan por los métodos descritos en el Esquema 11. El éter de lactama restringida, **50**, sintetizado como se muestra en el Esquema 8, puede someterse a trifluorometilación catalizada con cobre empleando yoduro de cobre (I) y trimetil(trifluorometil)silano en un disolvente tal como NMP a altas temperaturas para proporcionar los compuestos representados por la fórmula **59**. Como alternativa, el compuesto halo **50** puede someterse a acoplamiento catalizado con cobre empleando yoduro de cobre (I), 1H-pirazol, N1, N2-dimetiletano-1,2-diamina y una base tal como fosfato potásico en un disolvente tal como DMF y 1,4-

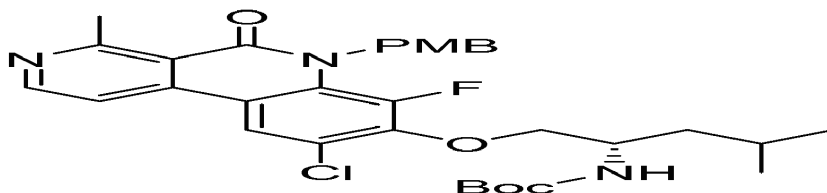
dioxano a altas temperaturas para proporcionar los compuestos representados por la fórmula **60**. Como alternativa, el compuesto halo **50** puede someterse a metoxilación catalizada con cobre empleando yoduro de cobre (I), L-prolina, metóxido sódico y una base tal como carbonato potásico en un disolvente tal como DMSO a temperaturas elevadas para proporcionar los compuestos representados por la fórmula **61**. Como alternativa, el compuesto halo **50** puede someterse a sulfoxilación catalizada con cobre empleando yoduro de cobre (I), L-prolina, sal sódica del ácido metanosulfínico y una base tal como hidróxido sódico en un disolvente tal como DMSO a temperaturas elevadas para proporcionar los compuestos representados por la fórmula **62**. Si R<sup>1</sup> contiene un grupo amina u otro grupo funcional que esté protegido, el grupo protector se retira tratando el sustrato con los reactivos apropiados como se describe en Protective Groups in Organic Synthesis (Greene, Wuts; 3<sup>a</sup> ed., 1999, John Wiley & Sons, Inc.) para proporcionar compuestos de fórmula **60 - 62**.

Esquema 12:



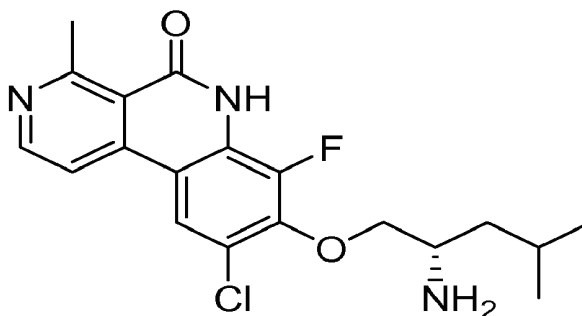
Los intermedios representados por la fórmula **65** se preparan por los métodos descritos en el Esquema 12. La biaril amida **11**, preparada como se describe en el Esquema 2, puede someterse a oxidación con *m*-CPBA en un disolvente tal como DCM para proporcionar los compuestos representados por la fórmula **63**. Los intermedios **63** pueden tratarse con POCl<sub>3</sub> seguido de metóxido sódico en metanol para proporcionar los intermedios representados por la fórmula **65**.

Esquema 13:



Los intermedios representados por la fórmula **67** se preparan por los métodos descritos en el Esquema 13. Las biaril amidas **11**, preparadas como se describe en el Esquema 2, pueden someterse a oxidación con dióxido de selenio en un disolvente tal como AcOH para proporcionar los compuestos representados por la fórmula **66**. Los intermedios **66** pueden tratarse con trifluoruro de bis-(2-metoxietil)aminoazufre en un disolvente tal como DCM para proporcionar los intermedios representados por la fórmula **67**.

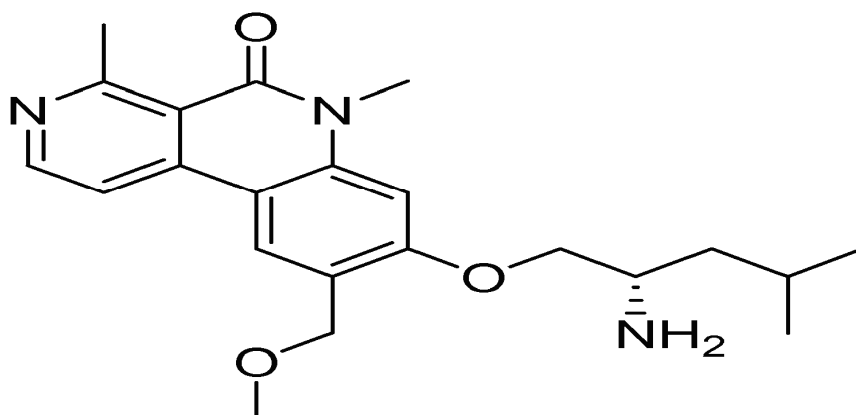
Esquema 14:



Los intermedios representados por la fórmula **68** se preparan por los métodos descritos en el Esquema 14. Las biaril amidas **8**, preparadas como se describe en el Esquema 1, pueden someterse a alquilación con un haluro de alquilo en presencia de una base tal como NaH o carbonato potásico en un disolvente tal como DMF, o en el caso de R<sup>1</sup> = CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, la amida puede someterse a carbonato de etilo en presencia de 18-corona-6 y una base tal como

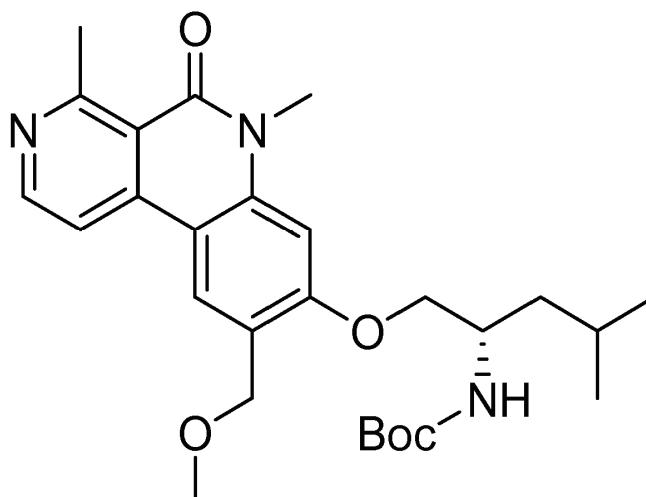
carbonato potásico para proporcionar los intermedios representados por la fórmula **68**.

Esquema 15:



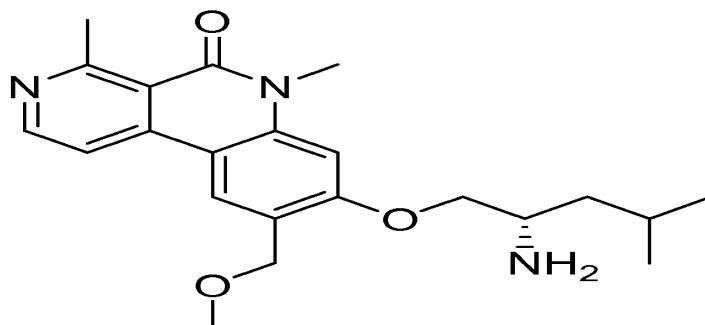
- 5 Los intermedios representados por la fórmula **71** y **72** se preparan por los métodos descritos en el Esquema 15. La biaril amida **11**, preparada como se describe en el Esquema 2, puede someterse a halogenación empleando *N*-halosuccinimida en disolventes apróticos polares, tales como acetonitrilo en la oscuridad para producir los haluros **69**. Los compuestos **69** pueden tratarse con yoduro de cobre (I) e hidróxido potásico en presencia de 1,10-fenantrolina para proporcionar los intermedios representados por la fórmula **70**. Los intermedios **70** pueden tratarse con 2-cloro-2,2-difluoroacetato sódico y una base tal como carbonato potásico para proporcionar los intermedios representados por la fórmula **71**. Como alternativa, el compuesto **70** puede tratarse con una base tal como hidruro sódico y un agente de alquilación tal como yoduro de metilo en un disolvente tal como DMF para proporcionar los intermedios representados por la fórmula **72**.

Esquema 16:



- 15 Los compuestos representados por la fórmula **74** y **75** se preparan por los métodos descritos en el Esquema 16. El intermedio **73**, preparado como se describe en el Esquema 2, puede someterse a alquilación con yoduro de metilo y una base tal como hidruro sódico en un disolvente tal como DMF, seguido de desprotección con TFA o HCl para proporcionar los compuestos de la fórmula **74**. Como alternativa, el intermedio **73** puede desprotegerse con TFA o HCl seguido de tratamiento con formaldehído en ácido fórmico para proporcionar los compuestos de la fórmula **75**.

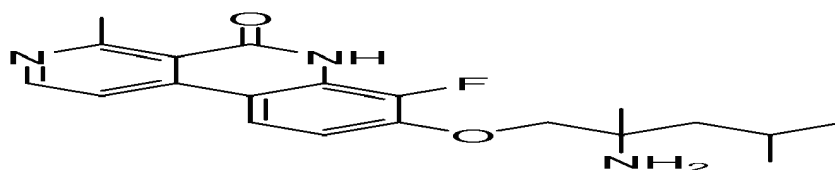
Esquema 17:



El intermedio **80** se prepara por los métodos descritos en el Esquema 17. El intermedio **80** puede esterificarse por tratamiento con TMS-diazometano en un disolvente tal como THF a baja temperatura, o convirtiendo el ácido en el cloruro de ácido con cloruro de tionilo o cloruro de oxalilo e inactivación con un alcohol tal como MeOH o EtOH para proporcionar el éster **77**.

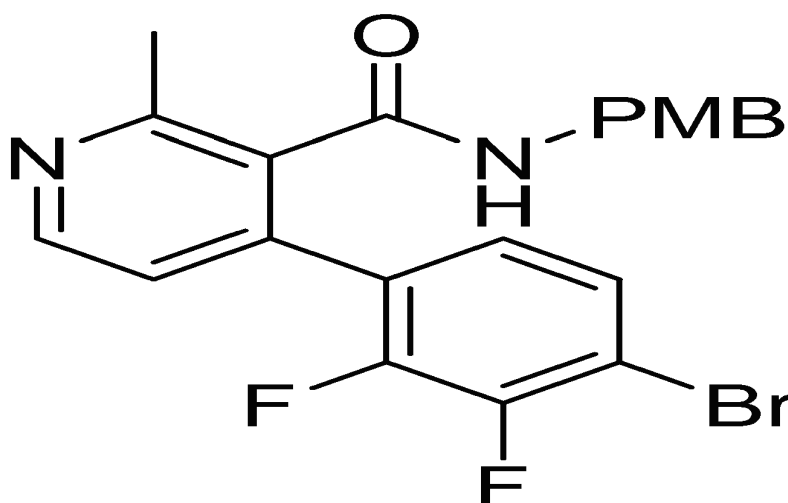
El intermedio **77** puede someterse a tetraóxido de osmio y peryodato sódico en presencia de 2,6-lutidina en un disolvente tal como 1,4-dioxano y agua para proporcionar el intermedio **78**. El intermedio **78** puede tratarse con DAST para proporcionar el intermedio **79**. El intermedio **79** puede someterse a reducción con un reactivo tal como hidruro de litio y aluminio o borohidruro de litio en un disolvente tal como THF para proporcionar el intermedio **80**.

Esquema 18:



El intermedio **83** se prepara por los métodos descritos en el Esquema 18. El intermedio **81** puede esterificarse por tratamiento con HCl en EtOH para proporcionar el éster **82**. El intermedio **82** puede someterse a reducción con un reactivo tal como hidruro de litio y aluminio o borohidruro sódico en un disolvente tal como THF para proporcionar el intermedio **83**.

Esquema 19:



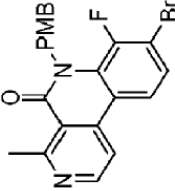
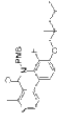
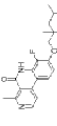
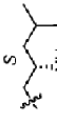
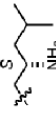
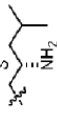
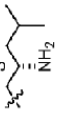
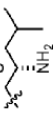
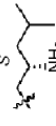
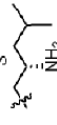
El intermedio **90** se prepara por los métodos descritos en el Esquema 19. El intermedio **84** puede esterificarse por tratamiento con TMSCl en MeOH para proporcionar el éster **85**. El intermedio **85** puede tratarse con Boc<sub>2</sub>O y DMAP en un disolvente tal como acetonitrilo para proporcionar el intermedio **86**. El intermedio **86** puede someterse a reducción con un reactivo tal como DIBAL en un disolvente tal como THF o éter dietílico para proporcionar el intermedio **87**. El intermedio **87** puede mono-desprotegerse por tratamiento con LiBr en acetonitrilo para proporcionar el intermedio **88**. El intermedio **88** puede someterse a 2-cloro-2,2-difluoroacetato sódico en DMF para

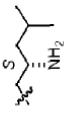
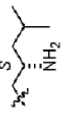
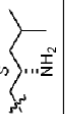
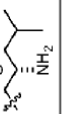
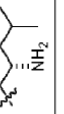
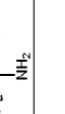
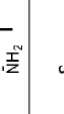
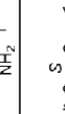
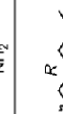
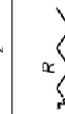
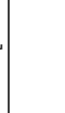
proporcionar el intermedio **89**. El intermedio **89** puede reducirse con  $\text{LiBH}_4$  en THF para proporcionar el **90**.

Se enumeran diversos análogos sintetizados usando los Esquemas 1-19 en la Tabla 1. La potencia funcional de AAK1 para seleccionar los compuestos se enumera como los rangos de  $\text{CI}_{50}$  donde a = <1 nM; b = 1-10 nM; c = 10,01-100 nM; d = 100,01-2000 nM.

5

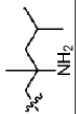
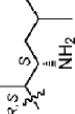
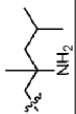
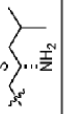
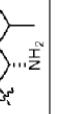
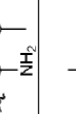
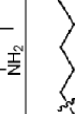
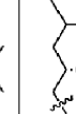

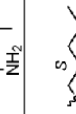

Tabla 1

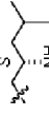
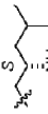
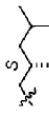
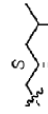
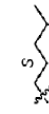
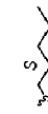
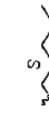
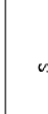

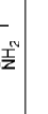
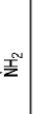
									
Ej.	Estereoquím.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	(M+H) <sup>+</sup>	Cl <sub>50</sub> de AAK1 (nM)	Cl <sub>50</sub> de célula (nM)
1	S	H	H	H	H		312,2	5,7	14
2	S	Me	H	H	H		326,2	b	7,0
3	S	Me	H	H	Br		404,0	2,7	1,6
4	S	Me	H	H	Me		340,2	b	2,4
5	S	Me	H	H	CN		351,2	b	2,5
6	S	Me	H	H	cycPr		366,2	b	2,1
7	S	Me	H	H	OH		342,2	11	--
8	S	i-Pr	H	H	H		354,2	c	--
9	S	alilo	H	H	H		352,2	9,7	24

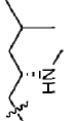
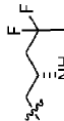
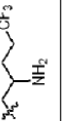
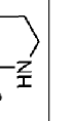
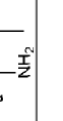
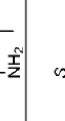
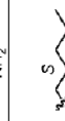
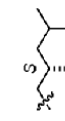
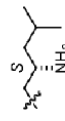
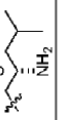

<b>10</b>	S	Me	H	Cl	Cl		394,2	c	29
<b>11</b>	S	Bn	H	H	H		402,2	73	--
<b>12</b>	S	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OMe	H	H	H		370,2	85	--
<b>13</b>	S	CH <sub>2</sub> -cyc-Pr	H	H	H		366,2	c	--
<b>14</b>	S	Me	H	H	F		344,2	7,0	b
<b>15</b>	RS	Me	H	H	H		366,1	c	c
<b>16</b>	S	Me	4-Me	H	H		340,2	c	c
<b>17</b>	S	Me	4-NH <sub>2</sub>	H	H		341,2	3,0	b
<b>18</b>	S	Me	2-NHAc	H	H		383,2	d	--
<b>19</b>	R	Me	4-Me	H	H		340,2	c	c
<b>20</b>	R	Me	4-Me	H	Cl		374,2	b	b

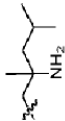
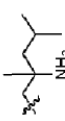
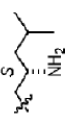
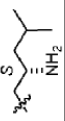
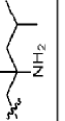
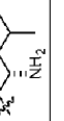
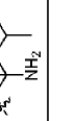
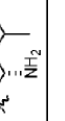
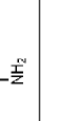
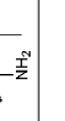
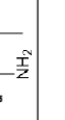


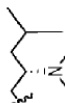
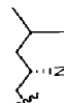
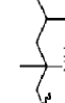
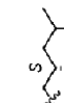
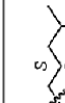
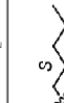
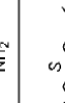
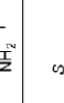
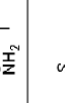
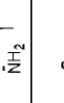
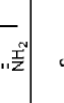
21	S	Me	4-Me	H	H	H	338,2	23	--
22	S	Me	4-Me	H	H	H	352,3	12	--
23	S	Me	4-Me	Cl	H	Cl	372,2	0,12	b
24	S	Me	4-Me	Cl	H	Cl	386,2	b	b
25	S	Me	4-Me	Me	H	Me	366,3	0,55	b
26	S	Me	4-Me	Me	H	Me	352,2	2,9	b
27	S	Me	4-Me	CHF <sub>2</sub>	H	H	390,2	a	0,3
28	RS	Me	H	H	H	H	340,0	1,1	--
29	RS	Me	4-Me	H	F	H	372,0	d	--
30	Dia-1	Me	4-Me	CH(O H)Me	H	H	384,2	1,7	--
31	Dia-2	Me	4-Me	CH(O H)Me	H	H	384,2	c	--

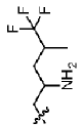
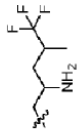
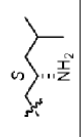
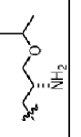
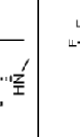
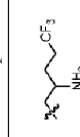
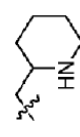
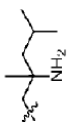
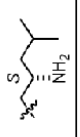
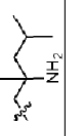

<b>32</b>	<i>RS</i>	Me	4-Me	H	H	H		354,2	3,9	c
<b>33</b>	Diamix	Me	4-Me	H	H	H		354,0	c	11
<b>34</b>	<i>RS</i>	Me	4-Me	H	H	OCH <sub>3</sub>		384,2	5,9	--
<b>35</b>	S	Me	4-Me	H	H	C(OH)Me <sub>2</sub>		398,0	114	--
<b>36</b>	S	Me	4-Me	H	H	Et		368,4	0,35	--
<b>37</b>	<i>Ent-1</i>	Me	4-Me	H	H	H		354,2	3,9	c
<b>38</b>	<i>Ent-2</i>	Me	4-Me	H	H	H		354,2	13	--
<b>39</b>	S	Me	H	H	H	H		354,0	c	--
<b>40</b>	S	Me	4-Me	H	H	H		368,0	123	--
<b>41</b>	<i>RS</i>	Me	4-Me	H	H	Cl		388,0	0,64	3,3
<b>42</b>	S	Me	4-OCH <sub>3</sub>	H	H	H		356,0	d	--

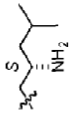
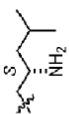
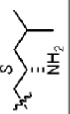
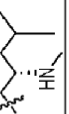
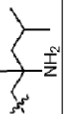
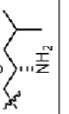
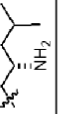
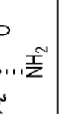
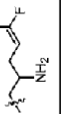
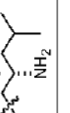
43	S	Me	H	H	Cl		360,2	b	5,0
44	S	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	H	H	H		356,2	41	--
45	S	CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	H	H	H		394,2	29	--
46	S	Me	H	H	Et		354,2	b	3,1
47	S	Me	H	H	<i>i</i> Pr		368,2	4,5	c
48	S	Me	H	H	5-oxazol		393,2	b	1,8
49	S	H	4-Me	H	Br		402,0	b	0,6
50	S	Me	4-NHPMB	H	H		461,0	33	--
51	S	Me	H	H	4-F-Ph		420,0	d	--
52	S	Me	4-NH <sub>2</sub>	H	F		359,2	b	2,4
53	S	Me	H	H	H		342,2	119	--

54	S	Me	H	H	H	H	H		340,2	c	--
55	S	Me	H	H	H	H	H		348,2	c	--
56	RS	Me	H	H	H	CN	CN		391,2	b	b
57	RS	Me	H	H	H	H	H		324,2	229	--
58	Ent-1	Me	H	H	H	H	H		340,0	11	c
59	Ent-2	Me	H	H	H	H	H		340,0	b	c
60	S	Me	4-CHF2	H	H	H	H		376,2	d	--
61	S	Me	4-Me	Cl	H	H	H		373,8	126	--
62	S	Me	4-Me	H	Cl	Cl	Cl		373,8	b	b
63	S	Me	4-Me	H	H	Me	Me		353,9	b	b
64	S	Me	4-Me	H	H	CN	CN		365,2	a	0,6

<b>65</b>	S	Me	4-Me	H	CN		379,0	a	b
<b>66</b>	S	Me	2-Me	H	Br		418,0	d	--
<b>67</b>	S	Me	2-Me	H	H		340,2	893	--
<b>68</b>	S	Me	2-Me	H	Cl		373,8	c	--
<b>69</b>	S	Me	H	H	H		314,2	c	--
<b>70</b>	S	Me	4-Me	H	F		358,2	b	b
<b>71</b>	S	Me	4-Me	H	CH <sub>2</sub> OH		370,2	b	--
<b>72</b>	S	Me	4-Me	H	5-oxazol		407,2	a	a
<b>73</b>	RS	Me	4-Me	H	CN		405,4	b	b
<b>74</b>	S	Me	4-Me	H	N-pirazol		406,2	b	--
<b>75</b>	S	Me	4-Me	H	CF <sub>3</sub>		408,2	b	b

<b>76</b>	S	Me	4-Me	H	SO <sub>2</sub> Me		466,1	d	--
<b>77</b>	S	H	4-Me	H	H		326,2	b	--
<b>78</b>	R	Me	4-Me	H	CN		365,2	0,8	b
<b>79</b>	S	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OMe	4-Me	H	Cl		384,2	b	--
<b>80</b>	S	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OMe	4-Me	H	H		418,2	134	--
<b>81</b>	S	Me	4-Me	F	H		358,2	d	--
<b>82</b>	S	H	4-Me	F	H		342,2	150	--
<b>83</b>	S	Me	4-Me	H	5-tiazol		423,2	b	b
<b>84</b>	S	Me	4-Me	H	CO <sub>2</sub> Me		398,2	b	--
<b>85</b>	S	Me	1-F	H	H		344,2	c	--
<b>86</b>	S	Me	4-Me	H	2-piridilo		417,6	c	c

<b>87</b>	<i>Dia-1</i>	Me	4-Me	H	H	H		394,6	b	--
<b>88</b>	<i>Dia-2</i>	Me	4-Me	H	H	H		394,6	b	c
<b>89</b>	S	Me	4-Me	OMe	H	H		370,2	b	--
<b>90</b>	S	Me	4-Me	OCHF <sub>2</sub>	H	H		406,2	c	--
<b>91</b>	<i>Ent-1</i>	Me	4-Me	H	H	H		366,1	c	--
<b>92</b>	<i>Ent-2</i>	Me	4-Me	H	H	H		366,1	b	--
<b>93</b>	RS	Me	H	H	H	H		352,0	c	--
<b>94</b>	S	Me	4-Me	CONH2	H	H		383,2	c	--
<b>95</b>	S	Me	4-Me	H	H	H		354,0	c	--
<b>96</b>	S	Me	4-Me	CONMe <sub>2</sub>	H	H		411,2	d	--
<b>97</b>	RS	Me	1-F	H	H	H		358,2	b	c

<b>98</b>	S	Me	1-OCH <sub>3</sub>	H	H		356,0	d	--
<b>99</b>	S	H	4-Me	OCH <sub>3</sub>	H		356,2	d	--
<b>100</b>	S	H	4-Me	F	Br		423,0	b	--
<b>101</b>	S	H	4-Me	H	F		344,0	b	5,2
<b>102</b>	RS	H	4-Me	H	F		358,0	b	--
<b>103</b>	S	H	4-Me	F	Cl		378,0	b	c
<b>104</b>	S	Me	4-Me	H	CH <sub>2</sub> OMe		384,2	c	--
<b>105</b>	RS	H	4-Me	F	H		358,0	c	--
<b>106</b>	S	Me	4-Me	H	CN		385,3	a	a
<b>107</b>	S	Me	4-Me	F	Cl		392,2	b	--



**Descripción de las realizaciones específicas**

En los siguientes ejemplos, los espectros de RMN de protón se registraron en un espectrómetro RMN Bruker 400 o 500 MHz. Los desplazamientos químicos se indican en valores  $\delta$  con respecto a tetrametilsilano. El análisis por LC/MS se realizó en un Shimadzu LC acoplado a un Waters Micromass ZQ. Los tiempos de retención de HPLC se obtuvieron usando al menos uno de los siguientes métodos:

**Métodos LC-MS:**

- 10 Método LC/MS A: Columna: PUROSPHER@star RP-18 (4 x 55 mm), 3  $\mu$ m; Tampón: NH<sub>4</sub>OAc 20 mM EN AGUA; Fase móvil A: Tampón + ACN (90+10); Fase móvil B: Tampón + MeCN(10+90); Flujo: 2,5 ml/min)  
Método LC/MS B: Columna: ZORBAX SB C18 (46 x 50 mm), 5  $\mu$ m; Fase móvil A en modo positivo: MeOH al 10 % - H<sub>2</sub>O al 90 % - TFA al 0,1 %; Fase móvil B: MeOH al 90 % - H<sub>2</sub>O al 10 % - TFA al 0,1 %; Flujo: 5 ml/min)  
Método LC/MS C: Columna - Ascentis Express C8 (5 x 2,1 mm), 2,7  $\mu$ m; Fase móvil A: MeCN al 2 % - H<sub>2</sub>O al 98 % - NH<sub>4</sub>COOH 10 mM; Fase móvil B: ACN al 98 % - H<sub>2</sub>O al 2 % - NH<sub>4</sub>COOH 10 mM; Flujo: 1 ml/min)  
15 Método LC/MS D: Columna -ACQUITY UPLC BEH C18 (2,1 x 50 mm), 1,7  $\mu$ m; Fase móvil A: TFA al 0,1 % en agua; Fase móvil B: TFA al 1 % en ACN; Flujo: 1/min)  
Método LC/MS E: Columna -ACQUITY UPLC BEH C18 (2,1 x 50 mm), 1,7  $\mu$ m; Fase móvil A: NH<sub>4</sub>OAc 5 mM:AC (95:5); Fase móvil B: NH<sub>4</sub>OAc 5 mM:ACN (5:95); Flujo: 1/min)  
20 Método LC/MS F: Columna: X-Bridge BEH C18 (50 x 2,1 mm), 2,5  $\mu$ m; Fase móvil A: ACN + H<sub>2</sub>O (2+98) + TFA al 0,1 %; Fase móvil B: ACN + H<sub>2</sub>O (98+2) + TFA al 0,05 %; Flujo: 1,2 ml/min.  
Método LC-MS G: Columna: Kinetex C18 (50 x 2,1 mm), 2,6  $\mu$ m; Fase móvil A: ACN al 2 %-H<sub>2</sub>O al 98 %-10 mM; Fase móvil B: ACN al 98 %-H<sub>2</sub>O al 2 % - NH<sub>4</sub>COOH 10 mM; Flujo: 1/min).  
Método LC-MS H: Columna: BEH C18 (50 x 3,0 mm), 1,7  $\mu$ m; Fase móvil A: ACN al 5 %-H<sub>2</sub>O al 95 %-10 mM; Fase móvil B: ACN al 95 %-H<sub>2</sub>O al 5 %-NH<sub>4</sub>COOH 10 mM; Flujo: 1,2/min).  
25 Método LC-MS I: Columna: Ace Excel 2 C18 (50 x 3,0 mm), 2,0  $\mu$ m; Fase móvil A: ACN al 2 %-H<sub>2</sub>O al 98 %, - 10 mM; Fase móvil B: ACN al 98 % - H<sub>2</sub>O al 2 % - NH<sub>4</sub>COOH 10 mM; Flujo: 1,2/min).

**Método HPLC quiral:**

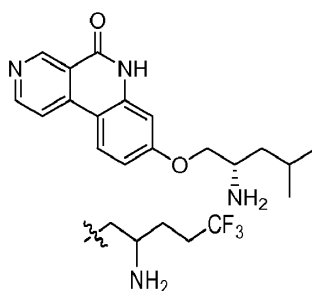
- 30 Método A: CHIRALCEL OJH (250 x 4,6) mm 5 micrómetros, Fase móvil: DEA al 0,2 % en n-hexano:etanol (80:20)  
Método B: CHIRALPAK AD-H (250 x 4,6) mm 5 micrómetros, Fase móvil A: DEA al 0,2 % en n-hexano (70) B: etanol (30)  
35 Método C: CHIRALPAK- ASH (250 x 4,6) mm 5 micrómetros, Fase móvil A: DEA al 0,2 % en n-hexano:etanol (90:10)

**Métodos HPLC analítica:**

- 40 Método A: Columna Waters analytical C18 sunfire (4,6 x 150 mm, 3,5  $\mu$ m); fase móvil:  
Tampón: TFA al 0,05 % en H<sub>2</sub>O pH = 2,5 ajustado con amoniaco A = tampón y acetonitrilo (95:5), B = acetonitrilo y tampón (95:5); 0 - 15 min, 0 % de B  $\rightarrow$  50 % de B; 15 - 18 min, 50 % de B  $\rightarrow$  100 % de B; 18 - 23 min, 100 % de B; caudal = 1 ml/min;  $\lambda$  = 254 nm y 220 nm; tiempo de realización = 28 min.  
45 Método B: Columna Waters analytical fenilo xbridge (4,6 x 150 mm, 3,5  $\mu$ m), fase móvil: Tampón: TFA al 0,05 % en H<sub>2</sub>O pH = 2,5 ajustado con amoniaco A = tampón y acetonitrilo (95:5), B = acetonitrilo y buffer (95:5); 0 - 15 min, 0 % de B  $\rightarrow$  50 % de B; 15 - 18 min, 50 % de B  $\rightarrow$  100 % de B; 18 - 23 min, 100 % de B; caudal = 1 ml/min;  $\lambda$  = 254 nm y 220 nm; tiempo de realización = 28 min.  
50 Método C: Columna Waters analytical C18 sunfire (3,0 x 150 mm, 3,5  $\mu$ m); fase móvil: A = Bicarbonato am. 10 mM (pH = 9,5)/H<sub>2</sub>O al 95 %/metanol al 5 %, B = Bicarbonato am. 10 mM (pH = 9,5)/H<sub>2</sub>O al 5 %/metanol al 95 %; 0 - 15 min, 0 % de B  $\rightarrow$  100 % de B; 15 - 18 min, 100 % de B; caudal = 1 ml/min;  $\lambda$  = 254 nm; tiempo de realización = 18 min.  
55 Método D: Columna Waters analytical fenilo xbridge (3,0 x 150 mm, 3,5  $\mu$ m), fase móvil: A = Bicarbonato am. 10 mM (pH = 9,5)/H<sub>2</sub>O al 95 %/metanol al 5 %, B = Bicarbonato am. 10 mM (pH = 9,5)/H<sub>2</sub>O al 5 %/metanol al 95 %; 0 - 15 min, 0 % de B  $\rightarrow$  100 % de B; 15 - 18 min, 100 % de B; caudal = 1 ml/min;  $\lambda$  = 254 nm; tiempo de realización = 18 min.  
60

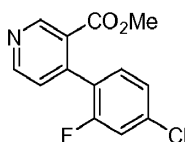
**Ejemplo 1**

**(S)-8-(2-amino-4-metilpentiloxi)benzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona**



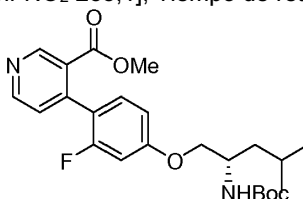
#### Parte A. 4-Cloronicotinato de metilo

Una solución de ácido 4-cloronicotínico (20 g, 127 mmol) en diclorometano (600 ml) y DMF (15 ml), enfriada a 0 °C, se trató gota a gota con cloruro de oxalilo (27,8 ml, 317 mmol). Después de la adición, la mezcla se agitó durante 2 h más a TA. Después, la mezcla se enfrió de nuevo a 0 °C y se añadió lentamente MeOH (30 ml). La reacción se calentó a TA y se agitó durante 0,5 h. La mezcla se diluyó con diclorometano (500 ml) y NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado (100 ml) y después se extrajo con DCM (3 x 1000 ml). La capa de DCM se lavó con salmuera (2 x 100 ml), se secó sobre sulfato sódico y se concentró a presión reducida. El producto en bruto obtenido en forma de un aceite de color amarillo (20 g, rendimiento del 92 %) se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional. LC/MS (ESI) *m/e* 172,0 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>7</sub>H<sub>7</sub>ClNO<sub>2</sub>: 172,6]; Tiempo de retención de LC/MS (método B): *t<sub>R</sub>* = 1,21 min. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 9,27 (s, 1H), 8,86 (s a, 1H), 7,98 (s a, 1H), 4,05 (s, 3H).



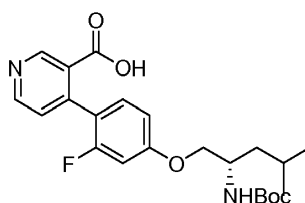
#### Parte B. 4-(4-cloro-2-fluorofenil)nicotinato de metilo

Se tomaron 4-cloronicotinato de metilo (20 g, 117 mmol), ácido (4-cloro-2-fluorofenil)borónico (22,4 g, 128 mmol), Pd(Ph<sub>3</sub>P)<sub>4</sub> (9,4 g, 8,16 mmol) y Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (114 g, 350 mmol) en una mezcla de disolvente de 1,4-dioxano (400 ml) y agua (30 ml) y se purgó con nitrógeno durante 5 min y se calentó a 85 °C. Después de una noche en agitación a esta temperatura, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se filtró a través de un lecho de tierra de diatomeas (Celite®). El lecho se lavó adicionalmente con acetato de etilo. El filtrado combinado se lavó con agua (1 x 100 ml), se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentró a presión reducida para proporcionar el producto en bruto que se purificó a través de combi flash (gradiente de metanol y cloroformo) para proporcionar 4-(4-cloro-2-fluorofenil)nicotinato de metilo (13 g, 48,9 mmol, 42 %, con una pureza del 77 % por LC/MS) en forma de un sólido de color pardo. LC/MS (ESI) *m/e* 266,0 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>13</sub>H<sub>10</sub>ClFNO<sub>2</sub> 266,1]; Tiempo de retención de LC/MS (método B): *t<sub>R</sub>* = 1,69 min.



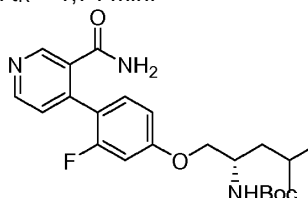
#### Parte C. 4-(4-((2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-4-metilpentil)oxi)-2-fluorofenil)nicotinato de (S)-metilo

Se trató 4-(4-cloro-2-fluorofenil)nicotinato de metilo (50 mg, 0,188 mmol) en tolueno (1 ml) con carbonato de cesio (92 mg, 0,282 mmol) y *N*-Boc-L-Leucinol (121 mg, 0,565 mmol). La mezcla se purgó con gas nitrógeno durante 5 min y se trató con di-*tert*-butil(2',4',6'-triisopropil-[1,1'-bifenil]-2-il)fosfina (48,0 mg, 0,113 mmol). Después de purgar la mezcla con nitrógeno durante 5 min más, se añadió acetato de paladio (II) (42,3 mg, 0,188 mmol) y el nitrógeno se burbujeó durante 10 min más. La mezcla se cerró herméticamente y se calentó a 80 °C durante 12 h. La mezcla se filtró a través de un lecho de tierra de diatomeas (Celite®) y se lavó con acetato de etilo (2 x 3 ml). Los lavados se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por combi flash (acetato de etilo y éter de petróleo) para proporcionar 4-(4-((2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-4-metilpentil)oxi)-2-fluorofenil)nicotinato de (S)-metilo (50 mg, 0,112 mmol, rendimiento del 60 %). LC/MS (ESI) *m/e* 447,2 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>24</sub>H<sub>32</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>5</sub> 447,2]; Tiempo de retención de LC/MS (método C): *t<sub>R</sub>* = 2,17 min.



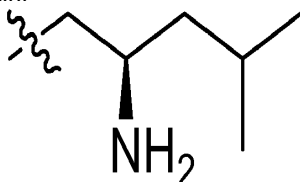
**Parte D. Ácido (S)-4-(4-((2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-4-metilpentil)oxi)-2-fluorofenil)nicotínico**

- 5 Se recogió 4-(4-((2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-4-metilpentil)oxi)-2 fluorofenil)nicotinato de (S)-metilo (50,0 mg, 0,112 mmol) en una mezcla de tetrahidrofurano (1 ml), metanol (1 ml) y agua (1 ml). A la solución se le añadió hidróxido de litio (8,05 mg, 0,336 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se diluyó con agua y el pH se ajustó a 4 usando HCl acuoso 1,5 N. El producto en bruto de la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 5 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (1 x 5 ml), se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentraron a presión reducida para proporcionar ácido (S)-4-(4-((2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-4-metilpentil)oxi)-2-fluorofenil)nicotínico (30 mg, 0,060 mmol, rendimiento del 53 %) en forma de un sólido de color blanquecino. LC/MS (ESI) *m/e* 433,2 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>23</sub>H<sub>30</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>5</sub> 433,2]; Tiempo de retención de LC/MS (método C): *t<sub>R</sub>* = 1,74 min.



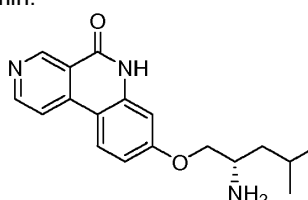
**Parte E. (1-(4-(3-carbamoilpiridin-4-il)-3-fluorofenoxi)-4-metilpentan-2-il)carbamato de (S)-*tert*-butilo**

- Se recogió ácido (S)-4-(4-((2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-4-metilpentil)oxi)-2-fluorofenil)nicotínico (75 mg, 0,173 mmol) en DMF (2 ml) y se enfrió a 0 °C. A la solución se le añadieron EDC (49,9 mg, 0,260 mmol) y HOBT (53,1 mg, 0,347 mmol). Después de agitar la mezcla de reacción durante 5 min, se añadió cloruro de amonio (55,7 mg, 1,040 mmol) y la mezcla resultante se agitó durante 5 min. Se añadió diisopropiletilamina (0,121 ml, 0,694 mmol) y la mezcla se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 12 h más. Después, la mezcla se inactivó con hielo y el residuo se filtró y se secó al vacío para proporcionar (1-(4-(3-carbamoilpiridin-4-il)-3-fluorofenoxi)-4-metilpentan-2-il)carbamato de (S)-*tert*-butilo (50 mg, 0,098 mmol, rendimiento del 57 %) en forma de un sólido de color amarillo claro. LC/MS (ESI) *m/e* 432,2 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>23</sub>H<sub>31</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>4</sub> 432,2]; Tiempo de retención de LC/MS (método C): *t<sub>R</sub>* = 1,83 min.



**Parte F. (4-metil-1-((5-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][2,7]naftiridin-8-il)oxi)pentan-2-il)carbamato de (S)-*tert*-butilo**

- Se recogió hidruro sódico (5,56 mg, 0,232 mmol, 60 % en aceite mineral) en tetrahidrofurano (1 ml) y se enfrió a 0 °C. La suspensión se trató gota a gota con (1-(4-(3-carbamoilpiridin-4-il)-3-fluorofenoxi)-4-metilpentan-2-il)carbamato de (S)-*tert*-butilo (50 mg, 0,116 mmol) en THF (1 ml) y la temperatura se mantuvo a 0 °C durante 30 min. Después, la mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 2 h. La reacción se interrumpió con hielo y se extrajo con acetato de etilo (3 x 5 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (1 x 5 ml), se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentraron a presión reducida para proporcionar (4-metil-1-((5-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][2,7]naftiridin-8-il)oxi)pentan-2-il)carbamato de (S)-*tert*-butilo (40 mg, 0,097 mmol, rendimiento del 84 %) en forma de un sólido incoloro. LC/MS (ESI) *m/e* 412,2 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>23</sub>H<sub>30</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub> 412,2]; Tiempo de retención de LC/MS (método C): *t<sub>R</sub>* = 1,97 min.

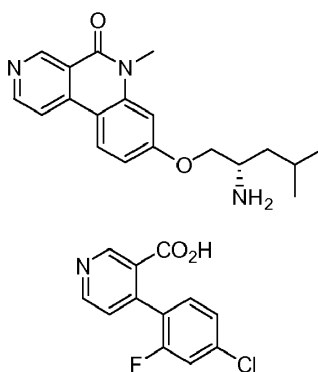


**Parte G. (S)-8-(2-amino-4-metilpentiloxi)benzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona**

Se enfrió (4-metil-1-((5-oxo-5,6-dihidrobenzo[*c*][2,7]naftiridin-8-il)oxi)pentan-2-il)carbamato de (*S*)-*tert*-butilo (10 mg, 0,024 mmol) en diclorometano (1 ml) a 0 °C. A la solución se le añadió gota a gota hidrogenocloruro (0,886 mg, 0,012 ml, 0,024 mmol, 2 M en éter dietílico). La temperatura de la mezcla de reacción se mantuvo a 0 °C durante 30 min y después la mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 2 h. Después, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para proporcionar (*S*)-8-((2-amino-4-metilpentil)oxi)benzo[*c*][2,7]naftiridin-5(6*H*)-ona (4 mg, 0,012 mmol, rendimiento del 49 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido. LC/MS (ESI) *m/e* 312,2 [(*M*+*H*)<sup>+</sup>, calc. para C<sup>18</sup>H<sub>22</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> 312,2]; Tiempo de retención de LC/MS (método A): *t<sub>R</sub>* = 1,1 min; tiempo de retención de HPLC (método A): *t<sub>R</sub>* = 6,85 min; tiempo de retención de HPLC (método B): *t<sub>R</sub>* = 7,51 min <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, D<sub>2</sub>O) δ ppm 9,30 (s a, 1H), 8,77 (s a, 1H), 8,36 (s a, 1H), 8,07 (s a, 1H), 6,95 (s a, 1H), 6,72 (s a, 1H), 4,41 (d, *J* = 9,03 Hz, 1H), 4,26 (s a, 1H), 3,89 (s a, 1H), 3,38 (s, 1H), 1,72 - 1,88 (m, 2H), 1,05 (d, *J* = 2,51 Hz, 6H).

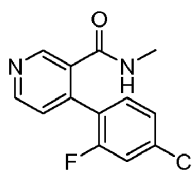
## Ejemplo 2

### (*S*)-8-((2-amino-4-metilpentil)oxi)-6-metilbenzo[*c*][2,7]naftiridin-5(6*H*)-ona



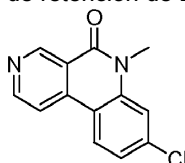
#### Parte A. Ácido 4-(4-cloro-2-fluorofenil)nicotínico

A una solución de 4-(4-cloro-2-fluorofenil)nicotinato de metilo (15 g, 56,5 mmol) (según se preparó en el Ej. 1, Parte B) en una mezcla de disolvente de metanol (150 ml) y agua (150 ml) enfriada a 0 °C se le añadió hidróxido sódico (9,03 g, 226 mmol) y la mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el pH de la solución acuosa resultante se ajustó a pH = 4 usando ácido clorhídrico 1,5 N tiempo durante el cual el producto se formó en forma de un sólido. La filtración de la mezcla proporcionó ácido 4-(4-cloro-2-fluorofenil)nicotínico (9 g, 35,8 mmol, rendimiento del 63 %) en forma de un sólido de color blanquecino. LC/MS (ESI) *m/e* 252,0 [(*M*+*H*)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>12</sub>H<sub>8</sub>ClFNO<sub>2</sub> 252,1]; Tiempo de retención de LC/MS (método A): *t<sub>R</sub>* = 0,97 min.



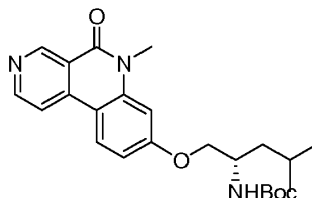
#### Parte B. 4-(4-cloro-2-fluorofenil)-*N*-metilnicotinamida

A una solución de ácido 4-(4-cloro-2-fluorofenil)nicotínico (2 g, 7,95 mmol en diclorometano (40 ml) enfriada a 0 °C se le añadió cloruro de oxalilo (2,09 ml, 23,8 mmol) seguido de DMF (2 ml). La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se trató con diclorometano (25 ml). Esta solución se añadió a una mezcla de clorhidrato de metilamina (5,37 g, 79 mmol) y trietilamina (11,08 ml, 79 mmol) en diclorometano (25 ml) enfriada a 0 °C. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 h y después se lavó con una solución saturada de bicarbonato sódico. La capa orgánica se separó, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentró a presión reducida para proporcionar 4-(4-cloro-2-fluorofenil)-*N*-metilnicotinamida (1,3 g, 4,91 mmol, 62 %) en forma de un sólido de color blanquecino. LC/MS (ESI) *m/e* 265,1 [(*M*+*H*)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>13</sub>H<sub>11</sub>ClFN<sub>2</sub>O 265,1]; Tiempo de retención de LC/MS (método C): *t<sub>R</sub>* = 1,69 min.



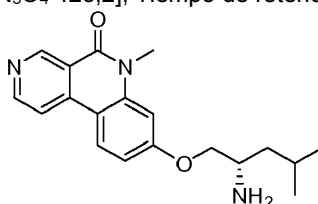
#### Parte C. 8-cloro-6-metilbenzo[*c*][2,7]naftiridin-5(6*H*)-ona

Se recogió hidruro sódico (80 mg, 3,32 mmol) en THF (1 ml) y se enfrió a 0 °C. A la suspensión se le añadió gota a gota 4-(4-cloro-2-fluorofenil)-*N*-metilnicotinamida (440 mg, 1,66 mmol) en THF (1 ml) y la temperatura se mantuvo a 0 °C durante 30 min. Después, la mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 2 h. La mezcla de reacción se inactivó con hielo y se extrajo con acetato de etilo (3 x 5 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (1 x 5 ml), se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentraron a presión reducida para proporcionar 8-cloro-6-metilbenzo[*c*][2,7]naftiridin-5(6*H*)-ona (440 mg, 1,798 mmol) en forma de un aceite de color pardo claro. LC/MS (ESI) *m/e* 245,1 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>13</sub>H<sub>10</sub>ClN<sub>2</sub>O 245,1]; Tiempo de retención de LC/MS (método C): *t<sub>R</sub>* = 1,79 min.



#### Parte D. (4-metil-1-((6-metil-5-oxo-5,6 dihidrobenzo[*c*][2,7]naftiridin-8-il)oxi)pentan-2-il)carbamato de (S)-*terc*-butilo

A una solución de 8-cloro-6-metilbenzo[*c*][2,7]naftiridin-5(6*H*)-ona (440 mg, 1,80 mmol) en tolueno (8 ml) a temperatura ambiente, se le añadieron carbonato de cesio (879 mg, 2,70 mmol) y di-*terc*-butil(2',4',6'-triisopropil-[1,1'-bifenil]-2-il)fosfina (458 mg, 1,079 mmol) y la mezcla se desgasificó durante 5 min. Después, la mezcla se trató con *N*-Boc L-Leucinol (1160 mg, 5,39 mmol) seguido de acetato de paladio (II) (121 mg, 0,54 mmol) y la mezcla se desgasificó durante 10 min más. La mezcla de reacción se cerró herméticamente y se calentó a 80 °C. Después de una noche de agitación, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró a través de tierra de diatomeas (Celite®). El lecho se lavó con acetato de etilo y el filtrado combinado se concentró a presión reducida para proporcionar el producto en bruto que se purificó por combi flash (gradiente de acetato de etilo y éter de petróleo) para proporcionar (4-metil-1-((6-metil-5-oxo-5,6 dihidrobenzo[*c*][2,7]naftiridin-8-il)oxi)pentan-2-il)carbamato de (S)-*terc*-butilo (190 mg, 0,34 mmol, rendimiento del 19 %) en forma de un sólido de color blanquecino. LC/MS (ESI) *m/e* 426,2 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>24</sub>H<sub>32</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub> 426,2]; Tiempo de retención de LC/MS (método C): *t<sub>R</sub>* = 2,10 min.

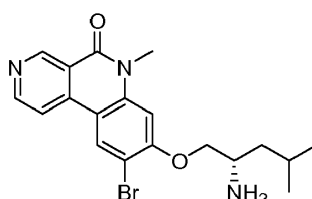


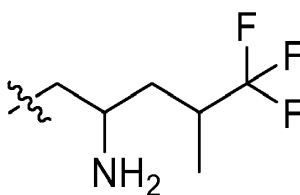
#### Parte E. (S)-8-((2-amino-4-metilpentil)oxi)-6-metilbenzo[*c*][2,7]naftiridin-5(6*H*)-ona

A una solución de (4-metil-1-((6-metil-5-oxo-5,6-dihidrobenzo[*c*][2,7]naftiridin-8-il)oxi)pentan-2-il)carbamato de (S)-*terc*-butilo (190 mg, 0,447 mmol) en diclorometano (4 ml) a 0 °C se le añadió gota a gota hidrogenocloruro (81 mg, 0,558 ml, 2,233 mmol) en 1,4-dioxano (4 M) y la mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 30 min, después se calentó a temperatura ambiente y se dejó en agitación durante 2 h. Los disolventes se retiraron a presión reducida para proporcionar el producto en bruto que se purificó por HPLC preparativa (TFA al 0,1 % en agua) para proporcionar (S)-8-((2-amino-4-metilpentil)oxi)-6-metilbenzo[*c*][2,7]naftiridin-5(6*H*)-ona (51 mg, 0,157 mmol, rendimiento del 35 %) en forma de un sólido de color amarillo. LC/MS (ESI) *m/e* 326,2 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>19</sub>H<sub>24</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> 326,2]; Tiempo de retención de LC/MS (método A): *t<sub>R</sub>* = 1,21 min; tiempo de retención de HPLC (método A): *t<sub>R</sub>* = 7,39 min; tiempo de retención de HPLC (método B): *t<sub>R</sub>* = 7,40 min. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm 9,48 (s, 1H), 8,77 (d, *J* = 5,77 Hz, 1H), 8,43 (d, *J* = 8,78 Hz, 1H), 8,26 (d, *J* = 5,77 Hz, 1H), 7,09 - 7,16 (m, 2H), 4,20 (dd, *J* = 9,41, 3,89 Hz, 1H), 4,02 (dd, *J* = 9,29, 7,03 Hz, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,35 - 3,39 (m, 1H), 1,81 - 1,91 (m, 1H), 1,41 - 1,56 (m, 2H), 0,98 - 1,05 (m, 6H).

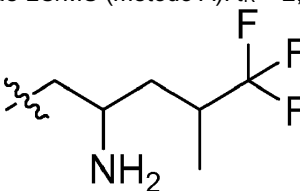
#### Ejemplo 3

#### (S)-8-(2-amino-4-metilpentiloxi)-9-bromo-6-metilbenzo[*c*][2,7]naftiridin-5(6*H*)-ona





Parte A. 1-((9-bromo-6-metil-5-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][2,7]naftiridin-8-il)oxi)-4-metilpentan-2-il)carbamato de (S)-*terc*-butilo. A una solución de (4-metil-1-((6-metil-5-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][2,7]naftiridin-8-il)oxi)pentan-2-il)carbamato de (S)-*terc*-butilo (0,100 g, 0,235 mmol) (como se preparó en el Ej. 2, Parte D) en acetonitrilo anhidro (5 ml) se le añadió *N*-bromosuccinimida (0,042 g, 0,235 mmol) y la mezcla se calentó a 85 °C durante 5 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (10 ml), se extrajo con acetato de etilo (2 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico y se evaporaron a presión reducida para proporcionar el producto en bruto que se purificó por TLC preparativa (gradiente de acetato de etilo y éter de petróleo) para proporcionar 1-((9-bromo-6-metil-5-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][2,7]naftiridin-8-il)oxi)-4-metilpentan-2-il)carbamato de (S)-*terc*-butilo (80 mg, 0,159 mmol, rendimiento del 68 %) en forma de un sólido de color blanquecino. LC/MS (ESI) *m/e* 504,2 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>24</sub>H<sub>31</sub>BrN<sub>3</sub>O<sub>4</sub> 504,1]; Tiempo de retención de LC/MS (método A): *t<sub>R</sub>* = 2,23 min.

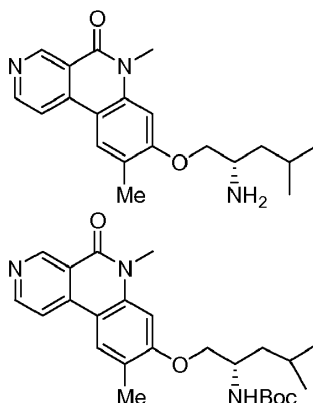


#### Parte B. (S)-8-((2-amino-4-metilpentil)oxi)-9-bromo-6-metilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona

A una solución de 1-((9-bromo-6-metil-5-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][2,7]naftiridin-8-il)oxi)-4-metilpentan-2-il)carbamato de (S)-*terc*-butilo (80 mg, 1,586 mmol) en metanol anhidro (5 ml) se le añadió gota a gota una solución 4 M de HCl en 1,4-dioxano (2 ml, 8 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 2 h. Después, la mezcla se concentró a presión reducida para proporcionar el producto en bruto que se purificó por HPLC preparativa (acetato amónico 10 mM en agua; acetonitrilo) para proporcionar (S)-8-((2-amino-4-metilpentil)oxi)-9-bromo-6-metilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona (20 mg, 0,049 mmol, rendimiento del 30 %) en forma de un sólido de color blanquecino. LC/MS (ESI) *m/e* 404,1 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>19</sub>H<sub>23</sub>BrN<sub>3</sub>O<sub>2</sub> 404,1]; Tiempo de retención de LC/MS (método A): *t<sub>R</sub>* = 1,47 min; tiempo de retención de HPLC (método A): *t<sub>R</sub>* = 9,55 min; tiempo de retención de HPLC (método B): *t<sub>R</sub>* = 10,23 min; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm 9,48 (s, 1H), 8,80 (d, *J* = 5,77 Hz, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,26 (d, *J* = 5,77 Hz, 1H), 7,15 (s, 1H), 4,37 (dd, *J* = 9,54, 3,76 Hz, 1H), 4,18 (dd, *J* = 9,66, 6,40 Hz, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,48 - 3,56 (m, 1H), 1,89 (m, 1H), 1,51 - 1,72 (m, 2H), 1,05 (t, *J* = 6,27 Hz, 6H).

#### Ejemplo 4

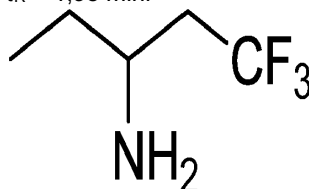
#### (S)-8-((2-amino-4-metilpentil)oxi)-6,9-dimetilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona



#### Parte A. 1-((6,9-dimetil-5-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][2,7]naftiridin-8-il)oxi)-4-metilpentan-2-il)carbamato de (S)-*terc*-butilo

En un matraz de fondo redondo de 10 ml, se recogieron 1-((9-bromo-6-metil-5-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][2,7]naftiridin-8-il)oxi)-4-metilpentan-2-il)carbamato de (S)-*terc*-butilo (como se preparó en el Ej. 3, Parte A) (150 mg, 0,297 mmol), 2,4,6-trimetil-1,3,5,2,4,6-trioxatriborinano (41,1 mg, 0,327 mmol), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (291 mg, 0,892 mmol) y PdCl<sub>2</sub>(dppf) (21,76 mg, 0,030 mmol) en una mezcla de 1,4-dioxano (2 ml) y agua (0,1 ml). La mezcla de reacción se purgó con

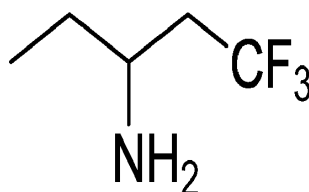
nitrógeno durante 5 min y se calentó a 90 °C durante 15 h. Se retiró 1,4-dioxano a presión reducida y el residuo se disolvió en acetato de etilo (20 ml). La capa de acetato de etilo se lavó con agua (10 x 2 ml) y se secó sobre sulfato sódico. La retirada del disolvente dio el producto en bruto (0,08 g), que se filtró a través de una columna de gel de sílice (24 g de gel de sílice, mezcla MeOH-CHCl<sub>3</sub>). El producto se aisló en forma de un sólido de color blanquecino (0,05 g, 0,11 mmol, rendimiento del 38 %). LC/MS (ES-API) *m/e* 440,2 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>25</sub>H<sub>34</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>, 440,3]; Tiempo de retención de LC/MS (método B): *t<sub>R</sub>* = 1,95 min.



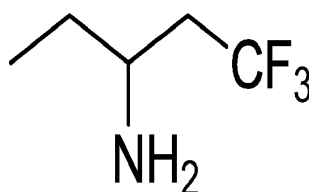
#### Parte B. (S)-8-((2-amino-4-metilpentil)oxi)-6,9-dimetilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona

En un matraz de fondo redondo de 25 ml, se recogió (1-((6,9-dimetil-5-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][2,7]naftiridin-8-il)oxi)-4-metilpentan-2-il)carbamato de (S)-*tert*-butilo (80 mg, 0,182 mmol) en MeOH (6 ml). La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se le añadió una solución 4 M de HCl en 1,4-dioxano (3,75 ml, 12 mmol) y la mezcla se agitó a TA durante 2 h. El MeOH se retiró y el producto en bruto y se disolvió en acetato de etilo (20 ml). La capa de acetato de etilo se lavó con agua (10 ml) y se secó sobre sulfato sódico. La retirada del disolvente dio el producto en bruto que se purificó por columna de gel de sílice (mezcla MeOH-CHCl<sub>3</sub>) para proporcionar (S)-8-((2-amino-4-metilpentil)oxi)-6,9-dimetilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona (0,03 g, 0,09 mmol, rendimiento del 49 %) en forma de un sólido de color amarillo. LC/MS (ESI) *m/e* 340,2 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>20</sub>H<sub>26</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>, 340,4]; Tiempo de retención de LC/MS (método B): *t<sub>R</sub>* = 1,33 min. Tiempo de retención de HPLC (método A): *t<sub>R</sub>* = 8,58 min; tiempo de retención de HPLC (método B): *t<sub>R</sub>* = 8,12 min. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm 9,51 (s, 1H), 8,79 (d, *J* = 6,02 Hz, 1H), 8,40 (d, *J* = 5,77 Hz, 1H), 8,33 (s, 1H), 7,10 (s, 1H), 4,50 (dd, *J* = 10,67, 3,14 Hz, 1H), 4,36 (dd, *J* = 10,67, 5,90 Hz, 1H), 3,77-3,87 (m, 4H), 2,46 (s, 3H), 1,79-1,92 (m, 2H), 1,66-1,77 (m, 1H), 1,08 (dd, *J* = 6,27, 4,02 Hz, 6H).

#### Ejemplo 5

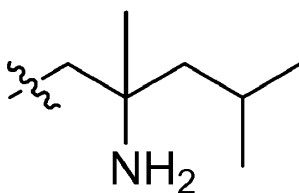


#### (S)-8-((2-amino-4-metilpentil)oxi)-6-metil-5-oxo-5,6 dihidrobenzo[c][2,7]naftiridin-9-carbonitrilo



#### Parte A. (1-((9-ciano-6-metil-5-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][2,7]naftiridin-8-il)oxi)-4-metilpentan-2-il)carbamato de (S)-*tert*-butilo

En un tubo cerrado herméticamente de 25 ml, se recogió (1-((9-bromo-6-metil-5-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][2,7]naftiridin-8-il)oxi)-4-metilpentan-2-il)carbamato de (S)-*tert*-butilo (150 mg, 0,297 mmol) (como se preparó en el Ej. 3, Parte A) en DMA (4 ml). A esta mezcla se le añadió CuCN (53,3 mg, 0,595 mmol) y la mezcla se calentó a 150 °C durante 24 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo (20 ml) y se filtró a través de tierra de diatomeas (Celite®). La solución de acetato de etilo se lavó con salmuera (10 ml) y agua (10 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico y se concentró a presión reducida para proporcionar el producto en bruto en forma de un sólido gomoso que se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional. LC/MS (ESI) *m/e* 451,2 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>25</sub>H<sub>31</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>, 451,5]; Tiempo de retención de LC/MS (método B): *t<sub>R</sub>* = 2,02 min.

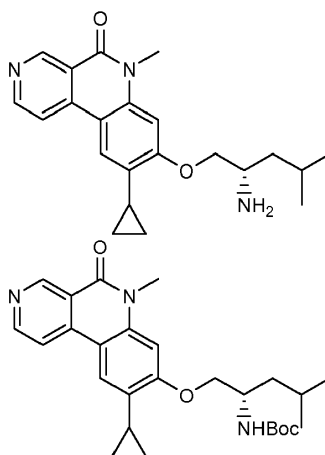


**Parte B. (S)-8-((2-amino-4-metilpentil)oxi)-6-metil-5-oxo-5,6 dihidrobenzo[c][2,7]naftiridin-9-carbonitrilo**

- 5 En un matraz de fondo redondo de 25 ml, se recogió (1-((9-ciano-6-metil-5-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][2,7]naftiridin-8-il)oxi)-4-metilpentan-2-il)carbamato de (S)-*terc*-butilo (75 mg, 0,167 mmol) en MeOH (4 ml) y se enfrió a 0 °C. La mezcla se trató con una solución 4 M de HCl en 1,4-dioxano (2 ml, 8 mmol) y se agitó durante 2 h a TA. El MeOH se retiró y el producto en bruto se disolvió en EtOAc (20 ml). La capa de acetato de etilo se lavó con agua (2 x 10 ml) y se secó sobre sulfato sódico. La retirada del disolvente dio el producto en bruto que se purificó por columna de gel
- 10 de sílice (mezcla MeOH-CHCl<sub>3</sub>) para obtener (S)-8-((2-amino-4-metilpentil)oxi)-6-metil-5-oxo-5,6 dihidrobenzo[c][2,7]naftiridin-9-carbonitrilo (4 mg, 0,01 mmol, rendimiento del 7 % en 2 etapas) en forma de un sólido de color amarillo. LC/MS (ESI) *m/e* 351,2, [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>20</sub>H<sub>21</sub>N<sub>4</sub>l<sub>2</sub>, 351,4]; Tiempo de retención de LC/MS (método B): *t<sub>R</sub>* = 1,43 min. Tiempo de retención de HPLC (método A): *t<sub>R</sub>* = 9,69 min; tiempo de retención de HPLC (método B): *t<sub>R</sub>* = 9,31 min. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm 9,56 (s a, 1H), 8,93 (s, 2H), 8,37 (d, *J* = 4,77 Hz, 1H), 7,25 (s, 1H), 4,63 (dd, *J* = 10,67, 3,14 Hz, 1H), 4,47 (dd, *J* = 10,79, 6,02 Hz, 1H), 3,81-3,89 (m, 4H), 1,83-1,91 (m, 2H), 1,72 (t, *J* = 6,53 Hz, 1H), 1,08 (d, *J* = 5,02 Hz, 6H).

**Ejemplo 6**

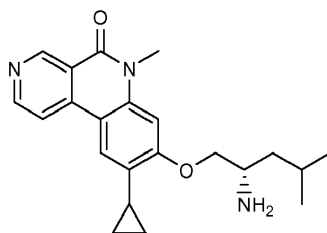
- 20 **(S)-8-((2-amino-4-metilpentil)oxi)-9-ciclopropil-6-metilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona**



- 25 **Parte A: (1-((9-ciclopropil-6-metil-5-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][2,7]naftiridin-8-il)oxi)-4-metilpentan-2-il)carbamato de (S)-*terc*-butilo**

- Una mezcla de (1-((9-bromo-6-metil-5-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][2,7]naftiridin-8-il)oxi)-4-metilpentan-2-il)carbamato de (S)-*terc*-butilo (150 mg, 0,297 mmol) (como se preparó en el Ej. 3, Parte A), ácido ciclopropilborónico (28,1 mg, 0,327 mmol), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (17,2 mg, 0,015 mmol) y Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (291 mg, 0,892 mmol) en mezcla de tolueno (5 ml) y agua (0,43 ml) se purgó con nitrógeno durante 5 min y después se calentó a 90 °C durante una noche (16 h). Después de un periodo de refrigeración, el tolueno se retiró a presión reducida y el producto se extrajo con acetato de etilo (20 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera (2 x 20 ml), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc-hexano) para proporcionar (1-((9-ciclopropil-6-metil-5-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][2,7]naftiridin-8-il)oxi)-4-metilpentan-2-il)carbamato de (S)-*terc*-butilo (70 mg, 0,150 mmol, rendimiento del 51 %) en forma de un sólido gomoso de color blanquecino. LC/MS (ESI) *m/z* 466,4 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>27</sub>H<sub>36</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub> 466,3]; Tiempo de retención de LC/MS (método E): *t<sub>R</sub>* = 1,19 min.



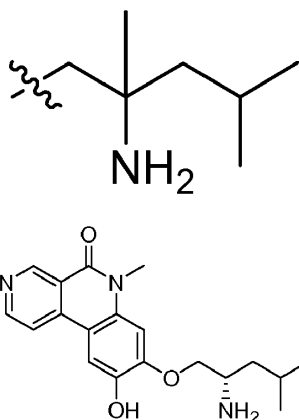


**Parte B: (S)-8-((2-amino-4-metilpentil)oxi)-9-ciclopropil-6-metilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona**

A una solución de (1-((9-ciclopropil-6-metil-5-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][2,7]naftiridin-8-il)oxi)-4-metilpentan-2-il)carbamato de (S)-*tert*-butilo (60 mg, 0,129 mmol) en MeOH (4 ml), a 0 °C se le añadió una solución 4 M de HCl en 1,4-dioxano (2 ml, 8 mmol). La solución resultante se agitó durante 2 h a TA. El metanol se retiró a presión reducida y el residuo se extrajo con acetato de etilo (2 x 5 ml). La fase orgánica se lavó con NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado (2 x 5 ml), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por columna de gel de sílice (MeOH-CHCl<sub>3</sub>) para proporcionar (S)-8-((2-amino-4-metilpentil)oxi)-9-ciclopropil-6-metilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona (8 mg, 0,022 mmol, rendimiento del 17 %) en forma de un sólido de color blanquecino. LC/MS (ESI) *m/z* 366,2 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>22</sub>H<sub>28</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> 366,2]; Tiempo de retención de LC/MS (método B): *t<sub>R</sub>* = 1,34 min. Tiempo de retención de HPLC (método B): *t<sub>R</sub>* = 4,87 min y tiempo de retención de HPLC (método A): *t<sub>R</sub>* = 9,18 min. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 9,47 (s, 1H), 8,75 (d, *J* = 5,7 Hz, 1H), 8,28 (d, *J* = 5,7 Hz, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,06 (s, 1H), 4,27 (m, 1H), 4,06-4,15 (m, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,38-3,48 (m, 1H), 2,23-2,38 (m, 1H), 1,83-1,94 (m, 1H), 1,56-1,67 (m, 1H), 1,46-1,55 (m, 1H), 1,00-1,08 (m, 6H), 0,79-0,94 (m, 4H).

**Ejemplo 7**

**(S)-8-(2-amino-4-metilpentiloxi)-9-hidroxi-6-metilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona**

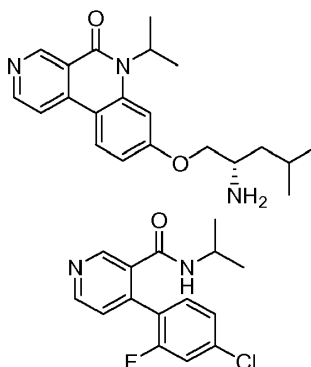


**Parte A. (S)-8-(2-amino-4-metilpentiloxi)-9-hidroxi-6 metilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona**

Se añadió una mezcla de (1-((9-bromo-6-metil-5-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][2,7]naftiridin-8-il)oxi)-4-metilpentan-2-il)carbamato de (S)-*tert*-butilo (0,05 g, 0,099 mmol) (como se preparó en el Ej. 3, Parte A), hidróxido de *tetra-N*-butilamonio.30 H<sub>2</sub>O (0,463 g, 1,784 mmol) y agua (1,5 ml) durante 0,1 h a una solución agitada de yoduro de cobre (I) (1,89 mg, 9,91 μmol) y 2-metil 8-quinolinol (3,16 mg, 0,020 mmol) en DMSO (1 ml). La mezcla de reacción se calentó a 120 °C y se agitó durante 14 h. La mezcla resultante se enfrió a temperatura ambiente. El producto en bruto se purificó por HPLC de fase inversa (acetato amónico 10 mM) para proporcionar una (S)-8-((2-amino-4-metilpentil)oxi)-9-hidroxi-6-metilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona (0,004 g, 0,011 mmol, rendimiento del 12 %) en forma de un sólido de color pardo. LC/MS (ESI) *m/e* 342,2 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>19</sub>H<sub>24</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>, 342,2]; tiempo de retención de HPLC (método F): *t<sub>R</sub>* = 1,62 min. Tiempo de retención de HPLC (método B): *t<sub>R</sub>* = 5,88 min. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 9,39 (s, 1H), 8,62 (d, *J* = 6,00 Hz, 1H), 7,96 (d, *J* = 5,60 Hz, 1H), 7,56 (s, 1H), 6,73 (s, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,67-3,70 (m, 1H), 3,49-3,59 (m, 2H), 1,81-1,85 (m, 1H), 1,56-1,63 (m, 2H), 1,05 (d, *J* = 6,80 Hz, 3H), 0,98 (d, *J* = 6,80 Hz, 3H).

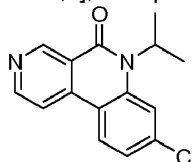
**Ejemplo 8**

**(S)-8-((2-amino-4-metilpentil)oxi)-6-isopropilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona**



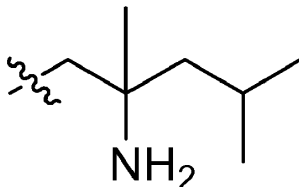
#### Parte A. 4-(4-cloro-2-fluorofenil)-N-isopropilnicotinamida

A una solución de ácido 4-(4-cloro-2-fluorofenil)nicotínico (400 mg, 1,590 mmol) (preparado como en el Ej. 2, Parte A) en DMF (6 ml) enfriada a 0 °C se le añadieron EDC (457 mg, 2,384 mmol) y HOBT (487 mg, 3,18 mmol) y la mezcla se agitó durante 5 min. A la solución resultante se le añadió DIPEA (0,83 ml, 4,77 mmol) seguido de propan-2-amina (470 mg, 7,95 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. La mezcla de reacción se trató con hielo y se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (1 x 10 ml), se secaron ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) y se concentraron a presión reducida para proporcionar 4-(4-cloro-2-fluorofenil)-N-isopropilnicotinamida (480 mg, 1,64 mmol, 100 %) en forma de un sólido de color blanquecino. LC/MS (ESI)  $m/e$  293,2 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para  $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{ClFN}_2\text{O}$  293,1]; Tiempo de retención de LC/MS (método C):  $t_R$  = 1,84 min.



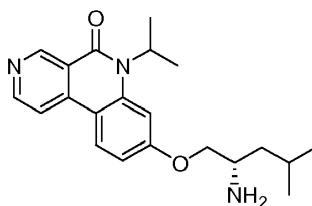
#### Parte B. 8-cloro-6-isopropilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona

A una suspensión de hidruro sódico (79 mg, 3,28 mmol) en THF (8 ml) a 0 °C se le añadió gota a gota una solución de 4-(4-cloro-2-fluorofenil)-N-isopropilnicotinamida (480 mg, 1,640 mmol) en THF (10 ml) durante un periodo de 10 min. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1 h, después se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 1 h más. Después, la mezcla de reacción se trató con hielo y se extrajo con acetato de etilo (3 x 5 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (1 x 5 ml), se secaron ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) y se concentraron a presión reducida para proporcionar 8-cloro-6-isopropilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H7)-ona en bruto (250 mg, 0,917 mmol, rendimiento del 56 %). LC/MS (ESI)  $m/e$  273,0 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para  $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{ClN}_2\text{O}$  273,1]; Tiempo de retención de LC/MS (método C):  $t_R$  = 1,98 min; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 9,67 (s, 1H), 8,70 (d,  $J$  = 6,0 Hz, 1H), 8,17 - 8,19 (d,  $J$  = 8,4 Hz, 1H), 7,92 - 7,94 (d,  $J$  = 5,6 Hz, 1H), 7,62 (d,  $J$  = 1,6 Hz, 1H), 7,26 - 7,31 (dd,  $J$  = 8,8, 2,0 Hz, 1H), 3,21 - 3,28 (m, 1H), 1,71 (d,  $J$  = 6,8 Hz, 6H).



#### Parte C. (1-((6-isopropil-5-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][2,7]naftiridin-8-il)oxi)-4-metilpentan-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo

A una solución de 8-cloro-6-isopropilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H7)-ona (250 mg, 0,917 mmol) en tolueno (2 ml) a temperatura ambiente se le añadieron carbonato de cesio (448 mg, 1,375 mmol) y di-terc-butil(2',4',6'-triisopropil-[1,1-bifenil]-2-il)fosfina (234 mg, 0,550 mmol) y la mezcla se desgasificó durante 5 min. Después, la mezcla se trató con *N*-Boc-L-leucinol (591 mg, 2,75 mmol) seguido de acetato de paladio (II) (61,7 mg, 0,275 mmol) y se desgasificó durante 10 min más. La mezcla de reacción se cerró herméticamente y se calentó a 80 °C. Después, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró a través de tierra de diatomeas (Celite®). El lecho se lavó con acetato de etilo y el filtrado combinado se concentró a presión reducida para proporcionar el producto en bruto que se purificó por combi flash (gradiente de acetato de etilo y éter de petróleo) para proporcionar (1-((6-isopropil-5-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][2,7]naftiridin-8-il)oxi)-4-metilpentan-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo (160 mg, 0,198 mmol, rendimiento del 21 %) en forma de un sólido de color blanquecino. LC/MS (ESI)  $m/e$  454,2 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para  $\text{C}_{26}\text{H}_{36}\text{N}_3\text{O}_4$  454,3]; Tiempo de retención de LC/MS (método C):  $t_R$  = 2,17 min.

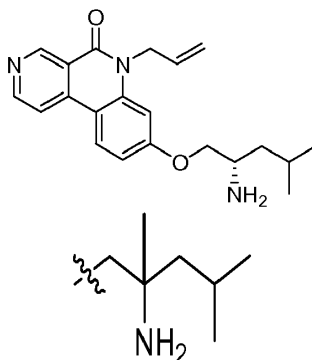


**Parte D. (S)-8-((2-amino-4-metilpentil)oxi)-6-isopropilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona**

- 5 A una solución de (1-((6-isopropil-5-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][2,7]naftiridin-8-il)oxi)-4-metilpentan-2-il)carbamato de (S)-*terc*-butilo (160 mg, 0,353 mmol) en diclorometano anhidro (4 ml) se le añadió gota a gota una solución 2 M de HCl en éter dietílico (0,88 ml, 1,76 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 2 h. Después, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para proporcionar el producto en bruto que se purificó por HPLC preparativa (acetato amónico 10 mM en agua; acetonitrilo) para proporcionar (S)-
- 10 8-((2-amino-4-metilpentil)oxi)-6-isopropilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona (45 mg, 0,127 mmol, rendimiento del 36 %) en forma de un sólido de color blanquecino. LC/MS (ESI) *m/e* 354,2 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>21</sub>H<sub>28</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> 354,2]; Tiempo de retención de LC/MS (método C): *t<sub>R</sub>* = 1,81 min; tiempo de retención de HPLC (método A): *t<sub>R</sub>* = 8,85 min; tiempo de retención de HPLC (método B): *t<sub>R</sub>* = 9,50 min. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm 9,43 (d, *J* = 0,75 Hz, 1H), 8,75 (d, *J* = 5,77 Hz, 1H), 8,42 (d, *J* = 9,04 Hz, 1H), 8,22 (d, *J* = 5,52 Hz, 1H), 7,30 (d, *J* = 2,26 Hz, 1H), 7,10 (dd, *J* = 8,78, 2,26 Hz, 1H), 5,26 - 5,43 (m, 1H), 4,16 (dd, *J* = 9,16, 3,89 Hz, 1H), 3,98 (dd, *J* = 9,29, 7,03 Hz, 1H), 3,27 - 3,31 (m, 1H), 1,81 - 1,92 (m, 1H), 1,73 (d, *J* = 7,03 Hz, 6H), 1,41 - 1,51 (m, 2H), 1,02 (dd, *J* = 9,54, 6,53 Hz, 6H).
- 15

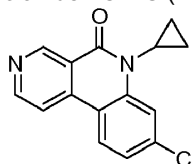
**Ejemplo 9**

- 20 **(S)-6-alil-8-((2-amino-4-metilpentil)oxi)benzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona**



- 25 **Parte A. 4-(4-cloro-2-fluorofenil)-N-ciclopropilnicotinamida**

- A una solución de ácido 4-(4-cloro-2-fluorofenil)nicotínico (500 mg, 1,987 mmol) (preparada como en el Ej. 2, Parte A) en DMF (6 ml) enfriada a 0 °C se le añadieron EDC (571 mg, 2,98 mmol) y HOBT (609 mg, 3,97 mmol) y la mezcla se agitó durante 5 min. A la solución resultante se le añadió DIPEA (1,04 ml, 5,96 mmol) seguido de
- 30 ciclopropanamina (567 mg, 9,93 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. La mezcla de reacción se trató con hielo y se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (1 x 10 ml), se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentraron a presión reducida para proporcionar 4-(4-cloro-2-fluorofenil)-N ciclopropilnicotinamida (480 mg, 1,65 mmol, rendimiento del 83 %). LC/MS (ESI) *m/e* 291,0 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>15</sub>H<sub>13</sub>ClF<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O 291,1]; Tiempo de retención de LC/MS (método C): *t<sub>R</sub>* = 1,79 min.

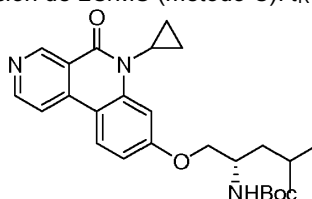


35

**Parte B. 8-cloro-6-ciclopropilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona**

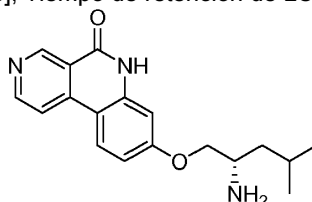
- A una suspensión de hidruro sódico (72,6 mg, 3,03 mmol) en THF (8 ml) a 0 °C se le añadió gota a gota una solución de 4-(4-cloro-2-fluorofenil)-N-ciclopropilnicotinamida (440 mg, 1,51 mmol) en THF (10 ml) durante un
- 40 periodo de 10 min. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1 h y después se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 1 h más. Después, la mezcla de reacción se trató con hielo y se extrajo con acetato de etilo (3 x 5 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 5 ml), se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentraron a presión reducida para proporcionar 8-cloro-6-ciclopropilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona en bruto (340 mg,

1,26 mmol, rendimiento del 83 %) en forma de un sólido de color blanquecino. LC/MS (ESI)  $m/e$  271,0 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>15</sub>H<sub>12</sub>ClN<sub>2</sub>O 271,1]; Tiempo de retención de LC/MS (método C):  $t_R$  = 1,89 min.



**5 Parte C. (1-((6-ciclopropil-5-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][2,7]naftiridin-8-il)oxi)-4-metilpentan-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo**

A una solución de 8-cloro-6-ciclopropilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona (200 mg, 0,739 mmol) en tolueno (2 ml) a temperatura ambiente se le añadieron carbonato de cesio (361 mg, 1,108 mmol) y di-*terc*-butil(2',4',6'-triisopropil-[1,1'-bifenil]-2-il)fosfina (188 mg, 0,443 mmol) y la mezcla se desgasificó con nitrógeno durante 5 min. Después, la mezcla se trató con *N*-Boc-L-leucinol (477 mg, 2,216 mmol) seguido de acetato de paladio (II) (49,8 mg, 0,222 mmol) y se desgasificó durante 10 min más. La mezcla de reacción se cerró herméticamente y se calentó a 80 °C. Después de una noche de agitación, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró a través de tierra de diatomeas (Celite®). El lecho se lavó con acetato de etilo y el filtrado combinado se concentró a presión reducida para proporcionar el producto en bruto que se purificó por combi flash (acetato de etilo y éter de petróleo) para proporcionar (1-((6-ciclopropil-5-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][2,7]naftiridin-8-il)oxi)-4-metilpentan-2-il)carbamato de (S)-*terc*-butilo (100 mg, 0,195 mmol, rendimiento del 26 %) en forma de un sólido de color blanquecino. LC/MS (ESI)  $m/e$  452,2 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>26</sub>H<sub>14</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub> 452,3]; Tiempo de retención de LC/MS (método C):  $t_R$  = 2,11 min.

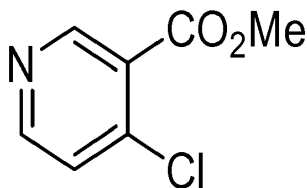


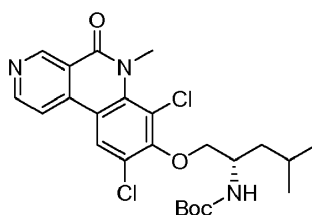
**20 Parte D. (S)-6-allyl-8-((2-amino-4-metilpentil)oxi)benzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona**

A una solución de (1-((6-ciclopropil-5-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][2,7]naftiridin-8-il)oxi)-4-metilpentan-2-il)carbamato de (S)-*terc*-butilo (100 mg, 0,221 mmol) en diclorometano anhidro (2 ml) se le añadió gota a gota una solución 2 M de HCl en éter dietílico (0,176 ml, 0,353 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 2 h. Después, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para proporcionar el producto en bruto que se purificó por HPLC preparativa (TFA al 0,1 % en agua) para proporcionar (S)-6-allyl-8-((2-amino-4-metilpentil)oxi)benzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona (8 mg, 22,76 mmol, rendimiento del 10 %) en forma de un sólido de color amarillo. LC/MS (ESI)  $m/e$  352,2 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>21</sub>H<sub>26</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> 352,2]; Tiempo de retención de LC/MS (método C):  $t_R$  = 1,80 min; tiempo de retención de HPLC (método A):  $t_R$  = 8,06 min; tiempo de retención de HPLC (método B):  $t_R$  = 9,21 min. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  ppm 9,56 (s, 1 H), 8,85 (d,  $J$  = 6,27 Hz, 1H), 8,55 (d,  $J$  = 9,04 Hz, 1H), 8,48 (d,  $J$  = 6,27 Hz, 1H), 7,20 (dd,  $J$  = 8,91, 2,38 Hz, 1H), 7,14 (d,  $J$  = 2,26 Hz, 1H), 6,08 (dd,  $J$  = 17,32, 10,54 Hz, 1H), 5,28 (dd,  $J$  = 10,54, 1,00 Hz, 1H), 5,18 (dd,  $J$  = 17,32, 1,25 Hz, 1H), 5,09 - 5,13 (m, 2H), 4,44 (dd,  $J$  = 10,54, 3,26 Hz, 1H), 4,27 (dd,  $J$  = 10,42, 6,40 Hz, 1H), 3,77 (dd,  $J$  = 6,78, 3,51 Hz, 1H), 1,64 - 1,88 (m, 3H), 1,07 (dd,  $J$  = 6,40, 4,89 Hz, 6H).

**Ejemplo 10**

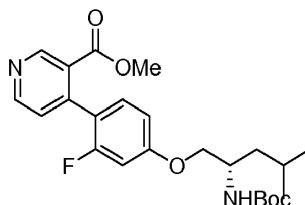
**40 (S)-8-((2-amino-4-metilpentil)oxi)-7,9-dicloro-6-metilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)ona**





**Parte A. (1-((7,9-dicloro-6-metil-5-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][2,7]naftiridin-8-il)oxi)-4-metilpentan-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo**

A una solución agitada de (4-metil-1-((6-metil-5-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][2,7]naftiridin-8-il)oxi)pentan-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo (0,120 g, 0,282 mmol) (preparada como en el Ej. 2, Parte D) en acetonitrilo anhidro (2 ml) en una atmósfera de nitrógeno se le añadió *N*-clorosuccinimida (0,045 g, 0,338 mmol) y la solución se calentó a 85 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (10 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico y se evaporaron a presión reducida para proporcionar el producto en bruto que se purificó por TLC preparativa (acetato de etilo en éter de petróleo) para proporcionar (1-((7,9-dicloro-6-metil-5-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][2,7]naftiridin-8-il)oxi)-4-metilpentan-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo (120 mg, 0,243 mmol, rendimiento del 86 %, con una pureza del 55 % por LC/MS) en forma de un sólido de color amarillo. LC/MS (ESI) *m/e* 494,2 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>24</sub>H<sub>30</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub> 494,1]; Tiempo de retención de LC/MS (método A): *t<sub>R</sub>* = 2,24 min.

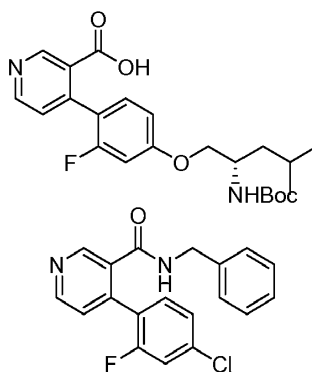


**Parte B. (S)-8-((2-amino-4-metilpentil)oxi)-7,9-dicloro-6-metilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona**

A una solución de (1-((7,9-dicloro-6-metil-5-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][2,7]naftiridin-8-il)oxi)-4-metilpentan-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo (0,120 g, 0,243 mmol) en metanol anhidro (5 ml) se le añadió gota a gota una solución 4 M de HCl en 1,4-1,4-dioxano (2 ml, 8 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 2 h. Después, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto en bruto que se purificó por HPLC preparativa (acetato amónico 10 mM en agua; acetonitrilo) para proporcionar (S)-8-((2-amino-4-metilpentil)oxi)-7,9-dicloro-6-metilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona (28 mg, 0,063 mmol, rendimiento del 26 %) en forma de un sólido de color amarillo. LC/MS (ESI) *m/e* 394,2 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>19</sub>H<sub>22</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> 394,1]; Tiempo de retención de LC/MS (método A): *t<sub>R</sub>* = 1,48 min; tiempo de retención de HPLC (método A): *t<sub>R</sub>* = 5,21 min; tiempo de retención de HPLC (método B): *t<sub>R</sub>* = 5,73 min. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm 9,50 (d, *J* = 0,75 Hz, 1H), 8,87 (d, *J* = 5,52 Hz, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,32 (d, *J* = 5,27 Hz, 1H), 4,17 (dd, *J* = 9,03, 4,02 Hz, 1H), 4,05 (dd, *J* = 9,03, 7,28 Hz, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,37 - 3,43 (m, 1H), 1,82 - 1,93 (m, 1H), 1,38 - 1,57 (m, 2H), 0,99 - 1,05 (m, 6H).

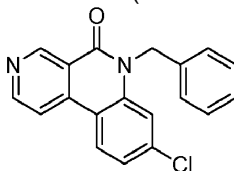
**Ejemplo 11**

**(S)-8-((2-amino-4-metilpentil)oxi)-6-bencilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona**



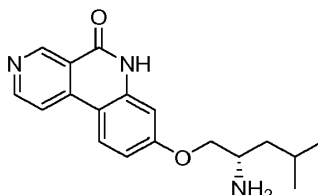
Parte A. *N*-bencil-4-(4-cloro-2-fluorofenil)nicotinamida (S)-8-((2-amino-4-metilpentil)oxi)-6-bencilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona A una solución de ácido 4-(4-cloro-2-fluorofenil)nicotínico (600 mg, 2,38 mmol) (como se preparó en el Ej. 2, Parte A) en DMF (6 ml) enfriada a 0 °C se le añadieron EDC (457 mg, 2,38 mmol) y HOBT (365 mg, 2,38 mmol) y

la mezcla se agitó durante 5 min. A la solución resultante se le añadió DIPEA (0,416 ml, 2,384 mmol) seguido de bencilamina (307 mg, 2,86 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. La mezcla de reacción se trató con hielo y se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (1 x 10 ml), se secaron ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) y se concentraron a presión reducida para proporcionar *N*-bencil-4-(4-cloro-2-fluorofenil)nicotinamida (680 mg, 2,00 mmol, rendimiento del 84 %). LC/MS (ESI) *m/e* 341,0 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para  $\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{ClFN}_2\text{O}$  341,1]; Tiempo de retención de LC/MS (método A):  $t_R$  = 1,73 min.



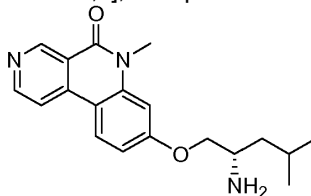
#### Parte B. 6-bencil-8-clorobenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona

A una suspensión de hidruro sódico (96 mg, 3,99 mmol) en THF (13 ml) a 0 °C se le añadió gota a gota una solución de *N*-bencil-4-(4-cloro-2-fluorofenil)nicotinamida (680 mg, 1,995 mmol) en THF (10 ml) durante un periodo de 10 min. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1 h, después se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 1 h más. Después, la mezcla de reacción se trató con hielo y se extrajo con acetato de etilo (3 x 5 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (1 x 5 ml), se secaron ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) y se concentraron a presión reducida para proporcionar 6-bencil-8-clorobenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona en bruto (640 mg, 2,00 mmol, 100 %). LC/MS (ESI) *m/e* 321,0 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para  $\text{C}_{19}\text{H}_{14}\text{ClN}_2\text{O}$  321,0]; Tiempo de retención de LC/MS (método A):  $t_R$  = 1,95 min.



#### Parte C. (1-((6-bencil-5-oxo-5,6-dihidrobenczo[c][2,7]naftiridin-8-il)oxi)-4-metilpentan-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo

A una solución de 6-bencil-8-clorobenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona (640 mg, 2,00 mmol) en tolueno (12 ml) a temperatura ambiente, se le añadieron carbonato de cesio (975 mg, 2,99 mmol) y *N*-Boc L-Leucinol (1287 mg, 5,99 mmol) y la mezcla se desgasificó con nitrógeno durante 5 min. Después, la mezcla se trató con di-*tert*-butil(2',4',6'-triisopropil-[1,1'-bifenil]-2-il)fosfina (508 mg, 1,197 mmol) seguido de acetato de paladio (II) (448 mg, 2,00 mmol) y se desgasificó durante 10 min más. La mezcla de reacción se cerró herméticamente y se calentó a 80 °C. Después de una noche de agitación, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró a través de tierra de diatomeas (Celite®). El lecho se lavó con acetato de etilo y el filtrado combinado se concentró a presión reducida para proporcionar el producto en bruto que se purificó por combi flash (acetato de etilo/éter de petróleo) para proporcionar (1-((6-bencil-5-oxo-5,6-dihidrobenczo[c][2,7]naftiridin-8-il)oxi)-4-metilpentan-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo (500 mg, 0,738 mmol, rendimiento del 37 %) en forma de un sólido de color blanquecino. LC/MS (ESI) *m/e* 502,3 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para  $\text{C}_{30}\text{H}_{36}\text{N}_3\text{O}_4$  502,4]; Tiempo de retención de LC/MS (método D):  $t_R$  = 1,26 min.



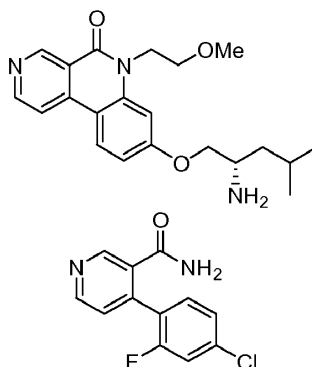
#### Parte D. (S)-8-((2-amino-4-metilpentil)oxi)-6-bencilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona

A una solución de (1-((6-bencil-5-oxo-5,6-dihidrobenczo[c][2,7]naftiridin-8-il)oxi)-4-metilpentan-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo (35 mg, 0,070 mmol) en diclorometano anhidro (1 ml) se le añadió gota a gota una solución 2 M de HCl en éter dietílico (0,17 ml, 0,349 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 2 h. Después, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para proporcionar el producto en bruto que se purificó por TLC preparativa (acetato de etilo en éter de petróleo) para proporcionar (S)-8-((2-amino-4-metilpentil)oxi)-6-bencilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona (10 mg, 0,024 mmol, rendimiento del 35 %) en forma de un sólido de color amarillo claro. LC/MS (ESI) *m/e* 402,2 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para  $\text{C}_{25}\text{H}_{28}\text{N}_3\text{O}_2$  402,2]; Tiempo de retención de LC/MS (método C):  $t_R$  = 1,77 min; tiempo de retención de HPLC (método A):  $t_R$  = 5,54 min; tiempo de retención de HPLC (método B):  $t_R$  = 6,17 min. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  ppm 9,61 (s a, 1H), 8,87 (d,  $J$  = 4,52 Hz, 1H), 8,53 (d,  $J$  = 9,04 Hz, 1H), 8,47 (d,  $J$  = 6,02 Hz, 1H), 7,28 - 7,38 (m, 5H), 7,15 (dd,  $J$  = 8,91, 2,38 Hz, 1H), 7,04 (d,  $J$  = 2,26 Hz,

1H), 5,72 (d,  $J = 5,77$  Hz, 2H), 4,27 (dd,  $J = 10,54, 3,26$  Hz, 1H), 4,10 (dd,  $J = 10,42, 6,40$  Hz, 1H), 3,69 (dd,  $J = 6,65, 3,14$  Hz, 1H), 1,68 - 1,81 (m, 1H), 1,57 - 1,67 (m, 2H), 1,00 - 1,05 (m, 6H).

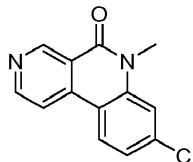
### Ejemplo 12

#### (S)-8-((2-amino-4-metilpentil)oxi)-6-(2-metoxietil)benzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona



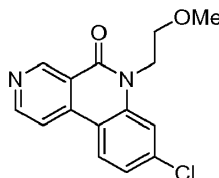
#### Parte A. 4-(4-cloro-2-fluorofenil)nicotinamida

A una solución agitada de ácido 4-(4-cloro-2-fluorofenil)nicotínico (1,1 g, 4,37 mmol) (como se preparó en el Ej. 2, Parte A) en DMF anhidra (10 ml) enfriada a 0 °C se le añadieron HOBT (1,339 g, 8,74 mmol), EDC (1,257 g, 6,56 mmol), DIEA (3,05 ml, 17,49 mmol) seguido de cloruro de amonio (1,169 g, 21,86 mmol). La mezcla de reacción se dejó calentar a TA y se agitó durante 12 h en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron a presión reducida para proporcionar 4-(4-cloro-2-fluorofenil)nicotinamida (0,900 g, 3,59 mmol, rendimiento del 82 %) LC/MS (ESI)  $m/e$  251 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>12</sub>H<sub>9</sub>ClF<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O 251]; Tiempo de retención de LC/MS (método A):  $t_R = 1,34$  min.



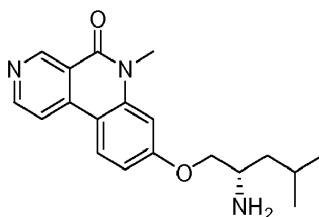
#### Parte B. 8-clorobenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona

A una solución de 4-(4-cloro-2-fluorofenil)nicotinamida (0,9 g, 3,59 mmol) en THF (20 ml) a 0 °C se le añadió hidruro sódico (0,258 g, 10,77 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1 h, después se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante una noche (14 h). Después, la mezcla de reacción se inactivó con hielo y se extrajo con acetato de etilo (2 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (1 x 100 ml), se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentraron a presión reducida para proporcionar 8-clorobenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona en bruto (0,80 g, 3,47 mmol, rendimiento del 97 %). LC/MS (ESI)  $m/e$  231,2 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>12</sub>H<sub>8</sub>ClN<sub>2</sub>O 231]; Tiempo de retención de LC/MS (método D):  $t_R = 0,61$  min.



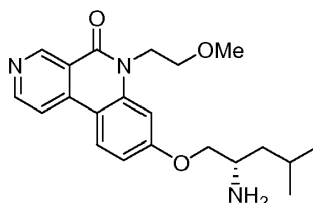
#### Parte C. 8-cloro-6-(2-metoxietil)benzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona

A una solución agitada de 8-clorobenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona (0,150 g, 0,650 mmol) en DMF anhidra (2 ml) a 0 °C se le añadió 2-bromoetil metil éter (0,090 g, 0,650 mmol) en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se dejó calentar a TA y se agitó durante 12 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (10 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron a presión reducida para proporcionar 8-cloro-6-(2-metoxietil)benzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona (150 mg, 0,520 mmol, rendimiento del 80 %). LC/MS (ESI)  $m/e$  289,1 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>15</sub>H<sub>13</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 289,1]; Tiempo de retención de LC/MS (método A):  $t_R = 1,65$  min.



**Parte D. (1-((6-(2-metoxietil)-5-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][2,7]naftiridin-8-il)oxi)-4-metilpentan-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo**

A una solución de 8-cloro-6-ciclopropilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona (100 mg, 0,346 mmol) en tolueno (5 ml) a temperatura ambiente se le añadieron carbonato de cesio (169 mg, 0,520 mmol) y *N*-Boc-L-leucinol (226 mg, 1,039 mmol) y la mezcla se desgasificó con nitrógeno durante 5 min. Después, la mezcla se trató con di-*terc*-butil(2',4',6'-triisopropil-[1,1'-bifenil]-2-il)fosfina (47,8 mg, 0,208 mmol) seguido de acetato de paladio (II) (23,3 mg, 0,104 mmol) y se desgasificó durante 10 min más. La mezcla de reacción se cerró herméticamente y se calentó a 80 °C. Después de una noche de agitación, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró a través de tierra de diatomeas (Celite®). El lecho se lavó con acetato de etilo (15 ml) y el filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar el producto en bruto que se purificó por combi flash (gradiente de acetato de etilo y éter de petróleo) para proporcionar (1-((6-(2-metoxietil)-5-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][2,7]naftiridin-8-il)oxi)-4-metilpentan-2-il)carbamato de (S)-*terc*-butilo (80 mg, 0,170 mmol, rendimiento del 49 %) en forma de una goma de color pardo. LC/MS (ESI) *m/e* 470,3 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. C<sub>26</sub>H<sub>36</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub> 470,3]; Tiempo de retención de LC/MS (método A): *t<sub>R</sub>* = 2,02 min.

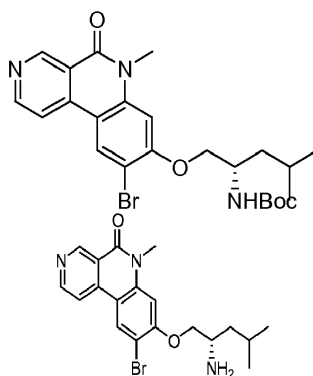


**Parte E. (S)-8-((2-amino-4-metilpentil)oxi)-6-(2 metoxietil)benzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona**

A una solución de (1-((6-(2-metoxietil)-5-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][2,7]naftiridin-8-il)oxi)-4-metilpentan-2-il)carbamato de (S)-*terc*-butilo (0,080 g, 0,170 mmol) en metanol anhidro (5 ml) se le añadió gota a gota una solución 4 M de HCl en 1,4-dioxano (0,21 ml, 0,85 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto en bruto que se purificó por HPLC preparativa (acetato amónico 10 mM en agua: acetonitrilo) para proporcionar (S)-8-((2-amino-4-metilpentil)oxi)-6-(2-metoxietil)benzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona (20 mg, 0,054 mmol, rendimiento del 32 %) un sólido de color blanco. LC/MS (ESI) *m/e* 370,2 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>21</sub>H<sub>28</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> 370,2]; Tiempo de retención de LC/MS (método A): *t<sub>R</sub>* = 1,34 min; tiempo de retención de HPLC (método A): *t<sub>R</sub>* = 8,36 min; tiempo de retención de HPLC (método B): *t<sub>R</sub>* = 8,78 min. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm 9,45 (s, 1H), 8,76 (d, *J* = 5,77 Hz, 1H), 8,40 (d, *J* = 9,03 Hz, 1H), 8,23 (d, *J* = 6,02 Hz, 1H), 7,29 (d, *J* = 2,26 Hz, 1H), 7,11 (d, *J* = 8,78 Hz, 1H), 4,61 (t, *J* = 5,65 Hz, 2H), 4,36 (s, 1H), 4,20 (s, 1H), 3,81 (t, *J* = 5,77 Hz, 2H), 3,63 - 3,71 (m, 1H), 3,37 (s, 3H), 1,86 (m, 1H), 1,67 (ct, *J* = 14,01, 7,09 Hz, 2H), 1,06 (d, *J* = 5,77 Hz, 6H).

**Ejemplo 13**

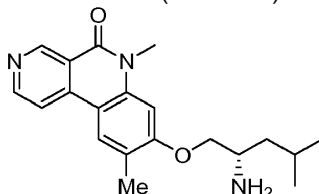
**(S)-8-((2-amino-4-metilpentil)oxi)-6-(ciclopropilmetil)benzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona**



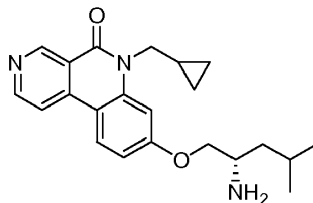


**Parte A. 8-cloro-6-(ciclopropilmetil)benzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona**

A una solución agitada de 8-clorobenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona (100 mg, 0,434 mmol) (como se preparó en el Ej. 12, Parte B) en DMF anhidra (2 ml) a 0 °C se le añadió bromuro de ciclopropil metilo (0,088 g, 0,650 mmol) en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se dejó calentar a TA y se agitó durante 12 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (10 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron a presión reducida para dar 8-cloro-6-(ciclopropilmetil)benzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona (100 mg, 0,351 mmol, rendimiento del 81 %, 53 % puro por LC/MS). LC/MS (ESI) *m/e* 285,1 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>16</sub>H<sub>14</sub>ClN<sub>2</sub>O 285,1]; Tiempo de retención de LC/MS (método D): *t<sub>R</sub>* = 0,91 min.

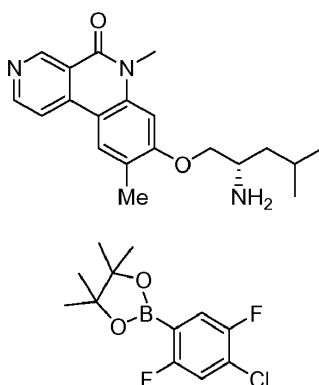
**Parte B. (1-((6-(ciclopropilmetil)-5-oxo-5,6-dihidrobencoc[2,7]naftiridin-8-il)oxi)-4-metilpentan-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo**

A una solución de 8-cloro-6-(ciclopropilmetil)benzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona (100 mg, 0,351 mmol) en tolueno anhidro (5 ml) a temperatura ambiente se le añadieron carbonato de cesio (172 mg, 0,527 mmol) y Boc-L-leucinol (229 mg, 1,054 mmol) y la mezcla se desgasificó con nitrógeno durante 5 min. Después, la mezcla se trató con di-*tert*-butil(2',4',6'-triisopropil-[1,1'-bifenil]-2-il)fosfina (48,5 mg, 0,211 mmol) seguido de acetato de paladio (II) (23,65 mg, 0,105 mmol) y se desgasificó durante 10 min más. La mezcla de reacción se cerró herméticamente y se calentó a 80 °C. Después de una noche de agitación, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró a través de tierra de diatomeas (Celite®). El lecho se lavó con acetato de etilo (15 ml) y el filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto en bruto que se purificó por HPLC preparativa (acetato de etilo en éter de petróleo) para proporcionar (S)- (1-((6-(ciclopropilmetil)-5-oxo-5,6-dihidrobencoc[2,7]naftiridin-8-il)oxi)-4-metilpentan-2-il)carbamato de *tert*-butilo (80 mg, 0,172 mmol, rendimiento del 49 %) en forma de un sólido gomoso de color pardo. LC/MS (ESI) *m/e* 466,3 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. C<sub>27</sub>H<sub>36</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub> 466,3]; Tiempo de retención de LC/MS (método A): *t<sub>R</sub>* = 2,199 min.

**Parte C. (S)-8-((2-amino-4-metilpentil)oxi)-6 (ciclopropilmetil)benzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona**

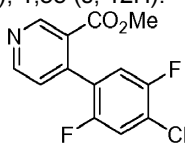
A una solución de (1-((6-(ciclopropilmetil)-5-oxo-5,6-dihidrobencoc[2,7]naftiridin-8-il)oxi)-4-metilpentan-2-il)carbamato de (S)-*tert*-butilo (0,08 g, 0,172 mmol) en metanol anhidro (5 ml) se le añadió gota a gota una solución 4 M de HCl en 1,4-dioxano (2 ml, 65,8 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto en bruto que se purificó por HPLC preparativa (acetato amónico 10 mM en agua:acetonitrilo) para proporcionar (S)-8-((2-amino-4-metilpentil)oxi)-6-(ciclopropilmetil)benzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona (22 mg, 0,060 mmol, rendimiento del 35 %) en forma de una goma amarilla. LC/MS (ESI) *m/e* 366,2 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>22</sub>H<sub>28</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> 366,2]; Tiempo de retención de LC/MS (método A): *t<sub>R</sub>* = 1,47 min; tiempo de retención de HPLC (método A): *t<sub>R</sub>* = 9,470 min; tiempo de retención de HPLC (método B): *t<sub>R</sub>* = 5,250 min. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm 9,47 (d, *J* = 0,50 Hz, 1H), 8,78 (d, *J* = 5,77 Hz, 1H), 8,46 (d, *J* = 9,04 Hz, 1H), 8,26 (d, *J* = 5,52 Hz, 1H), 7,28 (d, *J* = 2,26 Hz, 1H), 7,14 (dd, *J* = 9,03, 2,26 Hz, 1H), 4,39 (d, *J* = 6,78 Hz, 2H), 4,31 (dd, *J* = 9,79, 3,76 Hz, 1H), 4,13 (dd, *J* = 9,79, 6,78 Hz, 1H), 3,53 (dd, *J* = 7,15, 3,64 Hz, 1H), 1,87 (m, 1H), 1,59 (c, *J* = 13,72, 7,03 Hz, 2H), 1,36 - 1,45 (m, 1H), 1,04 (dd, *J* = 7,28, 6,78 Hz, 6H), 0,57 - 0,63 (m, 4H).

**Ejemplo 14****(S)-8-((2-amino-4-metilpentil)oxi)-9-fluoro-6-metilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona**



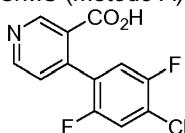
##### 5 Parte A. 2-(4-cloro-2,5-difluorofenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano

A una solución de 1-bromo-4-cloro-2,5-difluorobenceno (200 mg, 0,879 mmol) en THF (10 ml) enfriada a -10 °C se le añadió gota a gota bromuro de isopropilmagnesio (1 M en THF, 1,055 ml, 1,055 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a esta temperatura durante 1 h. Después, la mezcla de reacción se calentó a 0 °C y se agitó durante 1 h más. La mezcla resultante se enfrió de nuevo a -10 °C y se trató gota a gota a gota a gota con una solución de 2-isopropoxi-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (196 mg, 1,055 mmol). La mezcla de reacción se dejó calentar hasta la temperatura ambiente y se trató con una solución saturada de cloruro de amonio (3 ml). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con diclorometano (2 x 2 ml). La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto en bruto que se purificó por cromatografía en columna sobre sílice (7:3 - acetato de etilo:hexano) para proporcionar 2-(4-cloro-2,5-difluorofenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (150 mg, 0,546 mmol, rendimiento del 62 %) en forma de un aceite. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 7,46 - 7,49 (m, 1H), 7,09 - 7,13 (m, 1 H), 1,35 (s, 12H).



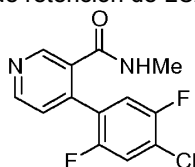
##### 20 Parte B. 4-(4-cloro-2,5-difluorofenil)nicotinato de metilo

A una solución agitada de 4-cloronicotinato de metilo (100 mg, 0,583 mmol) en una mezcla de disolvente de 1,4-dioxano:agua (4:1, 20 ml) a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno se le añadieron carbonato potásico (62,6 mg, 0,453 mmol) seguido de bromuro de tetrabutilamonio (73,0 mg, 0,226 mmol). La mezcla resultante se desgasificó con nitrógeno durante 10 min y se trató con *N*-(6-cloro-4-(trimetilestannil)piridin-2-il)acetamida (60,4 mg, 0,181 mmol) seguido de cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (10,60 mg, 0,015 mmol). La mezcla se desgasificó de nuevo durante 10 min y se calentó a 80 °C durante 8 h. Después, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se inactivó con agua (20 ml) y se extrajo con acetato de etilo (5 ml). La capa orgánica se separó, se lavó con agua (3 x 5 ml), se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentró a presión reducida para proporcionar 4-(4-cloro-2,5-difluorofenil)nicotinato de metilo en bruto (400 mg, 0,592 mmol, rendimiento del 20 %, 42 % puro por LC/MS). Éste se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional. LC/MS (ESI) *m/e* 284,0 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>13</sub>H<sub>9</sub>ClF<sub>2</sub>NO<sub>2</sub> 284,02]; Tiempo de retención de LC/MS (método A): *t*<sub>R</sub> = 1,82 min.



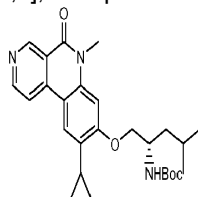
##### 35 Parte C. Ácido 4-(4-cloro-2,5-difluorofenil)nicotínico

A una solución de 4-(4-cloro-2,5-difluorofenil)nicotinato de metilo (400 mg, 1,41 mmol) en agua:THF (1:1, 8 ml) se le añadió LiOH (67,5 mg, 2,82 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua (5 ml) y se lavó con acetato de etilo (2 x 5 ml). La capa acuosa se separó, se acidificó con HCl 1,5 N y se concentró a presión reducida para proporcionar ácido 4-(4-cloro-2,5-difluorofenil)nicotínico (180 mg, 0,541 mmol, rendimiento del 38 %) en forma de un sólido. LC/MS (ESI) *m/e* 270 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>12</sub>H<sub>7</sub>ClF<sub>2</sub>NO<sub>2</sub> 270]; Tiempo de retención de LC/MS (método B): *t*<sub>R</sub> = 1,48 min.

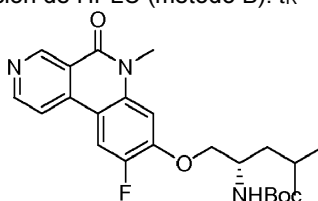


**Parte D. 4-(4-cloro-2,5-difluorofenil)-N-metilnicotinamida**

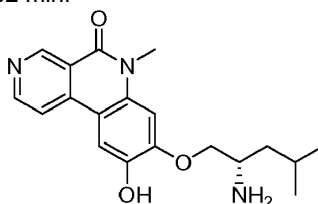
Se recogió ácido 4-(4-cloro-2,5-difluorofenil)nicotínico (170 mg, 0,630 mmol) en cloruro de tionilo (0,14 ml, 1,89 mmol) y se calentó a 65 °C durante 1 h. El disolvente se evaporó a presión reducida para proporcionar un aceite en bruto que se disolvió en diclorometano y se añadió gota a gota a una mezcla de clorhidrato de metanamina (63,9 mg, 0,946 mmol) y DIEA (0,11 ml, 0,63 mmol) en DCM (8 ml) a 0 °C. Después, la mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 7 h. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (5 ml) y se lavó con agua (3 x 5 ml) seguido de salmuera (1 x 10 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron a presión reducida para proporcionar el producto en bruto que se purificó por cromatografía preparativa de capa fina (3:2 de acetato de etilo:hexano) para proporcionar 4-(4-cloro-2,5-difluorofenil)-N-metilnicotinamida (90 mg, 0,264 mmol, rendimiento del 42 %) en forma de un sólido de color blanco. LC/MS (ESI)  $m/e$  283,0 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>13</sub>H<sub>10</sub>ClF<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O 283,0]; Tiempo de retención de LC/MS (método A):  $t_R$  = 1,46 min.

**Parte E. 8-cloro-9-fluoro-6-metilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona**

A una suspensión de hidruro sódico (56,6 mg, 1,42 mmol) en THF (5 ml) a 0 °C se le añadió lentamente 4-(4-cloro-2,5-difluorofenil)-N-metilnicotinamida (100 mg, 0,354 mmol) en THF (5 ml). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Después, la reacción se interrumpió mediante la adición de agua fría (1 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 2 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron con sulfato sódico y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (1:1 de acetato de etilo en éter de petróleo) para proporcionar 8-cloro-9-fluoro-6-metilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona (82 mg, 0,297 mmol, rendimiento del 84 %) en forma de un sólido de color blanco. LC/MS (ESI)  $m/e$  262,5 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>13</sub>H<sub>9</sub>ClF<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O 263,0]; Tiempo de retención de LC/MS (método D):  $t_R$  = 1,79 min; tiempo de retención de HPLC (método A):  $t_R$  = 7,35 min; tiempo de retención de HPLC (método B):  $t_R$  = 7,07 min.

**Parte F. (1-((9-fluoro-6-metil-5-oxo-5,6-dihidrobenczo[c][2,7]naftiridin-8-il)oxi)-4-metilpentan-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo**

A una suspensión agitada de 8-cloro-9-fluoro-6-metilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona (40 mg, 0,152 mmol), (1-hidroxi-4-metilpentan-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo (39,7 mg, 0,183 mmol), di-terc-butil(2',4',6'-triisopropil-[1,1'-bifenil]-2-il)fosfina (38,8 mg, 0,091 mmol) y carbonato de cesio (74,4 mg, 0,228 mmol) en tolueno (4 ml) se le añadió acetato de paladio (II) (10,26 mg, 0,046 mmol). Se burbujeó gas nitrógeno a través de la mezcla durante 5 min y después la mezcla de reacción se calentó a 85 °C durante 8 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo (2 ml) y se filtró a través de tierra de diatomeas (Celite®). El filtrado se lavó con agua (2 x 2 ml) y salmuera (2 x 2 ml), se secó sobre sulfato sódico y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo al 60 % en hexanos) para proporcionar (1-((9-fluoro-6-metil-5-oxo-5,6-dihidrobenczo[c][2,7]naftiridin-8-il)oxi)-4-metilpentan-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo (28 mg, 0,023 mmol, rendimiento del 15 %). LC/MS (ESI)  $m/e$  444,2 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>24</sub>H<sub>31</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>4</sub> 444,2]; Tiempo de retención de LC/MS (método A):  $t_R$  = 2,02 min.

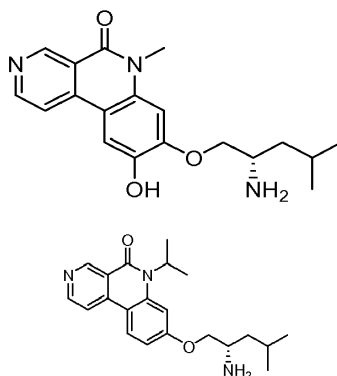
**Parte G. (S)-8-((2-amino-4-metilpentil)oxi)-9-fluoro-6-metilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona**

A una solución agitada de (1-((9-fluoro-6-metil-5-oxo-5,6-dihidrobenczo[c][2,7]naftiridin-8-il)oxi)-4-metilpentan-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo (25 mg, 0,056 mmol) en éter dietílico (4 ml) se le añadió gota a gota una solución 2 M

de ácido clorhídrico en éter dietílico (42,5 µl, 0,085 mmol) a 0 °C durante 10 min. El baño de hielo se retiró y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. El disolvente se retiró y el material en bruto se recogió en agua (5 ml). La capa acuosa se lavó con acetato de etilo (3 ml) y se trató con NaHCO<sub>3</sub> al 10 % (20 ml). La solución resultante se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 x 10 ml), se secaron (sulfato sódico), se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar un material en bruto que se purificó a través de TLC preparativa (acetato de etilo al 40 % en Hexano) para proporcionar (S)-8-((2-amino-4-metilpentil)oxi)-9-fluoro-6-metilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona (15 mg, 0,041 mmol, rendimiento del 73 %) en forma de un sólido de color blanco. LC/MS (ESI) *m/e* 344,2 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>19</sub>H<sub>23</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>2</sub> 344,2]; Tiempo de retención de LC/MS (método A): *t<sub>R</sub>* = 1,35 min; tiempo de retención de HPLC (método A): *t<sub>R</sub>* = 8,31 min; tiempo de retención de HPLC (método B): *t<sub>R</sub>* = 8,85 min; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm 9,66 - 9,71 (m, 1 H), 8,83 - 8,87 (m, 1 H), 7,90 - 7,95 (m, 1 H), 7,79 - 7,83 (m, 1 H), 6,91 - 6,95 (m, 1 H), 4,10 - 4,14 (m, 1 H), 3,89 - 3,95 (m, 1 H), 3,76 - 3,80 (m, 3 H), 3,35 - 3,44 (m, 1 H), 1,78 - 1,86 (m, 1 H), 1,39 (t, J = 7,00 Hz, 2 H), 0,96 - 1,03 (m, 6 H).

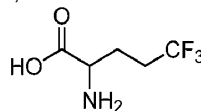
## Ejemplo 15

### 8-(2-amino-5,5,5-trifluoropentiloxi)-6-metilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona



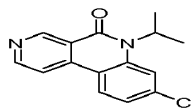
### Parte A. 2-(difenilmetilenoamino)-5,5,5-trifluoropentanoato de *terc*-butilo

A una solución agitada de 2-((difenilmetileno)amino)acetato de *terc*-butilo (1 g, 3,39 mmol) en THF (20 ml) enfriada a -78 °C en una atmósfera de nitrógeno se le añadió gota a gota una solución 2 M de LDA en THF (2,54 ml, 5,08 mmol) durante 30 min. Después, a esta mezcla se le añadió trifluorometanosulfonato de 3,3,3-trifluoropropilo (1,083 g, 4,40 mmol). La reacción se calentó gradualmente a ta y se agitó durante 4 h. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de cloruro de amonio acuoso saturado a 0 °C. Después, la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (1 x 10 ml) y salmuera (1 x 10 ml), se secaron sobre sulfato sódico y después se concentraron a presión reducida. El aceite en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo al 2 % en hexano) para proporcionar 2-(difenilmetilenoamino)-5,5,5-trifluoropentanoato de *terc*-butilo (800 mg, 2,02 mmol, rendimiento del 60 %) en forma de un aceite de color amarillo. LC/MS (ESI) *m/e* 391,9 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>22</sub>H<sub>25</sub>F<sub>3</sub>NO<sub>2</sub>, 392,2]; Tiempo de retención de LC/MS (método E): *t<sub>R</sub>* = 2,49 min.



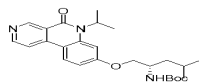
### Parte B. Ácido 2-amino-5,5,5-trifluoropentanoico (sal clorhidrato)

Una solución agitada de 2-(difenilmetilenoamino)-5,5,5-trifluoropentanoato de *terc*-butilo (800 mg, 2,023 mmol) en HCl acuoso al 50 % (0,123 ml, 2,023 mmol) se calentó a reflujo a 100 °C durante 8 h. La mezcla de reacción se enfrió a ta y se concentró a presión reducida para proporcionar clorhidrato del ácido 2-amino-5,5,5-trifluoropentanoico (400 mg, 1,82 mmol, rendimiento del 90 %, 78 % puro por LC/MS) en forma de un sólido de color blanco. LC/MS (ESI) *m/e* 171,7 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>5</sub>H<sub>7</sub>F<sub>3</sub>O<sub>2</sub>, 172,1]; Tiempo de retención de LC/MS (método E): *t<sub>R</sub>* = 0,80 min.



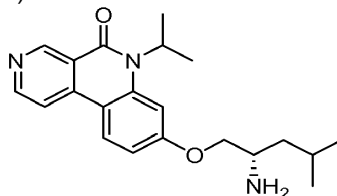
### Parte C. Ácido 2-(*terc*-butoxicarbonilamino)-5,5,5-trifluoropentanoico

A una solución agitada de clorhidrato del ácido 2-amino-5,5,5-trifluoropentanoico (400 mg, 1,503 mmol, 78 % por LC/MS) en THF (8 ml) y agua (8 ml) a la que se le añadió  $K_2CO_3$  (831 mg, 6,01 mmol) y la solución se agitó durante 10 min. A esta mezcla se le añadió  $Boc_2O$  (656 mg, 3,01 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 8 h a la que y después se concentró a presión reducida. La capa acuosa se lavó con acetato de etilo (3 x 5 ml). La capa acuosa se acidificó con una solución saturada de ácido cítrico (5 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 8 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (3 x 5 ml) seguido de solución de salmuera (1 x 10 ml), se secó sobre sulfato sódico y se concentró a presión reducida para proporcionar ácido 2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-5,5,5-trifluoropentanoico (500 mg, 1,84 mmol, rendimiento del 100 %) en forma de un aceite incoloro. El material se recogió en la siguiente etapa sin purificación adicional.  $^1H$  RMN (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  5,04 (s, 1H), 4,38 (s, 1H), 2,15-2,28 (m, 2H), 1,91-1,95 (m, 2H), 1,46 (s, 9H).



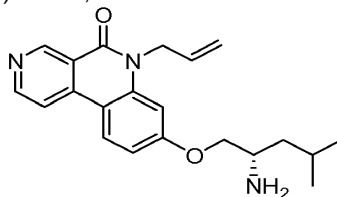
#### Parte D. 5,5,5-trifluoro-1-hidroxipentan-2-ilcarbamato de *tert*-butilo

A una solución agitada de ácido 2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-5,5,5-trifluoropentanoico (500 mg, 1,843 mmol) en THF (15 ml) enfriada a -10 °C en una atmósfera de nitrógeno se le añadió gota a gota N-metilmorfolina (0,223 ml, 2,028 mmol) seguido de cloroformiato de isobutilo (0,266 ml, 2,028 mmol). Después, la solución se agitó durante 30 min y después se filtró. El filtrado se añadió a borohidruro sódico (147 mg, 3,87 mmol) en agua (10 ml), se agitó durante 5 min y se diluyó con acetato de etilo (10 ml). La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera (2 x 10 ml), se secó ( $Na_2SO_4$ ) y se evaporó a presión reducida para proporcionar 5,5,5-trifluoro-1-hidroxipentan-2-ilcarbamato de *tert*-butilo (400 mg, 1,555 mmol, rendimiento del 84 %) en forma de un sólido de color blanco que se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional.  $^1H$  RMN (400 MHz,  $MeOD$ )  $\delta$  3,44-3,56 (m, 3H), 2,16-2,26 (m, 2H), 1,83-1,92 (m, 1H), 1,57-1,67 (m, 1H), 1,47 (s, 9H).



#### Parte E. 5,5,5-trifluoro-1-(6-metil-5-oxo-5,6-dihidrobencoc[2,7]naftiridin-8-iloxi)pentan-2-ilcarbamato de *tert*-butilo

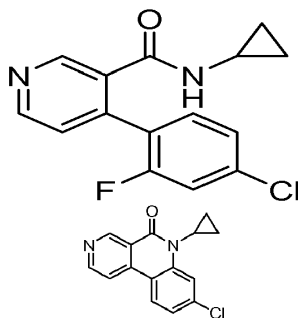
La reacción se realizó como en el Ej. 2, Parte D para producir el producto (5,5,5-trifluoro-1-(6-metil-5-oxo-5,6-dihidrobencoc[2,7]naftiridin-8-iloxi)pentan-2-ilcarbamato de *tert*-butilo (160 mg, 0,237 mmol, rendimiento del 23 %) en forma de un sólido de color blanco. LC/MS (ESI)  $m/e$  466,31 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para  $C_{23}H_{27}F_3N_3O_4$ , 466,19]; Tiempo de retención de LC/MS (método D):  $t_R$  = 1,04 min.



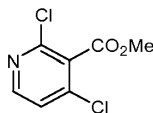
#### Parte F. 8-(2-amino-5,5,5-trifluoropentiloxi)-6-metilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona

A una solución de (5,5,5-trifluoro-1-(6-metil-5-oxo-5,6-dihidrobencoc[2,7]naftiridin-8-iloxi)pentan-2-ilcarbamato de *tert*-butilo (150 mg, 0,322 mmol) en éter dietílico (10 ml) en una atmósfera de nitrógeno, enfriada a 0 °C se le añadió HCl 4 M en 1,4-dioxano (0,098 ml, 0,392 mmol) lentamente durante un periodo de 5 min. La mezcla de reacción de color amarillo claro se agitó a 0 °C durante 5 min, después se calentó a temperatura ambiente y se dejó agitar durante 12 h. El disolvente se retiró a presión reducida. El aceite de color amarillo residual se diluyó con agua (3 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 4 ml). La capa acuosa se separó y se trató con una solución sat. de  $Na_2CO_3$  (3 ml). La capa acuosa resultante se extrajo con EtOAc (3 x 5 ml). Las capas orgánicas combinadas se separaron, se lavaron con agua (2 x 5 ml) y salmuera (1 x 5 ml) y se secaron sobre sulfato sódico. El filtrado se evaporó a presión reducida y se purificó por SFC ( $CO_2$  y DEA al 0,5 % en Metanol) para proporcionar 8-(2-amino-5,5,5-trifluoropentiloxi)-6-metilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona (102,8 mg, 0,278 mmol, rendimiento del 86 %) en forma de un sólido de color blanco. LC/MS (ESI)  $m/e$  366,2 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para  $C_{18}H_{19}F_3N_3O_2$ , 366,13]; Tiempo de retención de LC/MS (método C):  $t_R$  = 1,77 min; tiempo de retención de HPLC (método A):  $t_R$  = 7,79 min; tiempo de retención de HPLC (método B):  $t_R$  = 8,20 min.  $^1H$  RMN (400 MHz,  $MeOD$ )  $\delta$  9,48 (d,  $J$  = 0,80 Hz, 1H), 8,78 (d,  $J$  = 5,60 Hz, 1H), 8,44 (d,  $J$  = 8,80 Hz, 1H), 8,27 (d,  $J$  = 5,60 Hz, 1H), 7,17 (d,  $J$  = 2,40 Hz, 1H), 7,12 (dd,  $J$  = 2,40, 8,80 Hz, 1H), 4,17-4,20 (m, 1H), 4,09 (dd,  $J$  = 6,00, 9,40 Hz, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,28-3,28 (m, 1H), 2,33-2,49 (m, 2H), 1,92-1,99 (m, 1H), 1,73-1,80 (m, 1H).

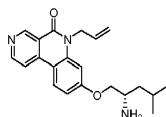
## Ejemplo 16

**(S)-8-((2-amino-4-metilpentil)oxi)-4,6-dimetilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona****Parte A: Ácido 2,4-dicloronicotínico**

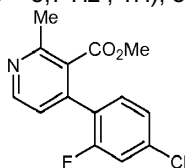
- 10 A una solución de 2,4-dicloropiridina (7 g, 47,3 mmol) en THF (70 ml) a - 78 °C se le añadió una solución 2 M de LDA en THF (28,4 ml, 56,8 mmol) y se agitó durante 30 min. La mezcla de reacción se inactivó con exceso de hielo seco y se agitó durante 30 min a TA. Después de la neutralización con HCl 1,5 N, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (100 ml) y se lavó con salmuera (2 x 50 ml) y agua (100 ml). La capa orgánica se separó, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró a presión reducida para proporcionar ácido 2,4-dicloronicotínico (4,5 g, 23,44 mmol, rendimiento del 50 %) en forma de un sólido de color pardo. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 8,47 (d, 1H), 7,74 (d, 1H).

**Parte B: 2,4-Dicloronicotinato de metilo**

- 20 A una solución de ácido 2,4-dicloronicotínico (500 mg, 2,60 mmol) en acetonitrilo (10 ml) enfriada a 0 °C se le añadió DBU (0,981 ml, 6,51 mmol) seguido de yoduro de metilo (0,814 ml, 13,0 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante una noche (14 h). Después de la finalización de la reacción, el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo se recogió en acetato de etilo (10 ml), se lavó con agua (1 x 5 ml), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc-hexano) para proporcionar 2,4-dicloronicotinato de metilo (260 mg, 1,262 mmol, rendimiento del 49 %) en forma de un aceite de color amarillo pálido. LC/MS, (ESI) *m/z* 206,1 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>7</sub>H<sub>6</sub>Cl<sub>2</sub>NO<sub>2</sub> 205,97]; Tiempo de retención de LC/MS (método D): t<sub>R</sub> = 0,85 min. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm 8,42 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 7,59 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 3,99 (s, 3H).

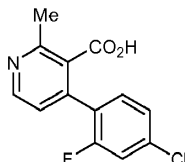
**Parte C: 4-Cloro-2-metilnicotinato de metilo**

- 35 Una mezcla de 2,4-dicloronicotinato de metilo (2 g, 9,71 mmol), trimetilboroxina (1,462 g, 11,65 mmol), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (6,33 g, 19,42 mmol) y PdCl<sub>2</sub>(dppf) (0,710 g, 0,971 mmol) en 1,4-dioxano (30 ml) y agua (2 ml) se purgó con nitrógeno durante 5 min y se calentó a 70 °C durante 16 h. La reacción se concentró a presión reducida y se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc-hexano mixture) para proporcionar 4-cloro-2-metilnicotinato de metilo (550 mg, 2,94 mmol, rendimiento del 31 %) en forma de un aceite de color rojo. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm 8,44 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 7,43 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 3,98 (s, 3H), 2,54 (s, 3H).

**Parte D: 4-(4-Cloro-2-fluorofenil)-2-metilnicotinato de metilo**

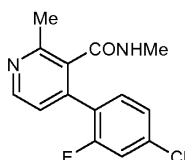
- 45 Una mezcla de 4-cloro-2-metilnicotinato de metilo (4 g, 21,55 mmol), ácido (4-cloro-2-fluorofenil)borónico (4,13 g,

23,71 mmol), triciclohexilfosfina (1,813 g, 6,47 mmol), Pd(OAc)<sub>2</sub> (0,484 g, 2,155 mmol) y Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (14,04 g, 43,1 mmol) en DMA (15 ml) se purgó con nitrógeno durante 5 min y se calentó a 100 °C durante una noche (14 h). Después de un periodo de refrigeración, la mezcla de reacción se filtró a través de tierra de diatomeas (Celite®). Se retiró DMA a presión reducida y el residuo se diluyó con acetato de etilo (10 ml). La fase orgánica se concentró a presión reducida y se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc-hexano) para proporcionar 4-(4-cloro-2-fluorofenil)-2-metilnicotinato de metilo (1 g, 3,58 mmol, rendimiento del 17 %) en forma de un aceite de color rojo. LC/MS, (ESI) *m/z* 280,1 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>14</sub>H<sub>12</sub>ClFNO<sub>2</sub> 280,0]; Tiempo de retención de LC/MS (método D): t<sub>R</sub> = 0,80 min.



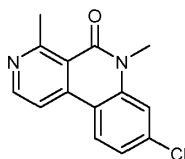
#### Parte E: Ácido 4-(4-cloro-2-fluorofenil)-2-metilnicotínico

A una solución de 4-(4-cloro-2-fluorofenil)-2-metilnicotinato de metilo (40 mg, 0,143 mmol) en MeOH (2 ml) y agua (3 ml) se le añadió NaOH (11,44 mg, 0,286 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 14 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, se acidificó con HCl 1,5 N y después se extrajo con acetato de etilo (5 ml). La capa orgánica se lavó con NaHCO<sub>3</sub> saturado (2 x 10 ml) y agua (10 ml); se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró a presión reducida para proporcionar ácido 4-(4-cloro-2-fluorofenil)-2-metilnicotínico en bruto (30 mg, 0,113 mmol, rendimiento del 79 %) en forma de un sólido de color pardo. Éste se recogió en la siguiente etapa sin purificación adicional. LC/MS, (ESI) *m/z* 266,1 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>13</sub>H<sub>10</sub>ClFNO<sub>2</sub>, 266,0]; Tiempo de retención de LC/MS (método D): t<sub>R</sub> = 0,64 min.



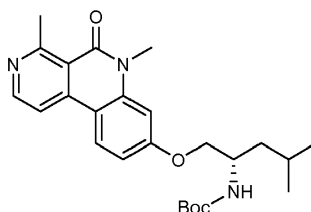
#### Parte F: 4-(4-cloro-2-fluorofenil)-N,2-dimetilnicotinamida

A una solución de ácido 4-(4-cloro-2-fluorofenil)-2-metilnicotínico (180 mg, 0,678 mmol) en DCM (5 ml) y DMF (0,2 ml) a 0 °C, se le añadió cloruro de oxalilo (0,178 ml, 2,033 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 3 h a TA, después se diluyó con DCM (5 ml) y se trató con una solución de clorhidrato de metilamina (457 mg, 6,78 mmol) en DCM (5 ml) enfriada a 0 °C. La mezcla se agitó durante 1 h más a TA. La solución se extrajo con DCM (20 ml), se lavó con NaHCO<sub>3</sub> saturado (2 x 10 ml) y agua (20 ml); se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró a presión reducida para proporcionar 4-(4-cloro-2-fluorofenil)-N,2-dimetilnicotinamida (50 mg, 0,179 mmol, rendimiento del 27 %) en forma de una goma de color pardo. LC/MS, (ESI) *m/z* 279,2 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>14</sub>H<sub>13</sub>ClFN<sub>2</sub>O 279,1]; Tiempo de retención de LC/MS (método D): t<sub>R</sub> = 0,62 min.



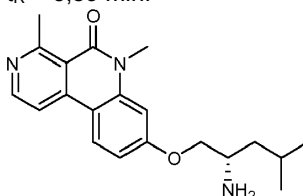
#### Parte G: 8-cloro-4,6-dimetilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona

A una solución de 4-(4-cloro-2-fluorofenil)-N,2-dimetilnicotinamida (40 mg, 0,144 mmol) en THF (3 ml) enfriada a 0 °C se le añadió NaH (10,33 mg, 0,431 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 4 h. Después de la finalización de la reacción, la mezcla de reacción se inactivó con hielo agua y el producto se extrajo con acetato de etilo (20 ml). La capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró a presión reducida para proporcionar 8-cloro-4,6-dimetilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona (30 mg, 0,116 mmol, rendimiento del 81 %) en forma de un sólido de color blanquecino. LC/MS, (ESI) *m/z* 259,2 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>14</sub>H<sub>12</sub>ClN<sub>2</sub>O 259,1]; Tiempo de retención de LC/MS (Método D): t<sub>R</sub> = 0,65 min.

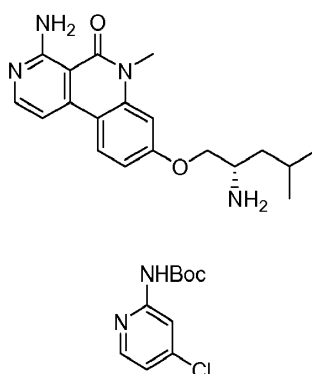


**Parte H: (1-((4,6-dimetil-5-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][2,7]naftiridin-8-il)oxi)-4-metilpentan-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo**

Una mezcla de 8-cloro-4,6-dimetilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona (60 mg, 0,232 mmol), (1-hidroxi-4-metilpentan-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo (101 mg, 0,464 mmol), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (113 mg, 0,348 mmol), Pd(OAc)<sub>2</sub> (15,6 mg, 0,070 mmol) y 2-di-*t*-butilfosfino-2',4',6'-tri-*i*-propil-1,1'-bifenilo (5,91 mg, 0,014 mmol) en tolueno (5 ml) se purgó con nitrógeno durante 5 min y se calentó a 100 °C durante una noche (14 h). Después de un periodo de refrigeración, la mezcla de reacción se filtró a través de tierra de diatomeas (Celite®), se concentró a presión reducida y se disolvió en acetato de etilo (5 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (2 x 10 ml) y agua (20 ml); se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró a presión reducida para proporcionar (1-((4,6-dimetil-5-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][2,7]naftiridin-8-il)oxi)-4-metilpentan-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo (55 mg en bruto) en forma de un sólido gomoso. El producto en bruto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. LC/MS, (ESI) *m/z* 440,4 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>25</sub>H<sub>14</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>, 440,2]; Tiempo de retención de LC/MS (método D): *t<sub>R</sub>* = 0,89 min.

**Parte I: (S)-8-((2-amino-4-metilpentil)oxi)-4,6-dimetilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona**

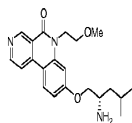
A una solución de (1-((4,6-dimetil-5-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][2,7]naftiridin-8-il)oxi)-4-metilpentan-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo (30 mg, 0,068 mmol) en MeOH (3 ml) a 0 °C se le añadió HCl (4 N en 1,4-dioxano, 3 ml, 12,00 mmol). La solución se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 2 h. Después, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se disolvió en acetato de etilo (10 ml). La capa orgánica se lavó con NaHCO<sub>3</sub> saturado (2 x 10 ml) y agua (20 ml); se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por TLC preparativa (mezcla de DCM-MeOH) para proporcionar (S)-8-((2-amino-4-metilpentil)oxi)-4,6-dimetilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona (8 mg, 0,021 mmol, rendimiento del 31 %) en forma de un sólido de color pardo. LC/MS, (ESI) *m/z* 340,2 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>20</sub>H<sub>26</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>, 340,2]; Tiempo de retención de LC/MS (método B): *t<sub>R</sub>* = 1,27 min. Tiempo de retención de HPLC (método A): *t<sub>R</sub>* = 8,30 y tiempo de retención de HPLC (método B): *t<sub>R</sub>* = 8,97 min. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm 8,53 (d, *J* = 5,77 Hz, 1H), 8,33 (d, *J* = 9,54 Hz, 1H), 8,08 (d, *J* = 5,77 Hz, 1H), 7,00-7,06 (m, 2H), 4,21 (m, 1H), 4,02 (m, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,47-3,52 (m, 1H), 3,06 (s, 3H), 1,82-1,93 (m, 1H), 1,67-1,76 (m, 2H), 1,26-1,56 (m, 6H).

**Ejemplo 17****(S)-4-amino-8-((2-amino-4-metilpentiloxi)-6-metilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona****Parte A. (4-cloropiridin-2-il)carbamato de terc-butilo**

A una solución de LHMDs (1 M en THF, 17,11 ml, 17,11 mmol) en THF (5 ml) a -5 °C se le añadió una solución de 4-cloropiridin-2-amina (1 g, 7,78 mmol) en THF (5 ml) y la mezcla se agitó durante 5 min. A esta mezcla se le añadió una solución de Boc<sub>2</sub>O (1,898 ml, 8,18 mmol) en THF (5 ml). La mezcla se agitó a 0 °C durante 2 h y se inactivó mediante la adición de NH<sub>4</sub>Cl acuoso. El pH de la solución se ajustó a 6 mediante la adición de HCl 1,5 N y se extrajo con acetato de etilo (3 x 15 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con bicarbonato sódico (15 ml), agua (15 ml) y salmuera (15 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (gradiente de acetato de etilo, éter petróleo) para producir (4-cloropiridin-2-il)carbamato de terc-butilo (1,435 g, 6,28 mmol,

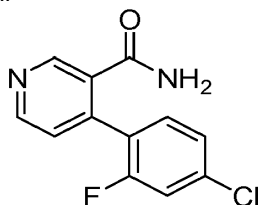


rendimiento del 81 %).  $^1\text{H}$  RMN.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  10,10 (s, 1H), 8,23 (d,  $J = 5,20$  Hz, 1H), 7,88 (d,  $J = 2,00$  Hz, 1H), 7,15 (dd,  $J = 2,00, 5,20$  Hz, 1H), 1,48 (s, 9H).



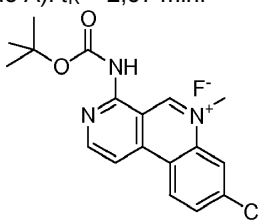
#### 5 Parte B. 4-cloro-3-formilpiridin-2-ilcarbamato de *terc*-butilo

A una solución agitada de (4-cloropiridin-2-il)carbamato de *terc*-butilo (1,00 g, 4,37 mmol) en THF (30 ml) enfriada a -78 °C se le añadió gota a gota *n*-butil litio (2,55 M en hexano, 4,1 ml, 10,06 mmol). Después de la adición completa, la solución se agitó a -78 °C durante 1 h. Se añadió gota a gota DMF (1,591 ml, 20,55 mmol) y la solución resultante se agitó a -78 °C durante 1 h más. Después, la mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de una solución acuosa de cloruro de amonio acuoso (20 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 25 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (1 x 20 ml), se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron a presión reducida. El residuo en bruto se purificó a través de cromatografía de alúmina neutra (acetato de etilo/hexanos) para producir (4-cloro-3-formilpiridin-2-il)carbamato de *terc*-butilo (530 mg, 2,06 mmol, rendimiento del 27 %) en forma de un sólido de color amarillo.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10,73 (s, 1H), 10,55 (s, 1H), 8,52 (d,  $J = 5,3$  Hz, 1H), 7,06 (d,  $J = 5,3$  Hz, 1H), 1,56 (s, 9 H); LC/MS (ESI)  $m/e$  255,2 [(M-H) $^-$ ], calc. para  $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{ClN}_2\text{O}_3$  255,1]. Tiempo de retención de LC/MS (método A) :  $t_R = 1,75$  min.



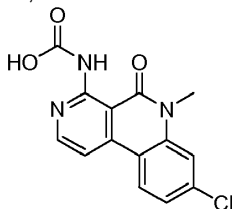
#### 20 Parte C. 4-(4-cloro-2-fluorofenil)-3-formilpiridin-2-ilcarbamato de *terc*-butilo

A una suspensión agitada de (4-bromo-3-formilpiridin-2-il)carbamato de *terc*-butilo (100 mg, 0,332 mmol), ácido (4-cloro-2-fluorofenil)borónico (57,9 mg, 0,332 mmol) y carbonato de cesio (216 mg, 0,664 mmol) en THF (50 ml) y agua (8 ml), se le añadió  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (19,19 mg, 0,017 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 85 °C durante una noche (14 h). La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua (30 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 25 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (1 x 25 ml), se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron a presión reducida. El residuo en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexanos) para proporcionar 4-(4-cloro-2-fluorofenil)-3-formilpiridin-2-ilcarbamato de *terc*-butilo (60 mg, 0,17 mmol, rendimiento del 35 %). LC/MS (ESI)  $m/e$  351,2 [(M+H) $^+$ ], calc. para  $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{ClFN}_2\text{O}_3$  351,1]. Tiempo de retención de LC/MS (método A) :  $t_R = 2,07$  min.



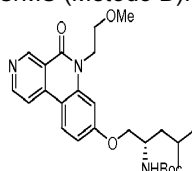
#### Parte D. Fluoruro de 4-((*terc*-butoxicarbonil)amino)-8-cloro-6-metilbenzo[c][2,7]naftiridin-6-io

A una solución agitada de 4-(4-cloro-2-fluorofenil)-3-formilpiridin-2-ilcarbamato de *terc*-butilo (700 mg, 1,996 mmol) en etanol (10 ml) a 0 °C se le añadió metilamina (8 M en EtOH) (620 mg, 2,49 ml, 19,96 mmol) y la reacción se agitó a ta durante 5 h. Después del consumo del material de partida, el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo se lavó con hexano (50 ml) y el sólido obtenido de esta manera se secó al vacío para producir la sal fluoruro de fluoruro de 4-((*terc*-butoxicarbonil)amino)-8-cloro-6-metilbenzo[c][2,7]naftiridin-6-io (900 mg, 1,69 mmol, rendimiento del 84 %) en forma de un sólido de color amarillo. LC/MS (ESI)  $m/e$  344,2 [(M) $^+$ ], calc. para  $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{ClN}_3\text{O}_2$  344,1]. Tiempo de retención de LC/MS (método C) :  $t_R = 1,90$  min.

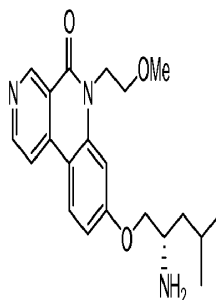


**Parte E. Ácido 8-cloro-6-metil-5-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][2,7]naftiridin-4-ilcarbámico**

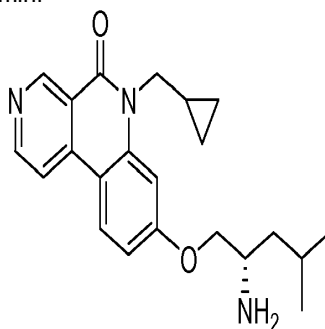
A una solución agitada de fluoruro de 4-((*terc*-butoxicarbonil)amino)-8-cloro-6-metilbenzo[c][2,7]naftiridin-6-ilo (0,35 g, 0,65 mmol) y NaOH (0,162 g, 4,06 mmol) en una mezcla de DCM (10 ml) y agua (10 ml) se le añadió en porciones  $\text{KMnO}_4$  (0,642 g, 4,06 mmol) a *ta* y la reacción se calentó a 90 °C durante 1 h. La solución se diluyó con agua (10 ml) y se extrajo con DCM (2 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua 50 ml, se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron a presión reducida para producir ácido (8-cloro-6-metil-5-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][2,7]naftiridin-4-il)carbámico (305 mg, 0,422 mmol, rendimiento del 65 %) en forma de un sólido de color amarillo, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. LC/MS (ESI) *m/e* 304,1 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para  $\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{ClN}_3\text{O}_3$  304,04]; Tiempo de retención de LC/MS (Método D):  $t_R$  = 1,01 min.

**Parte F. 4-amino-8-cloro-6-metilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona**

Una solución de ácido (8-cloro-6-metil-5-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][2,7]naftiridin-4-il)carbámico (300 mg, 0,415 mmol) en HCl conc. (15 ml, 494 mmol) se calentó a 90 °C durante 2 h. El pH de la mezcla de reacción se ajustó a 8 con una solución saturada de bicarbonato sódico y se extrajo con DCM (2 x 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 ml), se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC prep. (TFA al 0,1 % en MeOH) para producir 4-amino-8-cloro-6-metilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona (30 mg, 0,110 mmol, rendimiento del 27 %) en forma de la sal mono TFA. LC/MS (ESI) *m/e* 260,0 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para  $\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{ClN}_3\text{O}$  260,05]; Tiempo de retención de LC/MS (método B):  $t_R$  = 1,18 min; tiempo de retención de HPLC (método A):  $t_R$  = 5,24 min; tiempo de retención de HPLC (método B):  $t_R$  = 6,31 min; 400 MHz,  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  9,95 (s, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,56 (d, *J* = 8,80 Hz, 1H), 8,23 (d, *J* = 6,80 Hz, 1H), 7,82 (dd, *J* = 6,80, 7,20 Hz, 2H), 7,54 (dd, *J* = 2,00, 8,80 Hz, 1H), 3,72 (s, 3H).

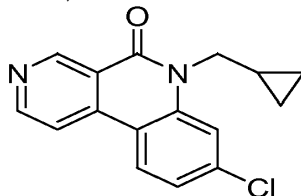
**Parte G. 8-cloro-4-(4-metoxibencilamino)-6-metilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona**

A una solución agitada de 4-amino-8-cloro-6-metilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona (30 mg, 0,059 mmol) en DMF (10 ml) a 0 °C se le añadió NaH (7,09 mg, 0,295 mmol) y la reacción se agitó durante 5 min. A esta mezcla se le añadió 1-(clorometil)-4-metoxibenceno (0,026 ml, 0,191 mmol) y se agitó a *ta* durante 16 h. La reacción se interrumpió mediante la adición de hielo y la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo (2 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (25 ml), se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron a presión reducida para producir 8-cloro-4-((4-metoxibencil)amino)-6-metilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona (29 mg, 0,044 mmol, rendimiento del 75 %). LC/MS (ESI) *m/e* 380,27 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para  $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{ClN}_3\text{O}_2$  380,11]; Tiempo de retención de LC/MS (Método D):  $t_R$  = 0,86 min.

**Parte H. 1-(4-(4-metoxibencilamino)-6-metil-5-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][2,7]naftiridin-8-iloxi)-4-metilpentan-2-ilcarbamato de (*S*)-*terc*-butilo**

La reacción se realizó como en el Ej. 2, Parte D para proporcionar el producto en bruto que se purificó por columna sobre gel de sílice usando (acetato de etilo y hexano) para producir 1-((4-((4-metoxibencil)amino)-6-metil-5-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][2,7]naftiridin-8-il)oxi)-4-metilpentan-2-il)carbamato de (*S*)-*tert*-butilo (0,29 g, 0,422 mmol, rendimiento del 61 %) en forma de un aceite de color amarillo. LC/MS (ESI) *m/e* 561,5 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>32</sub>H<sub>41</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub> 561,3];

5 Tiempo de retención de LC/MS (Método D): *t<sub>R</sub>* = 1,03 min.

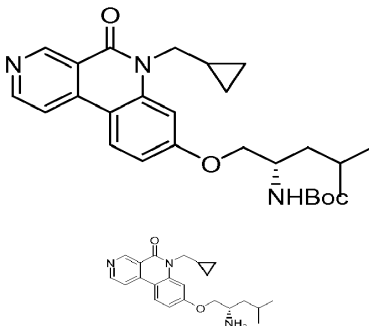


#### Parte I. (*S*)-4-amino-8-(2-amino-4-metilpentiloxi)-6-metilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6*H*)-ona

- 10 A una solución agitada de 1-((4-((4-metoxibencil)amino)-6-metil-5-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][2,7]naftiridin-8-il)oxi)-4-metilpentan-2-il)carbamato de (*S*)-*tert*-butilo (100 mg, 0,145 mmol) en DCM (10 ml) a la que se le añadió gota a gota TFA (4 ml, 51,9 mmol) y la reacción se calentó a 45 °C durante 12 h. Después de la finalización de la reacción, los productos orgánicos volátiles se evaporaron a presión reducida y el residuo obtenido se purificó por HPLC prep. (TFA al 0,1 % en agua/acetonitrilo como la fase móvil) para producir (*S*)-4-amino-8-((2-amino-4-metilpentil)oxi)-6-
- 15 metilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6*H*)-ona (16 mg, 0,046 mmol, rendimiento del 32 %) en forma de la sal mono TFA en forma de un sólido de color blanquecino. LC/MS (ESI) *m/e* 341,2 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>19</sub>H<sub>25</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub> 341,2]; Tiempo de retención de LC/MS (método B): *t<sub>R</sub>* = 1,08 min; tiempo de retención de HPLC (método A): *t<sub>R</sub>* = 8,02 min; tiempo de retención de HPLC (método B): *t<sub>R</sub>* = 8,40 min; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,44 (d, *J* = 8,80 Hz, 1H), 8,00 (d, *J* = 7,20 Hz, 1H), 7,71 (d, *J* = 7,20 Hz, 1H), 7,24 (d, *J* = 2,40 Hz, 1H), 7,21-7,22 (m, 1H), 4,51 (dd, *J* = 3,20, 10,80 Hz, 1H), 4,34 (dd, *J* = 6,40, 10,40 Hz, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,78-3,82 (m, 1H), 1,65-1,89 (m, 3H), 1,08 (d, *J* = 4,40 Hz, 3H),
- 20 1,06 (d, *J* = 4,40 Hz, 3H).

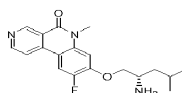
#### Ejemplo 18

- 25 (*S*)-*N*-(8-(2-amino-4-metilpentiloxi)-6-metil-5-oxo-5,6 dihidrobenzo[c][2,7]naftiridin-2-il)acetamida



- 30 **Parte A. 4-cloropiridin-2-amina**

A una solución agitada de 4-cloropiridin-2-amina (8 g, 62,2 mmol) en acetonitrilo (600 ml) a la que se le añadió en porciones *N*-bromosuccinimida (11,08 g, 62,2 mmol) y la reacción se agitó durante 14 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (100 ml) y salmuera (100 ml) y se secaron sobre sulfato sódico. Los extractos orgánicos se concentraron a presión reducida para proporcionar 5-bromo-4-cloropiridin-2-amina en forma de un sólido de color amarillo (13 g, 99 %) que se usó tal cual sin purificación adicional. LC/MS (ESI) *m/e* 207,0 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>5</sub>H<sub>5</sub>BrClN<sub>2</sub> 206,9]; Tiempo de retención de LC/MS (método B): *t<sub>R</sub>* = 0,8 min.

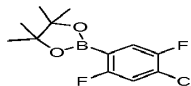


- 40

#### Parte B. *N*-(5-bromo-4-cloropiridin-2-il)acetamida

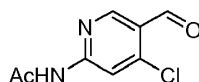
- 45 A una solución agitada de 5-bromo-4-cloropiridin-2-amina (11,6 g, 55,9 mmol) en piridina (100 ml) a 0 °C se le añadió cloruro de acetilo (3,98 ml, 55,9 mmol) y la reacción se agitó a ta durante 3 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua fría y se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (100 ml) y salmuera (100 ml) y se secaron sobre sulfato sódico. Los extractos orgánicos se concentraron a presión reducida para proporcionar *N*-(5-bromo-4-

cloropiridin-2-il)acetamida (14,6 g, 55,9 mmol, rendimiento del 100 %) en forma de un sólido de color blanco que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. LC/MS (ESI)  $m/e$  249 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>7</sub>H<sub>7</sub>BrClN<sub>2</sub>O 248,9], Tiempo de retención de LC/MS (método B):  $t_R$  = 1,64 min; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 10,87 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 2,11 (s, 3H).



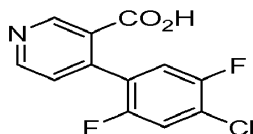
#### Parte C. N-(4-cloro-5-vinilpiridin-2-il)acetamida

- 10 A una solución agitada de N-(5-bromo-4-cloropiridin-2-il)acetamida (7 g, 28,1 mmol), complejo de 2,4,6-trivinil-1,3,5,2,4,6-trioxatriborinano con piridina (1:1) (8,78 g, 36,5 mmol), solución de carbonato sódico (5,95 g, 56,1 mmol) en 7 ml de agua y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0,973 g, 0,842 mmol) en una mezcla de Tolueno (50 ml) y Etanol (8 ml), se burbujeó gas nitrógeno durante 5 min. La mezcla de reacción se calentó a 85 °C durante 14 horas. Después de la finalización, la reacción se diluyó con EtOAc (50 ml) y se filtró a través de tierra de diatomeas (Celite®). El filtrado se diluyó con agua y la capa orgánica se separó, se lavó con una solución de salmuera, se secó sobre sulfato sódico. Los extractos orgánicos se concentraron a presión reducida y el residuo obtenido de esta manera se purificó por columna comb flash de 120 g usando hexano/acetato de etilo. El producto eluyó en EtOAc al 30 % en hexano y las fracciones requeridas se concentraron para producir N-(4-cloro-5-vinilpiridin-2-il)acetamida (5,92 g, 27,7 mmol, rendimiento del 99 %) en forma de un sólido de color amarillo. LC/MS (ESI)  $m/e$  197,2 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>9</sub>H<sub>10</sub>ClN<sub>2</sub>O 197,04] Tiempo de retención de LC/MS (método A):  $t_R$  = 1,50 min; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 10,79 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,18 (d,  $J$  = 6,40 Hz, 1H), 6,88 (dd,  $J$  = 11,20, 17,60 Hz, 1H), 5,99 (dd,  $J$  = 0,80, 17,60 Hz, 1H), 5,47 (dd,  $J$  = 0,80, 11,40 Hz, 1H), 2,12 (s, 3H).



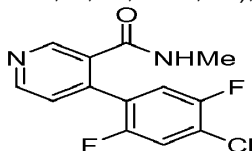
#### Parte D. N-(4-cloro-5-formilpiridin-2-il)acetamida

- A una solución agitada de N-(4-cloro-5-vinilpiridin-2-il)acetamida (6 g, 30,5 mmol) y 2,6-lutidina (7,11 ml, 61,0 mmol) en una mezcla de 1,4-dioxano (110 ml) y agua (25 ml) a 0 °C se le añadió tetraóxido de osmio (2,5 % en 2-metil-2-propanol, 9,58 ml, 30,5 mmol) seguido de la adición de peryodato sódico (19,58 g, 92 mmol) y la reacción se agitó durante 4 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc (2 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución de salmuera, se secaron sobre sulfato sódico, se concentraron a presión reducida y el residuo obtenido de esta manera se purificó por columna comb flash de 120 g usando hexano/EtOAc como eluyente. El producto deseado se aisló en EtOAc al 30 % en hexano. Las fracciones requeridas se concentraron a presión reducida para producir N-(4-cloro-5-formilpiridin-2-il)acetamida en forma de un sólido de color blanquecino (5,8 g, 28,1 mmol, rendimiento del 92 %). LC/MS (ESI)  $m/e$  197,0 [(M)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>8</sub>H<sub>6</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 197,04] Tiempo de retención de LC/MS (método A):  $t_R$  = 1,21 min; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 11,20 (s, 1H), 10,18 (s, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 2,16 (s, 3H).



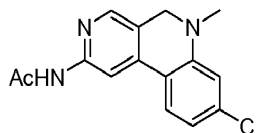
#### Parte E. N-(4-(4-cloro-2-fluorofenil)-5-formilpiridin-2-il)acetamida

- A una solución agitada de N-(4-cloro-5-formilpiridin-2-il)acetamida (3 g, 15,11 mmol), ácido (4-cloro-2-fluorofenil)borónico (2,63 g, 15,11 mmol), carbonato de cesio (9,84 g, 30,2 mmol) en una mezcla de agua (8 ml) y THF (25 ml) se le añadió tetraquis(trifenilfosfina)paladio (19,19 mg, 0,017 mmol) y la reacción se calentó a 85 °C durante una noche (14 h). La mezcla de reacción se diluyó con agua (25 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 25 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (25 ml) y salmuera (25 ml), se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (hexano/EtOAc como eluyente), produciendo N-(4-(4-cloro-2-fluorofenil)-5-formilpiridin-2-il)acetamida en forma de un sólido de color blanquecino (2,8 g, 9,01 mmol, rendimiento del 60 %). LC/MS (ESI)  $m/e$  291,0 [(M)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>14</sub>H<sub>9</sub>ClF<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 291,0], Tiempo de retención de LC/MS (método A):  $t_R$  = 1,69 min; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 11,14 (s, 1H), 9,84 (d,  $J$  = Hz, 1H), 8,88 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,61 (dd,  $J$  = 2,00, 10,00 Hz, 1H), 7,46-7,48 (m, 2H), 2,11 (s, 3H).

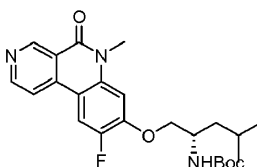


**Parte F. Fluoruro de 2-acetamido-8-cloro-6-metilbenzo[c][2,7]naftiridin-6-io**

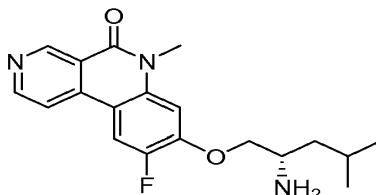
A una solución agitada de *N*-(4-(4-cloro-2-fluorofenil)-5-formilpiridin-2-il)acetamida (0,39 g, 1,332 mmol) y 4 Å de tamices moleculares (50 mg) en diclorometano (35 ml) a 0 °C se le añadió gota a gota metil amina (8 M en EtOH, 0,041 g, 0,166 ml, 1,332 mmol) y la reacción se agitó a ta durante una noche (12 h). La mezcla de reacción se diluyó con DCM (40 ml) y se filtró a través de un lecho de tierra de diatomeas (Celite®). El filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar fluoruro de 2-acetamido-8-cloro-6-metilbenzo[c][2,7]naftiridin-6-io (450 mg, 1,24 mmol, rendimiento del 93 %) en forma de un sólido de color amarillo que se usó en la siguiente etapa sin purificación. LC/MS (ESI) *m/e* 286,1 [(M)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>15</sub>H<sub>13</sub>ClN<sub>3</sub>O 286,1]; Tiempo de retención de LC/MS (Método D): *t<sub>R</sub>* = 0,71 min.

**Parte G. *N*-(8-cloro-6-metil-5,6-dihidrobenczo[c][2,7]naftiridin-2-il)acetamida**

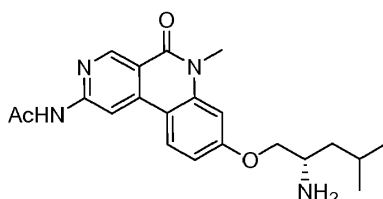
A una solución agitada de fluoruro de 2-acetamido-8-cloro-6-metilbenzo[c][2,7]naftiridin-6-io (2,1 g, 2,47 mmol) en una mezcla de THF (20 ml) y MeOH (5 ml) a 0 °C se le añadió entre tres porciones NaBH<sub>4</sub> (0,199 g, 5,27 mmol) y la reacción se agitó a ta durante 45 min. Los productos volátiles se retiraron a presión reducida; se añadió una solución saturada de cloruro de amonio (30 ml) y la solución se extrajo con acetato de etilo (2 x 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (25 ml), se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para proporcionar *N*-(8-cloro-6-metil-5,6-dihidrobenczo[c][2,7]naftiridin-2-il)acetamida (0,71 g, 2,29 mmol, rendimiento del 93 %) en forma de un sólido de color amarillo. LC/MS (ESI) *m/e* 288,2 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>15</sub>H<sub>15</sub>ClN<sub>3</sub>O 288,1]; Tiempo de retención de LC/MS (método C): *t<sub>R</sub>* = 1,87 min; tiempo de retención de HPLC (método A): *t<sub>R</sub>* = 12,76 min; tiempo de retención de HPLC (método B): *t<sub>R</sub>* = 13,07 min; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 10,46 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,16 (d, *J* = 0,40 Hz, 1H), 7,63 (d, *J* = 8,40 Hz, 1H), 6,88 (dd, *J* = 2,00, 8,00 Hz, 1H), 6,82 (d, *J* = 2,00 Hz, 1H), 4,26 (s, 2H), 2,89 (s, 3H), 2,11 (s, 3H).

**Parte H. *N*-(8-cloro-6-metil-5-oxo-5,6-dihidrobenczo[c][2,7]naftiridin-2-il)acetamida**

A una solución agitada de *N*-(8-cloro-6-metil-5,6-dihidrobenczo[c][2,7]naftiridin-2-il)acetamida (0,6 g, 1,199 mmol) en DCM (20 ml) a ta se le añadió en tres porciones manganato de bario (1,536 g, 5,99 mmol) y la reacción se calentó a 45 °C durante 60 h. Después de la finalización de la reacción, la mezcla de reacción se diluyó con DCM (70 ml) y se pasó a través de tierra de diatomeas (Celite®). El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (DCM/MeOH en forma de un eluyente) para producir *N*-(8-cloro-6-metil-5-oxo-5,6-dihidrobenczo[c][2,7]naftiridin-2-il)acetamida (0,4 g, 1,071 mmol, rendimiento del 89 %) en forma de un sólido de color blanquecino. LC/MS (ESI) *m/e* 302,1 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>15</sub>H<sub>13</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>2</sub> 302,1]; Tiempo de retención de LC/MS (método C): *t<sub>R</sub>* = 1,88 min; tiempo de retención de HPLC (método A): *t<sub>R</sub>* = 8,82 min; tiempo de retención de HPLC (método B): *t<sub>R</sub>* = 7,99 min; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 11,01 (s, 1H), 9,24 (s, 1H), 8,92 (s, 1H), 8,26 (d, *J* = 8,80 Hz, 1H), 7,69 (d, *J* = 2,00 Hz, 1H), 7,48 (dd, *J* = 2,00, 8,80 Hz, 1H), 3,68 (s, 3H), 2,20 (s, 3H).

**Parte 1. 1-(2-acetamido-6-metil-5-oxo-5,6-dihidrobenczo[c][2,7]naftiridin-8-iloxi)-4-metilpentan-2-ilcarbamato de (*S*)-*terc*-butilo**

La reacción se realizó como en el Ej. 2, Parte D para proporcionar 1-(2-acetamido-6-metil-5-oxo-5,6-dihidrobenczo[c][2,7]naftiridin-8-iloxi)-4-metilpentan-2-ilcarbamato de (*S*)-*terc*-butilo en bruto (160 mg, 0,33 mmol, 20,5 % puro por LC/MS) en forma de un aceite de color pardo. Éste se llevó a la siguiente etapa sin purificación. LC/MS (ESI) *m/e* 483,34 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>26</sub>H<sub>35</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub> 483,25]; Tiempo de retención de LC/MS (Método E): *t<sub>R</sub>* = 1,13 min.

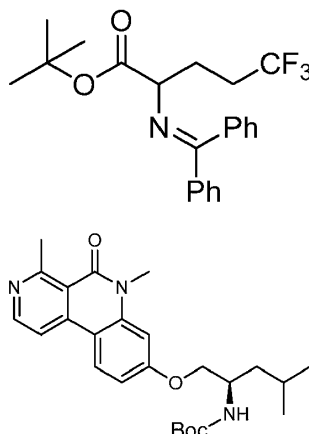


**Parte J. (S)-N-(8-((2-amino-4-metilpentiloxi)-6-metil-5-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][2,7]naftiridin-2-il)acetamida**

- 5 A una solución agitada de (1-((2-acetamido-6-metil-5-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][2,7]naftiridin-8-il)oxi)-4-metilpentan-2-il)carbamato de (S)-*terc*-butilo (140 mg, 0,059 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (15 ml) a 0 °C se le añadió TFA (1,2 ml, 15,58 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 40 min. Después de la finalización de la reacción, los productos orgánicos volátiles se evaporaron a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC preparativa (TFA al 0,1 % en agua/Acetonitrilo) para producir (S)-N-(8-((2-amino-4-metilpentiloxi)-6-metil-5-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][2,7]naftiridin-2-il)acetamida (2 mg, 3,93  $\mu\text{mol}$ , rendimiento del 6,6 %) en forma de la sal mono TFA. LC/MS (ESI)  $m/e$  383,2 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para  $\text{C}_{21}\text{H}_{27}\text{N}_4\text{O}_3$  383,2]; Tiempo de retención de LC/MS (método C):  $t_R$  = 1,80 min; tiempo de retención de HPLC (método A):  $t_R$  = 5,14 min; tiempo de retención de HPLC (método B):  $t_R$  = 5,62 min; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  9,28 (s, 1H), 8,93 (s, 1H), 8,35 (d,  $J$  = 8,80 Hz, 1H), 7,17 (s, 1H), 7,15 (d,  $J$  = 2,00 Hz, 1H), 4,46 (d,  $J$  = 8,80 Hz, 1H), 4,28 (dd,  $J$  = 6,40, 10,80 Hz, 1H), 3,76-3,79 (m, 4H), 2,29 (s, 3H), 1,65-1,88 (m, 3H), 1,08 (d,  $J$  = 4,40 Hz, 3H), 1,07 (d,  $J$  = 4,40 Hz, 3H).

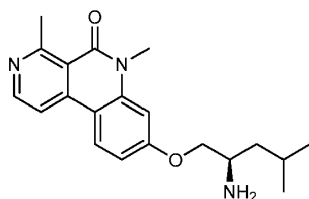
**Ejemplo 19**

**(R)-8-((2-amino-4-metilpentil)oxi)-4,6-dimetilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona**



- 25 **Parte A. (1-((4,6-dimetil-5-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][2,7]naftiridin-8-il)oxi)-4-metilpentan-2-il)carbamato de (R)-*terc*-butilo**

El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 16 usando (1-hidroxi-4-metilpentan-2-il)carbamato de (R)-*terc*-butilo en la parte H para proporcionar (1-((4,6-dimetil-5-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][2,7]naftiridin-8-il)oxi)-4-metilpentan-2-il)carbamato de (R)-*terc*-butilo (620 mg, 0,564 mmol, rendimiento del 49 %) en forma de un sólido de color amarillo. LC/MS, (ESI)  $m/z$  440,3 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para  $\text{C}_{25}\text{H}_{34}\text{N}_3\text{O}_4$  440,3].



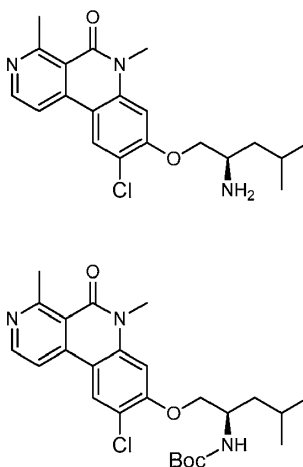
**Parte B. (R)-8-((2-amino-4-metilpentil)oxi)-4,6-dimetilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona**

Una solución a temperatura ambiente de (1-((4,6-dimetil-5-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][2,7]naftiridin-8-il)oxi)-4-metilpentan-2-il)carbamato de (R)-*terc*-t-butilo (102 mg, 0,232 mmol) en diclorometano (1 ml) se trató con HCl (1,160 ml, 4,64 mmol) y se agitó durante 1 h. La mezcla resultante se concentró hasta un aceite y se purificó por cromatografía líquida de alto rendimiento de fase inversa (Phenomenex Luna C18 30 x 100 mm 10 micrómetros;

elución en gradiente de agua/metanol/TFA al 0,1 %). Las fracciones que contenían el producto se neutralizaron con bicarbonato sódico acuoso saturado y se concentraron a presión reducida. El residuo se repartió entre acetato de etilo y salmuera y las capas se separaron. El producto acuoso se extrajo dos veces más con acetato de etilo y los productos orgánicos combinados se lavaron una vez con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron para proporcionar (R)-8-((2-amino-4-metilpentil)oxi)-4,6-dimetilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona (11,5 mg, 0,033 mmol, rendimiento del 14 %) en forma de un aceite de color lechoso. LC/MS, (ESI)  $m/z$  340,2 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>20</sub>H<sub>26</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> 340,2]; tiempo de retención de HPLC (método C):  $t_R$  = 13,02 min; tiempo de retención de HPLC (método D):  $t_R$  = 13,05 min; <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, METANOL-d<sub>4</sub>) δ 8,68 - 8,63 (m, 2H), 8,58 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,22 (dd, J = 9,0, 2,3 Hz, 1H), 7,20 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 4,52 (dd, J = 10, 5, 3,3 Hz, 1H), 4,34 (dd, J = 10,7, 6,6 Hz, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,80 - 3,75 (m, 1H), 3,25 (s, 3H), 1,91 - 1,81 (m, 1H), 1,80-1,73 (m, 1H), 1,72 - 1,64 (m, 1H), 1,07 (d, J = 5,8 Hz, 3H), 1,06 (d, J = 5,8 Hz, 3H).

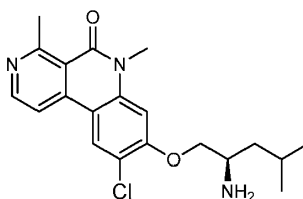
### Ejemplo 20

#### (R)-8-((2-amino-4-metilpentil)oxi)-9-cloro-4,6-dimetilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona



#### Parte A. (1-((9-cloro-4,6-dimetil-5-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][2,7]naftiridin-8-il)oxi)-4-metilpentan-2-il)carbamato de (R)-terc-butilo

Una mezcla de (1-((9-cloro-4,6-dimetil-5-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][2,7]naftiridin-8-il)oxi)-4-metilpentan-2-il)carbamato de (R)-terc-t-butilo (248 mg, 0,564 mmol) preparado como se describe en el Ejemplo 19, Parte A, NCS (151 mg, 1,128 mmol) y acetonitrilo (5 ml) se calentó a 90 °C durante 1 h y después se agitó a temperatura ambiente durante una noche. El material en bruto se concentró a presión reducida para proporcionar (1-((9-cloro-4,6-dimetil-5-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][2,7]naftiridin-8-il)oxi)-4-metilpentan-2-il)carbamato de (R)-terc-t-butilo (15 mg, 0,032 mmol, rendimiento del 6 % en bruto). La mezcla se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. LC/MS, (ESI)  $m/z$  474,2 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>25</sub>H<sub>33</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>4</sub> 474,2].



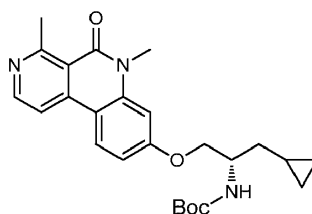
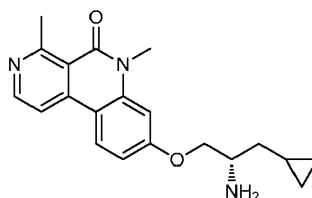
#### Parte B. (R)-8-((2-amino-4-metilpentil)oxi)-9-cloro-4,6-dimetilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona

Una solución a temperatura ambiente de (1-((9-cloro-4,6-dimetil-5-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][2,7]naftiridin-8-il)oxi)-4-metilpentan-2-il)carbamato de (R)-terc-t-butilo (15 mg, 0,032 mmol) en diclorometano (0,5 ml) se trató con HCl (4 M en 1,4-dioxano) (0,396 ml, 1,58 mmol) y se agitó durante 1 h. La mezcla resultante se concentró y el residuo se purificó por cromatografía líquida de alto rendimiento de fase inversa (Phenomenex Luna C18 30 x 100 mm 10 micrómetros; elución en gradiente de agua/acetonitrilo/acetato amónico 10 mM). Las fracciones que contenían el producto se concentraron a presión reducida para proporcionar (1-((9-cloro-4,6-dimetil-5-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][2,7]naftiridin-8-il)oxi)-4-metilpentan-2-il)carbamato de (R)-terc-butilo (9,0 mg, 0,023 mmol, rendimiento del 73 %) en forma de un sólido de color blanco. LC/MS, (ESI)  $m/z$  373,2 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>20</sub>H<sub>25</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>2</sub> 373,2]; tiempo de retención de HPLC (método C):  $t_R$  = 14,21 min; tiempo de retención de HPLC (método D):  $t_R$  = 14,30 min; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 8,70 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,79 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 6,83 (s, 1H), 4,18 (dd, J = 8,8, 3,8 Hz, 1H), 4,04 - 3,97 (m, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,48 (cd, J = 6,9, 3,5 Hz,

1H), 3,17 (s, 3H), 1,84 (dquin, J = 13,7, 6,7 Hz, 1H), 1,49 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 1,03 (d, J = 6,5 Hz, 3H), 1,01 (d, J = 6,5 Hz, 3H).

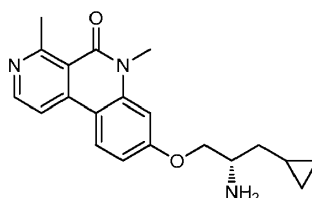
### Ejemplo 21

#### (S)-8-(2-amino-3-ciclopropilpropoxi)-4,6-dimetilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona



#### Parte A: (1-ciclopropil-3-((4,6-dimetil-5-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][2,7]naftiridin-8-il)oxi)propan-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo

El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 16 usando (1-ciclopropil-3-hidroxipropan-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo (0,287 g, 1,334 mmol) en Parte H para proporcionar (1-ciclopropil-3-((4,6-dimetil-5-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][2,7]naftiridin-8-il)oxi)propan-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo (230 mg, 0,526 mmol, rendimiento del 59 %) en forma de un aceite incoloro. LC/MS, (ESI)  $m/z$  438,3 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>25</sub>H<sub>12</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub> 438,2]; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 8,61 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 8,09 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,77 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 6,96 - 6,79 (m, 2H), 4,92 (s, 1H), 4,35 - 3,98 (m, 3H), 3,70 (s, 3H), 3,13 (s, 3H), 1,63 (t, J = 6,9 Hz, 2H), 1,47 (s, 9H), 0,83 - 0,70 (m, 1H), 0,61 - 0,42 (m, 2H), 0,21 - 0,04 (m, 2H).



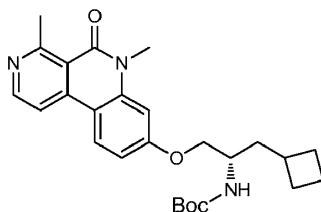
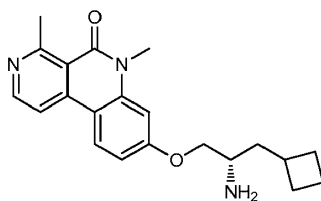
#### Parte B: (S)-8-(2-amino-3-ciclopropilpropoxi)-4,6-dimetilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona

Una suspensión a temperatura ambiente de (1-ciclopropil-3-((4,6-dimetil-5-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][2,7]naftiridin-8-il)oxi)propan-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo (50 mg, 0,114 mmol) (preparada como se describe en el Ejemplo 16 usando (1-ciclopropil-3-hidroxipropan-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo (0,287 g, 1,334 mmol) en Parte H) en éter dietílico (1 ml) se trató con HCl (4 M en 1,4-dioxano) (0,571 ml, 2,286 mmol) y se agitó durante 1 h. La mezcla resultante se concentró a presión reducida para dar un sólido de color amarillo. El material en bruto se purificó por cromatografía líquida de alto rendimiento de fase inversa (Phenomenex Luna C18 30 x 100 mm 10 micrómetros; elución en gradiente de agua/metanol/TFA). Las fracciones que contenían el producto se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se repartió entre bicarbonato sódico acuoso saturado y acetato de etilo. Las capas se separaron y el producto acuoso se extrajo dos veces más con acetato de etilo. Los productos orgánicos combinados se lavaron una vez con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron para proporcionar (S)-8-(2-amino-3-ciclopropilpropoxi)-4,6-dimetilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona (9,0 mg, 0,025 mmol, rendimiento del 22 % para la etapa final) en forma de un sólido de color blanco. LC/MS, (ESI)  $m/z$  338,2 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>20</sub>H<sub>24</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> 338,2]; tiempo de retención de HPLC (método C):  $t_R$  = 13,05 min; tiempo de retención de HPLC (método D):  $t_R$  = 13,88 min; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 8,65 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 8,16 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,83 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 6,92 (dd, J = 8,9, 2,4 Hz, 1H), 6,87 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 4,15 (dd, J = 8,9, 3,9 Hz, 1H), 3,97 (dd, J = 8,8, 7,0 Hz, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,48 - 3,35 (m, 1H), 3,17 (s, 3H), 1,59 - 1,42 (m, 2H), 0,87 - 0,74 (m, 1H), 0,64 - 0,47 (m, 2H), 0,25 - 0,17 (m, 1H), 0,16 - 0,10 (m, 1H).

### Ejemplo 22

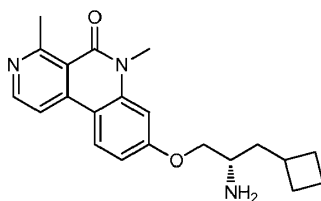
#### (S)-8-(2-amino-3-ciclobutilpropoxi)-4,6-dimetilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona





**Parte A: (1-ciclobutil-3-((4,6-dimetil-5-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][2,7]naftiridin-8-il)oxi)propan-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo**

El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 16 usando (1-ciclobutil-3-hidroxipropan-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo (0,359 g, 1,566 mmol) en la Parte H para proporcionar (1-ciclobutil-3-((4,6-dimetil-5-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][2,7]naftiridin-8-il)oxi)propan-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo (400 mg, 0,886 mmol, rendimiento del 85 %) en forma de un aceite incoloro. LC/MS, (ESI)  $m/z$  452,3 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>26</sub>H<sub>14</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub> 452,3]; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 8,62 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 8,11 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 6,94 - 6,79 (m, 2H), 4,76 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 4,07 (d, J = 3,5 Hz, 2H), 3,93 (s, 1H), 3,71 (s, 3H), 3,14 (s, 3H), 2,55 - 2,35 (m, 1H), 2,15 - 2,05 (m, 2H), 1,97 - 1,59 (m, 7H), 1,47 (s, 9H).

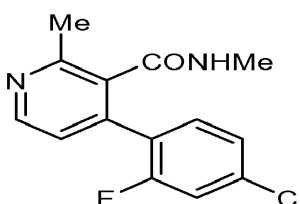


**Parte B: (S)-8-(2-amino-3-ciclobutilpropoxi)-4,6-dimetilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona**

Una suspensión a temperatura ambiente de (1-ciclobutil-3-((4,6-dimetil-5-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][2,7]naftiridin-8-il)oxi)propan-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo (70 mg, 0,155 mmol) en éter dietílico (1 ml) se trató con HCl (4 M en 1,4-dioxano) (0,775 ml, 3,10 mmol) y se agitó durante 1 h. La mezcla resultante se concentró a presión reducida para dar un sólido de color amarillo. El material en bruto se purificó por cromatografía líquida de alto rendimiento de fase inversa (Phenomenex Luna C18 30 x 100 mm 10 micrómetros; elución en gradiente de agua/metanol/TFA). Las fracciones que contenían el producto se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se repartió entre bicarbonato sódico acuoso saturado y acetato de etilo. Las capas se separaron y el producto acuoso se extrajo dos veces más con acetato de etilo. Los productos orgánicos combinados se lavaron una vez con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar (S)-8-(2-amino-3-ciclobutilpropoxi)-4,6-dimetilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona (17 mg, 0,046 mmol, rendimiento del 30 %) en forma de un sólido de color blanco. LC/MS, (ESI)  $m/z$  352,3 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>21</sub>H<sub>26</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> 352,2]; tiempo de retención de HPLC (método C):  $t_R$  = 14,15 min; tiempo de retención de HPLC (método D):  $t_R$  = 14,78 min; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 8,64 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 8,15 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,82 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 6,89 (dd, J = 8,9, 2,4 Hz, 1H), 6,84 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 4,04 (dd, J = 8,9, 3,9 Hz, 1H), 3,86 (dd, J = 8,8, 7,5 Hz, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,23 (tdd, J = 7,5, 5,5, 3,8 Hz, 1H), 3,16 (s, 3H), 2,60 - 2,43 (m, 1H), 2,21 - 2,08 (m, 2H), 2,01 - 1,81 (m, 2H), 1,80 - 1,55 (m, 4H).

**Ejemplo 23**

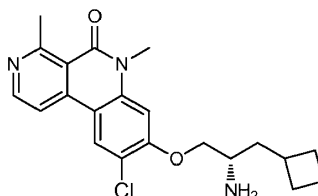
**(S)-8-(2-amino-3-ciclopropilpropoxi)-9-cloro-4,6-dimetilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona**



El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 20 para proporcionar (S)-8-(2-amino-3-ciclopropilpropoxi)-9-cloro-4,6-dimetilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona (12,5 mg, 0,030 mmol, rendimiento del 24 % para la etapa final) en forma de un sólido de color amarillo pálido. LC/MS, (ESI)  $m/z$  372,2 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>20</sub>H<sub>23</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>2</sub> 372,2]; tiempo de retención de HPLC (método C):  $t_R$  = 14,16 min; tiempo de retención de HPLC (método D):  $t_R$  = 15,03 min; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 8,66 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,74 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 6,81 (s, 1H), 4,22 (dd, J = 8,7, 3,9 Hz, 1H), 4,05 (dd, J = 8,5, 7,0 Hz, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,49 (cd, J = 6,8, 4,0 Hz, 1H), 3,20 - 3,12 (m, 3H), 1,63 - 1,46 (m, 2H), 0,89 - 0,75 (m, 1H), 0,67 - 0,45 (m, 2H), 0,25 - 0,18 (m, 1H), 0,17 - 0,10 (m, 1H).

#### Ejemplo 24

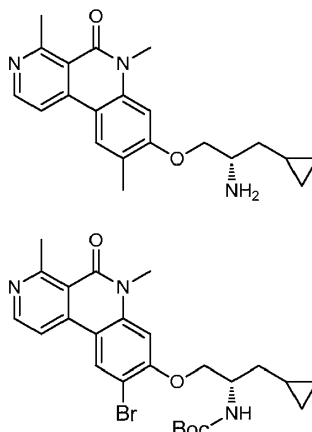
##### (S)-8-(2-amino-3-ciclobutilpropoxi)-9-cloro-4,6-dimetilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona



El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 20 para proporcionar (S)-8-(2-amino-3-ciclobutilpropoxi)-9-cloro-4,6-dimetilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona (10,5 mg, 0,027 mmol, rendimiento del 24 % para la etapa final) en forma de un sólido incoloro. LC/MS, (ESI)  $m/z$  386,2 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>21</sub>H<sub>25</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>2</sub> 386,2]; tiempo de retención de HPLC (método C):  $t_R$  = 14,92 min; tiempo de retención de HPLC (método D):  $t_R$  = 15,61 min; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 8,68 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,77 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 6,81 (s, 1H), 4,14 (dd, J = 8,7, 3,9 Hz, 1H), 4,01 - 3,91 (m, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,34 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 3,17 (s, 3H), 2,62 - 2,44 (m, 1H), 2,22 - 2,06 (m, 2H), 2,01 - 1,82 (m, 2H), 1,82 - 1,63 (m, 4H).

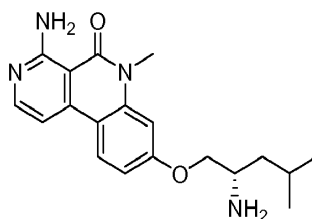
#### Ejemplo 25

##### (S)-8-(2-amino-3-ciclopropilpropoxi)-4,6,9-trimetilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona



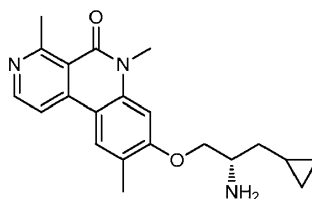
##### Parte A: (1-((9-bromo-4,6-dimetil-5-oxo-5,6-dihidrobenczo[c][2,7]naftiridin-8-il)oxi)-3-ciclopropilpropan-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo

Una mezcla de (1-ciclopropil-3-((4,6-dimetil-5-oxo-5,6-dihidrobenczo[c][2,7]naftiridin-8-il)oxi)propan-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo (100 mg, 0,229 mmol) preparada como se describe en el Ejemplo 21, Parte A en acetonitrilo (5 ml) se calentó a 90 °C durante 1 h dando como resultado una solución homogénea de color naranja. La solución se trató con bicarbonato sódico acuoso saturado y se concentró a presión reducida. El residuo se repartió entre salmuera y acetato de etilo y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo dos veces más con acetato de etilo y los productos orgánicos combinados se lavaron una vez con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron para dar un sólido. El sólido se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (amoníaco al 1 % en metanol/diclorometano) para proporcionar (1-((9-bromo-4,6-dimetil-5-oxo-5,6-dihidrobenczo[c][2,7]naftiridin-8-il)oxi)-3-ciclopropilpropan-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo (53 mg, 0,103 mmol, rendimiento del 45 %) en forma de un aceite incoloro que solidificó después de un periodo de reposo. LC/MS, (ESI)  $m/z$  516,2, 518,2 patrón Br [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>25</sub>H<sub>31</sub>BrN<sub>3</sub>O<sub>4</sub> 516,2].



**Parte B: (1-ciclopropil-3-((4,6,9-trimetil-5-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][2,7]naftiridin-8-il)oxi)propan-2-il)carbamato de (S)-terc-t-butilo**

Una mezcla a temperatura ambiente de (1-((9-bromo-4,6-dimetil-5-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][2,7]naftiridin-8-il)oxi)-3-ciclopropilpropan-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo (51 mg, 0,099 mmol), trimetilboroxina (0,015 ml, 0,109 mmol), Aducto de  $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{-CH}_2\text{Cl}_2$  (8,06 mg, 9,88  $\mu\text{mol}$ ), carbonato de cesio (64,4 mg, 0,198 mmol), 1,4-dioxano (1 ml) y agua (0,33 ml) se cargó en un vial a presión y se purgó con una corriente de nitrógeno durante 10 minutos. El vial se cerró herméticamente y se agitó en una atmósfera de nitrógeno a 75 °C durante 12 h. La mezcla resultante se enfrió a temperatura ambiente y se filtró al vacío. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se repartió entre acetato de etilo y salmuera. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo dos veces más con acetato de etilo. Los productos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron para dar un aceite. El aceite se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (amoníaco al 1 % 2 M en metanol/diclorometano) para proporcionar (1-ciclopropil-3-((4,6,9-trimetil-5-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][2,7]naftiridin-8-il)oxi)propan-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo (41 mg, 0,091 mmol, rendimiento del 92 %) en forma de un aceite incoloro. LC/MS, (ESI)  $m/z$  452,3 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para  $\text{C}_{26}\text{H}_{34}\text{N}_3\text{O}_4$  452,3]; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d)  $\delta$  8,59 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,78 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 6,74 (s, 1H), 4,91 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 4,35 - 4,04 (m, 3H), 3,71 (s, 3H), 3,14 (s, 3H), 2,31 (s, 3H), 1,72-1,59 (m, 2H), 1,48 (s, 9H), 0,86 - 0,70 (m, 1H), 0,60 - 0,44 (m, 2H), 0,21 - 0,00 (m, 2H).

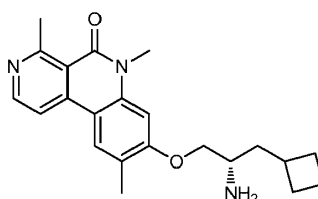


**Parte C: (S)-8-(2-amino-3-ciclopropilpropoxi)-4,6,9-trimetilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona**

Una solución a temperatura ambiente de (1-ciclopropil-3-((4,6,9-trimetil-5-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][2,7]naftiridin-8-il)oxi)propan-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo (41 mg, 0,091 mmol) en metanol (0,5 ml) se trató con HCl (4 M en 1,4-dioxano) (0,454 ml, 1,816 mmol) y se agitó durante 1 h. La mezcla resultante se concentró a presión reducida para dar un sólido de color amarillo. El material en bruto se purificó por cromatografía líquida de alto rendimiento de fase inversa (Phenomenex Luna C18 30 x 100 mm 10 micrómetros; elución en gradiente de agua/metanol/TFA). Las fracciones que contenían producto se neutralizaron con bicarbonato sódico acuoso saturado y se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se repartió entre agua y acetato de etilo y las capas se separaron. El producto acuoso se extrajo dos veces más con acetato de etilo y los productos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron para proporcionar (S)-8-(2-amino-3-ciclopropilpropoxi)-4,6,9-trimetilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona (10,7 mg, 0,028 mmol, rendimiento del 93 %) en forma de un sólido incoloro. LC/MS, (ESI)  $m/z$  352,2 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para  $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{N}_3\text{O}_2$  352,2]; tiempo de retención de HPLC (método C):  $t_R$  = 13,71 min; tiempo de retención de HPLC (método D):  $t_R$  = 14,29 min; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d)  $\delta$  8,63 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,84 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 6,74 (s, 1H), 4,15 (dd, J = 8,8, 4,0 Hz, 1H), 4,00 (dd, J = 8,7, 6,9 Hz, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,50 - 3,37 (m, 1H), 3,17 (s, 3H), 2,37 (s, 3H), 1,61 - 1,44 (m, 2H), 1,02 - 0,74 (m, 1H), 0,68 - 0,45 (m, 2H), 0,30 - 0,06 (m, 2H).

**Ejemplo 26**

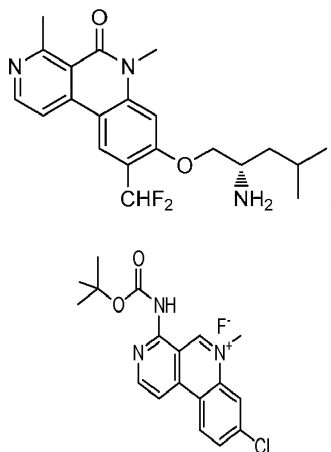
**(S)-8-(2-amino-3-ciclobutilpropoxi)-4,6,9-trimetilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona**



El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 25 partiendo de (1-ciclobutil-3-((4,6-dimetil-5-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][2,7]naftiridin-8-il)oxi)propan-2-il)carbamato de (S)-*tert*-butilo, preparado como se describe en el Ejemplo 22, Parte A para proporcionar (S)-8-(2-amino-3-ciclobutilpropoxi)-4,6,9-trimetilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona (18 mg, 0,046 mmol, rendimiento del 26 % para la etapa final) en forma de una película borrosa. LC/MS, (ESI)  $m/z$  366,3 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>22</sub>H<sub>28</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> 366,2]; tiempo de retención de HPLC (método C):  $t_R$  = 14,65 min; tiempo de retención de HPLC (método D):  $t_R$  = 15,04 min; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ 8,62 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,82 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 6,69 (s, 1H), 4,05 (dd, J = 8,8, 4,0 Hz, 1H), 3,88 (dd, J = 8,5, 7,3 Hz, 1H), 3,74 (s, 3H), 3,34 - 3,20 (m, 1H), 3,16 (s, 3H), 2,63 - 2,46 (m, 1H), 2,36 (s, 3H), 2,23 - 2,08 (m, 2H), 2,01 - 1,59 (m, 6H).

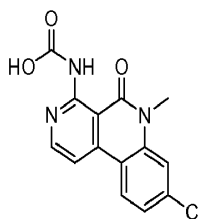
## Ejemplo 27

### (S)-8-((2-amino-4-metilpentil)oxi)-9-(difluorometil)-4,6-dimetilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona



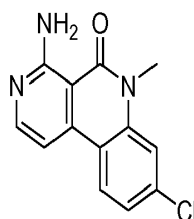
#### Parte A: 8-cloro-9-yodo-4,6-dimetilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona

A una solución de 8-cloro-4,6-dimetilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona (1 g, 3,87 mmol) preparada como se describe en el Ejemplo 16, Parte G, en ácido acético (30 ml) se le añadieron H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (0,021 ml, 0,387 mmol) y ácido peryódico (0,881 g, 3,87 mmol). La solución se calentó a 80 °C durante 20 min y después se añadió yodo (0,294 g, 1,160 mmol). La mezcla se agitó durante 3 h más a 80 °C. La solución se enfrió a temperatura ambiente y después se concentró a presión reducida. Al residuo se le añadió EtOAc y la capa se lavó con NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado y después H<sub>2</sub>O. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar 8-cloro-9-yodo-4,6-dimetilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona (1,2 g, 3,12 mmol, rendimiento del 81 % en bruto) en forma de un sólido de color blanquecino. El material se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. LC/MS (ESI)  $m/e$  385,0 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>14</sub>H<sub>11</sub>ClIN<sub>2</sub>O, 385,0]; Tiempo de retención de LC/MS (método B):  $t_R$  = 1,09 min.



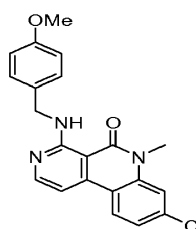
#### Parte B: 8-cloro-4,6-dimetil-9-vinilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona

Una solución de 8-cloro-9-yodo-4,6-dimetilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona (1,2 g, 2,71 mmol), complejo de 2,4,6-trivinilciclotriboroxano piridina (0,784 g, 3,26 mmol), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0,157 g, 0,136 mmol) y Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,575 g, 5,43 mmol) en tolueno (30 ml) y agua (0,5 ml) se purgó con nitrógeno y se calentó a 90 °C durante 16 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se recogió en acetato de etilo y se filtró a través de tierra de diatomeas (Celite®). La capa de EtOAc se lavó con salmuera y agua. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El material en bruto se purificó por gel de sílice cromatografía ultrarrápida usando EtOAc-hexano como eluyente para proporcionar 8-cloro-4,6-dimetil-9-vinilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona (0,6 g, 1,43 mmol, rendimiento del 68 %) en forma de un sólido gomoso de color pardo. LC/MS (ESI)  $m/e$  285,0 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>16</sub>H<sub>14</sub>ClN<sub>2</sub>O, 285,1]; Tiempo de retención de LC/MS (método B):  $t_R$  = 2,25 min.



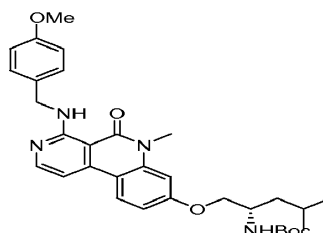
**Parte C: 8-cloro-4,6-dimetil-5-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][2,7]naftiridin-9-carbaldehído**

- 5 A una solución de 8-cloro-4,6-dimetil-9-vinilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6*H*)-ona (600 mg, 2,107 mmol), tetraóxido de osmio (2,5 % en 2-metil-2-propanol) (0,794 ml, 0,063 mmol) y 2,6-dimetilpiridina (0,491 ml, 4,21 mmol) en 1,4-dioxano (30 ml) y agua (30 ml) enfriada a 0 °C se le añadió peryodato sódico (1803 mg, 8,43 mmol). La mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 3 h. La mezcla se diluyó con acetato de etilo y se filtró a través de tierra de diatomeas (Celite®). La capa orgánica se concentró a presión reducida para proporcionar un sólido de color
- 10 pardo. El sólido se lavó con hexano (3 x 20 ml) y se secó al vacío para proporcionar 8-cloro-4,6-dimetil-5-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][2,7]naftiridin-9-carbaldehído 0,6 g, 2,107 mmol, rendimiento del 84 %) en forma de un sólido gomoso de color pardo. LC/MS (ESI) *m/e* 287,0 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>15</sub>H<sub>12</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, 287,1]; Tiempo de retención de LC/MS (método B): *t<sub>R</sub>* = 2,03 min.



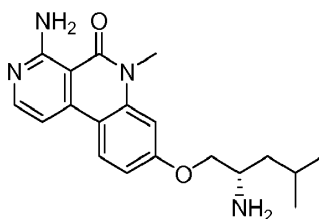
**Parte D: 8-cloro-9-(difluorometil)-4,6-dimetilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona**

- 20 A una solución de 8-cloro-4,6-dimetil-5-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][2,7] naftiridin-9-carbaldehído (600 mg, 1,779 mmol) en DCM (15 ml) se le añadió trifluoruro de bis-(2-metoxietil)aminoazufre (Deoxo-Fluor) (1,968 g, 8,89 mmol). Después, la mezcla se calentó a 40 °C durante 3 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con DCM y la capa de DCM se lavó con NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado y después H<sub>2</sub>O, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por gel de sílice cromatografía ultrarrápida usando EtOAc-hexano como eluyente para proporcionar 8-cloro-9-(difluorometil)-4,6-dimetilbenzo[c][2,7]naftiridin-
- 25 5(6*H*)-ona (0,7 g, 1,519 mmol, rendimiento del 84 %) en forma de un sólido de color blanquecino. LC/MS (ESI) *m/e* 309,0 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>15</sub>H<sub>12</sub>ClF<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O, 309,1]; Tiempo de retención de LC/MS (método B): *t<sub>R</sub>* = 2,38 min. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, METANOL-*d*<sub>4</sub>) δ ppm 8,68 - 8,74 (m, 2H), 8,32 (d, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,00 - 7,33 (m, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,13 (s, 3H).



**Parte E: 1-((9-(difluorometil)-4,6-dimetil-5-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][2,7]naftiridin-8-il)oxi)-4-metilpentan-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo**

- 35 Una solución de 8-cloro-9-(difluorometil)-4,6-dimetilbenzo[c][2,7]naftiridin -5(6*H*)-ona (700 mg, 1,519 mmol), (1-hidroxi-4-metilpentan-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo (660 mg, 3,04 mmol), 2-di-*t*-butilfosfino-2',4',6'-tri-*i*-propil-1,1'-bifenilo (387 mg, 0,912 mmol), PdOAc<sub>2</sub> (34,1 mg, 0,152 mmol) y Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (990 mg, 3,04 mmol) en tolueno (20 ml) se calentó a 80 °C durante 16 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se recogió en acetato de etilo y se filtró a través de tierra de diatomeas (Celite®). La capa orgánica se lavó con salmuera y agua; se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por gel de sílice cromatografía ultrarrápida usando EtOAc-hexano como eluyente para proporcionar 1-((9-(difluorometil)-4,6-dimetil-5-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][2,7]naftiridin-8-il)oxi)-4-metilpentan-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo (0,6 g, 0,58 mmol, rendimiento del 54 %) en forma de un sólido gomoso de color pardo. LC/MS (ESI) *m/e* 490,2 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>26</sub>H<sub>14</sub>F<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>, 490,2]; Tiempo de retención de LC/MS (método B): *t<sub>R</sub>* = 2,72 min.

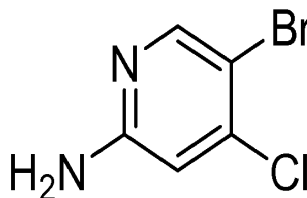
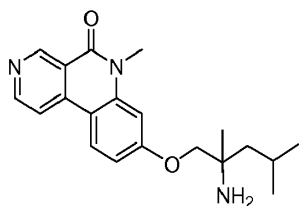


**Parte F: (S)-8-((2-amino-4-metilpentil)oxi)-9-(difluorometil)-4,6-dimetilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona**

- 5 A una solución de 1-((9-(difluorometil)-4,6-dimetil-5-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][2,7]naftiridin-8-il)oxi)-4-metilpentan-2-il)carbamato de (S)-*tert*-butilo (500 mg, 0,480 mmol) en MeOH (10 ml) a 0 °C se le añadió HCl 4 N en 1,4-dioxano (20 ml, 80 mmol). La solución se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 2 h. Después, la mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se recogió en EtOAc y la capa de EtOAc se lavó con NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado y después H<sub>2</sub>O, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC prep. para proporcionar (S)-8-((2-amino-4-metilpentil)oxi)-9-(difluorometil)-4,6-dimetilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona (60 mg, 0,149 mmol, rendimiento del 31 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido. LC/MS (ESI) *m/e* 390,2 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>21</sub>H<sub>26</sub>F<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>, 390,2]; Tiempo de retención de LC/MS (método A): *t<sub>R</sub>* = 2,09 min; tiempo de retención de HPLC (método A): *t<sub>R</sub>* = 10,1 min; tiempo de retención de HPLC (método B): *t<sub>R</sub>* = 9,18 min; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, METANOL-*d*<sub>4</sub>) δ ppm 8,73 (s, 1H), 8,66 (s, 2H), 7,07 - 7,41 (m, 2H), 4,66 - 4,53 (m, 1H), 4,52 - 4,49 (m, 1H), 3,78 - 3,89 (m, 4H), 3,22 (s, 3H), 1,74 - 1,88 (m, 2H), 1,63 - 1,71 (m, 1H), 1,04 (m, 6H).

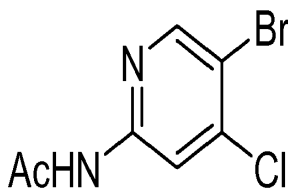
**Ejemplo 28**

**(2,4-dimetil-1-((6-metil-5-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][2,7]naftiridin-8-il)oxi)pentan-2-il)carbamato de *tert*-butilo**



**Parte A. (2,4-dimetil-1-((6-metil-5-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][2,7]naftiridin-8-il)oxi)pentan-2-il)carbamato de *tert*-butilo**

- Se sometieron 8-cloro-6-metilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona (0,15 g, 0,613 mmol), preparada como se describe en el Ejemplo 2, Parte C y (1-hidroxi-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de *tert*-butilo (0,284 g, 1,226 mmol) a síntesis de éter como se describe en el Ejemplo 2, Parte D, para proporcionar (2,4-dimetil-1-((6-metil-5-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][2,7]naftiridin-8-il)oxi)pentan-2-il)carbamato de *tert*-butilo (0,3 g, rendimiento del 28 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido. LC/MS (ESI) *m/e* 440,2 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>25</sub>H<sub>14</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>, 440,2]; Tiempo de retención de LC/MS (método C): *t<sub>R</sub>* = 2,67 min.



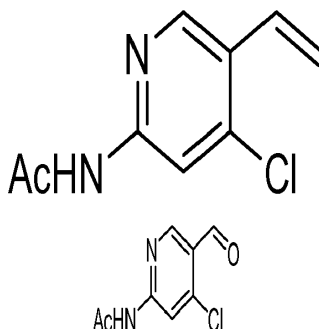
**Parte B. 8-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-6-metilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona**

- Se tomó adicionalmente (2,4-dimetil-1-((6-metil-5-oxo-5,6 dihidrobenzo[c][2,7]naftiridin-8-il)oxi)pentan-2-il)carbamato de *tert*-butilo para la desprotección de Boc como se describe en el ejemplo 2, parte E para proporcionar 8-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-6-metilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona (30 mg, rendimiento del 12 %) en forma de un sólido de color blanquecino. LC/MS (ESI) *m/e* 340,0 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>20</sub>H<sub>26</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>, 340,2]; Tiempo de retención de LC/MS

(método G):  $t_R = 1,88$  min.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{METANOL-}d_4$ )  $\delta$  ppm 9,43 (s, 1H), 8,73 (d,  $J = 6,0$  Hz, 1H), 8,35 (d,  $J = 8,5$  Hz, 1H), 8,19 (d,  $J = 6,0$  Hz, 1H), 7,12 - 7,01 (m, 2H), 4,05 - 3,92 (m, 2H), 3,77 (s, 3H), 1,95-1,80 (m, 1H), 1,58 (cd,  $J = 14,2, 5,5$  Hz, 2H), 1,30 (s, 3H), 1,04 (d,  $J = 6,5$  Hz, 3H), 1,01 (d,  $J = 6,5$  Hz, 3H). HPLC quiral (Método CHIRALPAK AD-H (250 x 4,6) mm, 5 micrómetros, Fase móvil  $\text{CO}_2$  (65 %), Co-disolvente DEA al 0,3 % en MeOH (35 %), Contrapresión 101), Tiempo de retención de SFC quiral  $t_{R1} = 5,44$  min; Tiempo de retención de SFC quiral  $t_{R2} = 7,77$  min.

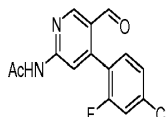
### Ejemplo 29

#### 8-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-7-fluoro-4,6-dimetilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona



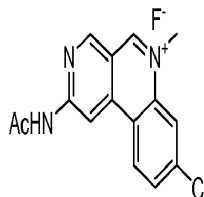
#### Parte A. 4-Cloro-2-metilnicotinato de metilo

A una solución de 2,4-dicloronicotinato de metilo (10,0 g, 48,5 mmol) en una mezcla de disolvente de 1,4-dioxano (400 ml) y agua (40 ml) se le añadió trimetilboroxina (6,79 ml, 48,5 mmol) seguido de aducto de  $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{-CH}_2\text{Cl}_2$  (1,982 g, 2,427 mmol) y carbonato de cesio (31,6 g, 97 mmol). La mezcla de reacción se desgasificó con argón durante 5 minutos. La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 8 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró a través de tierra de diatomeas (Celite®). El lecho se lavó con acetato de etilo y el filtrado combinado se concentró a presión reducida para proporcionar el producto en bruto que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (gradiente de acetato de etilo y éter de petróleo) para proporcionar 4-cloro-2-metilnicotinato de metilo (5,20 g, 28 mmol, rendimiento del 58 %) en forma de un líquido amarillo. LC/MS (ESI)  $m/e$  185,7  $[(\text{M}+\text{H})^+]$ , calc. para  $\text{C}_8\text{H}_8\text{ClNO}_2$  185,6; Tiempo de retención de LC/MS (método G):  $t_R = 1,90$  min.



#### Parte B. 4-yodo-2-metilnicotinato de metilo

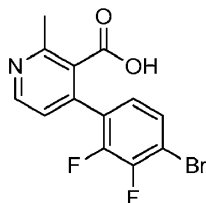
A una solución de 4-cloro-2-metilnicotinato de metilo (6,00 g, 32,3 mmol) en acetonitrilo (80 ml) se le añadió cloruro de acetilo (3,45 ml, 48,5 mmol) seguido de yoduro sódico (48,5 g, 323 mmol). La mezcla de reacción se calentó a  $80^\circ\text{C}$  durante 16 h. La mezcla de reacción se evaporó a sequedad y el residuo se ajustó a pH 6 añadiendo una solución saturada de carbonato potásico. El producto se extrajo con diclorometano (250 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera (2 x 100 ml), se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se concentró a presión reducida para proporcionar 4-yodo-2-metilnicotinato de metilo (2,00 g, 7,22 mmol, rendimiento del 22 % en bruto) en forma de un semisólido incoloro que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. LC/MS (ESI)  $m/e$  278,0  $[(\text{M}+\text{H})^+]$ , calc. para  $\text{C}_8\text{H}_9\text{INO}_2$  278,0; Tiempo de retención de LC/MS (método C):  $t_R = 2,13$  min.



#### Parte C. 4-(4-bromo-2,3-difluorofenil)-2-metilnicotinato de metilo

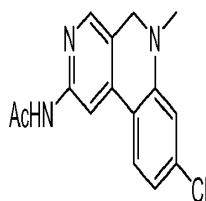
En un recipiente para microondas, se recogió 4-yodo-2-metilnicotinato de metilo (1,00 g, 3,61 mmol) en una mezcla de 1,4-dioxano (18 ml) y agua (2 ml) en una atmósfera inerte. A la mezcla de reacción se le añadieron ácido (4-bromo-2,3-difluorofenil)borónico (1,03 g, 4,33 mmol) y  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (765 mg, 7,22 mmol) y se desgasificó durante 5 minutos. A la mezcla de reacción se le añadió  $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_4$  (83 mg, 0,072 mmol) y se calentó en microondas a

110 °C durante 90 min. La mezcla de reacción se diluyó con agua (150 ml) y se extrajo con acetato de etilo (200 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera (2 x 100 ml), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (gradiente de acetato de etilo y éter de petróleo) para proporcionar 4-(4-bromo-2,3-difluorofenil)-2-metilnicotinato de metilo (540 mg, 1,58 mmol, rendimiento del 44 %) en forma de un líquido amarillo. LC/MS (ESI) *m/e* 344,0 [(M+2H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>14</sub>H<sub>12</sub>BrF<sub>2</sub>NO<sub>2</sub> 344,1]; Tiempo de retención de LC/MS (método C): *t<sub>R</sub>* = 2,48 min.



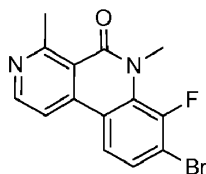
#### 10 Parte D. Ácido 4-(4-bromo-2,3-difluorofenil)-2-metilnicotínico

A una solución de 4-(4-bromo-2,3-difluorofenil)-2-metilnicotinato de metilo (800 mg, 2,34 mmol) en MeOH (10 ml) se le añadió NaOH (935 mg, 23,38 mmol) en agua (10 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se evaporó a presión reducida y el residuo obtenido se ajustó a pH ~3 añadiendo una solución 1,5 N de HCl. El producto se extrajo con diclorometano y las capas se separaron. La fase orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró a presión reducida para proporcionar ácido 4-(4-bromo-2,3-difluorofenil)-2-metilnicotínico (700 mg, 2,133 mmol, rendimiento del 91 % en bruto) en forma de un sólido de color blanquecino que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. LC/MS (ESI) *m/e* 330,0 [(M+2H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>13</sub>H<sub>10</sub>BrF<sub>2</sub>NO<sub>2</sub> 330,1]; Tiempo de retención de LC/MS (método C): *t<sub>R</sub>* = 1,34 min.



#### Parte E. 4-(4-bromo-2,3-difluorofenil)-N,2-dimetilnicotinamida

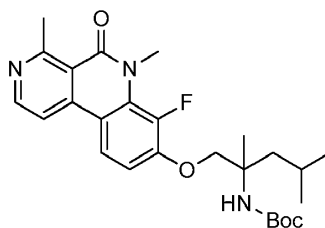
A una solución de ácido 4-(4-bromo-2,3-difluorofenil)-2-metilnicotínico (700 mg, 2,13 mmol) en diclorometano (20 ml) a 0 °C se le añadió gota a gota cloruro de oxalilo (0,56 ml, 6,40 mmol) seguido de DMF (0,03 ml, 0,43 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 45 °C durante 4 h. La mezcla de reacción se evaporó a sequedad. El residuo se recogió en diclorometano (50 ml) a 0 °C y se le añadió clorhidrato de metilamina (1,56 g, 23,08 mmol) seguido de trietilamina (4,83 ml, 34,6 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con diclorometano (100 ml). La capa orgánica se separó, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró a presión reducida para proporcionar 4-(4-bromo-2,3-difluorofenil)-N,2-dimetilnicotinamida (600 mg, 1,76 mmol, rendimiento del 76 % en bruto) en forma de un semisólido de color amarillo que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. LC/MS (ESI) *m/e* 343,0 [(M+2H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>14</sub>H<sub>13</sub>BrF<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O 343,0]; Tiempo de retención de LC/MS (método C): *t<sub>R</sub>* = 1,61 min.



#### Parte F. 8-bromo-7-fluoro-4,6-dimetilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona

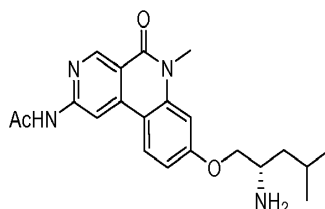
A una solución de 4-(4-bromo-2,3-difluorofenil)-N,2-dimetilnicotinamida (600 mg, 1,76 mmol) en tetrahidrofurano (20 ml) a 0 °C se le añadió NaH (176 mg, 4,40 mmol) y la mezcla de reacción se llevó a temperatura ambiente gradualmente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (100 ml). La capa orgánica se separó, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró a presión reducida para proporcionar 8-bromo-7-fluoro-4,6-dimetilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona (400 mg, 1,24 mmol, rendimiento del 71 %) en forma de un sólido de color amarillo. LC/MS (ESI) *m/e* 322,8 [(M+2H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>14</sub>H<sub>12</sub>BrFN<sub>2</sub>O 322,9]; Tiempo de retención de LC/MS (método G): *t<sub>R</sub>* = 2,21 min.





**Parte G. (1-((7-fluoro-4,6-dimetil-5-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][2,7]naftiridin-8-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de *terc*-butilo**

A una solución agitada de 8-bromo-7-fluoro-4,6-dimetilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6*H*)-ona (350 mg, 1,090 mmol) y (1-hidroxi-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de *terc*-butilo (504 mg, 2,180 mmol) en tolueno (10 ml) se le añadió carbonato de cesio (355 mg, 1,09 mmol) y 2-Di-*t*-butilfosfino-2',4',6'-tri-*i*-propil-1,1'-bifenilo (28 mg, 0,065 mmol). La mezcla de reacción se desgasificó con argón durante 5 min y después se le añadió acetato de paladio (7,34 mg, 0,033 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 18 h. Después, se filtró a través de tierra de diatomeas (Celite®) y el filtrado se evaporó para proporcionar (1-((7-fluoro-4,6-dimetil-5-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][2,7]naftiridin-8-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato *terc*-butilo que se llevó a la siguiente etapa sin purificación. LC/MS (ESI) *m/e* 472,2 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>26</sub>H<sub>35</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>4</sub> 472,2]; Tiempo de retención de LC/MS (método C): *t<sub>R</sub>* = 2,17 min.

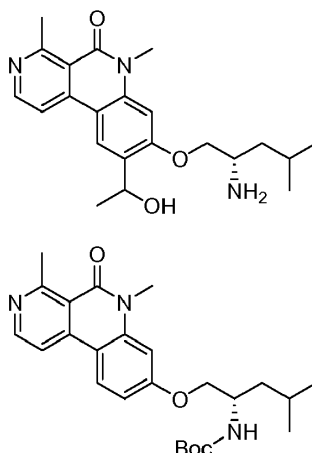


**Parte H. 8-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-7-fluoro-4,6-dimetilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6*H*)-ona**

A una solución de (1-((7-fluoro-4,6-dimetil-5-oxo-5,6 dihidrobenzo[c][2,7]naftiridin-8-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de *terc*-butilo (200 mg, 0,424 mmol) en MeOH (6 ml) a 0 °C se le añadió HCl 4 M en 1,4-dioxano (3 ml, 99,0 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 2 h. Después de 2 h, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para proporcionar el producto en bruto que se purificó por HPLC preparativa para proporcionar 8-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-7-fluoro-4,6-dimetilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6*H*)-ona (10 mg, 0,024 mmol, rendimiento del 6 %) en forma de un sólido de color blanquecino. LC/MS (ESI) *m/e* 372,0 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>21</sub>H<sub>27</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>2</sub> 372,2]; Tiempo de retención de LC/MS (método G): *t<sub>R</sub>* = 1,99 min. Tiempo de retención de HPLC (método A): *t<sub>R</sub>* = 8,37 min; tiempo de retención de HPLC (método B): *t<sub>R</sub>* = 9,72 min. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, METANOL-*d*<sub>4</sub>) δ ppm 8,58 (d, *J* = 6 Hz, 1 H), 8,22 (dd, *J* = 9,2 Hz, *J* = 2 Hz, 1 H), 8,14 (d, *J* = 6 Hz, 1 H), 7,23 (m, 1 H), 4,31 (d, *J* = 10 Hz, 1 H), 4,23 (d, *J* = 10,4 Hz, 1 H), 3,88 (d, *J* = 9,2 Hz, 3 H), 3,06 (s, 3 H), 1,90 (m, 2 H), 1,73 (m, 1 H), 1,52 (s, 3 H), 1,05 (m, 6H).

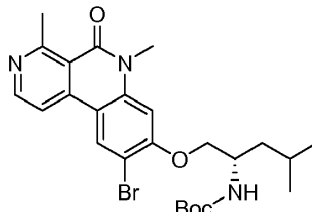
**Ejemplo 30 y Ejemplo 31**

**8-(((5)-2-amino-4-metilpentil)oxi)-9-(1-hidroxietil)-4,6-dimetilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6*H*)-ona**

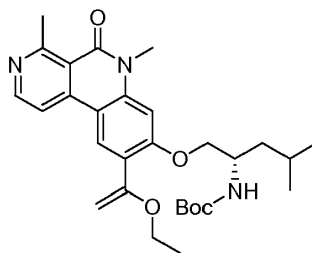


**Parte A. 1-((4,6-dimetil-5-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][2,7]naftiridin-8-iloxi)-4-metilpentan-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo**

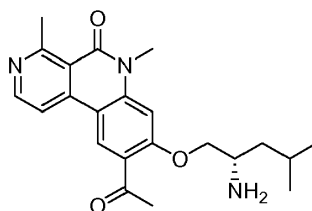
Preparación como se describe en el Ejemplo 16, Parte H.

**Parte A. (1-((9-bromo-4,6-dimetil-5-oxo 5,6-dihidrobenzo[c][2,7]naftiridin-8-il)oxi)-4-metilpentan-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo**

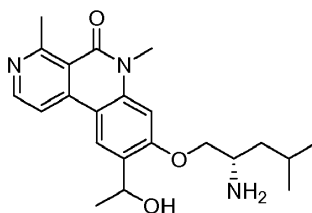
Se sometió (1-((4,6-dimetil-5-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][2,7]naftiridin-8-il)oxi)-4-metilpentan-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo, preparado como se describe en el Ejemplo 16, Parte H, a bromación siguiendo la condición mencionada en el Ejemplo 3, Parte A para proporcionar (1-((9-bromo-4,6-dimetil-5-oxo 5,6-dihidrobenzo[c][2,7]naftiridin-8-il)oxi)-4-metilpentan-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo (1,6 g, 2,62 mmol, rendimiento del 77 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido. LC/MS (ESI)  $m/e$  518,2 [(M)<sup>+</sup>, calc. para CH<sub>33</sub>BrN<sub>3</sub>O<sub>4</sub> 518,1]; Tiempo de retención de LC/MS (método C):  $t_R$  = 2,46 min.

**Parte B. (1-((9-(1-etoxivinil)-4,6 dimetil-5-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][2,7]naftiridin-8-il)oxi)-4-metilpentan-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo**

A una solución de (1-((9-bromo-4,6-dimetil-5-oxo-5,6 dihidrobenzo[c][2,7]naftiridin-8-il)oxi)-4-metilpentan-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo (500 mg, 0,964 mmol) en 1,4-dioxano (5 ml), se le añadieron tributil(1-etoxivinil)estannano (697 mg, 1,929 mmol), tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0) (88 mg, 0,096 mmol) y DPPF (53,5 mg, 0,096 mmol). La mezcla de reacción se dejó en agitación a 100 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo en acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico y se concentró lo que proporcionó (1-((9-(1-etoxivinil)-4,6 dimetil-5-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][2,7]naftiridin-8-il)oxi)-4-metilpentan-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo (0,3 g, 0,33 mmol, rendimiento del 34 % en bruto) en forma de un sólido de color pardo que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. LC/MS (ESI)  $m/e$  510,2 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>29</sub>H<sub>40</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>, 510,3]; Tiempo de retención de LC/MS (Método = C):  $t_R$  = 2,60 min.

**Parte C. (S)-9-acetil-8-((2-amino-4-metilpentil)oxi)-4,6-dimetilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona**

Se trató (1-((9-(1-etoxivinil)-4,6-dimetil-5-oxo-5,6 dihidrobenzo[c][2,7]naftiridin-8-il)oxi)-4-metilpentan-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo (200 mg, 0,392 mmol) con ácido clorhídrico en 1,4-dioxano (981 µl, 3,92 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se dejó en agitación a TA durante 2 h y después se evaporó a sequedad. El material en bruto se neutralizó con NaHCO<sub>3</sub> acuoso al 10 % y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró, lo que proporcionó (S)-9-acetil-8-((2-amino-4-metilpentil)oxi)-4,6-dimetilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona (0,11 g, 0,164 mmol, rendimiento del 42 %) en forma de un sólido de color pardo. El material se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. LC/MS (ESI)  $m/e$  382,2 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>22</sub>H<sub>28</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>, 382,2]; Tiempo de retención de LC/MS (método E):  $t_R$  = 0,78 min.

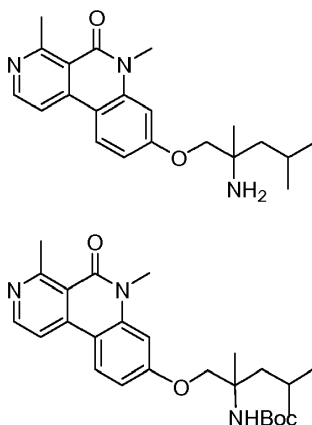


**Parte D. 8-(((S)-2-amino-4-metilpentil)oxi)-9-(1-hidroxi-etil)-4,6-dimetilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona**

- 5 A una solución de (S)-9-acetil-8-((2-amino-4-metilpentil)oxi)-4,6-dimetilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona (100 mg, 0,257 mmol) en Etanol (2 ml) se le añadió NaBH<sub>4</sub> (97 mg, 2,57 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se dejó en agitación a TA durante 16 h. Después, se inactivó con NH<sub>4</sub>Cl, se diluyó con agua y se extrajo en acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentraron. La mezcla de reacción en bruto se purificó por HPLC prep., lo que proporcionó 8-(((S)-2-amino-4-metilpentil)oxi)-9-(1-hidroxi-etil)-4,6-
- 10 dimetilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona (0,03 g, rendimiento del 27 %) en forma de un semisólido de color amarillo pálido. LC/MS (ESI) *m/e* 384,1 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>22</sub>H<sub>30</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>, 384,2]; Tiempo de retención de LC/MS (método E): *t<sub>R</sub>* = 0,73 min. 96533-072 - Se realizó una separación quiral que proporcionó dos diastereómeros en forma de un sólido de color blanquecino. El diastereómero 1 se eluyó en un tiempo de retención (Columna HPLC: (250 x 30 x 5 μ) Fase m. A: DEA al 0,2 % Hexano; Fase m. B: Etanol): *t<sub>R</sub>* = 21,9 min. 96533-072-11 - <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, METANOL-*d*<sub>4</sub>): ppm 1,01 - 1,07 (m, 6H), 1,55 (d, J = 6,46 Hz, 4H), 1,58 - 1,68 (m, 1H), 1,83 - 1,92 (m, 1H), 3,09 (s, 3H), 3,35 (d, J = 1,69 Hz, 1H), 3,80 (s, 3H), 4,13 - 4,19 (m, 1H), 4,28 - 4,34 (m, 1H), 5,32 (d, J = 6,46 Hz, 1H), 7,04 (s, 1H), 8,16 (d, J = 5,84 Hz, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,58 (d, J = 5,77 Hz, 1H).
- 15 El diastereómero 2 se eluyó en un tiempo de retención (Columna HPLC: (250 x 30 x 5 μ) Fase m. A: DEA al 0,2 % Hexano; Fase m. B: Etanol) *t<sub>R</sub>* = 24,9 min. 96533-072-12 - <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, METANOL-*d*<sub>4</sub>): ppm 1,03 (t, J = 6,84 Hz, 6H), 1,43 - 1,58 (m, 5H), 1,88 (dt, J = 13,73, 6,97 Hz, 1H), 3,09 (s, 3H), 3,35 (d, J = 1,69 Hz, 1H), 3,80 (s, 3H), 4,03 - 4,13 (m, 1H), 4,21 - 4,29 (m, 1H), 5,31 (d, J = 6,40 Hz, 1H), 7,03 (s, 1H), 8,15 (d, J = 5,84 Hz, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,57 (d, J = 5,77 Hz, 1H).
- 20

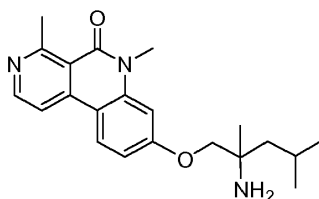
**Ejemplo 32**

**8-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-4,6-dimetilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona**



**Parte A. (1-((4,6-dimetil-5-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][2,7]naftiridin-8-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de *tert*-butilo**

- 35 Se sometieron 8-cloro-4,6-dimetilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona (0,15 g, 0,580 mmol), preparado como se describe en el Ejemplo 16, Parte G y (1-hidroxi-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de *tert*-butilo (0,161 g, 0,696 mmol) al acoplamiento de Buchwald como se describe en el Ejemplo 16, Parte H, para proporcionar 1-((4,6-dimetil-5-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][2,7]naftiridin-8-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de *tert*-butilo (0,22 g, 0,199 mmol, rendimiento del 34 % en bruto). El producto en bruto se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional. LC/MS (ESI) *m/e*
- 40 454,1 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>26</sub>H<sub>36</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>, 454,3]; Tiempo de retención de LC/MS (método D): *t<sub>R</sub>* = 0,93 min.

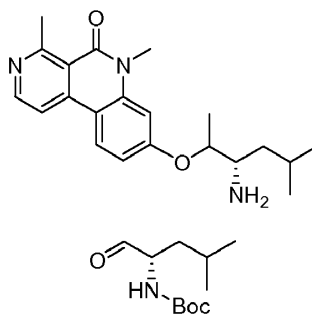


**Parte B. 8-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-4,6-dimetilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona**

- 5 Se sometió (1-((4,6-dimetil-5-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][2,7]naftiridin-8-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de *terc*-butilo (0,22 g, 0,199 mmol) a desprotección del grupo Boc usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 2, Parte E para dar 8-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-4,6-dimetilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona (8 mg, 0,022 mmol, rendimiento del 11 %) en forma de un sólido de color blanco. LC/MS (ESI) *m/e* 354,2 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>21</sub>H<sub>28</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>, 354,2]; Tiempo de retención de LC/MS (método C): *t<sub>R</sub>* = 1,57 min. Tiempo de retención de HPLC (método A): *t<sub>R</sub>* = 8,67 min; tiempo de retención de HPLC (método B): *t<sub>R</sub>* = 9,46 min. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, METANOL-*d*<sub>4</sub>) ppm δ 8,54 (s, 1H), 8,34-8,36 (s a, 1H), 8,10 (s a, 1H), 7,06 (s, 1H), 4,11-4,17 (m, 2H), 3,73 (s, 3H), 3,06 (s, 3H), 1,70 - 1,98 (m, 2H), 1,68 (s a, 1H), 1,45 (s, 3H), 1,02 - 1,08 (m, 6H).

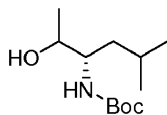
**Ejemplo 33**

**8-(((2S,3S)-3-amino-5-metilhexan-2-il)oxi)-4,6-dimetilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona**



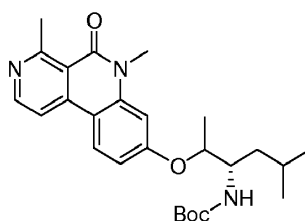
**Parte A. (4-metil-1-oxopentan-2-il)carbamato de (S)-*terc*-butilo**

- 25 A una solución de (1-hidroxi-4-metilpentan-2-il)carbamato de (S)-*terc*-butilo (2 g, 9,20 mmol) en DCM (30 ml) se le añadió peryodinato de Dess-Martin (5,86 g, 13,81 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se dejó en agitación a TA durante 16 h. La mezcla de reacción se inactivó con NaHCO<sub>3</sub>, se diluyó con agua y se extrajo en acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró, lo que proporcionó (4-metil-1-oxopentan-2-il)carbamato de (S)-*terc*-butilo en forma de un aceite incoloro (1,4 g, 6,50 mmol, rendimiento del 71 % en bruto). El material se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 0,8-0,96 (m, 6H), 1,31-1,49 (m, 11H), 1,57-1,66 (m, 1H), 3,81-3,89 (m, 1H), 7,27 (d, 1H), 9,43 (s, 1H).



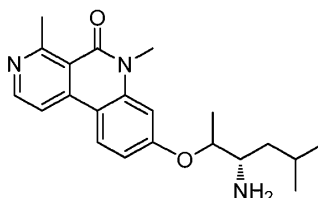
**Parte B. ((3S)-2-hidroxi-5-metilhexan-3-il)carbamato de *terc*-butilo**

- 35 Una solución de (4-metil-1-oxopentan-2-il)carbamato de (S)-*terc*-butilo (1,3 g, 6,04 mmol) en éter dietílico (50 ml) se enfrió a -78 °C y se trató con bromuro de metil magnesio (1,4 M en éter dietílico) (8,63 ml, 12,08 mmol). La suspensión se agitó a 0 °C durante 1 h y después se agitó durante una hora más a TA. La mezcla de reacción se inactivó con NH<sub>4</sub>Cl. La mezcla de reacción se extrajo con éter dietílico (3 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentraron para proporcionar el producto, ((3S)-2-hidroxi-5-metilhexan-3-il)carbamato de *terc*-butilo (1 g, 4,32 mmol, rendimiento del 72 % en bruto) en forma de un aceite incoloro. El material se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 0,78-0,93 (m, 6H), 0,98 (d, 3H), 1,11-1,41 (m, 2H), 1,42 (s, 9H), 1,45-1,64 (m, 1H), 3,30-3,63 (m, 2H), 4,37 (d, 1H), 6,19 (d, 1H).



**Parte C. ((3S)-2-((4,6-dimetil-5-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][2,7]naftiridin-8-il)oxi)-5-metilhexan-3-il)carbamato de *terc*-butilo**

Una mezcla de 8-cloro-4,6-dimetilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(*dH*)-ona (0,05 g, 0,193 mol), ((3S)-2-hidroxi-5-metilhexan-3-il)carbamato de *terc*-butilo (0,067 g, 0,290 mmol), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,315 g, 0,966 mol), 2-di-*t*-butilfosfino-2',4',6'-tri-*i*-propil-1,1'-bifenilo (8,21 mg, 0,019 mol) y Pd(OAc)<sub>2</sub> (2,60 mg, 0,012 mol) se recogieron en Tolueno (2 ml) y se calentaron durante una noche a 90 °C. Después de enfriar, la mezcla de reacción se concentró, después se diluyó con acetato de etilo y agua. La capa de acetato de etilo se recogió, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró, lo que proporcionó ((3S)-2-((4,6-dimetil-5-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][2,7]naftiridin-8-il)oxi)-5-metilhexan-3-il)carbamato de *terc*-butilo (70 mg, 0,154 mmol, rendimiento del 80 % en bruto) en forma de un sólido de color pardo. El producto en bruto se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional. LC/MS (ESI) *m/e* 454,2 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>26</sub>H<sub>16</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>, 454,3]; Tiempo de retención de LC/MS (método D): *t<sub>R</sub>* = 0,91 min.

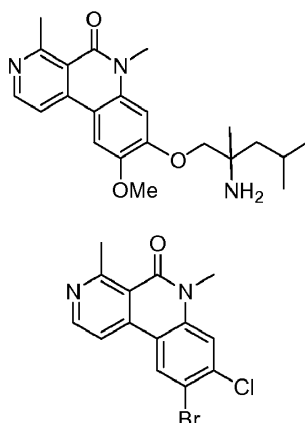


**Parte D. 8-(((3S)-3-amino-5-metilhexan-2-il)oxi)-4,6-dimetilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6*H*)-ona**

Se sometió ((3S)-2-((4,6-dimetil-5-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][2,7]naftiridin-8-il)oxi)-5-metilhexan-3-il)carbamato de *terc*-butilo (0,16 g, 0,353 mmol) a desprotección del grupo Boc (procedimiento descrito en el Ejemplo 2, Parte E) que proporcionó la mezcla diastereomérica 8-(((3S)-3-amino-5-metilhexan-2-il)oxi)-4,6-dimetilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6*H*)-ona (17 mg, 0,017 mmol, rendimiento del 5 %) en forma de un sólido de color blanco. LC/MS (ESI) *m/e* 354,2 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>21</sub>H<sub>28</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>, 354,2]; Tiempo de retención de LC/MS (método C): *t<sub>R</sub>* = 1,56 min. Tiempo de retención de HPLC (método A): *t<sub>R</sub>* = 9,40 min; tiempo de retención de HPLC (método B): *t<sub>R</sub>* = 9,36 min. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, METANOL-*d*<sub>4</sub>) 8,57 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 8,41 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 8,15 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H), 7,15 - 7,06 (m, 2H), 4,68 (quin, *J* = 5,9 Hz, 1H), 3,76 (s, 4H), 3,09 (s, 3H), 1,88 - 1,50 (m, 3H), 1,44 (s, 3H), 1,03 (d, *J* = 6,5 Hz, 3H), 0,98 (d, *J* = 6,5 Hz, 3H).

**Ejemplo 34**

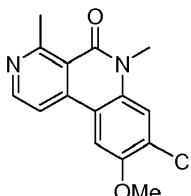
**8-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-9-metoxi-4,6-dimetilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6*H*)-ona**



**Parte A. 9-bromo-8-cloro-4,6-dimetilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6*H*)-ona**

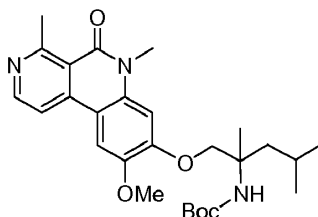
A una solución de 8-cloro-4,6-dimetilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6*H*)-ona (0,2 g, 0,773 mmol) en acetonitrilo (4 ml) a -30 °C se le añadieron ácido trifluoroacético (0,089 ml, 1,160 mmol) y 1-bromopirrolidin-2,5-diona (0,151 g,

0,850 mmol). La mezcla se calentó a 80 °C durante una noche. La mezcla de reacción se concentró, se diluyó con acetato de etilo y exceso de NaHCO<sub>3</sub> acuoso al 10 %. La capa de acetato de etilo se concentró. El residuo se purificó por HPLC prep. para proporcionar 9-bromo-8-cloro-4,6-dimetilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6*H*)-ona (120 mg, 0,351 mmol, rendimiento del 45 %) en forma de un sólido de color blanco. LC/MS (ESI) *m/e* 337,0 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>14</sub>H<sub>11</sub>BrClN<sub>2</sub>O, 337,0]; Tiempo de retención de LC/MS (Método C): *t<sub>R</sub>* = 2,55 min; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, METANOL-*d*<sub>4</sub>) ppm 3,11 (s, 3H), 3,75 (s, 3H), 7,81 (s, 1H), 8,20-8,26 (m, 1H), 8,68 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 8,79 (s, 1H).



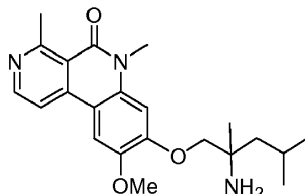
#### 10 Parte B. 8-cloro-9-metoxi-4,6-dimetilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6*H*)-ona

Una mezcla de 9-bromo-8-cloro-4,6-dimetilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6*H*)-ona (0,05 g, 0,148 mmol) yoduro de cobre (I) (0,031 g, 0,163 mmol), L-prolina (0,020 g, 0,178 mmol), metóxido sódico (0,040 g, 0,741 mmol) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,041 g, 0,296 mmol) se agitaron en DMSO (1,5 ml). La mezcla se calentó a 80 °C durante 16 h. Después de un periodo de refrigeración, la mezcla de reacción en bruto se diluyó con metanol, se filtró a través de tierra de diatomeas (Celite®) y se concentró a presión reducida para proporcionar 8-cloro-9-metoxi-4,6-dimetilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6*H*)-ona, en forma de un sólido de color pardo (40 mg). LC/MS (ESI) *m/e* 289,0 [(M)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>15</sub>H<sub>14</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, 289,1]; Tiempo de retención de LC/MS (método D): *t<sub>R</sub>* = 0,89 min.



#### 20 Parte C. (1-((9-metoxi-4,6-dimetil-5-oxo-5,6-dihidrobenczo[c][2,7]naftiridin-8-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de *terc*-butilo

Se sometió 8-cloro-9-metoxi-4,6-dimetilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6*H*)-ona (0,04 g, 0,139 mmol) a acoplamiento Buchwald (Ejemplo 16, Parte H) con (1-hidroxí-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de *terc*-butilo (0,048 g, 0,208 mmol) que proporcionó (1-((9-metoxi-4,6-dimetil-5-oxo-5,6-dihidrobenczo[c][2,7]naftiridin-8-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de *terc*-butilo en forma de un sólido de color blanco (15 mg, 0,029 mmol, rendimiento del 21 %). LC/MS (ESI) *m/e* 484,2 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>27</sub>H<sub>38</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>, 484,3]; Tiempo de retención de LC/MS (Método C): *t<sub>R</sub>* = 2,42 min.

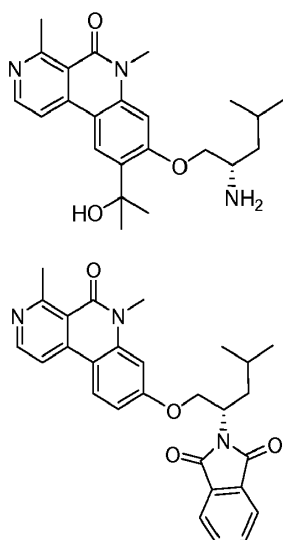


#### Parte D. 8-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-9-metoxi-4,6-dimetilbenzo [c][2,7]naftiridin-5 (6*H*)-ona

Se sometió (1-((9-metoxi-4,6-dimetil-5-oxo-5,6-dihidrobenczo[c][2,7]naftiridin-8-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de *terc*-butilo (0,015 g, 0,031 mmol) a desprotección del grupo Boc como por el Ejemplo 2, Parte E para proporcionar 8-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-9-metoxi-4,6-dimetilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6*H*)-ona (8 mg, 0,02 mmol, rendimiento del 63 %) en forma de un sólido de color amarillo. LC/MS (ESI) *m/e* 384,2 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>22</sub>H<sub>30</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>, 384,5]; Tiempo de retención de LC/MS (Método C), *t<sub>R</sub>* = 6,57 min. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, METANOL-*d*<sub>4</sub>) 8,63 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 8,51 (s a, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,23 (s, 1H), 4,39 (d, J = 10,5 Hz, 1H), 4,32 - 4,24 (m, 1H), 4,10 (s, 3H), 3,83 (s, 3H), 3,19 (s, 3H), 1,99 - 1,86 (m, 2H), 1,73 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 1,55 (s, 3H), 1,09 (d, J = 6,5 Hz, 3H), 1,05 (d, J = 6,5 Hz, 3H).

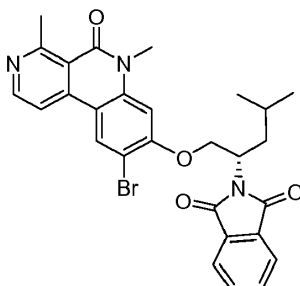
#### Ejemplo 35

(*S*)-8-((2-amino-4-metilpentil)oxi)-9-(2-hidroxipropan-2-il)-4,6-dimetilbenzo[c][2,7]naftiridin-5 (6*H*)-ona



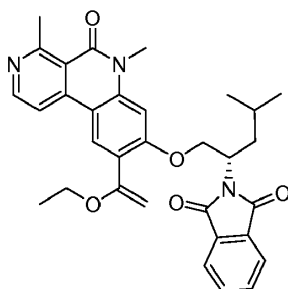
5 **Parte A. (S)-2-(1-((4,6-dimetil-5-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][2,7]naftiridin-8-il)oxi)-4-metilpentan-2-il)isoindolin-1,3-diona**

10 Se sometieron 8-cloro-4,6-dimetilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona (1,4 g, 5,41 mmol) y (S)-2-(1-hidroxi-4-metilpentan-2-il)isoindolin-1,3-diona (4,01 g, 16,23 mmol) a acoplamiento Buchwald como se describe en el Ejemplo 16, Parte H) para dar (S)-2-(1-((4,6-dimetil-5-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][2,7]naftiridin-8-il)oxi)-4-metilpentan-2-il)isoindolin-1,3-diona en forma de un sólido de color amarillo (1,4 g, 2,62 mmol, rendimiento del 49 %). LC/MS (ESI) *m/e* 470,2 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>28</sub>H<sub>28</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub> 470,2]; Tiempo de retención de LC/MS (método C): *t<sub>R</sub>* = 2,05 min.



15 **Parte B. (S)-2-(1-((9-bromo-4,6-dimetil-5-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][2,7]naftiridin-8-il)oxi)-4-metilpentan-2-il)isoindolin-1,3-diona**

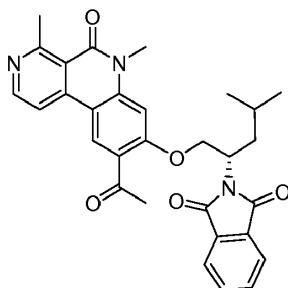
20 A una solución de (S)-2-(1-((4,6-dimetil-5-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][2,7]naftiridin-8-il)oxi)-4-metilpentan-2-il)isoindolin-1,3-diona (1 g, 1,917 mmol) en acetonitrilo (20 ml) se le añadió NBS (0,341 g, 1,917 mmol) y la solución se calentó a 80 °C durante una noche para proporcionar (S)-2-(1-((9-bromo-4,6-dimetil-5-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][2,7]naftiridin-8-il)oxi)-4-metilpentan-2-il)isoindolin-1,3-diona (1,2 g, 1,69 mmol, rendimiento del 88 % en bruto) en forma de un sólido de color pardo. El material se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional. LC/MS (ESI) *m/e* 548,0 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>28</sub>H<sub>27</sub>BrN<sub>3</sub>O<sub>4</sub> 548,1; Tiempo de retención de LC/MS (método D): *t<sub>R</sub>* = 0,76 min.



30 **Parte C. (S)-2-(1-((9-(1-etoxivinil)-4,6-dimetil-5-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][2,7]naftiridin-8-il)oxi)-4-metilpentan-2-il)isoindolin-1,3-diona**

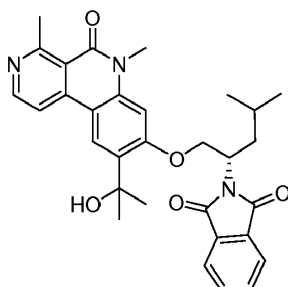
Una solución de (S)-2-(1-((9-bromo-4,6-dimetil-5-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][2,7]naftiridin-8-il)oxi)-4-metilpentan-2-

il)isoindolin-1,3-diona (100 mg, 0,182 mmol), tributil(1-etoxivinil)estannano (132 mg, 0,365 mmol), DPPF (20,22 mg, 0,036 mmol) y  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (16,70 mg, 0,018 mmol) en 1,4-dioxano (5 ml) se purgó con nitrógeno durante 5 min y después se calentó a 100 °C durante una noche. Después de enfriar a temperatura ambiente, los volátiles se concentraron a presión reducida. El residuo se recogió en acetato de etilo y se filtró a través de tierra de diatomeas (Celite®). El filtrado orgánico se lavó con  $\text{H}_2\text{O}$ , después salmuera, se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se concentró a presión reducida para proporcionar (S)-2-(1-((9-(1-etoxivinil)-4,6-dimetil-5-oxo-5,6-dihidrobenczo[c][2,7]naftiridin-8-il)oxi)-4-metilpentan-2-il)isoindolin-1,3-diona (0,15 g, 0,131 mmol, rendimiento del 72 % en bruto) en forma de un sólido gomoso de color negro. El material se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional. LC/MS (ESI)  $m/e$  540,3  $[(\text{M}+\text{H})^+]$ , calc. para  $\text{C}_{32}\text{H}_{34}\text{N}_3\text{O}_5$  540,2; Tiempo de retención de LC/MS (método G):  $t_R = 1,21$  min.



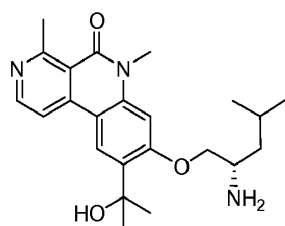
**Parte D. (S)-2-(1-((9-(1-etoxivinil)-4,6-dimetil-5-oxo-5,6-dihidrobenczo[c][2,7]naftiridin-8-il)oxi)-4-metilpentan-2-il)isoindolin-1,3-diona**

Se sometió (S)-2-(1-((9-(1-etoxivinil)-4,6-dimetil-5-oxo-5,6-dihidrobenczo[c][2,7]naftiridin-8-il)oxi)-4-metilpentan-2-il)isoindolin-1,3-diona (150 mg, 0,278 mmol) a hidrólisis de ácido para proporcionar (S)-2-(1-((9-(1-acetil-4,6-dimetil-5-oxo-5,6-dihidrobenczo[c][2,7]naftiridin-8-il)oxi)-4-metilpentan-2-il)isoindolin-1,3-diona (0,1 g, 0,14 mmol, rendimiento del 51 %) en forma de un sólido de color pardo. El material en bruto se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional. LC/MS (ESI)  $m/e$  512,1  $[(\text{M}+\text{H})^+]$ , calc. para  $\text{C}_{30}\text{H}_{30}\text{N}_3\text{O}_5$  512,2; Tiempo de retención de LC/MS (método D):  $t_R = 0,89$  min.



**Parte E. (S)-2-(1-((9-(2-hidroxiopropan-2-il)-4,6-dimetil-5-oxo-5,6-dihidrobenczo[c][2,7]naftiridin-8-il)oxi)-4-metilpentan-2-il)isoindolin-1,3-diona**

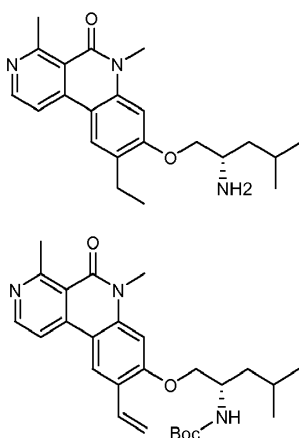
A una solución de (S)-2-(1-((9-(1-acetil-4,6-dimetil-5-oxo-5,6-dihidrobenczo[c][2,7]naftiridin-8-il)oxi)-4-metilpentan-2-il)isoindolin-1,3-diona (220 mg, 0,430 mmol) en THF (6 ml) se le añadió bromuro de metil magnesio (1,4 M en éter dietílico) (0,922 ml, 1,290 mmol) a -10 °C y se agitó durante una noche a TA. La mezcla de reacción se inactivó cuidadosamente con agua y se diluyó con EtOAc. La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato sódico y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para proporcionar (S)-2-(1-((9-(2-hidroxiopropan-2-il)-4,6-dimetil-5-oxo-5,6-dihidrobenczo[c][2,7]naftiridin-8-il)oxi)-4-metilpentan-2-il)isoindolin-1,3-diona (0,2 g, 0,152 mmol, rendimiento del 35 %) en forma de un sólido gomoso de color pardo. LC/MS (ESI)  $m/e$  528,2  $[(\text{M}+\text{H})^+]$ , calc. para  $\text{C}_{31}\text{H}_{34}\text{N}_3\text{O}_5$  528,2; Tiempo de retención de LC/MS (método D):  $t_R = 0,89$  min.



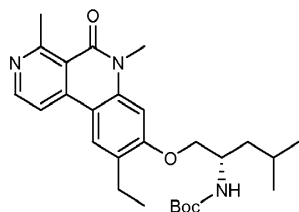


**Parte F: (S)-8-((2-amino-4-metilpentil)oxi)-9-(2-hidroxiopropan-2-il)-4,6-dimetilbenzo [c][2,7]naftiridin-5 (6H)-ona**

A una solución de (S)-2-(1-((9-(2-hidroxiopropan-2-il)-4,6-dimetil-5-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][2,7]naftiridin-8-il)oxi)-4-metilpentan-2-il)isoindolin-1,3-diona (200 mg, 0,152 mmol) en etanol (5 ml), se le añadió hidrazina (4,76 µl, 0,152 mmol) a TA y después la mezcla se calentó a 60 °C durante 4 h. La mezcla de reacción se filtró, se concentró y se purificó por HPLC prep. para proporcionar (S)-8-((2-amino-4-metilpentil)oxi)-9-(2-hidroxiopropan-2-il)-4,6-dimetilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona en forma de un sólido de color blanco (9 mg, 0,021 mmol, rendimiento del 14 %). LC/MS (ESI) *m/e* 398,0 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>23</sub>H<sub>32</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> 398,2]; Tiempo de retención de LC/MS (método G): *t<sub>R</sub>* = 1,99 min. Tiempo de retención de HPLC (método A): *t<sub>R</sub>* = 8,63 min; tiempo de retención de HPLC (método B): *t<sub>R</sub>* = 9,79 min. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, METANOL-*d*<sub>4</sub>) ppm 0,94 - 1,10 (m, 6H), 1,25 - 1,37 (m, 1H), 1,49 - 1,78(m, 7H), 1,82 - 1,93 (m, 1H), 2,96 - 3,19 (m, 2H), 3,56 - 3,65 (m, 1H), 3,80 (s, 3H), 4,16 - 4,29 (m, 1H), 4,34 - 4,49 (m, 1H), 7,01 - 7,15 (m, 1H), 8,10 - 8,22 (m, 1H), 8,51 - 8,64 (m, 2H).

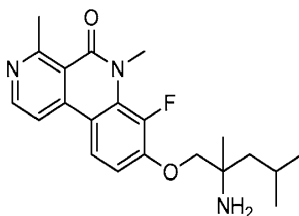
**Ejemplo 36****(S)-8-((2-amino-4-metilpentil)oxi)-9-etil-4,6-dimetilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona****Parte A: (1-((4,6-dimetil-5-oxo-9-vinil-5,6-dihidrobenzo[c][2,7]naftiridin-8-il)oxi)-4-metilpentan-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo**

A la solución de (1-((9-bromo-4,6-dimetil-5-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][2,7]naftiridin-8-il)oxi)-4-metilpentan-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo (300 mg, 0,579 mmol), preparada como se describe en el Ejemplo 3, Parte A, en la mezcla de disolvente tolueno (10 ml), agua (0,5 ml) y etanol (2 ml) se le añadieron carbonato sódico (184 mg, 1,736 mmol), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (33,4 mg, 0,029 mmol) y 2,4,6-trivinil-1,3,5,2,4,6-trioxatriborinano con piridina (1:1) (167 mg, 0,694 mmol). La mezcla de reacción se desgasificó durante 30 min. Después, la mezcla de reacción se dejó en agitación a 90 °C durante 16 h. Después de enfriar a temperatura ambiente la mezcla se filtró a través de tierra de diatomeas (Celite®) eluyendo con EtOAc. El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se recogió en EtOAc y agua. La solución se extrajo con acetato de etilo (2 x 15 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (10 ml) y salmuera (10 ml), se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo al 60 % en hexano) para proporcionar (1-((4,6-dimetil-5-oxo-9-vinil-5,6-dihidrobenzo[c][2,7]naftiridin-8-il)oxi)-4-metilpentan-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo (300 mg, 0,110 mmol, rendimiento del 19 %) en forma de un semisólido de color amarillo pálido. LC/MS, (ESI) *m/z* 466,5 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>27</sub>H<sub>36</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub> 466,3]; Tiempo de retención de LC/MS (método E): *t<sub>R</sub>* = 1,18 min.

**Parte B: (1-((9-etil-4,6-dimetil-5-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][2,7]naftiridin-8-il)oxi)-4-metilpentan-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo**

Una solución de (1-((4,6-dimetil-5-oxo-9-vinil-5,6-dihidrobenzo[c][2,7]naftiridin-8-il)oxi)-4-metilpentan-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo (50 mg, 0,107 mmol) en MeOH (3 ml) se desgasificó con nitrógeno durante 5 min y después se añadió paladio sobre carbono (1,143 mg, 10,74 µmol). La mezcla de reacción se dejó en agitación en una atmósfera

de hidrógeno durante 16 h. Después, la mezcla de reacción se filtró a través de tierra de diatomeas (Celite®) y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por TLC preparativa (MeOH al 2 % en MDC) para proporcionar (1-((9-etil-4,6-dimetil-5-oxo-5,6-dihidrobencoc[2,7]naftiridin-8-il)oxi)-4-metilpentan-2-il)carbamato de (S)-*tert*-butilo (31 mg, 0,058 mmol, rendimiento del 54 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido. LC/MS, (ESI)  $m/z$  468,5 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>27</sub>H<sub>38</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub> 468,3]; Tiempo de retención de LC/MS (método D):  $t_R$  = 1,31 min.

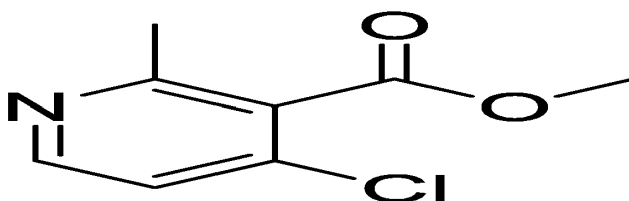


#### Parte C: (S)-8-((2-amino-4-metilpentil)oxi)-9-etil-4,6-dimetilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona

Se preparó como se describe en el Ejemplo 2, Parte E para proporcionar el compuesto del título (4 mg, 10,62  $\mu$ moles, rendimiento del 33 %) en forma de una goma de color amarillo pálido. LC/MS, (ESI)  $m/z$  368,4 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>22</sub>H<sub>30</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> 368,2]; Tiempo de retención de LC/MS (método B):  $t_R$  = 2,18 min. Tiempo de retención de HPLC (método A):  $t_R$  = 8,87 min; tiempo de retención de HPLC (método B):  $t_R$  = 9,53 min. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, MeOH-*d*<sub>4</sub>)  $\delta$  ppm 8,51 (d, J = 5,60 Hz, 1H) 8,17 (s, 1H) 8,13 (d, J = 5,60 Hz, 1H) 6,97 (s, 1H) 4,17-4,20 (m, 1H) 4,04 - 4,04 (m, 1H) 3,76 (s, 3H) 3,31 - 3,38 (m, 1H) 3,06 (s, 3H) 2,80 - 2,82 (m, 2H) 1,81- 1,89 (m, 1H) 1,53-1,58 (m, 1H) 1,45- 1,50 (m, 1H) 1,27 -1,31 (m, 3H), 0,98-1,02 (m, 6H).

#### Ejemplo 37 (Enantiómero 1) y Ejemplo 38 (Enantiómero 2)

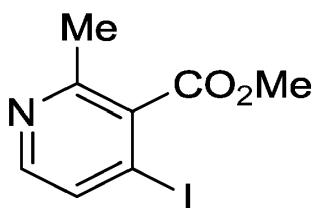
(R)-8-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-4,6-dimetilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona y (S)-8-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-4,6-dimetilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona



La resolución de 8-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-4,6-dimetilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona, preparada en el Ejemplo 32, se realizó por HPLC quiral (Método: Co-disolvente: DEA al 0,3 % en metanol, Columna: Chiralpak AD H (250 x 21) mm 5  $\mu$ ) dando como resultado dos enantiómeros. La estereoquímica absoluta de cada enantiómero no se determinó. Enantiómero 1: LC/MS (ESI)  $m/e$  354,2 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>21</sub>H<sub>28</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>, 354,2]; Tiempo de retención de LC/MS (método C):  $t_R$  = 1,57 min. Tiempo de retención de HPLC (método A):  $t_R$  = 8,67 min; tiempo de retención de HPLC (método B):  $t_R$  = 9,46 min. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, METANOL-*d*<sub>4</sub>) ppm  $\delta$  8,54 (s, 1H), 8,34-8,36 (s a, 1H), 8,10 (s a, 1H), 7,06 (s, 1H), 4,11-4,17 (m, 2H), 3,73 (s, 3H), 3,06 (s, 3H), 1,70 - 1,98 (m, 2H), 1,68 (s a, 1H), 1,45 (s, 3H), 1,02 - 1,08 (m, 6H); tiempo de retención de HPLC quiral,  $t_R$  = 9,36 min Enantiómero 2: LC/MS (ESI)  $m/e$  354,2 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>21</sub>H<sub>28</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>, 354,2]; Tiempo de retención de LC/MS (método C):  $t_R$  = 1,57 min. HPLC (Método B) tiempo de retención (método A):  $t_R$  = 8,67 min; tiempo de retención de HPLC (método B):  $t_R$  = 9,46 min. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, METANOL-*d*<sub>4</sub>) ppm  $\delta$  8,54 (s, 1H), 8,34-8,36 (s a, 1H), 8,10 (s a, 1H), 7,06 (s, 1H), 4,11-4,17 (m, 2H), 3,73 (s, 3H), 3,06 (s, 3H), 1,70 - 1,98 (m, 2H), 1,68 (s a, 1H), 1,45 (s, 3H), 1,02 - 1,08 (m, 6H); tiempo de retención de HPLC quiral (Método B):  $t_R$  = 10,68 min.

#### Ejemplo 39

(S)-8-((2-(dimetilamino)-4-metilpentil)oxi)-6-metilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona

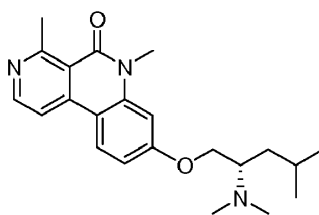


A una solución agitada de (S)-8-((2-amino-4-metilpentil)oxi)-6-metilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona (0,06 g, 0,184 mmol) (síntesis descrita en el Ejemplo 2, Parte E) en ácido fórmico (0,035 ml, 0,922 mmol) se le añadió

formaldehído (0,025 ml, 0,922 mmol) a temperatura ambiente. Después, la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con 50 ml de agua y se extrajo con 80 ml de diclorometano. La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato sódico y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC de fase inversa (acetonitrilo/agua/NH<sub>4</sub>OAc 10 mM) para proporcionar (S)-8-((2-(dimetilamino)-4-metilpentil)oxi)-6-metilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona (8 mg, 0,021 mmol, rendimiento del 11 %) en forma de un sólido de color blanco. LC/MS (ESI) *m/e* 354,0 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>21</sub>H<sub>28</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>, 354,5]; Tiempo de retención de LC/MS (método C): *t<sub>R</sub>* = 1,85 min. Tiempo de retención de HPLC (método A): *t<sub>R</sub>* = 8,02 min; tiempo de retención de HPLC (método B): *t<sub>R</sub>* = 9,19 min. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, METANOL-*d*<sub>4</sub>) δ ppm 1,01 (d, J = 6,80 Hz, 6H), 1,50-1,61 (m, 2H), 1,73-1,80 (m, 1H), 2,52 (s, 1H), 3,15-3,16 (m, 1H), 3,73 (s, 3H), 4,23-4,31 (m, 2H), 7,04 (d, J = 8,00 Hz, 2H), 8,15 (s, 1H), 8,30 (d, J = 8,00 Hz, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,39 (s, 1H).

#### Ejemplo 40

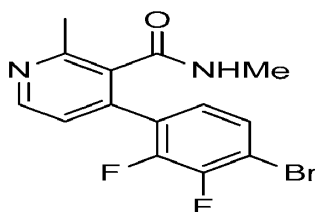
##### (S)-8-((2-(dimetilamino)-4-metilpentil)oxi)-4,6-dimetilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona



A una suspensión de (S)-8-((2-amino-4-metilpentil)oxi)-4,6-dimetilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona (0,1 g, 0,295 mmol) (síntesis descrita en el Ejemplo 16, parte I) en ácido fórmico (0,011 ml, 0,295 mmol) se le añadió formaldehído (8,12 μl, 0,295 mmol) a TA. La mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 16 h en un tubo cerrado herméticamente. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se concentró a presión reducida. Después, el residuo se repartió entre agua (50 ml) y diclorometano (80 ml). La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato sódico y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC de fase inversa (acetato amónico 10 mM/AcCN) para proporcionar (S)-8-((2-(dimetilamino)-4-metilpentil)oxi)-4,6-dimetilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona (30 mg, 0,078 mmol, rendimiento del 26 %) en forma de un sólido de color blanco. LC/MS (ESI) *m/e* 368,0 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>22</sub>H<sub>30</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>, 368,2]; Tiempo de retención de LC/MS (Método C): *t<sub>R</sub>* = 1,86 min. Tiempo de retención de HPLC (método A): *t<sub>R</sub>* = 7,98 min; tiempo de retención de HPLC (método B): *t<sub>R</sub>* = 9,44 min. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, METANOL-*d*<sub>4</sub>) ppm δ 1,01 (d, J = 6,80 Hz, 6H), 1,61-1,95 (m, 3H), 2,66-2,69 (m, 6H), 3,06 (s, 3H), 3,37-3,43 (m, 1H), 3,74 (s, 3H), 4,37 (d, J = 4,80 Hz, 2H), 7,04-7,08 (m, 2H), 8,10 (d, J = 5,60 Hz, 1H), 8,36 (d, J = 8,80 Hz, 1H), 8,53 (d, J = 5,60 Hz, 1H).

#### Ejemplo 41

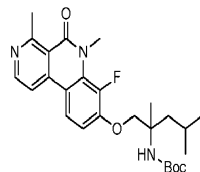
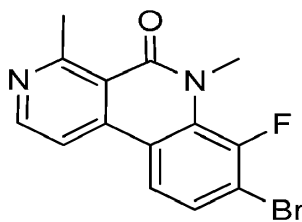
##### 8-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-9-cloro-4,6-dimetilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona



A la solución agitada de 8-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-4,6-dimetilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona (preparada en el Ejemplo 32, Parte B) (0,08 g, 0,226 mmol) en acetonitrilo (5 ml) se le añadió NCS (0,030 g, 0,226 mmol) a TA y la mezcla de reacción se agitó durante 2 h. Después, la mezcla se evaporó a sequedad. El residuo se purificó por HPLC de fase inversa (TFA al 0,1 % en agua/AcCN) para proporcionar 8-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-9-cloro-4,6-dimetilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona (12 mg, 0,030 mmol, rendimiento del 13 %). LC/MS (ESI) *m/e* 388,0 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>21</sub>H<sub>27</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>2</sub>, 388,2] en forma de un sólido de color blanquecino. Tiempo de retención de LC/MS (método C): *t<sub>R</sub>* = 2,13 min. Tiempo de retención de HPLC (método A): *t<sub>R</sub>* = 8,97 min; tiempo de retención de HPLC (método B): *t<sub>R</sub>* = 10,16 min. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, METANOL-*d*<sub>4</sub>) δ ppm 0,99-1,02 (m, 6H), 1,30 (s, 3H), 1,54-1,66 (m, 2H), 1,84-1,90 (m, 1H), 3,05 (s, 1H), 3,73 (s, 1H), 4,04 (c, J = 23,20 Hz, 2H), 7,03 (s, 1H), 8,06 (d, J = 6,00 Hz, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,54 (d, J = 6,00 Hz, 1H).

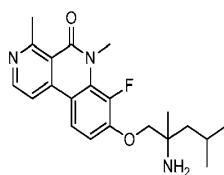
#### Ejemplo 42

##### (S)-8-(2-amino-4-metilpentiloxi)-4-metoxi-6-metilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona



### 5 Parte A. 8-cloro-6-metilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona

Preparación como se describe en el Ejemplo 2, Parte C.

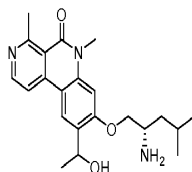


10

### Parte A. 3-óxido de 8-cloro-6-metil-5-oxo-5,6-dihidrobenczo[c][2,7]naftiridina

A la solución agitada de 8-cloro-6-metilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona (1,0 g, 4,09 mmol), preparada como se describe en el Ejemplo 2, Parte C, en DCM (20 ml) enfriada a 0 °C se le añadió *m*-CPBA (1,763 g, 10,22 mmol). Después, la mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 4 h. Después, la mezcla de reacción se diluyó con diclorometano (100 ml) y se lavó con una solución saturada de bicarbonato sódico (200 ml) y solución de salmuera (50 ml). Después, los productos orgánicos se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron para proporcionar 8-cloro-6-metil-5-oxo-5,6-dihidrobenczo[c][2,7]naftiridina 3-óxido (1,0 g, 3,84 mmol, rendimiento del 94 % en bruto) en forma de un sólido de color amarillo. El material se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. LC/MS (ESI) *m/e* 261,0, [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>13</sub>H<sub>10</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, 261,0]; Tiempo de retención de LC/MS (método C): *t<sub>R</sub>* = 1,65 min.

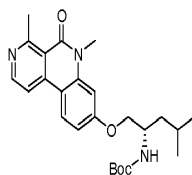
20



### 25 Parte B. 4,8-dicloro-6-metilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona

Una solución agitada de 8-cloro-6-metil-5-oxo-5,6-dihidrobenczo[c][2,7]naftiridina 3-óxido (0,5 g, 1,918 mmol) en POCl<sub>3</sub> (3,58 ml, 38,4 mmol) se calentó a reflujo durante 6 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. Después, el residuo se repartió entre diclorometano (100 ml) y una solución saturada de bicarbonato sódico (200 ml). La capa orgánica se separó, se lavó de nuevo con una solución de salmuera (50 ml), se secó sobre sulfato sódico y se concentró para proporcionar 4,8-dicloro-6-metilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona (0,3 g, 1,075 mmol, rendimiento del 56 % en bruto). El material se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. LC/MS (ESI) *m/e* 280,8, [(M+2H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>13</sub>H<sub>8</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O, 280,8]; Tiempo de retención de LC/MS (método C): *t<sub>R</sub>* = 2,06 min.

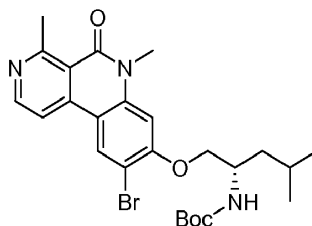
30



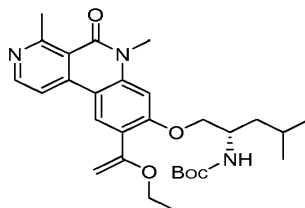
35

**Parte C. 8-cloro-4-metoxi-6-metilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona**

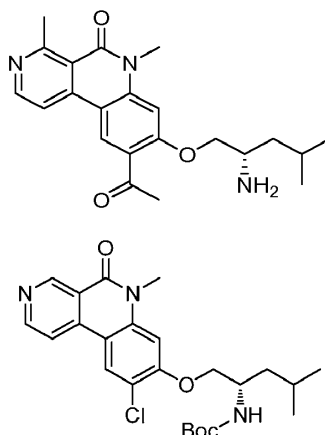
A una solución de 4,8-dicloro-6-metilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona (1,0 g, 3,58 mmol) en MeOH (1 ml) se le añadió metóxido sódico (0,806 ml, 3,58 mmol). La mezcla resultante se calentó en un microondas a 80 °C durante 25 min. Después, la mezcla de reacción se diluyó con agua (20 ml) y se extrajo con acetato de etilo (30 ml). La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato sódico y se evaporó a sequedad para proporcionar 8-cloro-4-metoxi-6-metilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona (0,4 g, 1,391 mmol, rendimiento del 39 % en bruto) en forma de un sólido de color pardo. El material se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. LC/MS (ESI) *m/e* 274,8 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>14</sub>H<sub>12</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, 275,0]; Tiempo de retención de LC/MS (método C): *t<sub>R</sub>* = 2,06 min.

**Parte D. (1-((4-metoxi-6-metil-5-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][2,7]naftiridin-8-il)oxi)-4-metilpentan-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo**

Se preparó como se describe en el Ejemplo 16, Parte H para proporcionar el producto del título (0,1 g, 0,135 mmol, rendimiento del 62 %) en forma de un semisólido. LC/MS (ESI) *m/e* 456,0, [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>25</sub>H<sub>34</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>, 456,2]; Tiempo de retención de LC/MS (método C): *t<sub>R</sub>* = 2,26 min.

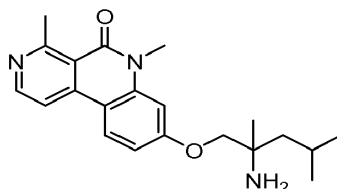
**Parte E. (S)-8-((2-amino-4-metilpentil)oxi)-4-metoxi-6 metilbenzo[c] [2,7]naftiridin-5(6H)-ona**

Se preparó como se describe en el Ejemplo 2, Parte E para proporcionar el producto del título (10 mg, 0,027 mmol, rendimiento del 20 %) en forma de una goma. LC/MS (ESI) *m/e* 356,0, [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>20</sub>H<sub>26</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>, 356,4]; Tiempo de retención de LC/MS (método C): *t<sub>R</sub>* = 1,83 min. Tiempo de retención de HPLC (método A): *t<sub>R</sub>* = 8,48 min; tiempo de retención de HPLC (método B): *t<sub>R</sub>* = 7,61 min. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, METANOL-*d*<sub>4</sub>) δ ppm 8,24 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 8,13 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 6,99 - 6,91 (m, 1H), 6,90 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 4,11 (dd, J = 9,5, 4,0 Hz, 1H), 4,06 (s, 3H), 3,92 (dd, J = 9,3, 7,3 Hz, 1H), 3,65 (s, 3H), 1,93 - 1,81 (m, 1H), 1,45 (td, J = 7,7, 6,3 Hz, 2H), 1,03 (d, J = 6,5 Hz, 3H), 1,01 (d, J = 6,5 Hz, 3H).

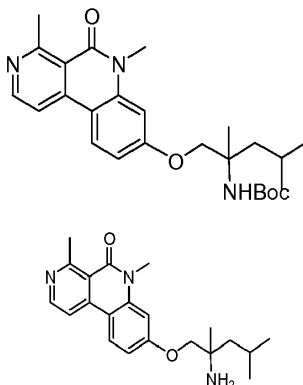
**Ejemplo 43****(S)-8-((2-amino-4-metilpentil)oxi)-9-cloro-6-metilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona**

**Parte A. (1-((9-cloro-6-metil-5-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][2,7]naftiridin-8-il)oxi)-4-metilpentan-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo**

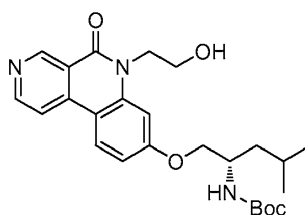
Se sometió (4-metil-1-((6-metil-5-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][2,7]naftiridin-8-il)oxi)pentan-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo (0,4 g, 0,714 mmol), preparado como se describe en el Ejemplo 19, Parte B, a cloración usando NCS como se describe en el Ejemplo 41, para proporcionar (1-((9-cloro-6-metil-5-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][2,7]naftiridin-8-il)oxi)-4-metilpentan-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo (0,3 g, 0,437 mmol, rendimiento del 61 %) en forma de un sólido de color amarillo. LC/MS (ESI) *m/e* 460,2 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>24</sub>H<sub>31</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>4</sub>, 460,2]; Tiempo de retención de LC/MS (Método C) *t<sub>R</sub>* = 2,17 min.

**Parte B. (S)-8-((2-amino-4-metilpentil)oxi)-9-cloro-6 metilbenzo[c] [2,7]naftiridin-5(6H)-ona**

Se sometió (1-((9-cloro-6-metil-5-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][2,7]naftiridin-8-il)oxi)-4-metilpentan-2-il)carbamato de (S)-terc-t-butilo a desprotección de Boc, como se describe en el Ejemplo 2, Parte E, para proporcionar (S)-8-((2-amino-4-metilpentil)oxi)-9-cloro-6-metilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona (0,1 g, 0,27 mmol, rendimiento del 72 %) en forma de un sólido de color blanquecino. LC/MS (ESI) *m/e* 360,2 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>19</sub>H<sub>23</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>2</sub>, 360,1]; tiempo de retención de HPLC (método A): *t<sub>R</sub>* = 8,94 min; tiempo de retención de HPLC (método B): *t<sub>R</sub>* = 5,4 min. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, METANOL-*d*<sub>4</sub>) ppm 9,43 (d, J = 0,50 Hz, 1H), 8,76 (d, J = 5,52 Hz, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,16 - 8,20 (m, 1H), 7,10 (s, 1H), 4,23 - 4,27 (m, 1H), 4,02 - 4,08 (m, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,34 - 3,40 (m, 1H), 1,84 - 1,94 (m, 1H), 1,42 - 1,58 (m, 2H), 1,03 (dd, J = 8,66, 6,65 Hz, 6H).

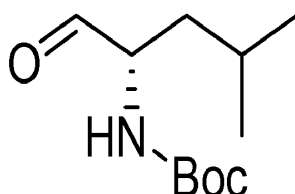
**Ejemplo 44****(S)-8-(2-amino-4-metilpentiloxi)-6-(2-hidroxietil)benzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona****Parte A. 8-cloro-6-(2 -hidroxietil)benzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona**

A una solución agitada de 8-clorobenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona (80 mg, 0,347 mmol) en DMF anhidra (5 ml) en una atmósfera de nitrógeno se le añadieron carbonato de etilo (122 mg, 1,387 mmol), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (96 mg, 0,694 mmol) y 18-corona-6 (18,31 mg, 0,069 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (10 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 20 ml). Las capas de acetato de etilo combinadas se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron a presión reducida para proporcionar 8-cloro-6-(2-hidroxietil)benzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona (80 mg, 0,291 mmol, rendimiento del 84 % en bruto). El material se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. LC/MS (ESI) *m/e* 275,0 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>14</sub>H<sub>12</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, 275,1]; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, MeOD) δ 9,55 (s, 1H), 8,87 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 8,50 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,34 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,88 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,44 (dd, J = 8,4, 2,0 Hz, 1H), 4,57 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 3,96 (t, J = 6,0 Hz, 2H).



**Parte B. (1-((6-(2-hidroxi-etil)-5-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][2,7]naftiridin-8-il)oxi)-4-metilpentan-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo**

Se preparó como se describe en el Ejemplo 16, Parte H para proporcionar (1-((6-(2-hidroxi-etil)-5-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][2,7]naftiridin-8-il)oxi)-4-metilpentan-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo (60 mg, 0,132 mmol, rendimiento del 45 %) en forma de un aceite de color blanco, LC/MS (ESI) *m/e* 456,2, [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>25</sub>H<sub>14</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>, 456,2]; Tiempo de retención de LC/MS (método C): *t<sub>R</sub>* = 1,81 min.

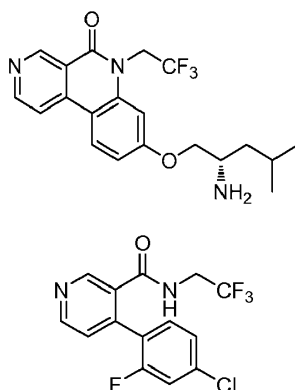


**Parte C. (S)-8-((2-amino-4-metilpentil)oxi)-6-(2-hidroxi-etil)benzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona**

Se preparó como se describe en el Ejemplo 2, Parte E para proporcionar (S)-8-((2-amino-4-metilpentil)oxi)-6-(2-hidroxi-etil)benzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona (6 mg, 0,015 mmol, rendimiento del 12 %) en forma de un sólido de color amarillo. LC/MS (ESI) *m/e* 356,2, [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>20</sub>H<sub>26</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>, 356,2]; Tiempo de retención de LC/MS (método C): *t<sub>R</sub>* = 1,59 min. Tiempo de retención de HPLC (método A): *t<sub>R</sub>* = 7,66 min; tiempo de retención de HPLC (método B): *t<sub>R</sub>* = 7,99 min. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, MeOD) δ 9,50 (s, 1H), 8,79 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 8,47 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,29 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,34 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,14 (dd, J = 8,8, 2,4 Hz, 1H), 4,59 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 4,34 (dd, J = 10,0, 3,6 Hz, 1H), 4,17 (dd, J = 10,0, 6,4 Hz, 1H), 3,98 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 3,63-3,53 (m, 1H), 1,92-1,80 (m, 1H), 1,66 - 1,59 (m, 2H), 1,06 - 1,03 (m, 6H).

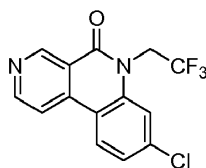
**Ejemplo 45**

**(S)-8-(2-amino-4-metilpentiloxi)-6-(2,2,2-trifluoroetil)benzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona**



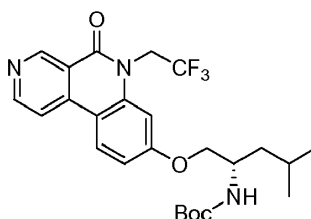
**Parte A. 4-(4-cloro-2-fluorofenil)-N-(2,2,2-trifluoroetil)nicotinamida**

A una solución agitada de ácido 4-(4-cloro-2-fluorofenil)nicotínico (300 mg, 1,192 mmol), preparada como se describe en el Ejemplo 2, Parte A, en DMF anhidra (2 ml) en una atmósfera de nitrógeno se le añadieron HOBT (365 mg, 2,384 mmol), DIEA (0,927 ml, 4,77 mmol) y EDC (343 mg, 1,788 mmol). La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C, se trató gota a gota con 2,2,2-trifluoroetanamina (236 mg, 2,384 mmol), se calentó a TA y se dejó agitar durante 12 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (20 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron a presión reducida para proporcionar 4-(4-cloro-2-fluorofenil)-N-(2,2,2-trifluoroetil)nicotinamida (200 mg, 0,601 mmol, rendimiento del 50 % en bruto) en forma de un sólido de color amarillo. LC/MS (ESI) *m/e* 333,2, [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>14</sub>H<sub>10</sub>ClF<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O, 333,0]; Tiempo de retención de LC/MS (método A): *t<sub>R</sub>* = 1,66 min.



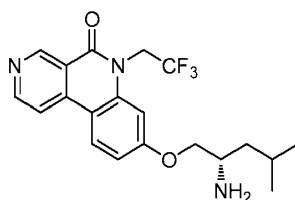
**Parte B. 8-cloro-6-(2,2,2-trifluoroetil)benzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona**

- 5 Se preparó como se describe en el Ejemplo 2, Parte C para proporcionar 8-cloro-6-(2,2,2-trifluoroetil)benzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona (150 mg, 0,480 mmol, rendimiento del 80 %) LC/MS (ESI) *m/e* 313,1, [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>14</sub>H<sub>9</sub>ClF<sub>9</sub>N<sub>2</sub>O, 313,0]; Tiempo de retención de LC/MS (método D): *t<sub>R</sub>* = 0,95 min.



**Parte C. (4-metil-1-((5-oxo-6-(2,2,2-trifluoroetil)-5,6-dihidrobencoc[2,7]naftiridin-8-il)oxi)pentan-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo**

15 Se preparó como se describe en el Ejemplo 16, Parte H para proporcionar (4-metil-1-((5-oxo-6-(2,2,2-trifluoroetil)-5,6-dihidrobencoc[2,7]naftiridin-8-il)oxi)pentan-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo (100 mg, 0,203 mmol, rendimiento del 42 %) en forma de un sólido de color pardo. LC/MS (ESI) *m/e* 494,5, [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>25</sub>H<sub>31</sub>F<sub>9</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub> 494,2]; Tiempo de retención de LC/MS (método C): *t<sub>R</sub>* = 2,17 min.

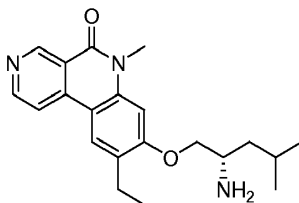


**Parte D. (S)-8-((2-amino-4-metilpentil)oxi)-6-(2,2,2-trifluoroetil)benzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona**

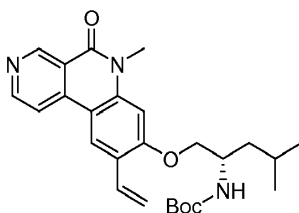
25 Se preparó como se describe en el Ejemplo 2, Parte E para proporcionar (S)-8-((2-amino-4-metilpentil)oxi)-6-(2,2,2-trifluoroetil)benzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona (25 mg, 0,061 mmol, rendimiento del 30 %), sólido de color blanco. LC/MS (ESI) *m/e* 394,2, [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>20</sub>H<sub>20</sub>F<sub>9</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>, 394,2]; Tiempo de retención de LC/MS (método C): *t<sub>R</sub>* = 1,78 min. Tiempo de retención de HPLC (método A): *t<sub>R</sub>* = 5,26 min; tiempo de retención de HPLC (método B): *t<sub>R</sub>* = 5,60 min. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, MeOD) δ 9,49 (s, 1H), 8,81 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 8,46 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,28 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,23 (s a, 1H), 7,15 (dd, J = 8,8, 2,0 Hz, 1H), 5,32 (dd, J = 8,8, 6,4 Hz, 2H), 4,21 (dd, J = 9,2, 3,6 Hz, 1H), 4,03 (dd, J = 9,2, 7,2 Hz, 1H), 3,40-3,33 (m, 1H), 1,92-1,80 (quin, J = 6,8, 1H), 1,52 - 1,46 (m, 2H), 1,02 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 1,00 (d, J = 6,4 Hz, 3H).

**Ejemplo 46**

**(S)-8-(2-amino-4-metilpentiloxi)-9-etil-6-metilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona**

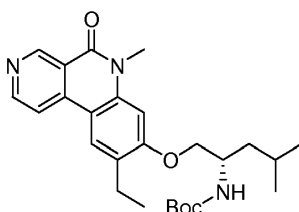






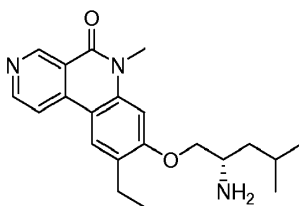
**Parte A. (4-metil-1-((6-metil-5-oxo-9-vinil-5,6 dihidrobenzo[c][2,7]naftiridin-8-il)oxi)pentan-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo**

Una mezcla de (1-((9-bromo-6-metil-5-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][2,7]naftiridin-8-il)oxi)-4-metilpentan-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo (0,250 g, 0,496 mmol) (preparada como se describe en el Ejemplo 3, Parte B), complejo de 2,4,6-trivinilciclotriboroxano piridina (0,239 g, 0,991 mmol),  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (0,158 g, 1,487 mmol) y  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (0,029 g, 0,025 mmol) en tolueno (1 ml) agua (0,1 ml) y etanol (0,3 ml) se purgó con gas nitrógeno y se calentó a 90 °C durante 16 h. Después de un periodo de refrigeración, la mezcla de reacción se transfirió a un embudo de decantación que contenía agua (10 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo al 60 %:éter de petróleo) para proporcionar (4-metil-1-((6-metil-5-oxo-9-vinil-5,6-dihidrobenzo[c][2,7]naftiridin-8-il)oxi)pentan-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo (0,150 g, 0,166 mmol, rendimiento del 34 %) en forma de un sólido de color amarillo. LC/MS (ESI)  $m/e$  452,4,  $[(M+H)^+]$ , calc. para  $\text{C}_{26}\text{H}_{34}\text{N}_3\text{O}_4$ , 452,2; Tiempo de retención de LC/MS (método D):  $t_R$  = 0,95 min.



**Parte B. (1-((9-etil-6-metil-5-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][2,7]naftiridin-8-il)oxi)-4-metilpentan 2-il)carbamato de (S)-terc-butilo**

Una mezcla de (4-metil-1-((6-metil-5-oxo-9-vinil-5,6-dihidrobenzo[c][2,7]naftiridin-8-il)oxi)pentan-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo (0,15 g, 0,332 mmol) y paladio sobre carbono (0,075 g, 0,070 mmol) en MeOH (3 ml) y acetato de etilo (3 ml) se agitó a TA en una atmósfera de gas hidrógeno durante 24 h. La mezcla de reacción se filtró a través de tierra de diatomeas (Celite®) y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por TLC prep. (acetato de etilo al 60 % y éter de petróleo) para proporcionar (1-((9-etil-6-metil-5-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][2,7]naftiridin-8-il)oxi)-4-metilpentan 2-il)carbamato de (S)-terc-butilo (0,11 g, 0,133 mmol, rendimiento del 40 %) en forma de un semisólido de color amarillo. LC/MS (ESI)  $m/e$  454,4,  $[(M+H)^+]$ , calc. para  $\text{C}_{26}\text{H}_{36}\text{N}_3\text{O}_4$ , 454,3; Tiempo de retención de LC/MS (método D):  $t_R$  = 0,96 min.

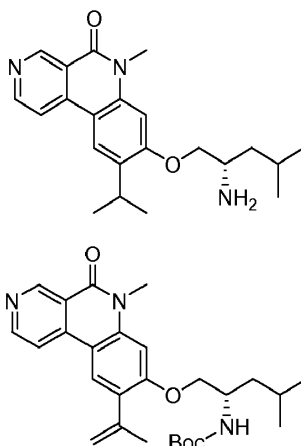


**Parte C. (S)-8-((2-amino-4-metilpentil)oxi)-9-etil-6-metilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona**

Se preparó como se describe en el Ejemplo 2, Parte E para proporcionar el compuesto del título (55 mg, 0,155 mmol, rendimiento del 64 %) en forma de un sólido de color amarillo. LC/MS (ESI)  $m/e$  354,2,  $[(M+H)^+]$ , calc. para  $\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{N}_3\text{O}_2$ , 354,2; Tiempo de retención de LC/MS (método C):  $t_R$  = 1,94 min. Tiempo de retención de HPLC (método A):  $t_R$  = 8,76 min; tiempo de retención de HPLC (método B):  $t_R$  = 5,19 min.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, MeOD)  $\delta$  9,52 (s, 1H), 8,81 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 8,51 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,33 (s, 1H), 7,11 (s, 1H), 4,52 (m, 1H), 4,36 (m, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,76-3,84 (m, 1H), 2,86-2,93 (m, 2H), 1,81-1,90 (m, 2H), 1,63 - 1,81 (m, 1H), 1,35 (m, 3H), 1,05 (m, 6H).

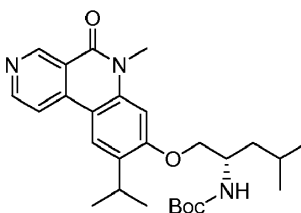
**Ejemplo 47**

**(S)-8-(2-amino-4-metilpentiloxi)-9-isopropil-6-metilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona**



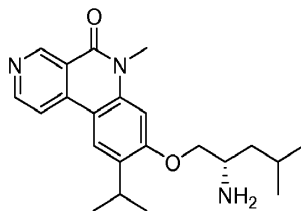
5 **Parte A. (4-metil-1-((6-metil-5-oxo-9-(prop-1-en-2-il)-5,6-dihidrobenzo[c][2,7]naftiridin-8-il)oxi)pentan-2-il)carbamato de (S)-*tert*-butilo**

Se preparó como se describe en el Ejemplo 46, Partes A y B, para proporcionar (4-metil-1-((6-metil-5-oxo-9-(prop-1-en-2-il)-5,6-dihidrobenzo[c][2,7]naftiridin-8-il)oxi)pentan-2-il)carbamato de (S)-*tert*-butilo (100 mg, 0,215 mmol, rendimiento del 90 %) en forma de un sólido. LC/MS (ESI) *m/e* 466,4, [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>27</sub>H<sub>36</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>, 466,3]; Tiempo de retención de LC/MS (método C): *t<sub>R</sub>* = 2,22 min.



15 **Parte B. (1-((9-isopropil-6-metil-5-oxo-5,6 dihidrobenzo[c][2,7]naftiridin-8-il)oxi)-4-metilpentan-2-il)carbamato de (S)-*tert*-butilo**

Una mezcla de (4-metil-1-((6-metil-5-oxo-9-(prop-1-en-2-il)-5,6-dihidrobenzo[c][2,7]naftiridin-8-il)oxi)pentan-2-il)carbamato de (S)-*tert*-butilo (0,1 g, 0,215 mmol) y paladio sobre carbono (0,07 g, 0,066 mmol) en MeOH (3 ml) y acetato de etilo (3 ml) se agitó a TA en una atmósfera de gas hidrógeno durante 24 h. La mezcla de reacción se filtró a través de tierra de diatomeas (Celite®) y el filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar (1-((9-isopropil-6-metil-5-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][2,7]naftiridin-8-il)oxi)-4-metilpentan-2-il)carbamato de (S)-*tert*-butilo (0,04 g, 2,464 mmol, rendimiento del 1 %) en forma de un aceite de color pardo, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. LC/MS (ESI) *m/e* 468,4, [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>27</sub>H<sub>38</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>, 468,3]; Tiempo de retención de LC/MS (método D): *t<sub>R</sub>* = 1,00 min.

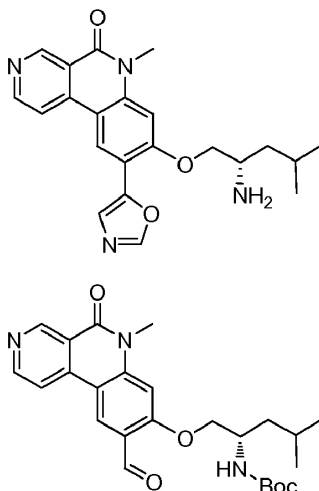


30 **Parte C. (S)-8-(2-amino-4-metilpentiloxi)-9-isopropil-6-metilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona**

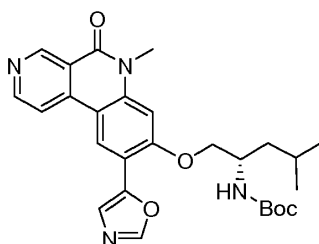
Se preparó como se describe en el Ejemplo 2, Parte E para proporcionar el producto del título (12,05 mg, 0,033 mmol, 99 % (pureza) en forma de un sólido de color amarillo. LC/MS (ESI) *m/e* 368,2, [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>22</sub>H<sub>30</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>, 368,2]; Tiempo de retención de LC/MS (método C): *t<sub>R</sub>* = 1,97 min. Tiempo de retención de HPLC (método A): *t<sub>R</sub>* = 7,28 min; tiempo de retención de HPLC (método B): *t<sub>R</sub>* = 10,15 min. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, MeOD) δ ppm 9,54 (s, 1H), 8,82 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 8,60 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,36 (s, 1H), 7,12 (s, 1H), 4,52 (m, 1H), 4,41 (m, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,74-3,84 (m, 1H), 3,61 (m, 1H), 1,80-1,90 (m, 2H), 1,64 - 1,81 (m, 1H), 1,35-1,43 (m, 6H), 1,02-1,11 (m, 6H).

## Ejemplo 48

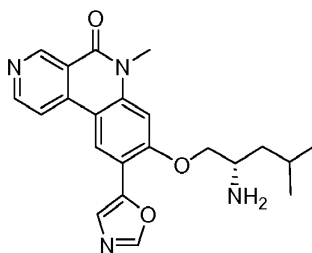
(S)-8-(2-amino-4-metilpentiloxi)-6-metil-9-(oxazol-5-il)benzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona

**Parte A. 1-(9-formil-6-metil-5-oxo-5,6-dihidrobenczo[c][2,7]naftiridin-8-iloxi)-4-metilpentan-2-ilcarbamato de (S)-terc-butilo**

Una mezcla de (4-metil-1-((6-metil-5-oxo-9-vinil-5,6-dihidrobenczo[c][2,7]naftiridin-8-il)oxi)pentan-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo (300 mg, 0,664 mmol) (preparada como se describe en el Ejemplo 46, Parte A), tetraóxido de osmio (2,5 % en 2-metil-2-propanol) (4,17 µl, 0,013 mmol) y 2,6-dimetilpiridina (0,155 ml, 1,329 mmol) en 1,4-dioxano (5 ml) y agua (2 ml), enfriada a 0 °C, se agitó durante 15 min. Se añadió metaperiodato sódico (568 mg, 2,66 mmol) y la reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 2 h. La mezcla de reacción se filtró a través de tierra de diatomeas (Celite®), eluyendo con EtOAc. La capa de EtOAc se lavó con NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado, H<sub>2</sub>O y después salmuera. La capa orgánica se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc/éter de petróleo) para proporcionar 1-(9-formil-6-metil-5-oxo-5,6-dihidrobenczo[c][2,7]naftiridin-8-il)oxi)-4-metilpentan-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo (160 mg, 0,353 mmol, rendimiento del 53 %) en forma de un sólido gomoso. LC/MS (ESI) *m/e* 454,1, [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>25</sub>H<sub>12</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>, 454,2].

**Parte B. (4-metil-1-((6-metil-9-(oxazol-5-il)-5-oxo-5,6-dihidrobenczo[c][2,7]naftiridin-8-il)oxi)pentan-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo**

Una mezcla de 1-(9-formil-6-metil-5-oxo-5,6-dihidrobenczo[c][2,7]naftiridin-8-il)oxi)-4-metilpentan-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo (100 mg, 0,220 mmol), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (33,5 mg, 0,243 mmol) y TOSMIC (47,4 mg, 0,243 mmol) en MeOH (5 ml) se calentó a 60 °C durante 2 h. Después de un periodo de refrigeración, el MeOH se retiró a presión reducida y el residuo se recogió en acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con H<sub>2</sub>O, seguido de NaHCO<sub>3</sub> saturado, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró a presión reducida para proporcionar (4-etil-1-((6-metil-9-(oxazol-5-il)-5-oxo-5,6-dihidrobenczo[c][2,7]naftiridin-8-il)oxi)pentan-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo (50 mg, 0,054 mmol, rendimiento del 24 % en bruto) en forma de una goma. El material se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. LC/MS (ESI) *m/e* 493,4, [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>27</sub>H<sub>33</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>, 493,6]; Tiempo de retención de LC/MS (método E): *t<sub>R</sub>* = 1,08 min.

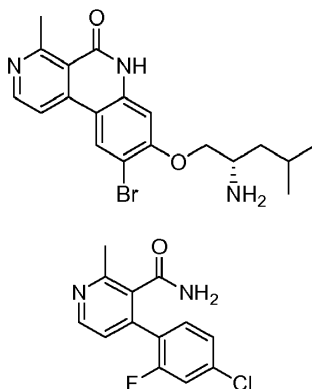


**Parte C. (S)-8-(2-amino-4-metilpentiloxi)-6-metil-9-(oxazol-5-il)benzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona**

- 5 Se preparó como se describe en el Ejemplo 2, Parte E para proporcionar (S)-8-(2-amino-4-metilpentiloxi)-6-metil-9-(oxazol-5-il)benzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona (15 mg, 0,038 mmol, rendimiento del 29 %) en forma de un sólido de color amarillo. LC/MS (ESI) *m/e* 393,2, [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>22</sub>H<sub>25</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>, 393,2]; Tiempo de retención de LC/MS (método C): *t<sub>R</sub>* = 1,70 min. Tiempo de retención de HPLC (método A): *t<sub>R</sub>* = 8,89 min; tiempo de retención de HPLC (método B): *t<sub>R</sub>* = 9,12 min. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, METANOL-*d*<sub>4</sub>) δ ppm 1,07 - 1,13 (m, 6 H) 1,75 (d, J = 6,78 Hz, 1 H) 1,81 - 1,93 (m, 2 H) 3,91 (s, 3 H) 3,94 - 4,00 (m, 1 H) 4,55 (dd, J = 11,04, 6,53 Hz, 1 H) 4,67 (dd, J = 10,92, 3,39 Hz, 1 H) 7,30 (s, 1 H) 7,71 (s, 1 H) 8,43 (s, 1 H) 8,55 (d, J = 5,52 Hz, 1 H) 8,90 (s, 2 H) 9,59 (s, 1 H).

**Ejemplo 49**

- 15 **(S)-8-(2-amino-4-metilpentiloxi)-9-bromo-4-metilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona**

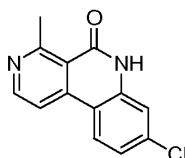


20

**Parte A. 4-(4-cloro-2-fluorofenil)-2-metilnicotinamida**

- Se recogió ácido 4-(4-cloro-2-fluorofenil)-2-metilnicotínico (9 g, 33,9 mmol) (descrito previamente en el Ejemplo 16, Parte E) se recogió en DCM (50 ml) y se enfrió a 0 °C. La solución se trató con cloruro de oxalilo (14,83 ml, 169 mmol) seguido de la adición lenta de DMF (1 ml). La mezcla se calentó a 40 °C durante 3 h. Después de un periodo de refrigeración, los volátiles se retiraron a presión reducida. El residuo recogido en DCM (25 ml) se enfrió a 0 °C y se añadieron lentamente TEA (22,08 ml, 158 mmol) y cloruro de amonio (16,94 g, 317 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 1 h, la mezcla de reacción se lavó con NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado (10 ml), agua (10 ml) y salmuera (10 ml). La capa orgánica se separó y se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> para proporcionar la 4-(4-cloro-2-fluorofenil)-2-metilnicotinamida (3,5 g, 13,2 mmol, rendimiento del 42 % en bruto) en forma de un sólido de color pardo. El material se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional. LC/MS (ESI) *m/e* 264,4 [(M)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>13</sub>H<sub>10</sub>ClFN<sub>2</sub>O 264,0] Tiempo de retención de LC/MS (método C): *t<sub>R</sub>* = 1,58 min.

30

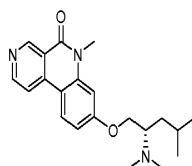


35

**Parte B. 8-cloro-4-metilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona**

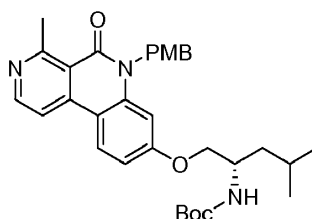
- Se preparó como se describe en el Ejemplo 2, Parte C para proporcionar 8-cloro-4-metilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona (800 mg, 3,14 mmol, rendimiento del 24 %, 96 % de pureza) en forma de un sólido de color amarillo. LC/MS (ESI) *m/e* 245,1 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>13</sub>H<sub>10</sub>ClN<sub>2</sub>O 245,04] Tiempo de retención de LC/MS (método D): *t<sub>R</sub>* = 0,52 min.

40



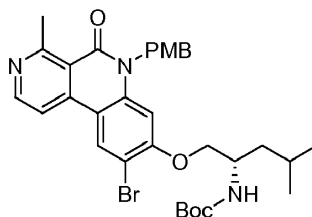
**Parte C. 8-cloro-6-(4-metoxibencil)-4-metilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona**

- 5 Se preparó como se describe en el Ejemplo 17, Parte G para proporcionar 8-cloro-6-(4-metoxibencil)-4-metilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona (710 mg, 1,362 mmol, rendimiento del 56 %) en forma de una goma de color pardo. LC/MS (ESI) m/e 365,1 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>21</sub>H<sub>18</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 365,1] Tiempo de retención de LC/MS (método D): t<sub>R</sub> = 0,8 min.



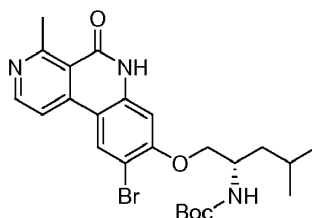
**Parte D. 1-(6-(4-metoxibencil)-4-metil-5-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][2,7]naftiridin-8-iloxi)-4-metilpentan-2-ilcarbamato de (S)-terc-butilo**

- 15 Se preparó como se describe en el Ejemplo 16, Parte H para proporcionar (6-(4-metoxibencil)-4-metil-5-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][2,7]naftiridin-8-iloxi)-4-metilpentan-2-ilcarbamato de (S)-terc-butilo (130 mg, 0,21 mmol, rendimiento del 31 %, 88 % de pureza) en forma de una goma de color pardo. LC/MS (ESI) m/e 546,2 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>32</sub>H<sub>40</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>5</sub> 546,3] Tiempo de retención de LC/MS (método D): t<sub>R</sub> = 0,94 min.



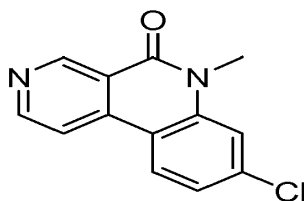
**Parte E. 1-(9-bromo-6-(4-metoxibencil)-4-metil-5-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][2,7]naftiridin-8-iloxi)-4-metilpentan-2-ilcarbamato de (S)-terc-butilo**

- 25 Se preparó como se describe en el Ejemplo 3, Parte A para proporcionar 1-(9-bromo-6-(4-metoxibencil)-4-metil-5-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][2,7]naftiridin-8-iloxi)-4-metilpentan-2-ilcarbamato de (S)-terc-butilo (140 mg, 0,146 mmol, rendimiento del 61 %, 65 % de pureza) en forma de un sólido de color naranja-rojo. LC/MS (ESI) m/e 624,2 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>32</sub>H<sub>39</sub>BrN<sub>3</sub>O<sub>5</sub> 624,2] Tiempo de retención de LC/MS (método D): t<sub>R</sub> = 0,98 min.



**Parte F. 1-(9-bromo-4-metil-5-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][2,7]naftiridin-8-iloxi)-4-metilpentan-2-ilcarbamato de (S)-terc-butilo**

- 35 La desprotección PMB realizada usando nitrato cérico de amonio como se describe en Protective Groups in organic synthesis (Greene, Wuts; 3<sup>a</sup> ed., 1999, John Wiley & Sons, Inc.) proporcionó 1-(9-bromo-4-metil-5-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][2,7]naftiridin-8-iloxi)-4-metilpentan-2-ilcarbamato de (S)-terc-butilo (60 mg, 0,12 mmol, rendimiento del 93 %) en forma de un sólido de color rojo. LC/MS (ESI) m/e 504,1 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>24</sub>H<sub>31</sub>BrN<sub>3</sub>O<sub>4</sub> 504,14] Tiempo de retención de LC/MS (método D): t<sub>R</sub> = 0,91 min.

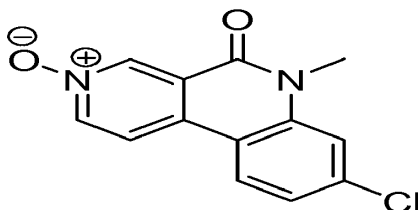


**Parte G. (S)-8-(2-amino-4-metilpentiloxi)-9-bromo-4-metilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona**

- 5 Se preparó como se describe en el Ejemplo 2, Parte E para proporcionar (S)-8-(2-amino-4-metilpentiloxi)-9-bromo-4-metilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona (12 mg, 0,029 mmol, rendimiento del 35 %, 98 % de pureza) en forma de un sólido de color blanquecino. LC/MS (ESI)  $m/e$  402,0 [(M)<sup>-</sup>], calc. para C<sub>19</sub>H<sub>21</sub>BrN<sub>3</sub>O<sub>2</sub> 402,1] Tiempo de retención de LC/MS (método C):  $t_R$  = 2,19 min. Tiempo de retención de HPLC (método A):  $t_R$  = 8,52 min y tiempo de retención de HPLC (método B):  $t_R$  = 9,02 min. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, METANOL-*d*<sub>4</sub>)  $\delta$  ppm 8,67 (s, 1H), 8,64 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 8,30 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 6,98 (s, 1H), 4,85 - 4,43 (m, 1H), 4,31 - 4,27 (m, 1H), 3,82 - 3,80 (m, 1H), 3,13 (s, 3H), 1,88 - 1,80 (m, 2H), 1,76 - 1,71 (m, 1H), 1,09 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 1,07 (d, J = 6,4 Hz, 3H).

**Ejemplo 50**

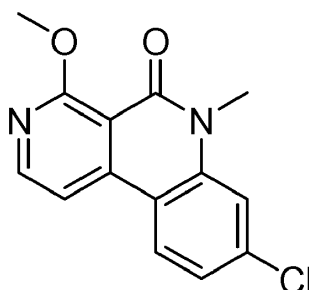
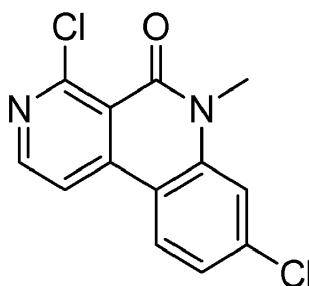
- 15 (S)-8-((2-amino-4-metilpentil)oxi)-4-((4-metoxibencil)amino)-6-metilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona



- 20 Se preparó como se describe en el Ejemplo 17, Parte H y Ejemplo 2, Parte E para proporcionar clorhidrato de (S)-8-((2-amino-4-metilpentil)oxi)-4-((4-metoxibencil)amino)-6-metilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona (19 mg, 0,038 mmol, rendimiento del 26 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido. LC/MS (ESI)  $m/e$  461 [(M+H)<sup>+</sup>], calc. para C<sub>27</sub>H<sub>33</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>, 461,25]; Tiempo de retención de LC/MS (método B):  $t_R$  = 1,42 min. Tiempo de retención de HPLC (método A):  $t_R$  = 11,09 min; tiempo de retención de HPLC (método B):  $t_R$  = 12,68 min. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  10,09 (s a, 1 H), 8,40 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,24 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 8,07 (s, 3H), 7,45 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,33 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,07 - 7,06 (m, 2H), 6,95-6,91 (m, 2H), 4,67 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 4,38 (dd, J = 10,4, 3,2 Hz, 2H), 4,21 (dd, J = 10,8, 6,8 Hz, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,68 (s, 3H), 3,62 (s a, 1H), 1,80 (quin, J = 6,8, 1H), 1,59-1,55 (m, H), 0,95 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 0,94 (d, J = 6,4 Hz, 3H).

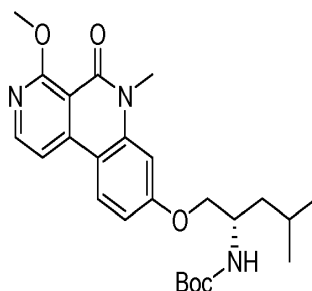
**Ejemplo 51**

- 30 (S)-8-((2-amino-4-metilpentil)oxi)-9-(4-fluorofenil)-6 metilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona

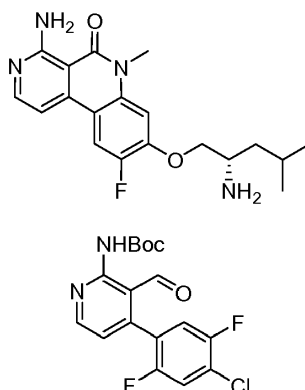


**Parte A. (1-((9-(4-fluorofenil)-6-metil-5-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][2,7]naftiridin-8-il)oxi)-4-metilpentan-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo**

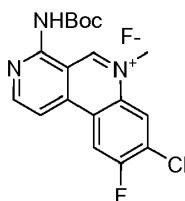
Se desgasificó (1-((9-bromo-6-metil-5-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][2,7]naftiridin-8-il)oxi)-4-metilpentan-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo (150 mg, 0,297 mmol) (preparado como se describe en el Ejemplo 3, Parte A) ácido 4-fluorofenilborónico (49,9 mg, 0,357 mmol), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (291 mg, 0,892 mmol) y aducto de PdCl<sub>2</sub>(dppf)-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (12,14 mg, 0,015 mmol) en 1,4-dioxano (8 ml) y agua (0,4 ml) con gas nitrógeno durante 5 min y después calentó a 80 °C durante una noche. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El residuo se recogió en diclorometano (10 ml) y agua (8 ml). La capa orgánica se separó, se secó con sulfato sódico, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar (1-((9-(4-fluorofenil)-6-metil-5-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][2,7]naftiridin-8-il)oxi)-4-metilpentan-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo (0,13 g, 0,09 mmol, rendimiento del 31 %) en forma de una goma de color pardo. El material se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. LC/MS, (ESI) *m/z* 520,4 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>30</sub>H<sub>35</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>4</sub> 520,25]; Tiempo de retención de LC/MS (método D): *t<sub>R</sub>* = 1,08 min.

**Parte B. (S)-8-((2-amino-4-metilpentil)oxi)-9-(4-fluorofenil)-6 metilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona**

Se preparó como se describe en el Ejemplo 2, Parte E para proporcionar (S)-8-((2-amino-4-metilpentil)oxi)-9-(4-fluorofenil)-6 metilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona (19 mg, 0,043 mmol, rendimiento del 47 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido. LC/MS, (ESI) *m/z* 420,0 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>25</sub>H<sub>27</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>2</sub>, 420,3]; Tiempo de retención de LC/MS (método C'): *t<sub>R</sub>* = 1,61 min. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, METANOL-*d*<sub>4</sub>) δ ppm 9,40 (s, 1H), 8,69 (m, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,18 (m, 1H), 7,62 (m, 2H), 7,22 (m, 2H), 7,04 (s, 1H), 4,16 (m, 1H), 3,98 (m, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,20 (m, 1H), 1,78 (m, 1H), 1,35 (m, 2H), 0,90-0,98 (m, 6H).

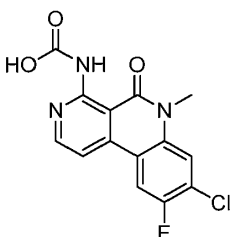
**Ejemplo 52****(S)-4-amino-8-(2-amino-4-metilpentiloxi)-9-fluoro-6-metilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona****Parte A. 4-(4-cloro-2,5-difluorofenil)-3-formilpiridin-2-ilcarbamato de terc-butilo**

Se preparó como se describe en el Ejemplo 17, Parte C por acoplamiento de Suzuki entre 2-(4-cloro-2,5-difluorofenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano, preparación descrita en el Ejemplo 14, Parte A) y 4-cloro-3-formilpiridin-2-ilcarbamato de terc-butilo (Preparación descrita en el Ejemplo 17, Parte B) para proporcionar 4-(4-cloro-2,5-difluorofenil)-3-formilpiridin-2-ilcarbamato de terc-butilo (3,7 g, 8,91 mmol, rendimiento del 76 %) en forma de un sólido de color amarillo. LC/MS (ESI) *m/e* 367,1 [(M)<sup>-</sup>, calc. para C<sub>17</sub>H<sub>16</sub>ClF<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 367,1] Tiempo de retención de LC/MS (método E): *t<sub>R</sub>* = 1,07 min.



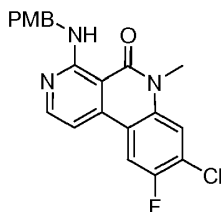
**Parte B: 4-((*tert*-butoxicarbonilamino)-8-cloro-9-fluoro-6-metilbenzo[c][2,7]naftiridin-6-io**

- 5 A una solución agitada de 4-((4-cloro-2,5-difluorofenil)-3-formilpiridin-2-il)carbamato de *tert*-butilo (2,6 g, 6,26 mmol) en DCM (10 ml) a 0 °C se le añadió gota a gota metanamina (2 M en MeOH) (75 ml, 6,26 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a ta durante 18 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se trituró con EtOAc/hexano y el sólido obtenido se recogió por filtración al vacío para producir 4-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-8-cloro-9-fluoro-6-metilbenzo[c][2,7]naftiridin-6-io (2,7 g, 2,399 mmol, rendimiento del 38 %) en forma de un sólido de color amarillo. La muestra se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional. LC/MS (ESI) m/e 362,2 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>18</sub>H<sub>18</sub>ClFN<sub>3</sub>O<sub>2</sub> 362,1] Tiempo de retención de LC/MS (método E): t<sub>R</sub> = 0,66 min.



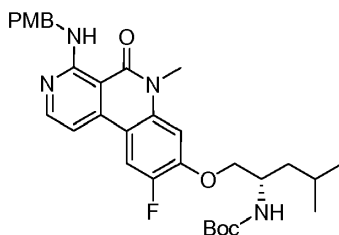
**Parte C: Ácido 8-cloro-9-fluoro-6-metil-5-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][2,7]naftiridin-4-ilcarbámico**

- 15 A una solución agitada de 4-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-8-cloro-9-fluoro-6-metilbenzo[c][2,7]naftiridin-6-io (2,6 g, 2,310 mmol) en una mezcla de DCM (10 ml) y agua (50 ml) se le añadió en tres porciones NaOH (0,370 g, 9,24 mmol) seguido de la adición de KMnO<sub>4</sub> (1,461 g, 9,24 mmol) en cinco porciones y la reacción se calentó a 90 °C durante 5 h. Después de un periodo de refrigeración, el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo se recogió en EtOAc (50 ml) y MeOH (50 ml) y se agitó durante 10 min. Después, la mezcla de reacción se pasó a través de tierra de diatomeas (Celite®), eluyendo con EtOAc. El filtrado se concentró para producir ácido (8-cloro-9-fluoro-6-metil-5-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][2,7]naftiridin-4-il)carbámico (2,35 g, 2,082 mmol, rendimiento del 90 % en bruto) en forma de un sólido de color amarillo que se llevó a la siguiente etapa sin purificación. LC/MS (ESI) m/e 322,1 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>14</sub>H<sub>10</sub>ClFN<sub>3</sub>O<sub>3</sub> 322,0] Tiempo de retención de LC/MS (método E): t<sub>R</sub> = 1,05 min.



**Parte D: 8-cloro-9-fluoro-4-(4-metoxibencilamino)-6-metilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona**

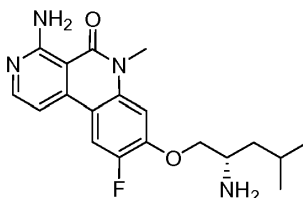
- 30 Se preparó como se describe en el Ejemplo 17, Parte F para dar la 4-amino-8-cloro-9-fluoro-6-metilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona que después se desprotegió con PMB según el procedimiento descrito en el Ejemplo 17, Parte G para proporcionar el producto del título (0,45 g, 0,755 mmol, rendimiento del 17 %) en forma de un aceite de color amarillo. LC/MS (ESI) m/e 398,2 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>21</sub>H<sub>18</sub>ClFN<sub>3</sub>O<sub>2</sub> 398,1] Tiempo de retención de LC/MS (método E): t<sub>R</sub> = 1,23 min.



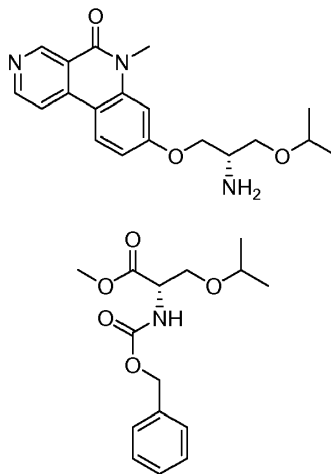


**Parte E: 1-(9-fluoro-4-(4-metoxibencilamino)-6-metil-5-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][2,7]naftiridin-8-iloxi)-4-metilpentan-2-ilcarbamato de (S)-terc-butilo**

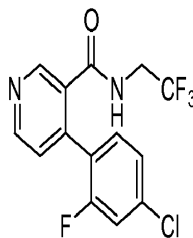
Se preparó como se describe en el Ejemplo 16, Parte H para proporcionar el producto del título (910 mg, 0,405 mmol, rendimiento del 54 %) en forma de un aceite de color amarillo. LC/MS (ESI) m/e 579,5 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>12</sub>H<sub>40</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>5</sub> 579,3] Tiempo de retención de LC/MS (método E): t<sub>R</sub> = 1,37 min.

**10 Parte F: (S)-4-amino-8-(2-amino-4-metilpentiloxi)-9-fluoro-6-metilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona**

Se preparó como se describe en el Ejemplo 2, Parte E para proporcionar el producto del título (27 mg, 0,045 mmol, rendimiento del 11 %), un sólido de color amarillo pálido en forma de sal TFA. LC/MS (ESI) m/e 359,2 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>19</sub>H<sub>24</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>2</sub> 359,2] Tiempo de retención de LC/MS (método C): t<sub>R</sub> = 1,53 min. Tiempo de retención de HPLC (método A): t<sub>R</sub> = 8,01 min y tiempo de retención de HPLC (método B): t<sub>R</sub> = 9,13 min. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, METANOL-d<sub>4</sub>) δ ppm 8,33 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 8,02 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 7,67 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,34 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 4,60 (dd, J = 10,7, 3,1 Hz, 1H), 4,46 (dd, J = 10,8, 6,0 Hz, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,86 - 3,78 (m, 1H), 1,95 - 1,64 (m, 3H), 1,08 (d, J = 4,3 Hz, 3H), 1,07 (d, J = 4,3 Hz, 3H).

**20 Ejemplo 53****(S)-8-(2-amino-3-isopropoxipropoxi)-6-metilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona****Parte A. 2-(((benciloxi)carbonil)amino)-3-isopropoxipropanoato de (S)-metilo**

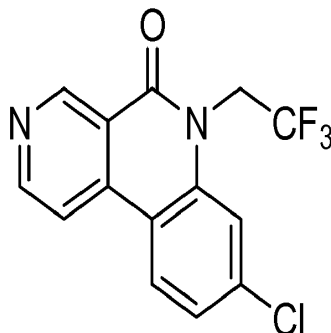
Se preparó como se describe en la bibliografía Steven, M.S. et al. Bioorg Med. Chem. Left., 2009, 19, 981-985.

**35 Parte B. (1-hidroxi-3-isopropoxipropán-2-il)carbamato de (R)-bencilo**

Se recogió 2-(((benciloxi)carbonil)amino)-3-isopropoxipropanoato de (S)-metilo (0,02 g, 0,068 mmol) en 2-propanol (4 ml) y después se añadió NaBH<sub>4</sub> (7,69 mg, 0,203 mmol) y la mezcla se agitó durante una noche a 50 °C. Después de enfriar a 0 °C, la mezcla se inactivó con HCl 1 N y después se extrajo con éter dietílico (10 ml). La capa de éter

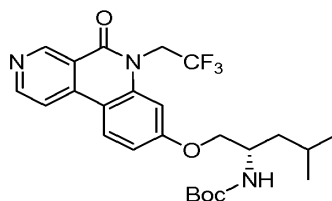
diético se recogió y se concentró a presión reducida para proporcionar (1-hidroxi-3-isopropoxipropán-2-il)carbamato de (R)-bencilo (14 mg, 0,058 mmol, rendimiento del 86 % en bruto) en forma de un aceite incoloro. El producto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, *MeOD*)  $\delta$  7,31-7,48 (m, 5H), 5,12 (s, 1H), 4,81 (s a, 1H), 3,41-3,91 (m, 6H), 1,12-1,26 (m, 6H).

5



Parte C: (1-isopropoxi-3-((6-metil-5-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][2,7]naftiridin-8-il)oxi)propan-2-il)carbamato de (S)-bencilo

- 10 Se preparó como se describe en el Ejemplo 16, Parte H para proporcionar el producto del título (1-isopropoxi-3-((6-metil-5-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][2,7]naftiridin-8-il)oxi)propan-2-il)carbamato de (S)-bencilo (220 mg, 0,130 mmol, rendimiento del 10 %) en forma de un sólido de color amarillo claro. LC/MS (ESI) *m/e* 476,4, [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>27</sub>H<sub>30</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>, 476,2]; Tiempo de retención de LC/MS (método E): *t<sub>R</sub>* = 1,04 min.



15

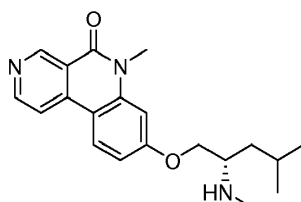
Parte D: (S)-8-(2-amino-3-isopropoxipropoxi)-6-metilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona

- 20 Una solución de (1-isopropoxi-3-((6-metil-5-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][2,7]naftiridin-8-il)oxi)propan-2-il)carbamato de (S)-bencilo (220 mg, 0,130 mmol) en MeOH (12 ml) se desgasificó con N<sub>2</sub> durante 5 min. Se añadió Pd/C (68,9 mg, 0,065 mmol) y la mezcla se agitó en un globo de H<sub>2</sub> durante 12 h. La mezcla de reacción se filtró a través de tierra de diatomeas (Celite®), eluyendo con metanol y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC de fase inversa (acetato amónico 10 mM en agua/AcCN) para proporcionar (S)-8-(2-amino-3-isopropoxipropoxi)-6-metilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona (90 mg, 0,108 mmol, rendimiento del 83 %) en forma de un sólido de color blanquecino. LC/MS (ESI) *m/e* 342,2, [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>19</sub>H<sub>24</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>, 342,2]; Tiempo de retención de LC/MS (método C): *t<sub>R</sub>* = 1,50 min. Tiempo de retención de HPLC (método A): *t<sub>R</sub>* = 7,20 min; tiempo de retención de HPLC (método B): *t<sub>R</sub>* = 8,00 min.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, *MeOD*)  $\delta$  ppm 9,54 (s, 1H), 8,23 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 8,52 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,44 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,20 (s, 1H), 7,18 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 4,52 (dd, J = 10,4, 3,6 Hz, 1H), 4,43 (dd, J = 10,4, 6,8 Hz, 1H), 3,88-3,75 (m, 7H), 1,26 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 1,25 (d, J = 6,4 Hz, 3H).

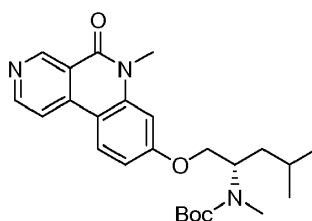
30

### Ejemplo 54

(S)-6-metil-8-((4-metil-2-(metilamino)pentil)oxi)benzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona

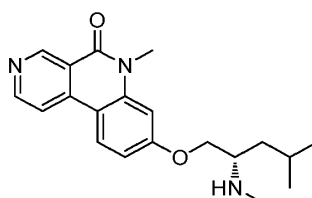


35



**Parte A. metil(4-metil-1-((6-metil-5-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][2,7]naftiridin-8-iloxy)pentan-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo**

A una solución de (4-metil-1-((6-metil-5-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][2,7]naftiridin-8-iloxy)pentan-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo (200 mg, 0,470 mmol) (Descripción de la preparación en el Ejemplo 2, Parte D) en THF (4 ml) a 0 °C se le añadió NaH (37,6 mg, 0,940 mmol). La reacción se agitó a 0 °C durante 30 min y después se añadió Mel (0,044 ml, 0,705 mmol). Después, la mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua enfriada con hielo (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (1 x 50 ml), se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando una fase móvil de éter de petróleo: acetato de etilo para proporcionar metil(4-metil-1-((6-metil-5-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][2,7]naftiridin-8-iloxy)pentan-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo (180 mg, 0,409 mmol, rendimiento del 87 %) en forma de un sólido de color amarillo. LC/MS (ESI) *m/e* 440,4, [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>25</sub>H<sub>34</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>, 440,3]; Tiempo de retención de LC/MS (método I): *t<sub>R</sub>* = 2,4 min.

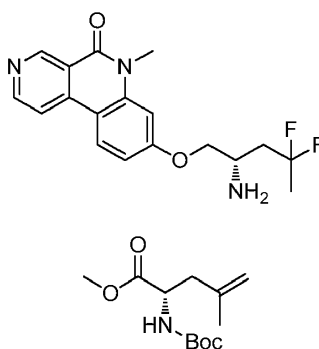


**Parte B: (S)-6-metil-8-((4-metil-2-(metilamino)pentil)oxi)benzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona**

A la solución de metil(4-metil-1-((6-metil-5-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][2,7]naftiridin-8-iloxy)pentan-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo (180 mg, 0,078 mmol) en diclorometano (4 ml) enfriada a 0 °C se le añadió lentamente HCl en éter (4 ml, 4,00 mmol) durante un periodo de 1 min. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 5 min, después se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 4 h. Después, los volátiles se eliminaron a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC de fase inversa (TFA al 0,1 % en agua:acetonitrilo) para proporcionar (S)-6-metil-8-((4-metil-2-(metilamino)pentil)oxi)benzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona (15 mg, 0,025 mmol, rendimiento del 32 %) en forma de un sólido de color amarillo. LC/MS (ESI) *m/e* 340,2, [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>20</sub>H<sub>26</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>, 340,2]; Tiempo de retención de LC/MS (método I): *t<sub>R</sub>* = 1,6 min. Tiempo de retención de HPLC (método A): *t<sub>R</sub>* = 7,59 min; tiempo de retención de HPLC (método B): *t<sub>R</sub>* = 8,08 min. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, METANOL-d<sub>4</sub>) δ ppm 9,54 (s, 1H), 8,83 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 8,53 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,46 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,27 - 7,16 (m, 2H), 4,57 (dd, J = 11,3, 3,0 Hz, 1H), 4,44 (dd, J = 11,3, 5,3 Hz, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,78 - 3,68 (m, 1H), 2,84 (s, 3H), 1,95 - 1,78 (m, 2H), 1,75 - 1,61 (m, 1H), 1,08 (d, J = 6,5 Hz, 6H).

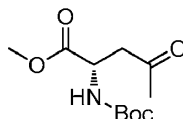
**Ejemplo 55**

**(S)-8-((2-amino-4,4-difluoropentil)oxi)-6-metilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona**

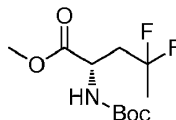


**Parte A: 2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-4-metilpent-4-enoato de (S)-metilo**

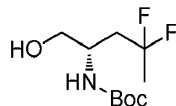
A una solución de ácido (S)-2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-4-metilpent-4-enoico (550 mg, 2,399 mmol) en tetrahidrofurano (11 ml) a 0 °C, se le añadió gota a gota TMS-diazometano (4,80 ml, 4,80 mmol) durante 5 min. Después, la mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 15 min. Después de calentarse gradualmente a temperatura ambiente, la mezcla se agitó durante 16 h. La mezcla de reacción se evaporó a sequedad para proporcionar 2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-4-metilpent-4-enoato de (S)-metilo (580 mg, 2,386 mmol, rendimiento del 99 % en bruto) en forma de un aceite de color amarillo oscuro que se llevó a la siguiente etapa sin purificación. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ ppm 4,91 (s, 1H), 4,85 (s, 1H), 4,75 (s, 1H), 4,38 (c, J = 16,00 Hz, 1H), 3,73 (s, 3H), 2,33-2,53 (m, 2H), 1,71 (s, 3H), 1,43 (s, 9H).

**Parte B: 2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-4-oxopentanoato de (S)-metilo**

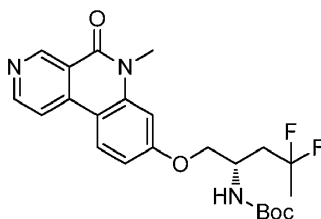
A una solución de 2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-4-metilpent-4-enoato de (S)-metilo (500 mg, 2,055 mmol) en una mezcla de disolvente de 1,4-dioxano (10 ml) y agua (2,5 ml) a 0 °C, se le añadieron 2,6-lutidina (0,479 ml, 4,11 mmol) y tetraóxido de osmio (2,5 % en 2-metil-2-propanol) (0,516 ml, 0,041 mmol), seguido de metaperiodato sódico (1,758 g, 8,22 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 15 min, se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 3 h más. La mezcla se diluyó con acetato de etilo (150 ml) y se lavó con NaHCO<sub>3</sub> acuoso al 10 %. La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato sódico y se concentró a presión reducida para proporcionar 2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-4-oxopentanoato de (S)-metilo (500 mg, 2,040 mmol, rendimiento del 100 % en bruto) en forma de un líquido amarillo. El material se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ ppm 5,48 (s, 1H), 4,51 (t, J = 8,00 Hz, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,23 (d, J = 4,00 Hz, 1H), 3,17 (d, J = 4,00 Hz, 1H), 2,18 (s, 3H), 1,46 (s, 9H).

**Parte C: 2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-4,4-difluoropentanoato de (S)-metilo**

A 2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-4-oxopentanoato de (S)-metilo (300 mg, 1,223 mmol) a 0 °C, se le añadió gota a gota DAST (M in) (323 µl, 2,446 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 84 h. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y después se inactivó con una solución acuosa al 10 % de NaHCO<sub>3</sub>. La suspensión resultante se extrajo con acetato de etilo (3 x 25 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (15 ml), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para proporcionar 2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-4,4-difluoropentanoato de (S)-metilo (70 mg, 0,26 mmol, rendimiento del 19 %) en forma de un aceite de color amarillo. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ ppm 5,15 (s, 1H), 4,50 (s, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,23 (t, J = 8,00 Hz, 1H), 2,30-2,45 (m, 2H), 1,60 (s, 3H), 1,44 (s, 9H).

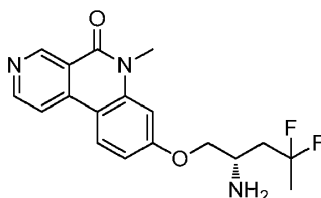
**Parte D: (4,4-difluoro-1-hidroxipentan-2-il)carbamato de (S)-*tert*-butilo**

A una solución de 2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-4,4-difluoropentanoato de (S)-metilo (70 mg, 0,262 mmol) en tetrahidrofurano (4 ml) a -10 °C, se le añadió hidruro de litio y aluminio, 2 M en THF (0,262 ml, 0,524 mmol). La mezcla de reacción se agitó a -10 °C durante 2 h, después se inactivó con cloruro de amonio acuoso (5 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (15 ml), se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar (4,4-difluoro-1-hidroxipentan-2-il)carbamato de (S)-*tert*-butilo (38 mg, 0,159 mmol, rendimiento del 61 % en bruto) en forma de un aceite incoloro. El material se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ ppm 3,89 (d, J = 4,00 Hz, 2H), 2,10-2,14 (m, 1H), 1,61-1,66 (m, 2H), 1,51 (s, 3H), 1,44 (s, 9H).



**Parte E: (4,4-difluoro-1-((6-metil-5-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][2,7]naftiridin-8-il)oxi)pentan-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo**

5 En un tubo cerrado herméticamente que contenía 8-cloro-6-metilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona (30 mg, 0,123 mmol) y (4,4-difluoro-1-hidroxipentan-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo (35,2 mg, 0,147 mmol) se añadió tolueno (3 ml). A la mezcla de reacción se le añadieron di-terc-butil(2',4',6'-triisopropil-[1,1'-bifenil]-2-il)fosfina (31,2 mg, 0,074 mmol) y carbonato de cesio (59,9 mg, 0,184 mmol) seguido de acetato de paladio (II) (8,26 mg, 0,037 mmol). Después, la mezcla de reacción se calentó a 85 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo y se filtró a través de tierra de diatomeas (Celite®), eluyendo con acetato de etilo. El filtrado se evaporó a presión reducida y el producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para proporcionar (4,4-difluoro-1-((6-metil-5-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][2,7]naftiridin-8-il)oxi)pentan-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo (12 mg, 0,027 mmol, rendimiento del 22 %) en forma de un sólido de color amarillo. LC/MS (ESI) *m/e* 448,3 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>23</sub>H<sub>28</sub>F<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub> 448,2]; Tiempo de retención de LC/MS (método E): *t<sub>R</sub>* = 0,96 min.

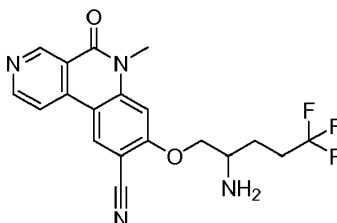


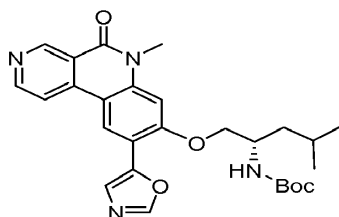
**Parte F: (S)-8-((2-amino-4,4-difluoropentil)oxi)-6-metilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona**

A una solución de (4,4-difluoro-1-((6-metil-5-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][2,7]naftiridin-8-il)oxi)pentan-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo (15 mg, 0,024 mmol) en diclorometano (2 ml) a 0 °C se le añadió gota a gota HCl 4 M en éter dietílico (2 ml, 2,00 mmol) durante un periodo de 5 min. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 5 min y se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 3 h. Los volátiles se retiraron a presión reducida. El residuo se disolvió en agua (10 ml) y se lavaron con acetato de etilo (2 x 5 ml). La capa acuosa se liofilizó para proporcionar (S)-8-((2-amino-4,4-difluoropentil)oxi)-6-metilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona, 2HCl (6 mg, 0,018 mmol, rendimiento del 72 %, 93 % de pureza) en forma de un sólido pegajoso de color pardo. LC/MS (ESI) *m/e* 348,2 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>18</sub>H<sub>20</sub>F<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> 348,1]; Tiempo de retención de LC/MS (método E): *t<sub>R</sub>* = 0,56 min. Tiempo de retención de HPLC (método A): *t<sub>R</sub>* = 6,60 min; tiempo de retención de HPLC (método B): *t<sub>R</sub>* = 6,53 min; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, METANOL-*d*<sub>4</sub>) δ ppm 9,60 (s a, 1H), 8,88 (s a, 1H), 8,73 (s a, 1H), 8,60 (s a, 1H), 7,23 (s a, 2H), 4,63 - 4,36 (m, 2H), 4,13 - 4,06 (m, 1H), 3,84 (s a, 3H), 2,75 - 2,40 (m, 2H), 1,78 (t, J = 18,8 Hz, 3H).

**Ejemplo 56**

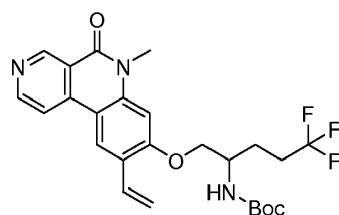
**8-((2-amino-5,5,5-trifluoropentil)oxi)-6-metil-5-oxo-5,6 dihidrobenzo[c][2,7]naftiridin-9-carbonitrilo**





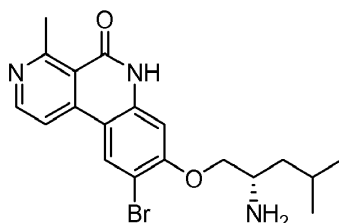
**Parte A:** (1-((9-bromo-6-metil-5-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][2,7]naftiridin-8-il)oxi)-5,5,5 trifluoropentan-2-il)carbamato de *terc*-butilo

Se preparó como se describe en el Ejemplo 15, Parte E y el Ejemplo 3, Parte A para proporcionar el producto del título (1-((9-bromo-6-metil-5-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][2,7]naftiridin-8-il)oxi)-5,5,5 trifluoropentan-2-il)carbamato de *terc*-butilo (0,720 g, 0,807 mmol, rendimiento del 60 %) en forma de un sólido de color amarillo. LC/MS (ESI) *m/e* 546,5, [(M+2H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>23</sub>H<sub>27</sub>BrF<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>, 546,1]; Tiempo de retención de LC/MS (método D): *t<sub>R</sub>* = 0,90 min.



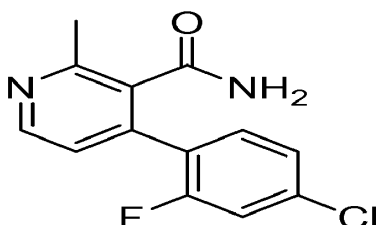
**Parte B:** (5,5,5-trifluoro-1-((6-metil-5-oxo-9-vinil-5,6-dihidrobenzo[c][2,7]naftiridin-8-il)oxi)pentan-2-il)carbamato de *terc*-butilo

Se preparó como se describe en el Ejemplo 46, Parte B para proporcionar el producto del título (5,5,5-trifluoro-1-((6-metil-5-oxo-9-vinil-5,6-dihidrobenzo[c][2,7]naftiridin-8-il)oxi)pentan-2-il)carbamato de *terc*-butilo (0,6 g, 0,855 mmol, rendimiento del 75 %) en forma de un sólido de color amarillo. LC/MS (ESI) *m/e* 492,6, [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>25</sub>H<sub>29</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>, 492,2]; Tiempo de retención de LC/MS (método D): *t<sub>R</sub>* = 0,90 min.



**Parte C:** (5,5,5-trifluoro-1-((9-formil-6-metil-5-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][2,7]naftiridin-8-il)oxi)pentan-2-il)carbamato de *terc*-butilo

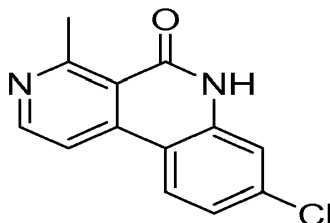
Se preparó como se describe en el Ejemplo 55, Parte B para proporcionar el producto del título (5,5,5-trifluoro-1-((9-formil-6-metil-5-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][2,7]naftiridin-8-il)oxi)pentan-2-il)carbamato de *terc*-butilo (0,081 g, 0,079 mmol, rendimiento del 62 %) en forma de un sólido de color pardo. LC/MS (ESI) *m/e* 494,5 (M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>24</sub>H<sub>27</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>, 494,2]; Tiempo de retención de LC/MS (método D): *t<sub>R</sub>* = 0,85 min.



**Parte D:** (1-((9-ciano-6-metil-5-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][2,7]naftiridin-8-il)oxi)-5,5,5-trifluoropentan-2-il)carbamato de *terc*-butilo

Se añadió yodo (0,047 g, 0,184 mmol) a una solución agitada de (5,5,5-trifluoro-1-((9-formil-6-metil-5-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][2,7]naftiridin-8-il)oxi)pentan-2-il)carbamato de *terc*-butilo (0,165 g, 0,167 mmol) en amoníaco acuoso (4 ml, 48,1 mmol) y tetrahidrofurano (6 ml) a temperatura ambiente. La solución de color oscuro se volvió de color

gris claro después de la agitación durante 3 h, una indicación de que la reacción estaba completa. La mezcla de reacción se cargó con Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> acuoso (25 ml de solución al 5 %) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron a presión reducida para proporcionar (1-((9-ciano-6-metil-5-oxo-5,6 dihidrobenzo[c][2,7]naftiridin-8-il)oxi)-5,5,5-trifluoropentan-2-il)carbamato de *tert*-butilo (0,14 g, 0,143 mmol, rendimiento del 85 % en bruto) en forma de un sólido de color amarillo pálido. El material se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional. LC/MS (ESI) *m/e* 491,5 (M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>24</sub>H<sub>26</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>, 491,2; Tiempo de retención de LC/MS (método D): *t<sub>R</sub>* = 0,87 min.

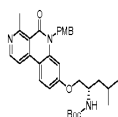
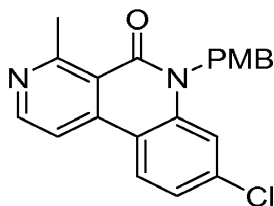


#### Parte E: 8-((2-amino-5,5,5-trifluoropentil)oxi)-6-metil-5-oxo-5,6 dihidrobenzo[c][2,7]naftiridin-9-carbonitrilo

Se preparó como se describe en el Ejemplo 2, Parte E para proporcionar el producto del título 8-((2-amino-5,5,5-trifluoropentil)oxi)-6-metil-5-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][2,7]naftiridin-9-carbonitrilo (0,027 g, 0,066 mmol, rendimiento del 34 %) en forma de un sólido de color blanco. LC/MS (ESI) *m/e* 391,2 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>19</sub>H<sub>18</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>, 391,1] Tiempo de retención de LC/MS (método C): *t<sub>R</sub>* = 1,61 min. Tiempo de retención de HPLC (método A): *t<sub>R</sub>* = 8,09 min; tiempo de retención de HPLC (método B): *t<sub>R</sub>* = 10,36 min. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, METANOL-*d*<sub>4</sub>) δ ppm 9,50 (s, 1H), 8,87 - 8,78 (m, 2H), 8,31 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 7,20 (s, 1H), 4,42 - 4,30 (m, 1H), 4,29 - 4,20 (m, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,40 - 3,38 (m, 1H), 2,58 - 2,31 (m, 2H), 2,09 - 1,94 (m, 1H), 1,90 - 1,72 (m, 1H).

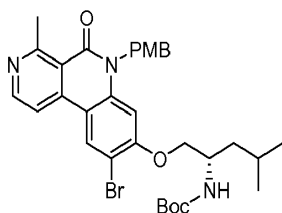
#### Ejemplo 57

##### 6-metil-8-(piperidin-2-ilmetoxi)benzo[c][2,7]naftiridin-5(6*H*)-ona



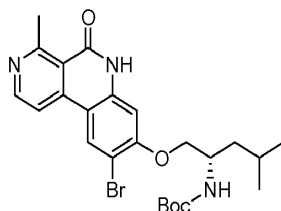
#### Parte A: 2-(hidroximetil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo

A una solución agitada de piperidin-2-ilmetanol (1,5 g, 13,02 mmol) en diclorometano (25 ml) se le añadió DIPEA (6,82 ml, 39,1 mmol). Después de agitar durante 5 min se añadió Boc<sub>2</sub>O (3,63 ml, 15,63 mmol) y la mezcla se agitó a TA durante una noche. La mezcla se inactivó con agua y se diluyó con DCM (50 ml). La capa orgánica se separó, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró para dar 2-(hidroximetil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (2 g, 9,29 mmol, rendimiento del 71 % en bruto) en forma de un aceite incoloro, que se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) ppm δ 4,27-4,28 (m, 1H), 3,80-3,82 (m, 1H), 3,75-3,77 (m, 1H), 3,56-3,58 (m, 1H), 2,63 (t, J = 7,20 Hz, 1H), 1,55-1,55 (m, 5H), 1,43 (s, 9H).



**Parte B: 2-(((6-metil-5-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][2,7]naftiridin-8-il)oxi)metil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo**

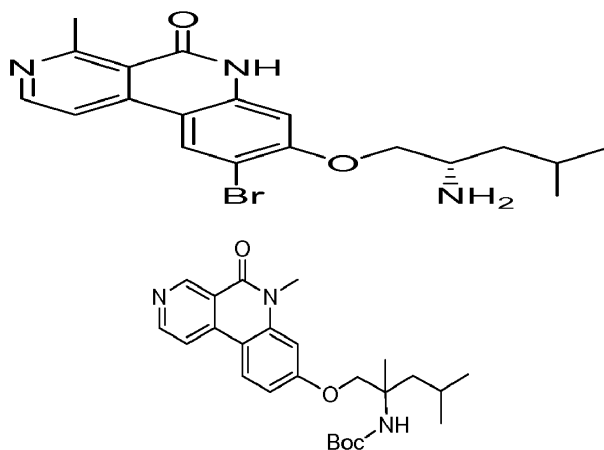
Se preparó como se describe en el Ejemplo 16, Parte H para proporcionar el producto del título (380 mg, 0,332 mmol, rendimiento del 41 %), aceite de color amarillo. LC/MS (ESI) *m/e* 424,2, [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>24</sub>H<sub>30</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>, 424,2]; Tiempo de retención de LC/MS (método I): *t<sub>R</sub>* = 2,29 min.

**Parte B: 6-metil-8-(piperidin-2-ilmetoxi)benzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona**

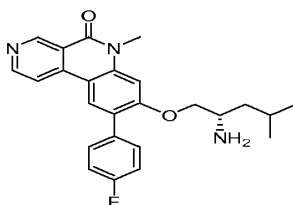
Se preparó como se describe en el Ejemplo 2, Parte E para proporcionar el compuesto del título (30 mg, 0,092 mmol, rendimiento del 53 %) en forma de una sal mono TFA de color amarillo pálido. LC/MS (ESI) *m/e* 324,2 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>19</sub>H<sub>22</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> 324,2]; Tiempo de retención de LC/MS (método F): *t<sub>R</sub>* = 1,23 min. Tiempo de retención de HPLC (método A): *t<sub>R</sub>* = 5,95 min; tiempo de retención de HPLC (método B): *t<sub>R</sub>* = 6,87 min. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, METANOL-d<sub>4</sub>) δ ppm 9,52 (s, 1H), 8,82 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 8,51 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 8,42 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 7,25 - 7,15 (m, 2H), 4,49 (dd, J = 10,5, 3,5 Hz, 1H), 4,30 (dd, J = 10,8, 7,3 Hz, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,70 (td, J = 7,5, 3,6 Hz, 1H), 3,56 - 3,45 (m, 1H), 3,21 - 3,07 (m, 1H), 2,19 - 1,95 (m, 3H), 1,88 - 1,64 (m, 3H).

**Ejemplo 58 y Ejemplo 59**

**(2,4-dimetil-1-((6-metil-5-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][2,7]naftiridin-8-il)oxi)pentan-2-il)carbamato de (*S*)-*terc*-butilo y (2,4-dimetil-1-((6-metil-5-oxo-5,6 dihidrobenzo[c][2,7]naftiridin-8-il)oxi)pentan-2-il)carbamato de (*R*)-*terc*-butilo**

**Parte A: (2,4-dimetil-1-((6-metil-5-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][2,7]naftiridin-8-il)oxi)pentan-2-il)carbamato de *terc*-butilo**

La síntesis de 8-cloro-6-metilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona se describió en el ejemplo 2, Parte C. Se sometieron 8-cloro-6-metilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona (0,15 g, 0,613 mmol) y (1-hidroxi-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de *terc*-butilo (0,284 g, 1,226 mmol) a síntesis de éter como se describe en el Ejemplo 16, Parte H, para proporcionar el producto, (2,4-dimetil-1-((6-metil-5-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][2,7]naftiridin-8-il)oxi)pentan-2-il)carbamato de *terc*-butilo (0,3 g, rendimiento del 28 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido. LC/MS (ESI) *m/e* 440,2 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>25</sub>H<sub>14</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>, 440,2]; Tiempo de retención de LC/MS (método C): *t<sub>R</sub>* = 2,67 min.



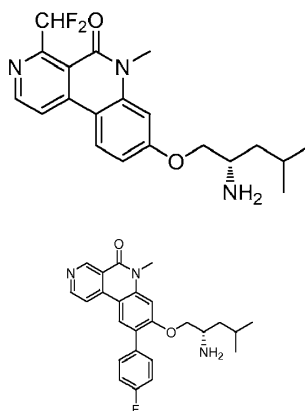


**Parte B: 8-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-6-metilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona**

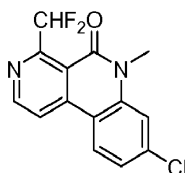
Se sometió (2,4-dimetil-1-((6-metil-5-oxo-5,6 dihidrobenzo[c][2,7]naftiridin-8-il)oxi)pentan-2-il)carbamato de *terc*-butilo a desprotección del grupo Boc como se describe en el Ejemplo 2, Parte E para proporcionar 8-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-6-metilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona (30 mg, rendimiento del 12 %) en forma de un sólido de color blanquecino. La resolución de 8-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-6-metilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona por HPLC quiral (Co-disolvente: DEA al 0,3 % en metanol, Columna: Chiralpak AD H (250 x 21) mm 5 u) dio como resultado dos enantiómeros.

Enantiómero 1: LC/MS (ESI) *m/e* 340,0 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>20</sub>H<sub>26</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>, 340,2]; Tiempo de retención de LC/MS (Método C): *t<sub>R</sub>* = 1,88 min. Tiempo de retención de HPLC (método B): *t<sub>R</sub>* = 9,29 min; tiempo de retención de HPLC (método A): *t<sub>R</sub>* = 8,19 min. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, METANOL-*d*<sub>4</sub>) 9,43 (s, 1H), 8,73 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 8,35 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 8,19 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,12 - 7,01 (m, 2H), 4,05 - 3,92 (m, 2H), 3,77 (s, 3H), 1,95 - 1,80 (m, 1H), 1,58 (cd, J = 14,2, 5,5 Hz, 2H), 1,30 (s, 3H), 1,04 (d, J = 6,5 Hz, 3H), 1,01 (d, J = 6,5 Hz, 3H); tiempo de retención de HPLC, *t<sub>R</sub>* = 5,44 min.

Enantiómero 2: LC/MS (ESI) *m/e* 340,0 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>20</sub>H<sub>26</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>, 340,2]; Tiempo de retención de LC/MS (Método C): *t<sub>R</sub>* = 1,88 min. Tiempo de retención de HPLC (método B): *t<sub>R</sub>* = 9,29 min; tiempo de retención de HPLC (método A): *t<sub>R</sub>* = 8,19 min. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, METANOL-*d*<sub>4</sub>) 9,43 (s, 1H), 8,73 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 8,35 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 8,19 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,12 - 7,01 (m, 2H), 4,05 - 3,92 (m, 2H), 3,77 (s, 3H), 1,95 - 1,80 (m, 1H), 1,58 (cd, J = 14,2, 5,5 Hz, 2H), 1,30 (s, 3H), 1,04 (d, J = 6,5 Hz, 3H), 1,01 (d, J = 6,5 Hz, 3H); tiempo de retención de HPLC: *t<sub>R</sub>* = 7,77 min.

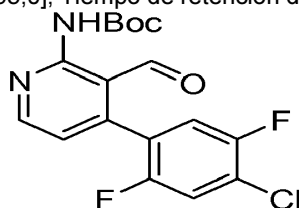
**Ejemplo 60****(S)-8-(2-amino-4-metilpentiloxi)-4-(difluorometil)-6-metilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona****Parte A: 8-cloro-6-metil-5-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][2,7]naftiridin-4-carbaldehído**

A una solución de 8-cloro-4,6-dimetilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona (100 mg, 0,387 mmol), preparado como se describe en el Ejemplo 16, Parte G, en AcOH (4 ml) se le añadió dióxido de selenio (51,5 mg, 0,464 mmol). La mezcla de reacción se dejó en agitación a 70 °C durante 3 h. Los volátiles se retiraron a presión reducida y el residuo obtenido de este modo se disolvió en diclorometano (2 ml). La mezcla se filtró a través de tierra de diatomeas (Celite®) y el filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar el producto del título (0,1 g, 0,202 mmol, rendimiento del 52 % en bruto) en forma de un sólido de color amarillo pálido. El material se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. LC/MS, (ESI) *m/z* 273,0 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>14</sub>H<sub>10</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, 273,0]; Tiempo de retención de LC/MS (método H): *t<sub>R</sub>* = 1,89 min.

**Parte B: 8-cloro-4-(difluorometil)-6-metilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona**

A la solución de 8-cloro-6-metil-5-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][2,7]naftiridin-4-carbaldehído (200 mg, 0,733 mmol) en DCM (1 ml) se le añadió trifluoruro de bis-(2-metoxietil)aminoazufre (811 mg, 3,67 mmol). El tubo se cerró herméticamente y la mezcla de reacción se dejó en agitación a 50 °C durante una noche. La mezcla de reacción se basificó con NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado (15 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentraron a presión reducida para proporcionar 8-cloro-4-

(difluorometil)-6-metilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona (43 mg, 0,092 mmol, rendimiento del 13 % en bruto) en forma de un sólido de color blanco. El material se uso en la siguiente etapa sin purificación adicional. LC/MS, (ESI)  $m/z$  295,0 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>14</sub>H<sub>10</sub>ClF<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O, 295,0]; Tiempo de retención de LC/MS (Método H):  $t_R$  = 1,96 min.

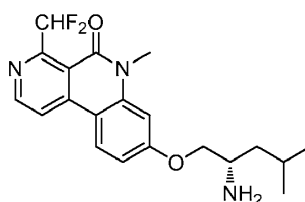


5

**Parte C:** (1-((4-(difluorometil)-6-metil-5-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][2,7]naftiridin-8-il)oxi)-4-metilpentan-2-il)carbamato de (S)-*terc*-butilo

Preparación como se describe en el Ejemplo 16, Parte H para proporcionar el compuesto del título (15 mg, 0,016 mmol, rendimiento del 19 %). LC/MS, (ESI)  $m/z$  476,3 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>25</sub>H<sub>32</sub>F<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub> 476,2]; Tiempo de retención de LC/MS (método E):  $t_R$  = 1,14 min.

10



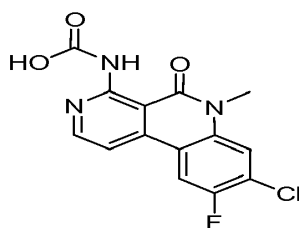
**Parte D:** (S)-8-((2-amino-4-metilpentil)oxi)-4-(difluorometil)-6-metilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona

Preparación como se describe en el Ejemplo 2, Parte E para proporcionar el producto del título (1,5 mg, 3,95 μmol, rendimiento del 9 %) en forma de un sólido de color blanquecino. LC/MS, (ESI)  $m/z$  376,2 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>20</sub>H<sub>24</sub>F<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>, 376,2]; Tiempo de retención de LC/MS (método C):  $t_R$  = 1,63 min. Tiempo de retención de HPLC (método A):  $t_R$  = 5,97 min; tiempo de retención de HPLC (método B):  $t_R$  = 7,12 min. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, METANOL-*d*<sub>4</sub>) δ ppm 8,81 (d, J = 5,52 Hz, 1H) 8,42 - 8,48 (m, 2H) 7,97 - 8,26 (m, 1H) 7,09 - 7,15 (m, 2H) 4,22 (dd, J = 9,54, 4,02 Hz, 1H) 4,04 (dd, J = 9,29, 7,03 Hz, 1H) 3,79 (s, 3H) 3,39 (dt, J = 3,33, 1,73 Hz, 1H) 1,81 - 1,92 (m, 1H) 1,43 - 1,57 (m, 2H) 1,02 (dd, J = 8,78, 6,53 Hz, 6H). <sup>19</sup>F RMN (400 MHz, METANOL-*d*<sub>4</sub>) δ ppm 120,45.

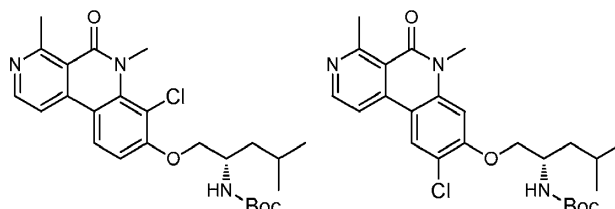
20

## 25 Ejemplo 61

(S)-8-((2-amino-4-metilpentil)oxi)-7-cloro-4,6-dimetilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona



30



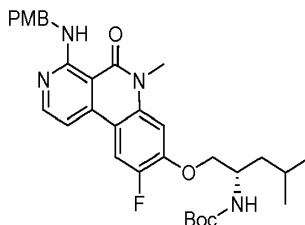
**Parte A:** (1-((7 o 9-cloro-4,6-dimetil-5-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][2,7]naftiridin-8-il)oxi)-4-metilpentan-2-il)carbamato de (S)-*terc*-butilo

35

A una solución de (1-((4,6-dimetil-5-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][2,7]naftiridin-8-il)oxi)-4-metilpentan-2-il)carbamato de (S)-*terc*-butilo (50 mg, 0,114 mmol), preparado como se describe en el Ejemplo 16, Parte H, en acetonitrilo (2 ml) se le añadió 1-cloropirrolidin-2,5-diona (15,19 mg, 0,114 mmol). La mezcla de reacción se dejó en agitación a 55 °C durante 16 h durante una noche. La mezcla de reacción se basificó con bicarbonato sódico acuoso saturado (2 ml) y agua (10 ml). La solución se extrajo con dicloruro de metileno (3 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se

40

lavaron con salmuera (10 ml), se secaron con sulfato sódico, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar una mezcla de 1-((7-cloro-4,6-dimetil-5-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][2,7]naftiridin-8-il)oxi)-4-metilpentan-2-il)carbamato de (S)-*tert*-butilo y 1-((9-cloro-4,6-dimetil-5-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][2,7]naftiridin-8-il)oxi)-4-metilpentan-2-il)carbamato de (S)-*tert*-butilo (60 mg, 0,037 mmol, rendimiento del 32 % combinado en bruto) en forma de un sólido de color amarillo pálido. El material se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. LC/MS (ESI) *m/e* 474,4, [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>25</sub>H<sub>33</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>4</sub>, 474,2]; Tiempo de retención de LC/MS (método E): *t<sub>R</sub>* = 1,24 min.

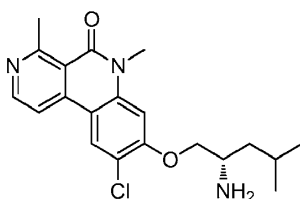


#### 10 Parte B: (S)-8-((2-amino-4-metilpentil)oxi)-7-cloro-4,6-dimetilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona

A una mezcla de 1-((7-cloro-4,6-dimetil-5-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][2,7]naftiridin-8-il)oxi)-4-metilpentan-2-il)carbamato de (S)-*tert*-butilo y 1-((9-cloro-4,6-dimetil-5-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][2,7]naftiridin-8-il)oxi)-4-metilpentan-2-il)carbamato de (S)-*tert*-butilo (30 mg, 0,063 mmol) se le añadió HCl en 1,4-dioxano (241 µl, 0,964 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se dejó en agitación durante 2 h y después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC de fase inversa (columna Symmetry C18 (19 x 250 mm) 7,0 micrómetros; fase móvil A: TFA al 0,1 % en agua; fase móvil B: acetonitrilo; caudal: 14,0 ml). Las fracciones de HPLC se concentraron, se basificaron con NaHCO<sub>3</sub> y se extrajeron con DCM (2 x). Las capas orgánicas combinadas se concentraron al vacío para proporcionar la mezcla purificada de y los productos finales de 7-Cl y 9-Cl en forma de un sólido de color blanquecino. Esto se sometió a una segunda purificación (para resolver los regioisómeros) por HPLC de fase normal (chiralpak ODH, (4,6 x 250 mm) 5,0 micrómetros; fase móvil A: n-hexano; fase móvil B: etanol); Las fracciones de HPLC se concentraron al vacío para proporcionar el regioisómero de 7-cloro: (S)-8-((2-amino-4-metilpentil)oxi)-7-cloro-4,6-dimetilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona (3 mg, 7,2 µmol, rendimiento del 11 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido. LC/MS, (ESI) *m/z* 373,8 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>20</sub>H<sub>25</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>2</sub>, 374,2]; Tiempo de retención de LC/MS (método C): *t<sub>R</sub>* = 1,64 min. Tiempo de retención de HPLC (método A): *t<sub>R</sub>* = 8,44 min; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 8,65 (d, J = 5,65 Hz, 1 H) 8,44 (d, J = 9,22 Hz, 1 H) 8,20 (d, J = 5,58 Hz, 1 H) 7,22 (d, J = 9,04 Hz, 1 H) 4,05 - 4,10 (m, 1 H) 3,98 (dd, J = 9,25, 6,43 Hz, 1 H) 3,73 (s, 3 H) 3,13 - 3,18 (m, 1 H) 2,99 (s, 3 H) 1,81 - 1,89 (m, 1 H) 1,28 - 1,42 (m, 2 H) 0,91 (dd, J = 13,80, 6,59 Hz, 2 H).

#### 30 Ejemplo 62

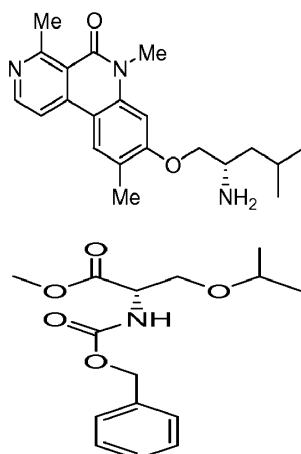
##### (S)-8-((2-amino-4-metilpentil)oxi)-9-cloro-4,6-dimetilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona



La mezcla de los productos de 7-Cl y 9-Cl preparados en el Ejemplo 61, Parte B se purificó (para resolver los regioisómeros) como se ha mostrado anteriormente por HPLC de fase normal (chiralpak ODH, (4,6 x 250 mm) 5,0 micrómetros; fase móvil A: n-hexano; fase móvil B: etanol); Las fracciones de HPLC se concentraron al vacío para proporcionar el regioisómero de 9-cloro: (S)-8-((2-amino-4-metilpentil)oxi)-9-cloro-4,6-dimetilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona (5 mg, 0,013 mmol, rendimiento del 21 %) en forma de un sólido de color blanquecino. LC/MS, (ESI) *m/z* 373,8 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>20</sub>H<sub>25</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>2</sub>, 374,2]; Tiempo de retención de LC/MS (método C): *t<sub>R</sub>* = 1,61 min. Tiempo de retención de HPLC (método A): *t<sub>R</sub>* = 8,37 min; tiempo de retención de HPLC (método B): *t<sub>R</sub>* = 9,14 min. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 8,63 (d, J = 5,65 Hz, 1 H) 8,60 (s, 1 H) 8,26 (d, J = 5,71 Hz, 1 H) 7,12 (s, 1 H) 4,11 - 4,16 (m, 1 H) 4,00 - 4,06 (m, 1 H) 3,70 (s, 3 H) 3,13-3,16 (m, 1H) 3,00 (s, 3 H) 1,82 - 1,90 (m, 1 H) 1,34 - 1,42 (m, 1 H) 1,23 - 1,32 (m, 1 H) 0,90-0,95 (m, 6 H).

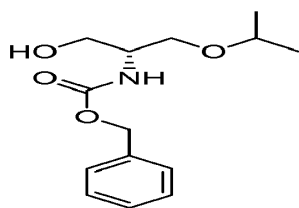
#### Ejemplo 63

##### (S)-8-(2-amino-4-metilpentiloxi)-4,6,9-trimetilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona



**Parte A: (4-metil-1-((4,6,9-trimetil-5-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][2,7]naftiridin-8-il)oxi)pentan-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo**

Se preparó como se describe en el Ejemplo 3, Parte A y el Ejemplo 4, Parte A para proporcionar (4-metil-1-((4,6,9-trimetil-5-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][2,7]naftiridin-8-il)oxi)pentan-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo (30 mg, 0,038 mmol, rendimiento del 40 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido. LC/MS, (ESI)  $m/z$  453,9 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>26</sub>H<sub>36</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub> 454,3]; Tiempo de retención de LC/MS (método C):  $t_R$  = 2,16 min.

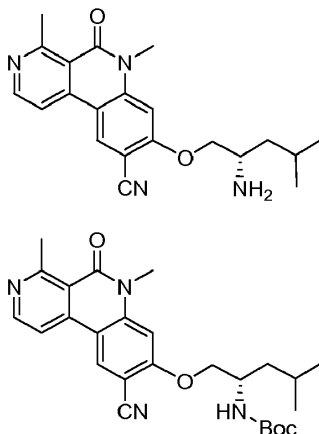


**Parte B: (S)-8-((2-amino-4-metilpentil)oxi)-4,6,9-trimetilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona**

Se preparó como se describe en el Ejemplo 2, Parte E para proporcionar (S)-8-((2-amino-4-metilpentil)oxi)-4,6,9-trimetilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona (15 mg, 0,040 mmol, rendimiento del 62 %) en forma de un sólido de color blanquecino. LC/MS, (ESI)  $m/z$  353,9 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>21</sub>H<sub>28</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> 354,2]; Tiempo de retención de LC/MS (método C):  $t_R$  = 1,64 min. Tiempo de retención de HPLC (método A):  $t_R$  = 8,21 min. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 8,59 (d, J = 5,77 Hz, 1H) 8,27 (s, 1H) 8,15 (d, J = 5,60 Hz, 1H) 6,92 (s, 1H) 3,90 - 4,08 (m, 2H) 3,68 (s, 3H) 3,12 - 3,20 (m, 1H) 2,99 (s, 3H) 2,24 (s, 3H) 1,85 (td, J = 13,68, 6,53 Hz, 3H) 1,22 - 1,43 (m, 3H) 0,86 - 0,95 (m, 6H).

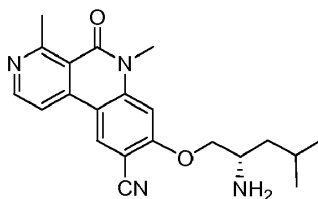
#### Ejemplo 64

**(S)-8-(2-amino-4-metilpentiloxi)-4,6-dimetil-5-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][2,7]naftiridin-9-carbonitrilo**



**Parte A. 1-(9-ciano-4,6-dimetil-5-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][2,7]naftiridin-8-iloxi)-4-metilpentan-2-ilcarbamato de (S)-terc-butilo**

Una suspensión de (1-((9-bromo-4,6-dimetil-5-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][2,7]naftiridin-8-il)oxi)-4-metilpentan-2-il)carbamato de (*S*)-*tert*-butilo (2,4 g, 4,63 mmol), preparado como se describe en el Ejemplo 3, Parte A, Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (0,212 g, 0,231 mmol), DPPF (0,257 g, 0,463 mmol) y cianuro de cinc (II) (0,544 g, 4,63 mmol) en DMF (20 ml) y agua (1 ml) se desgasificó con nitrógeno y se calentó a 130 °C durante una noche. Después de enfriar a temperatura ambiente, los volátiles se concentraron a presión reducida. El residuo se reconstituyó en acetato de etilo y se filtró a través de tierra de diatomeas (Celite®). La capa orgánica se lavó con H<sub>2</sub>O, seguido de salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró a presión reducida. El producto en bruto se purificó por columna sobre gel de sílice (éter de petróleo y acetato de etilo) para proporcionar 1-((9-ciano-4,6-dimetil-5-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][2,7]naftiridin-8-il)oxi)-4-metilpentan-2-ilcarbamato de (*S*)-*tert*-butilo (1,9 g, 4,09 mmol, rendimiento del 88 %) en forma de un sólido de color amarillo. LC/MS (ESI) *m/e* 465,2 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>26</sub>H<sub>33</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>, 465,2]; Tiempo de retención de LC/MS (método C): *t<sub>R</sub>* = 2,74 min.

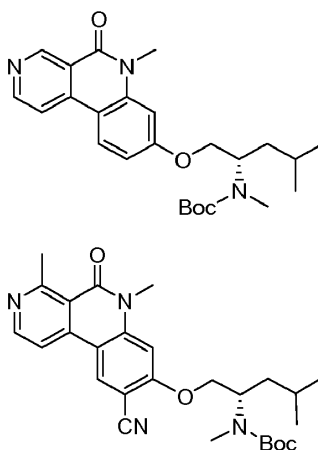


#### Parte B. (*S*)-8-(2-amino-4-metilpentiloxi)-4,6-dimetil-5-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][2,7]naftiridin-9-carbonitrilo

Se preparó como se describe en el Ejemplo 2, Parte E para proporcionar (*S*)-8-(2-amino-4-metilpentiloxi)-4,6-dimetil-5-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][2,7]naftiridin-9-carbonitrilo (1,6 g, 3,89 mmol, rendimiento del 95 %) en forma de un sólido de color amarillo claro. LC/MS (ESI) *m/e* 365,2 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>21</sub>H<sub>25</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>, 365,2]; Tiempo de retención de LC/MS (método C): *t<sub>R</sub>* = 2,13 min. Tiempo de retención de HPLC (método A): *t<sub>R</sub>* = 8,70 min; tiempo de retención de HPLC (método B): *t<sub>R</sub>* = 9,57 min. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, MeOD) δ ppm 9,07 (s, 1 H), 8,75 (s, 2 H), 7,28 (s, 1 H), 4,69 (m, 1 H), 4,55 (m, 1 H), 3,87 (m, 4 H), 3,27 (s, 3 H), 1,87 (m, 2 H), 1,74 (m, 1 H), 1,08 (m, 6 H).

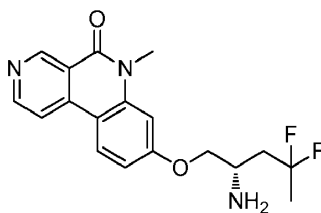
#### Ejemplo 65

#### (*S*)-4,6-dimetil-8-(4-metil-2-(metilamino)pentiloxi)-5-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][2,7]naftiridin-9-carbonitrilo



#### Parte A. (1-((9-ciano-4,6-dimetil-5-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][2,7]naftiridin-8-il)oxi)-4-metilpentan-2-il)(metil)carbamato de (*S*)-*tert*-butilo

Se recogió (1-((9-ciano-4,6-dimetil-5-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][2,7]naftiridin-8-il)oxi)-4-metilpentan-2-il)carbamato de (*S*)-*tert*-butilo (60 mg, 0,129 mmol), preparado como se describe en el Ejemplo 64, Parte B, en DMF (3 ml) y se enfrió a 0 °C. La mezcla de reacción se trató con NaH (10,33 mg, 0,258 mmol) seguido de MeI (0,016 ml, 0,258 mmol). Después de agitar a 0 °C durante 10 min, la mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante una noche. Después, la mezcla se inactivó con agua enfriada con hielo y se extrajo con acetato de etilo (2 x 3 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron con sulfato sódico y se concentraron a presión reducida para proporcionar (1-((9-ciano-4,6-dimetil-5-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][2,7]naftiridin-8-il)oxi)-4-metilpentan-2-il)(metil)carbamato de (*S*)-*tert*-butilo (70 mg, 0,127 mmol, rendimiento del 99 % en bruto) en forma de un sólido de color blanquecino. El material se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional. LC/MS (ESI) *m/e* 479,2 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>27</sub>H<sub>35</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>, 479,3]; Tiempo de retención de LC/MS (método C): *t<sub>R</sub>* = 2,16 min.

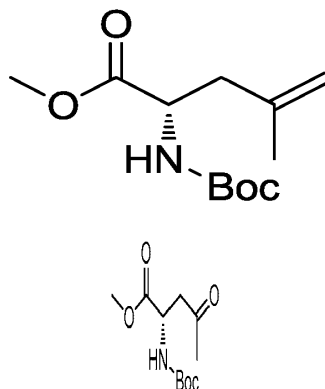


**Parte B. (S)-4,6-dimetil-8-((4-metil-2-(metilamino)pentil)oxi)-5-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][2,7]naftiridin-9-carbonitrilo**

- 5 Se preparó como se describe en el Ejemplo 2, Parte E para proporcionar (S)-4,6-dimetil-8-((4-metil-2-(metilamino)pentil)oxi)-5-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][2,7]naftiridin-9-carbonitrilo (25 mg, 0,058 mmol, rendimiento del 46 %) en forma de un sólido de color blanquecino. LC/MS (ESI) *m/e* 379,0, [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>22</sub>H<sub>27</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub> 379,2]; Tiempo de retención de LC/MS (método C): *t<sub>R</sub>* = 1,87 min. Tiempo de retención de HPLC (método A): *t<sub>R</sub>* = 8,59 min; tiempo de retención de HPLC (método B): *t<sub>R</sub>* = 9,88 min. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, MeOD): δ ppm 1,03 (d, *J* = 22,80 Hz, 6H), 1,56-1,62 (m, 1H), 1,67-1,72 (m, 1H), 1,84-1,87 (m, 1H), 2,67 (s, 3H), 3,10 (s, 3H), 3,28-3,30 (m, 1H), 3,81 (s, 3H), 4,35 (s, 1H), 4,49 (s, 1H), 7,18 (s, 1H), 8,20 (d, *J* = 5,60 Hz, 1H), 8,82 (s, 1H).

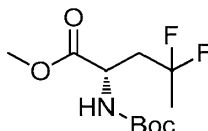
**Ejemplo 66**

- 15 **(S)-8-((2-amino-4-metilpentil)oxi)-2,6-dimetilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona**



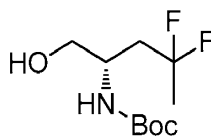
- 20 **Parte A: 4-Cloro-6-metilnicotinato de metilo**

A una solución de 4,6-dicloronicotinato de metilo (3,00 g, 14,56 mmol) y trimetilboroxina (1,097 g, 8,74 mmol) en 1,4-dioxano (70 ml) y agua (7 ml) se le añadió carbonato de cesio (14,23 g, 43,7 mmol). La mezcla se desgasificó con argón durante un periodo de 5 minutos. Se añadió aducto de PdCl<sub>2</sub>(dppf)-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1,189 g, 1,456 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 110 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua (100 ml) y se extrajo con acetato de etilo (200 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera (2 x 100 ml), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando una mezcla de acetato de etilo-éter de petróleo para proporcionar 4-cloro-6-metilnicotinato de metilo (700 mg, 2,87 mmol, rendimiento del 20 %) en forma de un líquido amarillo. LC/MS (ESI) *m/e* 186,0 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>8</sub>H<sub>9</sub>ClNO<sub>2</sub> 185,6]; Tiempo de retención de LC/MS (Método I) *t<sub>R</sub>* = 1,79 min.



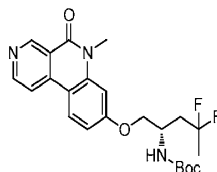
**Parte B: 4-(4-cloro-2-fluorofenil)-6-metilnicotinato de metilo**

- 35 A una solución de 4-cloro-6-metilnicotinato de metilo (660 mg, 3,56 mmol) y ácido (4-cloro-2-fluorofenil)borónico (620 mg, 3,56 mmol) en 1,4-dioxano (20 ml) se le añadió carbonato de cesio (3,48 g, 10,67 mmol). La mezcla de reacción se desgasificó con argón durante un periodo de 5 min. A la mezcla de reacción se le añadió Pd(Ph<sub>3</sub>P)<sub>4</sub> (205 mg, 0,178 mmol) y se calentó a 80 °C durante 16 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo (100 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera (2 x 50 ml), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para proporcionar 4-(4-cloro-2-fluorofenil)-6-metilnicotinato de metilo (500 mg, 1,53 mmol, rendimiento del 43 %) en forma de un líquido amarillo. LC/MS (ESI) *m/e* 280,0 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>14</sub>H<sub>12</sub>ClFNO<sub>2</sub> 279,6]; Tiempo de retención de LC/MS (método C): *t<sub>R</sub>* = 1,87 min.



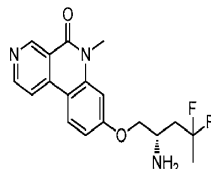
**Parte C: Ácido 4-(4-cloro-2-fluorofenil)-6-metilnicotínico**

- 5 A una solución de 4-(4-cloro-2-fluorofenil)-6-metilnicotinato de metilo (700 mg, 2,50 mmol) en MeOH (5 ml) se le añadió NaOH (200 mg, 7,51 mmol) en agua (5 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo obtenido se ajustó a pH ~3 añadiendo HCl 1,5 N. La mezcla de reacción se extrajo con diclorometano. La fase orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró a presión reducida para proporcionar ácido 4-(4-cloro-2-fluorofenil)-6-metilnicotínico (500 mg, 1,730 mmol, rendimiento del 92 % en bruto) en forma de un sólido de color blanco. El material se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional. LC/MS (ESI) *m/e* 266,0 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>13</sub>H<sub>10</sub>ClFNO<sub>2</sub> 266,03]; LC/MS (Método I) *t<sub>R</sub>* = 1,51 min.



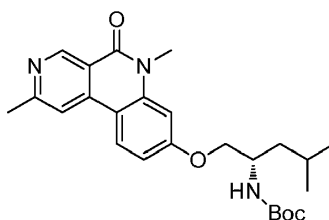
**15 Parte D: 4-(4-cloro-2-fluorofenil)-N,6-dimetilnicotinamida**

- A una solución de ácido 4-(4-cloro-2-fluorofenil)-6-metilnicotínico (500 mg, 1,88 mmol) en diclorometano (10 ml) a 0 °C se le añadió gota a gota cloruro de oxalilo (0,988 ml, 11,29 mmol) seguido de DMF (0,2 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. La mezcla de reacción se evaporó a sequedad. El residuo se recogió en diclorometano (50 ml) y se enfrió a 0 °C. Se añadió clorhidrato de metilamina (1,27 g, 18,82 mmol) seguido de trietilamina (2,62 ml, 18,82 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con diclorometano (100 ml). La capa orgánica se separó, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró a presión reducida para proporcionar 4-(4-cloro-2-fluorofenil)-N,6-dimetilnicotinamida (520 mg, 1,43 mmol, rendimiento del 76 % en bruto) en forma de un sólido de color amarillo. El material se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional. LC/MS (ESI) *m/e* 279,0 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>14</sub>H<sub>13</sub>ClFN<sub>2</sub>O 279,1]; Tiempo de retención de LC/MS (Método I) *t<sub>R</sub>* = 1,82 min.



**30 Parte E: 8-cloro-2,6-dimetilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona**

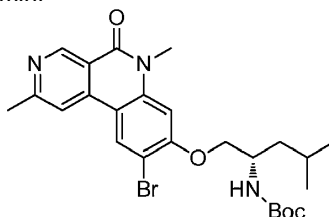
- A una solución de 4-(4-cloro-2-fluorofenil)-N,6-dimetilnicotinamida (520 mg, 1,86 mmol) en tetrahidrofurano (20 ml) a 0 °C se le añadió NaH (224 mg, 5,60 mmol). La mezcla de reacción se llevó a temperatura ambiente gradualmente y se agitó a temperatura ambiente durante 15 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (100 ml). La capa orgánica se separó, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró a presión reducida para proporcionar 8-cloro-2,6 dimetilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona (480 mg, 1,51 mmol, rendimiento del 81 %) en forma de un sólido de color rojo ladrillo. LC/MS (ESI) *m/e* 259,0 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>14</sub>H<sub>12</sub>ClN<sub>2</sub>O 259,05]; Tiempo de retención de LC/MS (método C): *t<sub>R</sub>* = 1,91 min. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, METANOL-d<sub>4</sub>) δ ppm 9,41 (s, 1 H), 8,48 (d, J = 8,59 Hz, 1 H), 8,23 (s, 1 H), 7,69 (d, J = 1,98 Hz, 1 H), 7,44 (dd, J = 8,64, 1,94 Hz, 1 H), 3,78 (s, 3 H), 2,75 (s, 3 H).



**Parte F: (1-((2,6-dimetil-5-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][2,7]naftiridin-8-il)oxi)-4-metilpentan-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo**

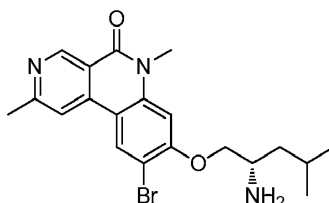
45

A la solución agitada de 8-cloro-2,6-dimetilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona (100 mg, 0,387 mmol) y (1-hidroxi-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de *tert*-butilo (168 mg, 0,773 mmol) en tolueno (5 ml) se le añadieron carbonato de cesio (189 mg, 0,580 mmol) y 2-di-*t*-butilfosfino-2',4',6'-tri-*i*-propil-1,1'-bifenilo (9,85 mg, 0,023 mmol). La mezcla de reacción se desgasificó con argón durante 5 minutos y se añadió acetato de paladio (II) (26 mg, 0,116 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 18 h. La mezcla de reacción se filtró a través de tierra de diatomeas (Celite®) y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando acetato de etilo-éter de petróleo para proporcionar (1-((2,6-dimetil-5-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][2,7]naftiridin-8-il)oxi)-4-metilpentan-2-il)carbamato de (*S*)-*tert*-butilo (100 mg, 0,171 mmol, rendimiento del 44 %) en forma de un semisólido de color amarillo oscuro. LC/MS (ESI) *m/e* 440,6 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>25</sub>H<sub>34</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub> 440,2]; Tiempo de retención de LC/MS (método D): *t<sub>R</sub>* = 0,89 min.



**Parte G: (1-((9-bromo-2,6-dimetil-5-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][2,7]naftiridin-8-il)oxi)-4-metilpentan-2-il)carbamato de (*S*)-*tert*-butilo**

A la solución agitada de (1-((2,6-dimetil-5-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][2,7]naftiridin-8-il)oxi)-4-metilpentan-2-il)carbamato de (*S*)-*tert*-butilo (40 mg, 0,069 mmol) en acetonitrilo (3 ml) a temperatura ambiente se le añadió NBS (12 mg, 0,069 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con diclorometano (100 ml). La capa orgánica se separó, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró a presión reducida para proporcionar (1-((9-bromo-2,6-dimetil-5-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][2,7]naftiridin-8-il)oxi)-4-metilpentan-2-il)carbamato de (*S*)-*tert*-butilo (30 mg, 0,027 mmol, rendimiento del 40 % en bruto) en forma de un aceite de color amarillo. El material se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional. LC/MS (ESI) *m/e* 518,2 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>25</sub>H<sub>33</sub>BrN<sub>3</sub>O<sub>4</sub> 518,2]; Tiempo de retención de LC/MS (método E): *t<sub>R</sub>* = 1,25 min.

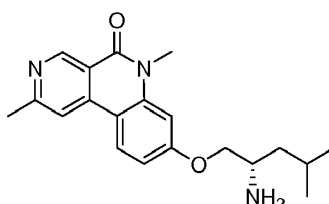


**Parte H: (*S*)-8-((2-amino-4-metilpentil)oxi)-2,6-dimetilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona**

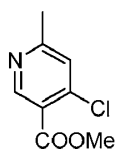
A una solución de (1-((9-bromo-2,6-dimetil-5-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][2,7]naftiridin-8-il)oxi)-4-metilpentan-2-il)carbamato de (*S*)-*tert*-butilo (30 mg, 0,058 mmol) en MeOH (3 ml) a 0 °C se le añadió HCl 4 M en 1,4-dioxano (0,362 ml, 1,447 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para proporcionar el producto en bruto que se purificó por HPLC preparativa para proporcionar (*S*)-8-((2-amino-4-metilpentil)oxi)-2,6-dimetilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona (6 mg, 0,014 mmol, rendimiento del 24 %) en forma de un sólido de color blanquecino. LC/MS (ESI) *m/e* 418,0 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>20</sub>H<sub>25</sub>BrN<sub>3</sub>O<sub>2</sub> 418,1]; Tiempo de retención de LC/MS (método H): *t<sub>R</sub>* = 1,70 min; tiempo de retención de HPLC (método A): *t<sub>R</sub>* = 6,33 min; tiempo de retención de HPLC (método B): *t<sub>R</sub>* = 7,19 min. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, METANOL-*d*<sub>4</sub>) δ ppm 9,31 (s, 1 H), 9,28 - 9,33 (m, 1 H), 8,58 (s, 1 H), 8,08 (s, 1 H), 7,09 (s, 1 H), 4,42 (dd, *J* = 9,79, 3,26 Hz, 1 H), 4,25 (dd, *J* = 9,91, 6,15 Hz, 1 H), 3,78 (s, 3 H), 3,63 (s a, 1 H), 2,73 (s, 3 H), 2,00 (s a, 4 H), 1,85 - 1,92 (m, 1 H), 1,71 - 1,80 (m, 1 H), 1,57 - 1,66 (m, 1 H), 1,06 (dd, *J* = 6,40, 4,64 Hz, 6 H).

**Ejemplo 67**

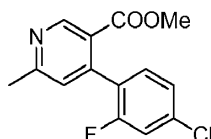
**(*S*)-8-((2-amino-4-metilpentil)oxi)-2,6 dimetilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona**



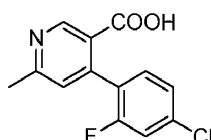


**Parte A: 4-Cloro-6-metilnicotinato de metilo**

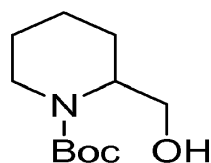
- 5 A una solución de 4,6-dicloronicotinato de metilo (3,00 g, 14,56 mmol) y trimetilboroxina (1,097 g, 8,74 mmol) en 1,4-dioxano (70 ml) y agua (7 ml), se le añadió carbonato de cesio (14,23 g, 43,7 mmol). La mezcla se desgasificó con argón durante un periodo de 5 min. A la mezcla de reacción se le añadió un aducto de  $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{-CH}_2\text{Cl}_2$  (1,189 g, 1,456 mmol) y se calentó a 110 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua (100 ml) y se extrajo con acetato de etilo (200 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera (2 x 100 ml), se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando una mezcla de acetato de etilo-éter de petróleo para proporcionar 4-cloro-6-metilnicotinato de metilo (700 mg, 2,87 mmol, rendimiento del 20 %) en forma de un líquido amarillo. LC/MS (ESI)  $m/e$  186,0  $[(\text{M}+\text{H})^+]$ , calc. para  $\text{C}_8\text{H}_9\text{ClNO}_2$  186,0; Tiempo de retención de LC/MS (Método I):  $t_R = 1,79$  min.

**Parte B: 4-(4-cloro-2-fluorofenil)-6-metilnicotinato de metilo**

- 20 A una solución de 4-cloro-6-metilnicotinato de metilo (660 mg, 3,56 mmol) y ácido (4-cloro-2-fluorofenil)borónico (620 mg, 3,56 mmol) en 1,4-dioxano (20 ml) se le añadió carbonato de cesio (3,48 g, 10,67 mmol). La mezcla de reacción se desgasificó con argón durante un periodo de 5 min. A la mezcla de reacción se le añadió  $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_4$  (205 mg, 0,178 mmol) y se calentó a 80 °C durante 16 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo (100 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera (2 x 50 ml), se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para proporcionar 4-(4-cloro-2-fluorofenil)-6-metilnicotinato de metilo (500 mg, 1,53 mmol, rendimiento del 43 %) en forma de un líquido amarillo. LC/MS (ESI)  $m/e$  280,0  $[(\text{M}+\text{H})^+]$ , calc. para  $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{ClFNO}_2$  280,0; Tiempo de retención de LC/MS (Método C):  $t_R = 1,87$  min.

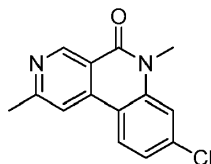
**Parte C: Ácido 4-(4-cloro-2-fluorofenil)-6-metilnicotínico**

- 35 A una solución de 4-(4-cloro-2-fluorofenil)-6-metilnicotinato de metilo (700 mg, 2,50 mmol) en MeOH (5 ml) se le añadió NaOH (200 mg, 7,51 mmol) en agua (5 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Después, se evaporó a presión reducida y el residuo obtenido se ajustó a pH ~3 añadiendo una solución 1,5 N de HCl. El producto se extrajo con diclorometano. La fase orgánica se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se concentró a presión reducida para proporcionar ácido 4-(4-cloro-2-fluorofenil)-6-metilnicotínico (500 mg, 1,730 mmol, rendimiento del 69 % en bruto) en forma de un sólido de color blanco. El material se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional. LC/MS (ESI)  $m/e$  266,0  $[(\text{M}+\text{H})^+]$ , calc. para  $\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{ClFNO}_2$  266,0; Tiempo de retención de LC/MS (Método I):  $t_R = 1,51$  min.

**Parte D: 4-(4-cloro-2-fluorofenil)-N,6-dimetilnicotinamida**

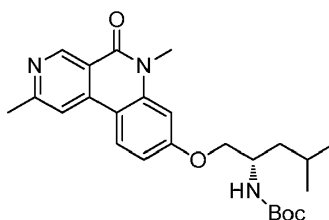
- 45 A una solución de ácido 4-(4-cloro-2-fluorofenil)-6-metilnicotínico (500 mg, 1,88 mmol) en diclorometano (10 ml) a 0 °C se le añadió gota a gota cloruro de oxalilo (0,988 ml, 11,29 mmol) seguido de DMF (0,2 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. La mezcla de reacción se evaporó a sequedad. El residuo se

recogió en diclorometano (50 ml) y se enfrió a 0 °C. Se añadieron clorhidrato de metilamina (1,27 g, 18,82 mmol) y trietilamina (2,62 ml, 18,82 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con diclorometano (100 ml). La capa orgánica se separó, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró a presión reducida para proporcionar 4-(4-cloro-2-fluorofenil)-N,6-dimetilnicotinamida (520 mg, 1,43 mmol, rendimiento del 76 % en bruto) en forma de un sólido de color amarillo. El material se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional. LC/MS (ESI) *m/e* 279,0 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>14</sub>H<sub>13</sub>ClFN<sub>2</sub>O 279,1]; Tiempo de retención de LC/MS (Método I): *t<sub>R</sub>* = 1,82 min.



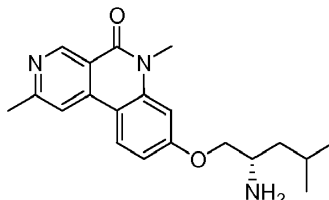
#### Parte E: 8-cloro-2,6-dimetilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona

A una solución de 4-(4-cloro-2-fluorofenil)-N,6-dimetilnicotinamida (520 mg, 1,86 mmol) en tetrahidrofurano (20 ml) a 0 °C se le añadió NaH (224 mg, 5,60 mmol). La mezcla de reacción se llevó a temperatura ambiente gradualmente y se agitó a temperatura ambiente durante 15 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (100 ml). La capa orgánica se separó, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró a presión reducida para proporcionar el producto, 8-cloro-2,6 dimetilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona (480 mg, 1,51 mmol, rendimiento del 81 % en bruto) en forma de un sólido de color rojo. El material se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional. LC/MS (ESI) *m/e* 259,0 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>14</sub>H<sub>12</sub>ClN<sub>2</sub>O 259,0]; Tiempo de retención de LC/MS (Método C): *t<sub>R</sub>* = 1,74 min. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, METANOL-*d*<sub>4</sub>) δ ppm 9,41 (s, 1 H), 8,48 (d, J = 8,59 Hz, 1 H), 8,23 (s, 1 H), 7,69 (d, J = 1,98 Hz, 1 H), 7,44 (dd, J = 8,64, 1,94 Hz, 1 H), 3,78 (s, 3 H), 2,75 (s, 3 H).



#### Parte F: (1-((2,6-dimetil-5-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][2,7]naftiridin-8-il)oxi)-4-metilpentan-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo

A la solución agitada de 8-cloro-2,6-dimetilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona (100 mg, 0,387 mmol) y (1-hidroxi-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de *tert*-butilo (168 mg, 0,773 mmol) en tolueno (5 ml) se le añadió carbonato de cesio (189 mg, 0,580 mmol) y 2-di-*t*-butilfosfino-2',4',6'-tri-*i*-propil-1,1'-bifenilo (9,85 mg, 0,023 mmol). La mezcla de reacción se desgasificó con argón durante 5 min y se le añadió acetato de paladio (II) (26 mg, 0,116 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 18 h. La mezcla de reacción se filtró a través de tierra de diatomeas (Celite®) y el filtrado se evaporó. El residuo obtenido se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando acetato de etilo-éter de petróleo para proporcionar el producto, (1-((2,6-dimetil-5-oxo-5,6 dihidrobenzo[c][2,7]naftiridin-8-il)oxi)-4-metilpentan-2-il)carbamato de (S)-*tert*-butilo (100 mg, 0,171 mmol, rendimiento del 44 %) en forma de un semisólido de color amarillo oscuro. LC/MS (ESI) *m/e* 440,7 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>25</sub>H<sub>34</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub> 440,2]; Tiempo de retención de LC/MS (método D): *t<sub>R</sub>* = 0,89 min.



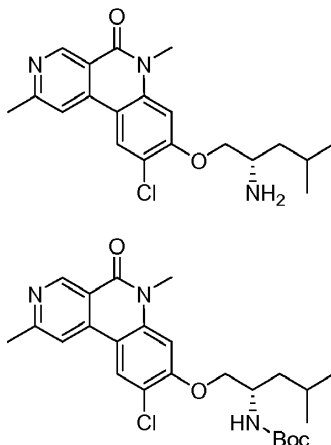
#### Parte G. (S)-8-((2-amino-4-metilpentil)oxi)-2,6 dimetilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona

Se sometió (1-((2,6-dimetil-5-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][2,7]naftiridin-8-il)oxi)-4-metilpentan-2-il)carbamato de (S)-*tert*-butilo (0,05 g, 0,114 mmol) a desprotección del grupo Boc como se describe en el Ejemplo 2, Parte E, para dar (S)-8-((2-amino-4-metilpentil)oxi)-2,6 dimetilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona (13 mg, 0,037 mmol, 33 %) en forma de un semisólido incoloro. LC/MS (ESI) *m/e* 340,2 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>20</sub>H<sub>26</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> 340,2]; Tiempo de retención de LC/MS (Método I): *t<sub>R</sub>* = 1,62 min. Tiempo de retención de HPLC (método A): *t<sub>R</sub>* = 8,17 min; tiempo de retención de HPLC (método B): *t<sub>R</sub>* = 7,50 min. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, METANOL-*d*<sub>4</sub>) ppm 9,33 (s, 1H), 8,38 (d, J = 8,78 Hz, 1H), 8,34 - 8,41

(m, 1H), 8,10 (s, 1H), 8,06 - 8,12 (m, 1H), 7,04 - 7,13 (m, 2H), 4,17 (dd, J = 9,29, 4,02 Hz, 1H), 3,99 (dd, J = 9,29, 7,28 Hz, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,66 (d, J = 2,76 Hz, 1H), 2,72 (s, 3H), 1,80 - 1,92 (m, 1H), 1,39 - 1,54 (m, 2H), 1,01 (dd, J = 9,29, 6,53 Hz, 7H).

## 5 Ejemplo 68

**(S)-8-((2-amino-4-metilpentil)oxi)-9-cloro-2,6-dimetilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona**



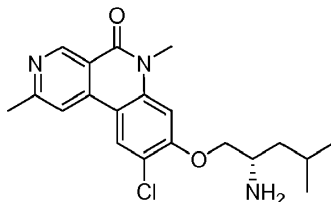
10

**Parte A. (1-((9-cloro-2,6-dimetil-5-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][2,7]naftiridin-8-il)oxi)-4-metilpentan-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo**

15

Se sometió (1-((9-cloro-2,6-dimetil-5-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][2,7]naftiridin-8-il)oxi)-4-metilpentan-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo (0,05 g, 0,114 mmol), preparado como se describe en el Ejemplo 67, Parte F, a cloración usando NCS (0,018 g, 0,137 mmol), usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 20, Parte A, para dar (1-((9-cloro-2,6-dimetil-5-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][2,7]naftiridin-8-il)oxi)-4-metilpentan-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo (50 mg, 0,052 mmol, rendimiento del 45 %) en forma de un aceite incoloro. LC/MS (ESI) *m/e* 474,7 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>25</sub>H<sub>32</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>4</sub> 474,2]; Tiempo de retención de LC/MS (método H): *t<sub>R</sub>* = 0,94 min.

20



**Parte B. (S)-8-((2-amino-4-metilpentil)oxi)-9-cloro-2,6-dimetilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona**

25

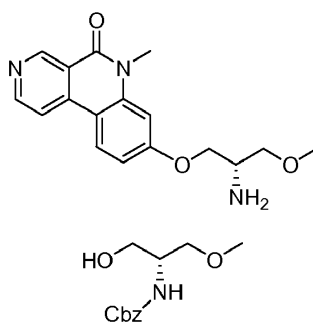
Se sometió (1-((9-cloro-2,6-dimetil-5-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][2,7]naftiridin-8-il)oxi)-4-metilpentan-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo (0,04 g, 0,041 mmol) a desprotección del grupo Boc usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 2, Parte E, para proporcionar (S)-8-((2-amino-4-metilpentil)oxi)-9-cloro-2,6-dimetilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona (0,006 g, 0,015 mmol, rendimiento del 37 %) en forma de un sólido de color blanquecino. LC/MS (ESI) *m/e* 373,8 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>20</sub>H<sub>25</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>2</sub> 374,2]; Tiempo de retención de LC/MS (Método C): *t<sub>R</sub>* = 1,55 min; tiempo de retención de HPLC (Método A): *t<sub>R</sub>* = 10,18 min; tiempo de retención de HPLC (Método B): *t<sub>R</sub>* = 15,48 min. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, METANOL-*d*<sub>4</sub>) ppm 9,37 (s, 1H), 8,46 - 8,53 (m, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,19 (s, 1H), 4,23 - 4,31 (m, 1H), 4,03 - 4,11 (m, 1H), 3,78 - 3,88 (m, 3H), 2,73 (s, 1H), 2,70 - 2,77 (m, 3H), 1,81 - 1,90 (m, 1H), 1,44 - 1,58 (m, 2H), 0,96 - 1,06 (m, 6H).

35

## Ejemplo 69

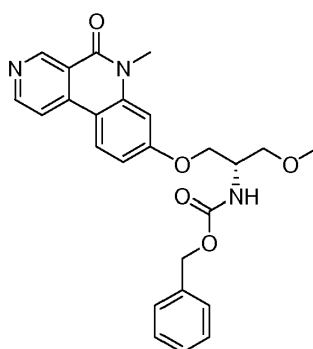
**(S)-8-(2-amino-3-metoxipropoxi)-6-metilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona**

40



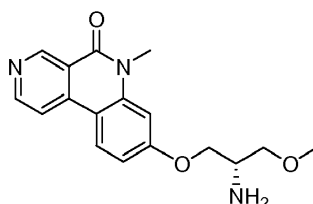
5 **Parte A: (R)-2-amino-3-metoxipropan-1-ol**

Preparación como se describe en la bibliografía Kim, H. J. et al. Bioorg Med. Chem. Lett., 2011, 21, 3809-3812



10 **Parte B: (1-metoxi-3-((6-metil-5-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][2,7]naftiridin-8-il)oxi)propan-2-il)carbamato de (S)-bencilo**

15 Preparación como se describe en el Ejemplo 16, Parte H para proporcionar el producto del título (0,12 g, 0,145 mmol, rendimiento del 24 %), goma de color amarillo. LC/MS, (ESI)  $m/z$  448,6 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>25</sub>H<sub>26</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>, 448,5]; Tiempo de retención de LC/MS (método D):  $t_R$  = 0,74 min.

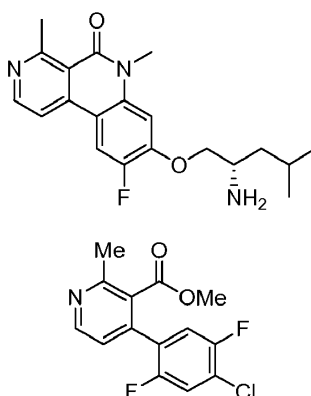


20 **Parte C: (S)-8-(2-amino-3-metoxipropoxi)-6-metilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona**

25 Se preparó como se describe en el Ejemplo 2, Parte E para proporcionar el producto del título (14 mg, 0,042 mmol, rendimiento del 70 %) en forma de una goma de color pardo. LC/MS, (ESI)  $m/z$  314,2 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>17</sub>H<sub>20</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>, 314,1]; Tiempo de retención de LC/MS (método C):  $t_R$  = 1,38 min. Tiempo de retención de HPLC (método A):  $t_R$  = 5,29 min; tiempo de retención de HPLC (método B):  $t_R$  = 5,31 min. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, METANOL-*d*<sub>4</sub>) δ ppm 9,47 (s, 1 H) 8,77 (d, J = 5,77 Hz, 1 H) 8,42 (d, J = 8,78 Hz, 1 H) 8,25 (d, J = 5,77 Hz, 1 H) 7,04 - 7,17 (m, 2 H) 4,26 (dd, J = 9,29, 4,77 Hz, 1 H) 4,10 - 4,19 (m, 1 H) 3,81 (s, 3 H) 3,52 - 3,65 (m, 2 H) 3,44 (s, 3 H) 3,38 (dt, J = 3,33, 1,73 Hz, 1 H).

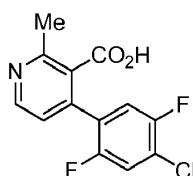
30 **Ejemplo 70**

**(S)-8-(2-amino-4-metilpentiloxi)-9-fluoro-4,6-dimetilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona**



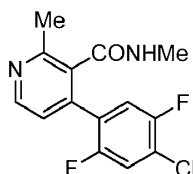
#### 5 Parte A. 4-(4-cloro-2,5-difluorofenil)-2-metilnicotinato de metilo

Se preparó como se describe en el Ejemplo 16, Parte D realizando un acoplamiento de Suzuki entre 4-cloro-2-metilnicotinato de metilo (preparado como se describe en el Ejemplo 14, Parte A) y 2-(4-cloro-2,5-difluorofenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (preparado como se describe en el Ejemplo 16, Parte A-Parte C) para proporcionar 4-(4-cloro-2,5-difluorofenil)-2-metilnicotinato de metilo (3 g, 4,13 mmol, rendimiento del 24 %) en forma de un aceite de color pardo.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 8,60 (d,  $J = 5,2$  Hz, 1 H), 7,36 (m, 1 H), 7,20 (m, 2 H), 3,74 (s, 3 H), 2,49 (s, 3 H).



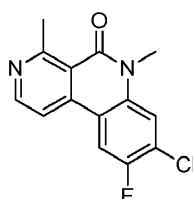
#### 15 Parte B. Ácido 4-(4-cloro-2,5-difluorofenil)-2-metilnicotínico

Se preparó como se describe en el Ejemplo 16, Parte E realizando la hidrólisis de 4-(4-cloro-2,5-difluorofenil)-2-metilnicotinato de metilo para proporcionar ácido 4-(4-cloro-2,5-difluorofenil)-2-metilnicotínico (1,7 g, 4,02 mmol, rendimiento del 97 %) en forma de un sólido de color blanco.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm 13,38 (s a, 1H), 8,58 (d,  $J = 5,2$  Hz, 1H), 7,74 (m, 1H), 7,53 (m, 1H), 7,41 (d,  $J = 4,8$  Hz, 1H), 2,43 (s, 3H).



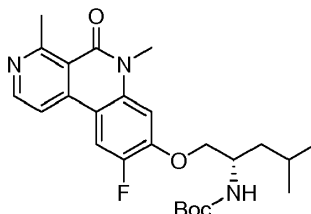
#### 25 Parte C. 4-(4-cloro-2,5-difluorofenil)-N,2-dimetilnicotinamida

A la solución agitada de ácido 4-(4-cloro-2,5-difluorofenil)-2-metilnicotínico (1,7 g, 4,02 mmol) en DMF (0,5 ml) se le añadieron DIEA (2,81 ml, 16,06 mmol), HOBT (1,230 g, 8,03 mmol), EDC (1,155 g, 6,02 mmol) a 0 °C seguido de la adición de clorhidrato de metilamina (0,488 g, 7,23 mmol). Después de agitar durante 10 min, el baño de hielo se retiró y la mezcla de reacción se dejó en agitación durante una noche. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con acetato de etilo (10 ml) y se lavó con agua (10 ml) seguido de salmuera (10 ml). La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar 4-(4-cloro-2,5-difluorofenil)-N,2-dimetilnicotinamida (1 g, 2,123 mmol, rendimiento del 53 % en bruto) en forma de un sólido de color pardo que se llevó a la siguiente etapa sin purificación. LC/MS (ESI)  $m/e$  297,3 [(M+H) $^+$ , calc. para  $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{ClF}_2\text{N}_2\text{O}$  297,1]; Tiempo de retención de LC/MS (método B):  $t_R = 0,76$  min.

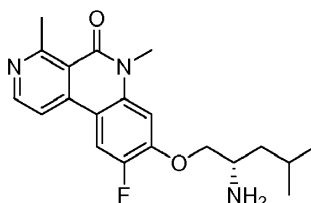


**Parte D. 8-cloro-9-fluoro-4,6-dimetilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona**

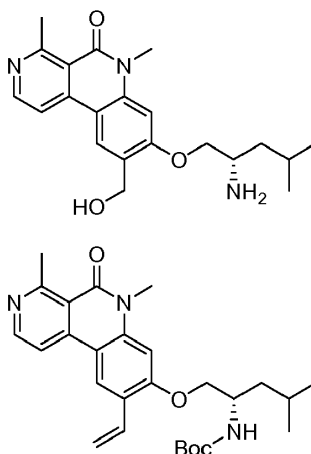
Se preparó como se describe en el Ejemplo 16, Parte G a partir de ácido 4-(4-cloro-2,5-difluorofenil)-2-metilnicotínico para proporcionar 8-cloro-9-fluoro-4,6-dimetilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona (530 mg, 1,532 mmol, rendimiento del 72 %) en forma de un sólido de color blanco. LC/MS (ESI) *m/e* 277,2 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>14</sub>H<sub>11</sub>ClFN<sub>2</sub>O 277,04]; Tiempo de retención de LC/MS (método C): *t<sub>R</sub>* = 1,83 min.

**Parte E. 1-(9-fluoro-4,6-dimetil-5-oxo-5,6-dihidrobenczo[c][2,7]naftiridin-8-iloxi)-4-metilpentan-2-ilcarbamato de (S)-terc-butilo**

Se preparó como se describe en el Ejemplo 16, Parte H a partir de 8-cloro-9-fluoro-4,6-dimetilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona para proporcionar 1-(9-fluoro-4,6-dimetil-5-oxo-5,6-dihidrobenczo[c][2,7]naftiridin-8-iloxi)-4-metilpentan-2-ilcarbamato de (S)-terc-butilo (350 mg, 0,367 mmol, 24 %) en forma de un aceite. LC/MS (ESI) *m/e* 458,6 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>25</sub>H<sub>33</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>4</sub> 458,23]; Tiempo de retención de LC/MS (método B): *t<sub>R</sub>* = 1,24 min.

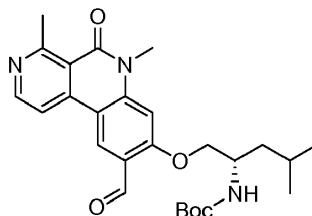
**Parte F. (S)-8-(2-amino-4-metilpentiloxi)-9-fluoro-4,6-dimetilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona**

Se preparó como se describe en el Ejemplo 16, Parte I a partir de 1-(9-fluoro-4,6-dimetil-5-oxo-5,6-dihidrobenczo[c][2,7]naftiridin-8-iloxi)-4-metilpentan-2-ilcarbamato de (S)-terc-butilo para proporcionar (S)-8-(2-amino-4-metilpentiloxi)-9-fluoro-4,6-dimetilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona (57,6 mg, 0,095 mmol, 91 %) en forma de un aceite de color amarillo. LC/MS (ESI) *m/e* 358,2 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>20</sub>H<sub>25</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>2</sub> 358,2]; Tiempo de retención de LC/MS (método C): *t<sub>R</sub>* = 1,53 min; tiempo de retención de HPLC (método B): *t<sub>R</sub>* = 8,16 min. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, METANOL-*d*<sub>4</sub>) δ ppm 8,58 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 8,23 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 8,09 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,19 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 4,26 (dd, J = 9,5, 4,0 Hz, 1H), 4,08 (t, J = 8,2 Hz, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,41 - 3,38 (m, 1H), 3,10 (s, 3H), 1,94 - 1,82 (m, 1H), 1,58 - 1,39 (m, 2H), 1,04 (d, J = 6,5 Hz, 3H), 1,01 (d, J = 6,5 Hz, 3H).

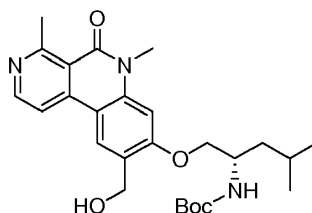
**Ejemplo 71****(S)-8-(2-amino-4-metilpentiloxi)-9-(hidroximetil)-4,6-dimetilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona**

**Parte A. 1-(4,6-dimetil-5-oxo-9-vinil-5,6-dihidrobenzo[c][2,7]naftiridin-8-iloxi)-4-metilpentan-2-ilcarbamato de (S)-terc-butilo**

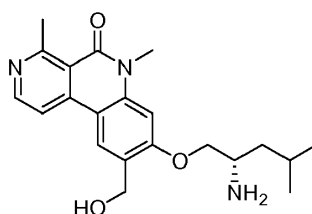
Se preparó como se describe en el Ejemplo 64, Parte A y el Ejemplo 46, Parte B a partir de 1-(9-bromo-4,6-dimetil-5-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][2,7]naftiridin-8-iloxi)-4-metilpentan-2-ilcarbamato de (S)-terc-butilo para proporcionar el producto del título (1,2 g, 1,985 mmol, rendimiento del 64 %). LC/MS (ESI) *m/e* 466,2 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>27</sub>H<sub>16</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub> 466,3]; Tiempo de retención de LC/MS (método B): *t<sub>R</sub>* = 1,79 min.

**Parte B. 1-(9-formil-4,6-dimetil-5-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][2,7]naftiridin-8-iloxi)-4-metilpentan-2-ilcarbamato de (S)-terc-butilo**

Se preparó como se describe en el Ejemplo 55, Parte B a partir de 1-(4,6-dimetil-5-oxo-9-vinil-5,6-dihidrobenzo[c][2,7]naftiridin-8-iloxi)-4-metilpentan-2-ilcarbamato de (S)-terc-butilo para proporcionar el producto del título (1,2 g, 0,980 mmol, rendimiento del 49 %) en forma de una goma amarilla. LC/MS (ESI) *m/e* 468,2 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>26</sub>H<sub>14</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub> 468,2]; Tiempo de retención de LC/MS (método B): *t<sub>R</sub>* = 1,66 min.

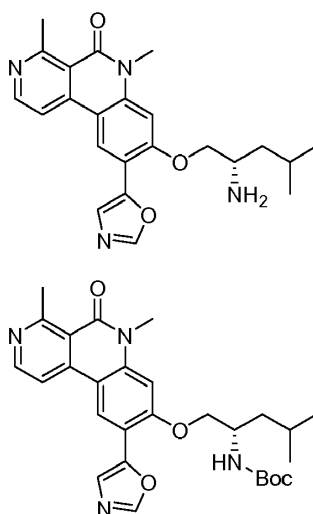
**Parte C. 1-(9-(hidroximetil)-4,6-dimetil-5-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][2,7]naftiridin-8-iloxi)-4-metilpentan-2-ilcarbamato de (S)-terc-butilo**

Se preparó como se describe en el Ejemplo 31, Parte E para proporcionar el producto del título (0,100 g, 0,160 mmol, rendimiento del 87 %) en forma de una goma de color pardo. LC/MS (ESI) *m/e* 470,2 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>26</sub>H<sub>16</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub> 470,2]; Tiempo de retención de LC/MS (método B): *t<sub>R</sub>* = 1,48 min.

**Parte D. (S)-8-(2-amino-4-metilpentiloxi)-9-(hidroximetil)-4,6-dimetilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona**

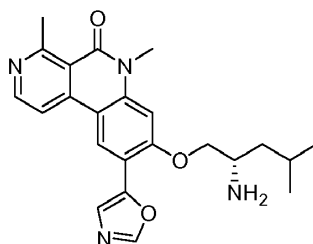
Se preparó como se describe en el Ejemplo 2, Parte E para proporcionar el producto del título (28 mg, 0,073 mmol, rendimiento del 34 %) en forma de un sólido de color blanquecino. LC/MS (ESI) *m/e* 370,2 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>21</sub>H<sub>28</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> 370,2]; Tiempo de retención de LC/MS (método B): *t<sub>R</sub>* = 1,03 min. Tiempo de retención de HPLC (método A): *t<sub>R</sub>* = 7,46 min; tiempo de retención de HPLC (método B): *t<sub>R</sub>* = 8,13 min; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, METANOL-*d*<sub>4</sub>) δ ppm 8,55 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,12 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 7,01 (s, 1H), 4,80 (s, 2H), 4,28 (dd, J = 9,5, 3,5 Hz, 1H), 4,08 (dd, J = 9,5, 7,0 Hz, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,48 - 3,40 (m, 1H), 3,08 (s, 3H), 1,92 - 1,80 (m, 1H), 1,64 - 1,41 (m, 2H), 1,05 (d, J = 6,5 Hz, 3H), 1,03 (d, J = 6,8 Hz, 3H).

**Ejemplo 72****(S)-8-(2-amino-4-metilpentiloxi)-9-(oxazol-5-il)benzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona**



5 **Parte A. 1-(4,6-dimetil-9-(oxazol-5-il)-5-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][2,7]naftiridin-8-iloxi)-4-metilpentan-2-ilcarbamato de (S)-terc-butilo**

Se preparó como se describe en el Ejemplo 71, Parte D y el Ejemplo 48, Parte B a partir de 1-(9-formil-4,6-dimetil-5-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][2,7]naftiridin-8-iloxi)-4-metilpentan-2-ilcarbamato de (S)-terc-butilo para proporcionar el  
 10 producto del título (150 mg, 0,068 mmol, rendimiento del 56 %) en forma de una goma amarilla. LC/MS (ESI) *m/e* 507,2 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>28</sub>H<sub>35</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub> 507,2] Tiempo de retención de LC/MS (método B): *t<sub>R</sub>* = 1,64 min.

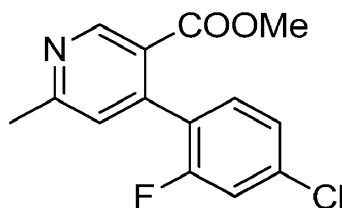


15 **Parte B. (S)-8-(2-amino-4-metilpentiloxi)-4,6-dimetil-9-(oxazol-5-il)benzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona**

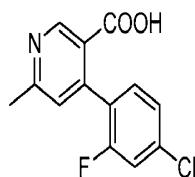
Se preparó como se describe en el Ejemplo 2, Parte E a partir de 1-(9-formil-4,6-dimetil-5-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][2,7]naftiridin-8-iloxi)-4-metilpentan-2-ilcarbamato de (S)-terc-butilo para proporcionar el producto del  
 20 título (20 mg, 0,045 mmol, rendimiento del 67 %) en forma de un sólido de color amarillo. LC/MS (ESI) *m/e* 407,2 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>23</sub>H<sub>27</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub> 407,2] Tiempo de retención de LC/MS (método B): *t<sub>R</sub>* = 1,64 min. Tiempo de retención de HPLC (método A): *t<sub>R</sub>* = 7,46 min; tiempo de retención de HPLC (método A): *t<sub>R</sub>* = 8,89 min tiempo de retención de HPLC (método B): *t<sub>R</sub>* = 8,80 min <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, METANOL-*d*<sub>4</sub>) δ ppm 8,66 (s, 1H), 8,57 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,15 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,08 (s, 1H), 4,38 - 4,26 (m, 1H), 4,24 - 4,17 (m, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,48 (dd, J = 3,3, 1,8 Hz, 1H), 3,05 (s, 3H), 1,93 - 1,82 (m, 1H), 1,65 - 1,44 (m, 2H), 1,04 (d, J = 2,5 Hz, 3H), 1,02 (d, J = 2,5 Hz, 3H).

**Ejemplo 73**

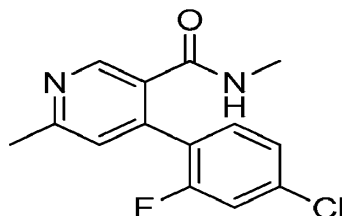
30 **8-(2-amino-5,5,5-trifluoropentiloxi)-4,6-dimetil-5-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][2,7]naftiridin-9-carbonitrilo**







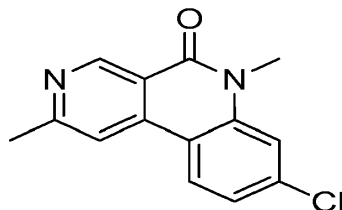
8-cloro-4,6-dimetilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona



5

**Parte A. 1-(4,6-dimetil-5-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][2,7]naftiridin-8-iloxi)-5,5,5-trifluoropentan-2-ilcarbamato de terc-butilo**

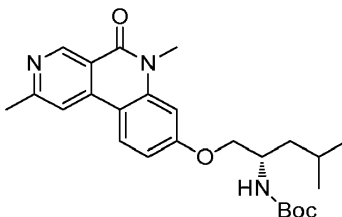
- 10 Se preparó como se describe en el Ejemplo 16, Parte H para proporcionar 1-(4,6-dimetil-5-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][2,7]naftiridin-8-iloxi)-5,5,5-trifluoropentan-2-ilcarbamato de *terc*-butilo (300 mg, 0,416 mmol, rendimiento del 54 %) en forma de un sólido de color blanco. <sup>1</sup>H LC/MS (ESI) *m/e* 480,2 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>24</sub>H<sub>29</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub> 480,2] Tiempo de retención de LC/MS (método H): *t<sub>R</sub>* = 2,22 min.



15

**Parte B. 1-(9-bromo-4,6-dimetil-5-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][2,7]naftiridin-8-iloxi)-5,5,5-trifluoropentan-2-ilcarbamato de terc-butilo**

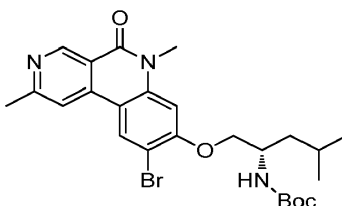
- 20 Se preparó como se describe en el Ejemplo 3, Parte A para proporcionar el producto del título (50 mg, 0,06 mmol, rendimiento del 58 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido. <sup>1</sup>H LC/MS (ESI) *m/e* 559,0 [(M+2H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>24</sub>H<sub>29</sub>BrF<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub> 559,1] Tiempo de retención de LC/MS (método C): *t<sub>R</sub>* = 2,24 min.



25

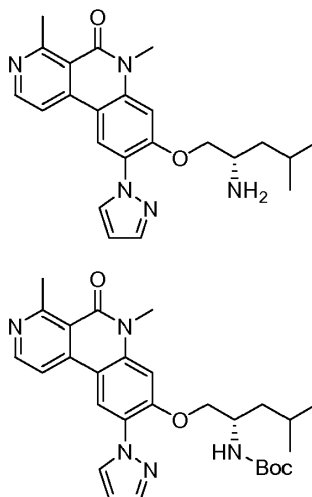
**Parte C. 1-(9-ciano-4,6-dimetil-5-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][2,7]naftiridin-8-iloxi)-5,5,5-trifluoropentan-2-ilcarbamato de terc-butilo**

- 30 Se preparó como se describe en el Ejemplo 64, Parte B para proporcionar el producto del título (40 mg, 0,079 mmol, rendimiento del 11 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido. LC/MS (ESI) *m/e* 505,4 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>25</sub>H<sub>28</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub> 505,2] Tiempo de retención de LC/MS (método E): *t<sub>R</sub>* = 1,1 1 min.

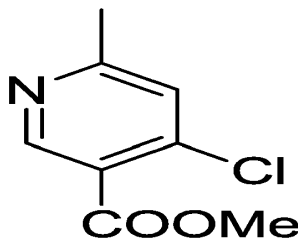


**Parte D. 8-(2-amino-5,5,5-trifluoropentiloxi)-4,6-dimetil-5-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][2,7]naftiridin-9-carbonitrilo**

Se preparó como se describe en el Ejemplo 2, Parte E para proporcionar el producto del título (50 mg, 0,036 mmol, rendimiento del 45 %) en forma de un sólido de color blanquecino. LC/MS (ESI)  $m/e$  405,4 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>20</sub>H<sub>20</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub> 405,1]; Tiempo de retención de LC/MS (método E):  $t_R$  = 0,71 min. Tiempo de retención de HPLC (método A):  $t_R$  = 8,35 min; tiempo de retención de HPLC (método B):  $t_R$  = 9,38 min. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 8,98 (s, 1H), 8,67 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 8,30 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,12 (s, 1H), 4,19 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 3,71 (s, 3H), 3,16 - 3,14 (m, 1H), 3,00 (s, 3H), 2,45 - 2,30 (m, 2H), 1,89 - 1,80 (m, 1H), 1,58 - 1,55 (m, 1H).

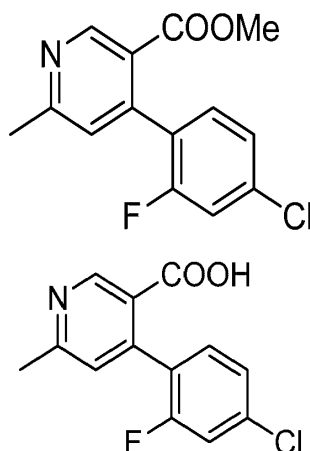
**Ejemplo 74****(S)-8-(2-amino-4-metilpentiloxi)-4,6-dimetil-9-(trifluorometil)benzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona****Parte A. 1-(4,6-dimetil-5-oxo-9-(1H-pirazol-1-il)-5,6-dihidrobenzo[c][2,7]naftiridin-8-iloxi)-4-metilpentan-2-ilcarbamato de (S)-terc-butilo**

A la solución de 1-((9-bromo-4,6-dimetil-5-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][2,7]naftiridin-8-il)oxi)-4-metilpentan-2-ilcarbamato de (S)-terc-butilo (50 mg, 0,096 mmol) y 1H-pirazol (7,88 mg, 0,116 mmol) en 1,4-dioxano (2 ml) y DMF (0,5 ml), se le añadieron yoduro de cobre (I) (18,37 mg, 0,096 mmol), N1,N2-dimetiletano-1,2-diamina (17,00 mg, 0,193 mmol) y fosfato potásico (61,4 mg, 0,289 mmol). La mezcla de reacción se desgasificó con nitrógeno durante 5 min y se calentó a 170 °C durante 1 h en un microondas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se filtró a través de tierra de diatomeas (elites®) y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por TLC preparativa (eluyente MeOH al 2 %:DCM) para proporcionar 1-(4,6-dimetil-5-oxo-9-(1H-pirazol-1-il)-5,6-dihidrobenzo[c][2,7]naftiridin-8-iloxi)-4-metilpentan-2-ilcarbamato de (S)-terc-butilo (40 mg, 0,028 mmol, rendimiento del 29 %) en forma de un sólido de color pardo. LC/MS (ESI)  $m/e$  406,5 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>23</sub>H<sub>28</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub> 406,2]; Tiempo de retención de LC/MS (método E):  $t_R$  = 0,71 min.

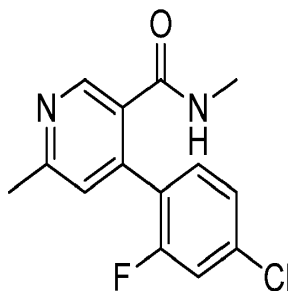
**Parte B. (S)-8-(2-amino-4-metilpentiloxi)-4,6-dimetil-9-(trifluorometil)benzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona**

Se preparó como se describe en el Ejemplo 2, Parte E a partir de 1-(4,6-dimetil-5-oxo-9-(1H-pirazol-1-il)-5,6-dihidrobenzo[c][2,7]naftiridin-8-iloxi)-4-metilpentan-2-ilcarbamato de (S)-terc-butilo para proporcionar (S)-8-(2-amino-4-metilpentiloxi)-4,6-dimetil-9-(trifluorometil)benzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona (2 mg, 0,005 mmol, rendimiento del 24 %) en forma de un semisólido de color verde-amarillo. LC/MS (ESI)  $m/e$  406,2 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>23</sub>H<sub>28</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub> 406,2]; tiempo de retención de HPLC (método A):  $t_R$  = 8,37 min tiempo de retención de HPLC (método B):  $t_R$  = 9,54 min; <sup>1</sup>H RMN del compuesto racémico (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 8,98 (s, 1H), 8,67 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 8,30 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,12 (s, 1H), 4,19 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 3,71 (s, 3H), 3,16 - 3,14 (m, 1H), 3,00 (s, 3H), 2,45 - 2,30 (m, 2H), 1,89 - 1,80 (m, 1H), 1,58 - 1,55 (m, 1H).

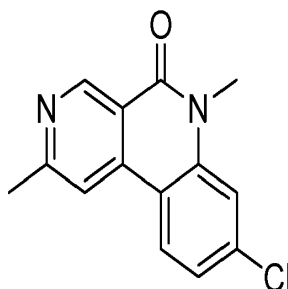
## Ejemplo 75

**(S)-8-(2-amino-4-metilpentiloxi)-4,6-dimetil-9-(trifluorometil)benzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona****Parte A. (S)-2-(1-(4,6-dimetil-5-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][2,7]naftiridin-8-iloxi)-4-metilpentan-2-il)isoindolin-1,3-diona**

Se recogió (1-((4,6-dimetil-5-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][2,7]naftiridin-8-il)oxi)-4-metilpentan-2-il)carbamato de (*S*)-*terc*-butilo (300 mg, 0,683 mmol) en AcOH (15 ml) y se trató con ácido peryódico (156 mg, 0,683 mmol) y H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (0,018 ml, 0,341 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 20 min, tiempo después del cual se añadió yodo (104 mg, 0,410 mmol) y el calentamiento continuó durante 3 h más. Después de un periodo de refrigeración, los volátiles se evaporaron. El residuo se recogió en acetato de etilo (25 ml) y la capa orgánica se lavó con NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado (10 ml), después con salmuera (10 ml), se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar (*S*)-2-(1-(4,6-dimetil-5-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][2,7]naftiridin-8-iloxi)-4-metilpentan-2-il)isoindolin-1,3-diona (300 mg, 0,61 mmol, rendimiento del 90 % en bruto) en forma de un sólido de color pardo. Esto se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional. LC/MS (ESI) m/e 466,1 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>20</sub>H<sub>25</sub>IN<sub>3</sub>O<sub>2</sub> 466,1]; Tiempo de retención de LC/MS (método F): t<sub>R</sub> = 0,58 min.

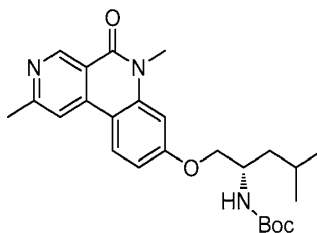
**Parte B. (S)-2-(1-(9-yodo-4,6-dimetil-5-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][2,7]naftiridin-8-iloxi)-4-metilpentan-2-il)isoindolin-1,3-diona**

A una solución de (*S*)-8-((2-amino-4-metilpentil)oxi)-9-yodo-4,6-dimetilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona (130 mg, 0,140 mmol) en 1,4-dioxano (3 ml) se le añadieron *N*-etil-*N*-isopropilpropan-2-amina (54,2 mg, 0,419 mmol) e isobenzofuran-1,3-diona (24,83 mg, 0,168 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 16 h. Después de un periodo de refrigeración, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (10 ml). Los extractos orgánicos se lavaron con agua y NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado. Las capas acuosas combinadas se extrajeron con acetato de etilo (3 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por placa de TLC preparativa usando Metanol al 2 %:DCM como un sistema de eluyente para proporcionar (*S*)-2-(1-(9-yodo-4,6-dimetil-5-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][2,7]naftiridin-8-il)oxi)-4-metilpentan-2-il)isoindolin-1,3-diona (85 mg, 0,084 mmol, rendimiento del 60 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido. LC/MS (ESI) m/e 596,5 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>28</sub>H<sub>27</sub>IN<sub>3</sub>O<sub>4</sub> 596,1] Tiempo de retención de LC/MS (método E): t<sub>R</sub> = 1,3 min.



**Parte C. (S)-2-(1-(4,6-dimetil-5-oxo-9-(trifluorometil)-5,6-dihidrobenzo[c][2,7]naftiridin-8-iloxi)-4-metilpentan-2-il)isoindolin-1,3-diona**

Se mezclaron fluoruro potásico seco (19,51 mg, 0,336 mmol) y yoduro de cobre (I) (64,0 mg, 0,336 mmol) y se calentaron a 200 °C bajo agitación suave a presión reducida (1 Torr) hasta que apareció un color amarillo claro-verdusco. Después de un periodo de refrigeración, se añadió *N*-metil-2-pirrolidinona anhidra (1 ml) seguido de (S)-2-(1-((9-yodo-4,6-dimetil-5-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][2,7]naftiridin-8-il)oxi)-4-metilpentan-2-il)isoindolin-1,3-diona (100 mg, 0,168 mmol) y trimetil(trifluorometil)silano (0,075 ml, 0,504 mmol). La solución parda obtenida de esta manera se calentó a 90 °C durante 16 h. Después de un periodo de refrigeración, a la mezcla de reacción se le añadió amoníaco acuoso (10 ml). La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (1 x 10 ml), se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por TLC preparativa (acetato de etilo al 50 %:éter de petróleo como sistema de elución) para proporcionar (S)-2-(1-(4,6-dimetil-5-oxo-9-(trifluorometil)-5,6-dihidrobenzo[c][2,7]naftiridin-8-iloxi)-4-metilpentan-2-il)isoindolin-1,3-diona (80 mg, 0,033 mmol, rendimiento del 20 %, 22 % de pureza) en forma de un sólido de color amarillo pálido. LC/MS (ESI) *m/e* 538,6 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>29</sub>H<sub>27</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub> 538,2] Tiempo de retención de LC/MS (método E): *t<sub>R</sub>* = 1,27 min.

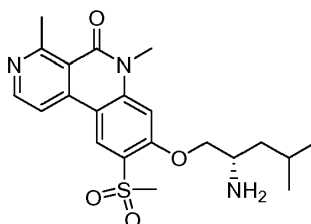


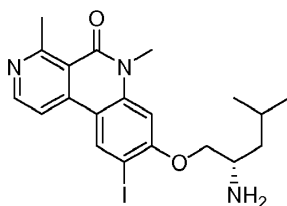
**Parte D. (S)-8-(2-amino-4-metilpentiloxi)-4,6-dimetil-9-(trifluorometil)benzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona**

A una solución de (S)-2-(1-((4,6-dimetil-5-oxo-9-(trifluorometil)-5,6-dihidrobenzo[c][2,7]naftiridin-8-il)oxi)-4-metilpentan-2-il)isoindolin-1,3-diona (50 mg, 0,019 mmol) en EtOH (4 ml) se le añadió hidrazina hidrato (6,52 mg, 0,130 mmol). La mezcla de reacción se dejó en agitación a 45 °C durante 2 h. Después de un periodo de refrigeración, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC de fase inversa (columna Symmetry C-18 (19,0 x 250 mm) 7,0 micrómetros; fase móvil A: acetato de amonio en agua; fase móvil B: acetonitrilo; caudal: 16,0 ml) para proporcionar (S)-8-((2-amino-4-metilpentil)oxi)-4,6-dimetil-9-(trifluorometil)benzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona (5 mg, 0,012 mmol, rendimiento del 64 %) en forma de un sólido de color blanquecino. LC/MS (ESI) *m/e* 408,2 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>21</sub>H<sub>25</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> 408,2] Tiempo de retención de LC/MS (método B): *t<sub>R</sub>* = 1,25 min. Tiempo de retención de HPLC (método A): *t<sub>R</sub>* = 10,10 min tiempo de retención de HPLC (método B): *t<sub>R</sub>* = 10,69 min; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, METANOL-*d*<sub>4</sub>) δ ppm 8,66 (s, 1H), 8,63 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 8,22 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,19 (s, 1H), 4,42 - 4,38 (m, 1H), 4,28 - 4,20 (m, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,58 - 3,49 (m, 1H), 3,11 (s, 3H), 1,90 - 1,82 (m, 1H), 1,68 - 1,62 (m, 1H), 1,58 - 1,53 (m, 1H), 1,10 - 1,00 (m, 6H).

**Ejemplo 76**

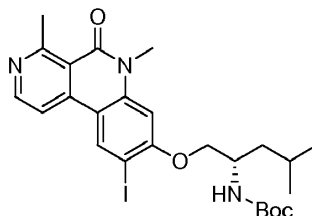
**(S)-8-(2-amino-4-metilpentiloxi)-4,6-dimetil-9-(metilsulfonil)benzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona**





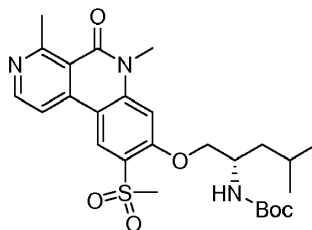
**Parte A. (S)-2-(1-(4,6-dimetil-5-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][2,7]naftiridin-8-iloxi)-4-metilpentan-2-il)isoindolin-1,3-diona**

5 Se recogió (1-((4,6-dimetil-5-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][2,7]naftiridin-8-il)oxi)-4-metilpentan-2-il)carbamato de (*S*)-*terc*-butilo (300 mg, 0,683 mmol) en AcOH (15 ml) y se trató con ácido peryódico (156 mg, 0,683 mmol) y H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (0,018 ml, 0,341 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 80 °C y se mantuvo durante 20 min, después de lo cual se añadió yodo (104 mg, 0,410 mmol) y el calentamiento continuó a 80 °C durante 3 h más. Después de un periodo de refrigeración, los volátiles se evaporaron y el residuo se recogió en con acetato de etilo (25 ml). La capa orgánica se lavó con NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado (10 ml), después con salmuera (10 ml), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar (*S*)-2-(1-(4,6-dimetil-5-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][2,7]naftiridin-8-iloxi)-4-metilpentan-2-il)isoindolin-1,3-diona (300 mg, 0,61 mmol, rendimiento del 90 % en bruto) en forma de un sólido de color pardo. El material se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional. LC/MS (ESI) m/e 466,1 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>20</sub>H<sub>25</sub>IN<sub>3</sub>O<sub>2</sub> 466,1] Tiempo de retención de LC/MS (método D): t<sub>R</sub> = 0,58 min.



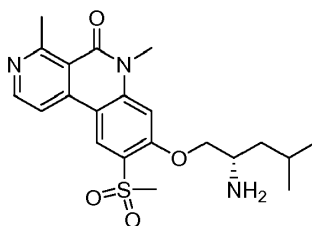
**Parte B. 1-(9-yodo-4,6-dimetil-5-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][2,7]naftiridin-8-iloxi)-4-metilpentan-2-ilcarbamato de (*S*)-*terc*-butilo**

20 Se preparó como se describe en el Ejemplo 15, Parte C para proporcionar 1-(9-yodo-4,6-dimetil-5-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][2,7]naftiridin-8-iloxi)-4-metilpentan-2-ilcarbamato de (*S*)-*terc*-butilo (300 mg, 0,531 mmol, rendimiento del 82 %) en forma de un sólido de color rojo-naranja. LC/MS (ESI) m/e 566,5 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>25</sub>H<sub>33</sub>IN<sub>3</sub>O<sub>4</sub> 566,2]; Tiempo de retención de LC/MS (método E): t<sub>R</sub> = 1,27 min.



**Parte C. 1-(4,6-dimetil-9-(metilsulfonyl)-5-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][2,7]naftiridin-8-iloxi)-4-metilpentan-2-ilcarbamato de (*S*)-*terc*-butilo**

30 Se recogieron (1-((9-yodo-4,6-dimetil-5-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][2,7]naftiridin-8-il)oxi)-4-metilpentan-2-il)carbamato de (*S*)-*terc*-butilo (100 mg, 0,177 mmol), L-prolina (20,36 mg, 0,177 mmol), sal sódica del ácido metanosulfónico (181 mg, 1,769 mmol), NaOH (11,32 mg, 0,283 mmol) y yoduro de cobre (I) (33,7 mg, 0,177 mmol) en DMSO (5 ml) y se purgaron con gas nitrógeno durante 5 min. La mezcla resultante se cerró herméticamente en un tubo para microondas y se calentó a 100 °C en un microondas durante 2,5 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se trató con agua enfriada con hielo (5 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 5 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar 1-(4,6-dimetil-9-(metilsulfonyl)-5-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][2,7]naftiridin-8-iloxi)-4-metilpentan-2-ilcarbamato de (*S*)-*terc*-butilo (150 mg, 0,07 mmol, rendimiento del 39 % en bruto, 24 % de pureza) en forma de un sólido gomoso de color negro. El material se llevó a la siguiente etapa sin purificación. LC/MS (ESI) m/e 518,2 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>26</sub>H<sub>36</sub>N<sub>3</sub>O<sub>6</sub>S 518,2] Tiempo de retención de LC/MS (método B): t<sub>R</sub> = 1,51 min.

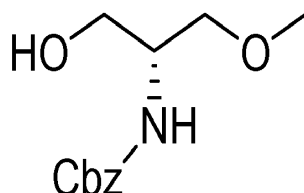


**Parte D. (S)-8-(2-amino-4-metilpentiloxi)-4,6-dimetil-9-(metilsulfonil)benzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona**

- 5 Se preparó como en el Ejemplo 2, Parte E para proporcionar (S)-8-(2-amino-4-metilpentiloxi)-4,6-dimetil-9-(metilsulfonil)benzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona (4 mg, 0,009 mmol, rendimiento del 13 %) en forma de un sólido de color blanquecino. LC/MS (ESI) m/e 466,1 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>20</sub>H<sub>25</sub>IN<sub>3</sub>O<sub>2</sub> 466,1]; Tiempo de retención de LC/MS (método D): t<sub>R</sub> = 0,58 min. Tiempo de retención de HPLC (método): t<sub>R</sub> = min y tiempo de retención de HPLC (método): t<sub>R</sub> = min. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm - 8,85 (s, 1 H), 8,65 (d, J = 6 Hz, 1 H), 8,25 (d, J = 6 Hz, 1 H), 7,25 (s, 1 H), 4,65 (m, 1 H), 4,32 (m, 1 H), 3,85 (s, 4 H), 3,1 (s, 3H), 1,93 (s, 3 H), 1,92 (m, 1 H), 1,65 (m, 2 H), 1,01 (m, 6 H).

**Ejemplo 77**

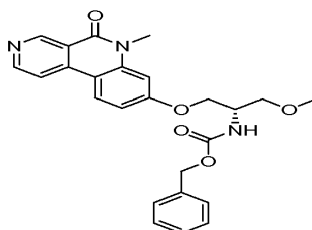
- 15 **(S)-8-(2-amino-4-metilpentiloxi)-4-metilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona**



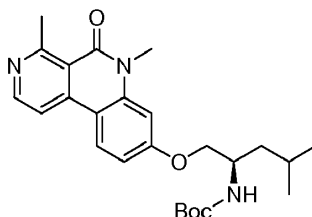
- 20 A una solución de 1-((6-(4-metoxibencil)-4-metil-5-oxo-5,6-dihidrobencoc[2,7]naftiridin-8-il)oxi)-4-metilpentan-2-il)carbamato de (S)-*tert*-butilo (500 mg, 0,192 mmol) (preparado como se describe en el Ejemplo 49), en acetonitrilo (5 ml) y agua (5 ml) se le añadió nitrato cérico amónico (527 mg, 0,962 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 5 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (5 ml) y agua (5 ml). La capa orgánica se separó, se secó con sulfato sódico y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (1:1 de acetato de etilo:hexano) para proporcionar (S)-8-(2-amino-4-metilpentiloxi)-4-metilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona (100 mg, 0,154 mmol, rendimiento del 80 %) en forma de un sólido de color blanquecino. LC/MS (ESI) m/e 326,2 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>19</sub>H<sub>24</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> 326,2] Tiempo de retención de LC/MS (método C): t<sub>R</sub> = 1,56 min. Tiempo de retención de HPLC (método A): t<sub>R</sub> = 6,98 min; tiempo de retención de HPLC (método B): t<sub>R</sub> = 6,96 min. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm 6,32 (m, 1 H), 8,44 (m, 2 H), 7,13 (m, 1 H), 6,94 (d, J = 2,4 Hz, 1 H), 4,4 (m, 1 H), 4,3 (m, 1 H), 3,75 (m, 1 H), 3,2 (s, 3 H), 1,75 (m, 3 H), 1,10 (m, 6 H).

**Ejemplo 78**

**(R)-8-(2-amino-4-metilpentiloxi)-4,6-dimetil-5-oxo-5,6-dihidrobencoc[2,7]naftiridin-9-carbonitrilo**

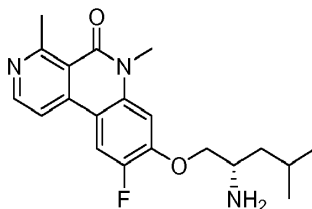


35

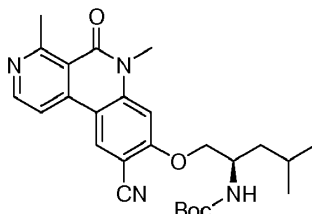


**Parte A. 1-(4,6-dimetil-5-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][2,7]naftiridin-8-iloxi)-4-metilpentan-2-ilcarbamato de (R)-terc-butilo**

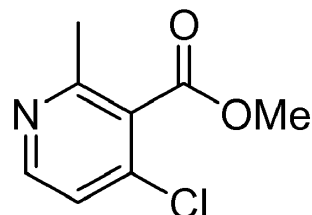
Se realizó un acoplamiento de Buchwald como se describe en el Ejemplo 16, Parte H para proporcionar el compuesto del título (900 mg, 1,58 mmol, rendimiento del 54 %, 77 % de pureza) en forma de un sólido de color blanquecino. LC/MS (ESI) m/e 440,3 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>25</sub>H<sub>34</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub> 440,2] Tiempo de retención de LC/MS (método D): t<sub>R</sub> = 0,89 min.

**Parte B. 1-(9-bromo-4,6-dimetil-5-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][2,7]naftiridin-8-iloxi)-4-metilpentan-2-ilcarbamato de (R)-terc-butilo**

Se preparó como se describe en el Ejemplo 3, Parte A para proporcionar el compuesto del título (750 mg, 0,94 mmol, rendimiento del 79 %, 65 % de pureza) en forma de un sólido de color naranja-rojo. LC/MS (ESI) m/e 518,2 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>25</sub>H<sub>33</sub>BrN<sub>3</sub>O<sub>4</sub> 518,2] Tiempo de retención de LC/MS (método D): t<sub>R</sub> = 0,92 min.

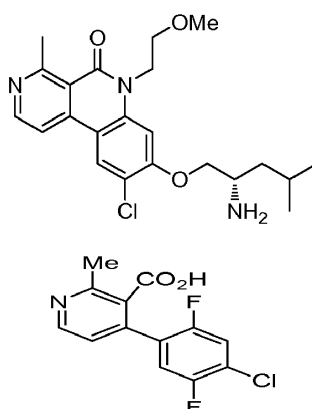
**Parte C. 1-(9-ciano-4,6-dimetil-5-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][2,7]naftiridin-8-iloxi)-4-metilpentan-2-ilcarbamato de (R)-terc-butilo**

Se preparó como se describe en el Ejemplo 64, Parte B para proporcionar el compuesto del título (300 mg, 0,18 mmol, rendimiento del 47 %, 28 % de pureza) en forma de una goma de color negro. LC/MS (ESI) m/e 465,2 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>26</sub>H<sub>33</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub> 465,2] Tiempo de retención de LC/MS (método C): t<sub>R</sub> = 2,74 min.

**Parte D. (R)-8-(2-amino-4-metilpentiloxi)-4,6-dimetil-5-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][2,7]naftiridin-9-carbonitrilo**

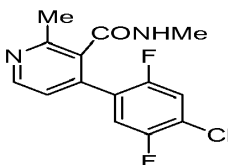
Se preparó como se describe en el Ejemplo 2, Parte E para proporcionar el compuesto del título (20 mg, 0,051 mmol, rendimiento del 59 %, 93 % de pureza) en forma de un sólido de color amarillo. LC/MS (ESI) m/e 365,2 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>21</sub>H<sub>25</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub> 365,2] Tiempo de retención de LC/MS (método C): t<sub>R</sub> = 2,10 min. Tiempo de retención de HPLC (método A): t<sub>R</sub> = 8,35 min y tiempo de retención de HPLC (método B): t<sub>R</sub> = 9,17 min. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, METANOL-d<sub>4</sub>) δ ppm 8,98 (s, 1H), 8,71 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 8,53 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 7,23 (s, 1H), 4,65 (dd, J = 10, 7, 3,1 Hz, 1H), 4,50 (dd, J = 10,8, 6,0 Hz, 1H), 3,85 (s a, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,20 (s, 3H), 1,92 - 1,80 (m, 2H), 1,78 - 1,66 (m, 1H), 1,09 (d, J = 1,8 Hz, 3H), 1,07 (d, J = 1,5 Hz, 3H).

**Ejemplo 79****(S)-8-((2-amino-4-metilpentil)oxi)-9-cloro-6-(2-metoxietil)-4-metilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona**



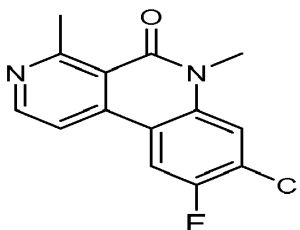
**Parte A: 4-(4-cloro-2-fluorofenil)-N-(2-metoxietil)-2-metilnicotinamida**

Una solución de ácido 4-(4-cloro-2-fluorofenil)-2-metilnicotínico (2 g, 5,19 mmol), preparado como se describe en el Ejemplo 16, Parte E, en cloruro de tionilo (5 ml, 68,5 mmol), se calentó a 70 °C durante 2 h. Después de un periodo de refrigeración, los volátiles se retiraron a presión reducida. El residuo se disolvió en 4 ml de DCM anhidro y se añadió a una solución enfriada previamente de 2-metoxietanamina (0,390 g, 5,19 mmol) y trietil amina (3,62 ml, 26,0 mmol) en DCM (8 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción resultante se agitó a ta durante 4 h. Después, se añadió agua (30 ml) y la solución se extrajo con DCM (2 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando un gradiente de EtOAc y hexano como eluyente para producir 4-(4-cloro-2-fluorofenil)-N-(2-metoxietil)-2-metilnicotinamida (1,3 g, 2,88 mmol, rendimiento del 56 %) en forma de un aceite de color amarillo. LC/MS (ESI) m/e 323,1 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>16</sub>H<sub>17</sub>ClFN<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 323,1]; Tiempo de retención de LC/MS (método D): t<sub>R</sub> = 0,61 min.



**Parte B: 8-cloro-6-(2-metoxietil)-4-metilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona**

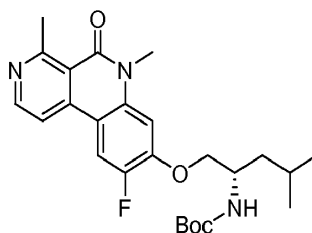
Se sometió 4-(4-cloro-2-fluorofenil)-N-(2-metoxietil)-2-metilnicotinamida a una reacción de ciclación como se describe en el Ejemplo 2, Parte C para producir 8-cloro-6-(2-metoxietil)-4-metilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona (1,12 g, 2,55 mmol, rendimiento del 89 %) en forma de un sólido de color blanco. LC/MS (ESI) m/e 303,2 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>16</sub>H<sub>16</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 303,1]; Tiempo de retención de LC/MS (método B): t<sub>R</sub> = 1,38 min.



**Parte C: (1-((6-(2-metoxietil)-4-metil-5-oxo-5,6-dihidrobencoc[2,7]naftiridin-8-il)oxi)-4-metilpentan-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo**

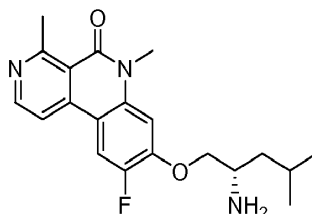
Se sometió 8-cloro-6-(2-metoxietil)-4-metilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona a síntesis de éter como se describe Ejemplo 16, Parte H para proporcionar (1-((6-(2-metoxietil)-4-metil-5-oxo-5,6-dihidrobencoc[2,7]naftiridin-8-il)oxi)-4-metilpentan-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo (511 mg, 0,723 mmol, rendimiento del 53 %) en forma de un sólido de color blanco. LC/MS (ESI) m/e 484,6 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>27</sub>H<sub>18</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub> 484,3]; Tiempo de retención de LC/MS (método E): t<sub>R</sub> = 1,17 min.





**Parte D: (1-((9-cloro-6-(2-metoxietil)-4-metil-5-oxo-5,6-dihidrobenczo[c][2,7]naftiridin-8-il)oxi)-4-metilpentan-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo**

Se sometió (1-((6-(2-metoxietil)-4-metil-5-oxo-5,6-dihidrobenczo[c][2,7]naftiridin-8-il)oxi)-4-metilpentan-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo a cloración como se describe en el Ejemplo 41, Parte A para proporcionar (1-((9-cloro-6-(2-metoxietil)-4-metil-5-oxo-5,6-dihidrobenczo[c][2,7]naftiridin-8-il)oxi)-4-metilpentan-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo (260 mg, 0,227 mmol, rendimiento del 80 % en bruto) en forma de un sólido de color pardo. LC/MS (ESI) m/e 518,2 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>27</sub>H<sub>37</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>5</sub> 518,2]; Tiempo de retención de LC/MS (método D): t<sub>R</sub> = 0,91 min; tiempo de retención de HPLC (método B): t<sub>R</sub> = 1,84 min.

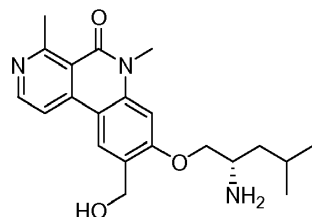


**Parte E: (S)-8-((2-amino-4-metilpentil)oxi)-9-cloro-6-(2-metoxietil)-4-metilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona**

Se sometió (1-((9-cloro-6-(2-metoxietil)-4-metil-5-oxo-5,6-dihidrobenczo[c][2,7]naftiridin-8-il)oxi)-4-metilpentan-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo a desprotección Boc como se describe en el Ejemplo 2, Parte E para proporcionar (S)-8-((2-amino-4-metilpentil)oxi)-9-cloro-6-(2-metoxietil)-4-metilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona, 2 HCl (11,23 mg, 0,021 mmol, rendimiento del 48 %) en forma de un sólido de color amarillo. LC/MS (ESI) m/e 418,2 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>22</sub>H<sub>29</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>3</sub> 418,2]; tiempo de retención de HPLC (método A): t<sub>R</sub> = 7,91 min; tiempo de retención de HPLC (Método B): t<sub>R</sub> = 9,29 min; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, METANOL-d<sub>4</sub>) δ ppm 8,79 - 8,66 (m, 3H), 7,51 (s, 1H), 4,70 (t, J = 4,9 Hz, 2H), 4,63 - 4,54 (m, 1H), 4,45 (dd, J = 10,4, 5,1 Hz, 1H), 3,89 - 3,86 (m, 3H), 3,38 (s, 3H), 3,28 (s, 3H), 1,91 - 1,81 (m, 2H), 1,80 - 1,69 (m, 1H), 1,11 - 1,08 (m, 3H), 1,07 (s a, 3H).

**Ejemplo 80**

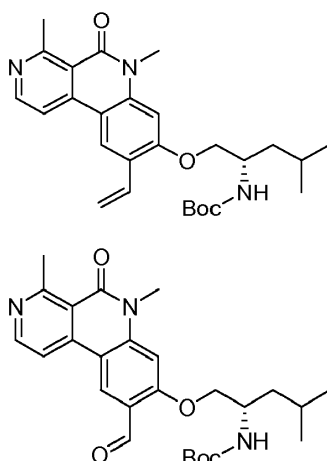
**(S)-8-((2-amino-4-metilpentil)oxi)-6-(2-metoxietil)-4-metilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona**



La desprotección Boc de (1-((6-(2-metoxietil)-4-metil-5-oxo-5,6-dihidrobenczo[c][2,7]naftiridin-8-il)oxi)-4-metilpentan-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo, (preparado como se describe en el Ejemplo 79, Parte C) se realizó como se describe en el Ejemplo 2, Parte E para proporcionar (S)-8-((2-amino-4-metilpentil)oxi)-6-(2-metoxietil)-4-metilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona (31,3 mg, 0,081 mmol, rendimiento del 77 %) en forma de un sólido de color blanco. LC/MS (ESI) m/e 384,2 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>22</sub>H<sub>30</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> 384,2]; Tiempo de retención de LC/MS (método B): t<sub>R</sub> = 1,06 min; tiempo de retención de HPLC (método A): t<sub>R</sub> = 8,11 min; tiempo de retención de HPLC (método B): t<sub>R</sub> = 9,29 min; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, METANOL-d<sub>4</sub>) δ ppm 8,55 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 8,36 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 8,12 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 7,22 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,04 (dd, J = 9,0, 2,5 Hz, 1H), 4,58 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 4,18 (dd, J = 9,4, 3,9 Hz, 1H), 4,00 (dd, J = 9,3, 7,0 Hz, 1H), 3,81 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 3,39 (s, 3H), 3,38 - 3,36 (m, 1H), 3,08 (s, 3H), 1,91 - 1,79 (m, 1H), 1,57 - 1,40 (m, 2H), 1,04 (d, J = 6,5 Hz, 3H), 1,01 (d, J = 6,8 Hz, 3H).

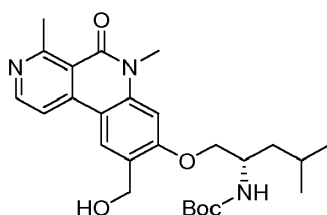
**Ejemplo 81**

**(S)-8-(2-amino-4-metilpentiloxi)-7-fluoro-4,6-dimetilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona**



**5 Parte A: 1-(7-fluoro-4,6-dimetil-5-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][2,7]naftiridin-8-iloxi)-4-metilpentan-2-ilcarbamato de (S)-terc-butilo**

Se preparó como se describe en el Ejemplo 16, Parte H a partir de 8-bromo-7-fluoro-4,6-dimetilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona, (preparada como se describe en el Ejemplo 29, Parte F) para proporcionar  
 10 1-(7-fluoro-4,6-dimetil-5-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][2,7]naftiridin-8-iloxi)-4-metilpentan-2-ilcarbamato de (S)-terc-butilo (0,013 g, 0,028 mmol, rendimiento del 37 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 8,64 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 8,36 (m, 1H), 8,21 (m, 1H), 7,23 (m, 1H), 6,84 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 6,28 (s, 1H), 4,06 (m, 2 H), 3,92 (m, 1 H), 3,78 (m, 3 H), 2,99 (s, 1 H), 1,65 (m, 1H), 1,38 (m, 11H), 0,89 (m, 6 H).

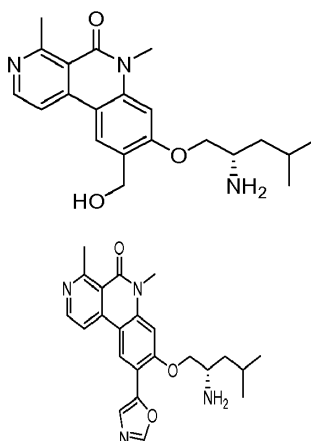


**15 Parte B: (S)-8-(2-amino-4-metilpentiloxi)-7-fluoro-4,6-dimetilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona**

Se preparó como se describe en el Ejemplo 2, Parte E para proporcionar el producto del título (8,5 mg, 0,024 mmol, rendimiento del 98 % en forma de un sólido de color pardo. LC/MS (ESI) m/e 358,2 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>20</sub>H<sub>25</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>2</sub> 358,2] Tiempo de retención de LC/MS (método B):  $t_R$  = 3,58 min. Tiempo de retención de HPLC (método A):  $t_R$  = 7,68 min y tiempo de retención de HPLC (método B):  $t_R$  = 8,02 min. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 8,69 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 8,36 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 8,27 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 8,07 (s a, 2H), 7,35 - 7,24 (m, 1H), 4,38 (dd, J = 10,7, 3,4 Hz, 1H), 4,26 (dd, J = 10,8, 6,0 Hz, 1H), 3,81 (d, J = 9,3 Hz, 3H), 3,67 - 3,60 (m, 1H), 3,02 (s, 3H), 1,87 - 1,72 (m, 1H), 1,59 (td, J = 7,1, 3,9 Hz, 2H), 0,96 (d, J = 2,8 Hz, 3H), 0,94 (d, J = 2,8 Hz, 3H).

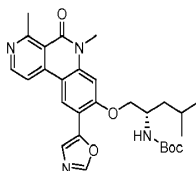
**Ejemplo 82**

**30 (S)-8-(2-amino-4-metilpentiloxi)-7-fluoro-4-metilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona**

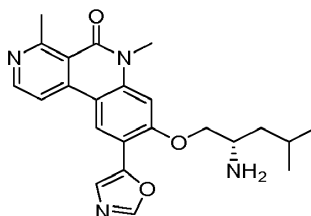


**Parte A. 4-(4-bromo-2,3-difluorofenil)-N-(4-metoxibencil)-2-metilnicotinamida**

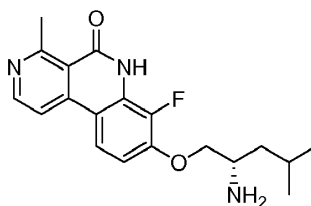
Se preparó como se describe en el Ejemplo 29, Parte E por reacción de ácido biarilo (descrito en el Ejemplo 29, Parte D) con PMB-amina para proporcionar 4-(4-bromo-2,3-difluorofenil)-N-(4-metoxibencil)-2-metilnicotinamida (0,16 g, 0,314 mmol, 92 %) en forma de un sólido de color blanquecino. LC/MS (ESI) m/e 447,0 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>21</sub>H<sub>18</sub>BrF<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 447,1]; Tiempo de retención de LC/MS (método E): t<sub>R</sub> = 0,94 min.

**10 Parte B: 8-bromo-7-fluoro-6-(4-metoxibencil)-4-metilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona**

Se preparó como se describe en el Ejemplo 29, Parte F para proporcionar 8-bromo-7-fluoro-6-(4-metoxibencil)-4-metilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona (0,12 g, 0,269 mmol, 90 %) en forma de un sólido de color blanquecino. LC/MS (ESI) m/e 429,1 [(M+2H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>21</sub>H<sub>18</sub>BrFN<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 429,0]; Tiempo de retención de LC/MS (método E): t<sub>R</sub> = 1,15 min.

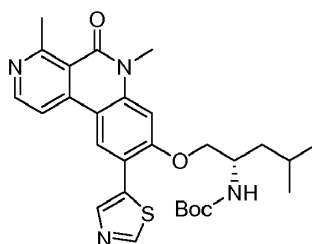
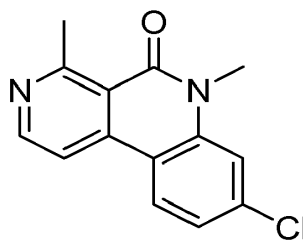
**20 Parte C. 1-(7-fluoro-6-(4-metoxibencil)-4-metil-5-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][2,7]naftiridin-8-iloxi)-2,4-dimetilpentan-2-ilcarbamato de terc-butilo**

Se preparó como se describe en el Ejemplo 16, Parte H para proporcionar 1-(7-fluoro-6-(4-metoxibencil)-4-metil-5-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][2,7]naftiridin-8-iloxi)-2,4-dimetilpentan-2-ilcarbamato de *terc*-butilo (46 mg, 0,081 mmol, rendimiento del 13 %) en forma de un sólido de color blanquecino. LC/MS (ESI) m/e 564,3 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>32</sub>H<sub>39</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>5</sub> 564,3]; Tiempo de retención de LC/MS (Método H): t<sub>R</sub> = 2,35 min.

**30 Parte D. (S)-8-(2-amino-4-metilpentiloxi)-7-fluoro-4-metilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona**

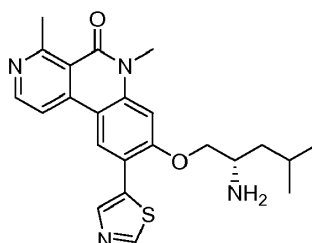
Se preparó como se describe en el Ejemplo 17, Parte I para proporcionar (S)-8-(2-amino-4-metilpentiloxi)-7-fluoro-4-metilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona (8 mg, 0,023 mmol, rendimiento del 72 %) en forma de un sólido de color blanquecino. LC/MS (ESI) m/e 342,2 [(M)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>19</sub>H<sub>21</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>2</sub> 342,2]; Tiempo de retención de LC/MS (método C): t<sub>R</sub> = 1,99 min; tiempo de retención de HPLC (método B): t<sub>R</sub> = 6,91 min; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, METANOL-*d*<sub>4</sub>) δ ppm 8,69 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 8,44 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 8,28 (dd, J = 9,3, 2,0 Hz, 1H), 7,26 (dd, J = 9,0, 7,8 Hz, 1H), 4,51 (dd, J = 10,7, 3,1 Hz, 1H), 4,36 (dd, J = 10,7, 6,1 Hz, 1H), 3,85 - 3,72 (m, 1H), 3,19 (s, 3H), 1,92 - 1,63 (m, 3H), 1,07 (d, J = 3,8 Hz, 3H), 1,06 (d, J = 3,8 Hz, 3H).

**Ejemplo 83****40 (S)-8-(2-amino-4-metilpentiloxi)-4,6-dimetil-9-(tiazol-5-il)benzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona**



5 **Parte A. 1-(4,6-dimetil-5-oxo-9-(tiazol-5-il)-5,6-dihidrobenzo[c][2,7]naftiridin-8-iloxi)-4-metilpentan-2-ilcarbamato de (S)-terc-butilo**

Se recogieron 5-bromotiazol (0,050 g, 0,305 mmol) y hexametilestaño (0,158 ml, 0,762 mmol) en 1,4-dioxano (1 ml) y se purgaron con nitrógeno durante 10 min. Se añadió tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0,035 g, 0,030 mmol) y la  
 10 mezcla de reacción se agitó durante 2 h a ta. Se añadieron 1-((9-bromo-4,6-dimetil-5-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][2,7]naftiridin-8-il)oxi)-4-metilpentan-2-ilcarbamato de (S)-terc-butilo (0,158 g, 0,305 mmol) y cloruro de litio (0,013 g, 0,305 mmol) y la mezcla se purgó con N<sub>2</sub> durante 10 min. Después, la mezcla de reacción se calentó durante 16 h a 90 °C. Después de un periodo de refrigeración, la mezcla de reacción se filtró a través de  
 15 tierra de diatomeas (Celite®) y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC preparativa para proporcionar 1-(4,6-dimetil-5-oxo-9-(tiazol-5-il)-5,6-dihidrobenzo[c][2,7]naftiridin-8-iloxi)-4-metilpentan-2-ilcarbamato de (S)-terc-butilo (40 mg, 0,053 mmol, rendimiento del 18 %) en forma de un sólido de color amarillo. LC/MS (ESI) m/e 23,6 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>28</sub>H<sub>15</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>S 523,2]; Tiempo de retención de LC/MS (método E): t<sub>R</sub> = 1,09 min.

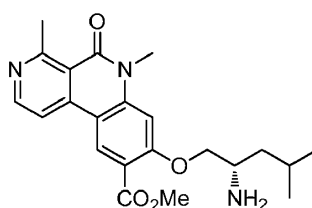


20 **Parte B. (S)-8-(2-amino-4-metilpentiloxi)-4,6-dimetil-9-(tiazol-5-il)benzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona**

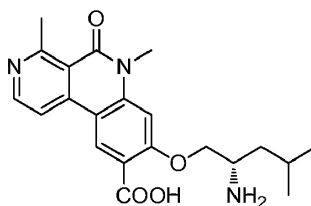
Se preparó como se describe en el Ejemplo 2, Parte E para proporcionar (S)-8-(2-amino-4-metilpentiloxi)-4,6-dimetil-9-(tiazol-5-il)benzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona (16 mg, 0,037 mmol, rendimiento del 80 %) en forma de un sólido de  
 25 color blanquecino. LC/MS (ESI) m/e 423,2 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>23</sub>H<sub>27</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S 423,2]; Tiempo de retención de LC/MS (método C): t<sub>R</sub> = 2,04 min; tiempo de retención de HPLC (método A): t<sub>R</sub> = 9,1 min; tiempo de retención (método B): t<sub>R</sub> = 9,72 min; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, METANOL-*d*<sub>4</sub>) δ ppm 9,10 (s, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,61 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,30 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 7,16 (s, 1H), 4,38 (dd, J = 9,5, 4,0 Hz, 1H), 4,25 (dd, J = 9,5, 6,5 Hz, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,59 - 3,51 (m, 1H), 3,10 (s, 3H), 1,91 - 1,82 (m, 1H), 1,69 - 1,46 (m, 2H), 1,04 (d, J = 5,5 Hz, 3H), 1,03 (d, J = 5,8 Hz, 3H).

30 **Ejemplo 84**

**8-((2-amino-4-metilpentil)oxi)-4,6-dimetil-5-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][2,7]naftiridin-9-carboxilato de (S)-metilo**

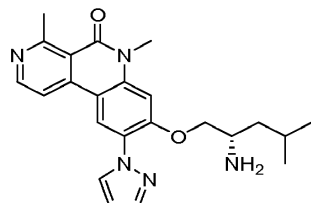


35



**Parte A: ácido (S)-8-((2-amino-4-metilpentil)oxi)-4,6-dimetil-5-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][2,7]naftiridin-9-carboxílico**

En un matraz que contenía (S)-8-((2-amino-4-metilpentil)oxi)-4,6-dimetil-5-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][2,7]naftiridin-9-carbonitrilo (60 mg, 0,165 mmol), (preparado como se describe en el Ejemplo 64) se añadió HCl concentrado (5 ml). La mezcla resultante se calentó a 80 °C durante 12 h. Después de un periodo de refrigeración, los volátiles se retiraron a presión reducida para proporcionar ácido (S)-8-((2-amino-4-metilpentil)oxi)-4,6-dimetil-5-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][2,7]naftiridin-9-carboxílico (40 mg, 0,104 mmol, rendimiento del 63 % en bruto) en forma de un sólido de color amarillo. El material se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. LC/MS (ESI) *m/e* 384,1 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>21</sub>H<sub>26</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub> 384,2]; Tiempo de retención de LC/MS (método D): *t<sub>R</sub>* = 0,71 min.

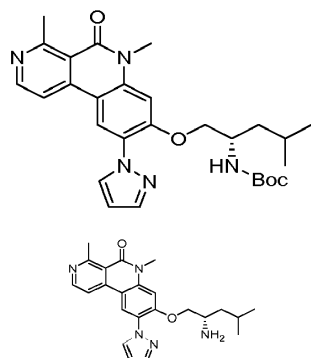


**Parte B: 8-((2-amino-4-metilpentil)oxi)-4,6-dimetil-5-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][2,7]naftiridin-9-carboxilato de (S)-metilo**

En un matraz que contenía ácido (S)-8-((2-amino-4-metilpentil)oxi)-4,6-dimetil-5-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][2,7]naftiridin-9-carboxílico (40 mg, 0,104 mmol) en MeOH (3 ml) a 0 °C se le añadió gota a gota SOCl<sub>2</sub> (0,076 ml, 1,043 mmol). La solución resultante se calentó a 70 °C durante 12 h. Después de un periodo de refrigeración, los volátiles se retiraron a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC prep. (usando TFA al 0,1 % ACN:agua) para proporcionar 8-((2-amino-4-metilpentil)oxi)-4,6-dimetil-5-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][2,7]naftiridin-9-carboxilato de (S)-metilo, 2 TFA (1,65 mg, 2,427 μmol, rendimiento del 2 %) en forma de un sólido de color pardo pálido. LC/MS (ESI) *m/e* 398,2 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>22</sub>H<sub>28</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub> 398,2]; Tiempo de retención de LC/MS (método C): *t<sub>R</sub>* = 1,58 min; tiempo de retención de HPLC (método A): *t<sub>R</sub>* = 9,14 min; tiempo de retención de HPLC (método B): *t<sub>R</sub>* = 9,58 min; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, METANOL-d<sub>4</sub>) δ ppm 9,01 (s, 1H), 8,68 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 8,40 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,23 (s, 1H), 4,69 (dd, J = 10,0, 3,0 Hz, 1H), 4,36 (dd, J = 10,5, 7,0 Hz, 1H), 4,02 (s, 3H), 3,88 -3,81 (m, 4H), 3,16 (s, 3H), 1,93 - 1,65 (m, 3H), 1,09 (d, J = 4,0 Hz, 3H), 1,07 (d, J = 4,0 Hz, 3H).

**Ejemplo 85**

**(S)-8-((2-amino-4-metilpentil)oxi)-1-fluoro-6-metilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona**

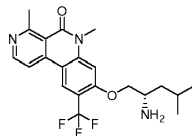


**Parte A: 4-cloro-5-fluoronicotinato de metilo**

A una solución de ácido 4-cloro-5-fluoronicotínico (1,7 g, 9,68 mmol) en acetonitrilo (18 ml) enfriada a 0 °C se le añadió gota a gota DBU (3,65 ml, 24,21 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 30 min. A esta mezcla yodometano (3,03 ml, 48,4 mmol) se le añadió gota a gota y se agitó a ta durante 12 h. Los volátiles se retiraron a

presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano y acetato de etilo) para proporcionar 4-cloro-5-fluoronicotinato de metilo (1,2 g, 6,33 mmol, rendimiento del 65 %) en forma de un sólido de color amarillo. LC/MS (ESI) m/e 190,0 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>7</sub>H<sub>6</sub>ClFNO<sub>2</sub> 189,9]; Tiempo de retención de LC/MS (método D): t<sub>R</sub> = 0,77 min.

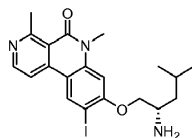
5



#### Parte B: 4-(4-cloro-2-fluorofenil)-5-fluoronicotinato de metilo

- 10 A una solución de 4-cloro-5-fluoronicotinato de metilo (1,2 g, 6,33 mmol) en 1,4-dioxano (12 ml) y agua (0,5 ml) se le añadió ácido (4-cloro-2-fluorofenil)borónico (1,214 g, 6,96 mmol). Después, la mezcla se purgó con gas nitrógeno durante 5 min. Se añadieron fosfato potásico, dibásico (2,205 g, 12,66 mmol) y PdCl<sub>2</sub>(dppf) (0,371 g, 0,506 mmol) y de nuevo la mezcla se purgó con N<sub>2</sub> durante 5 min. La mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 12 h. Después de un periodo de refrigeración, se le añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 25 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando hexano y acetato de etilo para proporcionar 4-(4-cloro-2-fluorofenil)-5-fluoronicotinato de metilo (900 mg, 3,17 mmol, rendimiento del 50 %) en forma de un sólido de color amarillo. LC/MS (ESI) m/e 284,0 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>13</sub>H<sub>9</sub>ClF<sub>2</sub>NO<sub>2</sub> 284,02]; Tiempo de retención de LC/MS (método D): t<sub>R</sub> = 1,01 min.

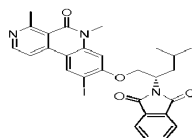
20



#### Parte C: ácido 4-(4-cloro-2-fluorofenil)-5-fluoronicotínico

- 25 A la solución de 4-(4-cloro-2-fluorofenil)-5-fluoronicotinato de metilo (600 mg, 2,115 mmol) en tetrahidrofurano (2,5 ml), MeOH (2,5 ml) y agua (2,5 ml) se le añadió LiOH (50,7 mg, 2,115 mmol) y la mezcla se agitó a ta durante 12 h. Los volátiles se retiraron y el residuo se diluyó con agua. El pH se ajustó a 4 con HCl 1,5 N. El producto se extrajo con acetato de etilo (2 x 5 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron a presión reducida para proporcionar ácido 4-(4-cloro-2-fluorofenil)-5-fluoronicotínico (530 mg, 1,966 mmol, rendimiento del 93 % en bruto) en forma de un sólido de color pardo pálido. El material se uso en la siguiente etapa sin purificación adicional. LC/MS (ESI) m/e 269,9 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>12</sub>H<sub>7</sub>ClF<sub>2</sub>NO<sub>2</sub> 270,0]; Tiempo de retención de LC/MS (método D): t<sub>R</sub> = 0,88 min.

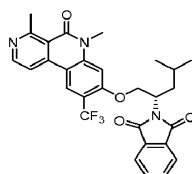
35



#### Parte D: 4-(4-cloro-2-fluorofenil)-5-fluoro-N-metilnicotinamida

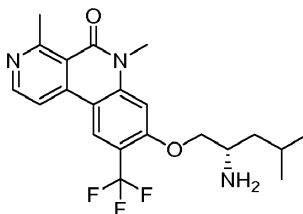
- A la solución de ácido 4-(4-cloro-2-fluorofenil)-5-fluoronicotínico (530 mg, 1,966 mmol) en DMF (5 ml) enfriada a 0 °C, se le añadieron HOBt (602 mg, 3,93 mmol) y EDC (565 mg, 2,95 mmol) y después la mezcla se agitó durante 5 min. Se añadieron clorhidrato de metilamina (531 mg, 7,86 mmol) y DIEA (1,030 ml, 5,90 mmol) y la mezcla resultante se agitó a TA durante 12 h. A la reacción se le añadió agua enfriada con hielo y el sólido obtenido se recogió por filtración al vacío. El sólido obtenido de esta manera se lavó con agua (50 ml) y se secó al aire para proporcionar 4-(4-cloro-2-fluorofenil)-5-fluoro-N-metilnicotinamida (350 mg, 1,238 mmol, rendimiento del 63 %) en forma de un aceite de color naranja. LC/MS (ESI) m/e 282,9 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>13</sub>H<sub>10</sub>ClF<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O 283,0]; Tiempo de retención de LC/MS (método D): t<sub>R</sub> = 0,83 min.

45

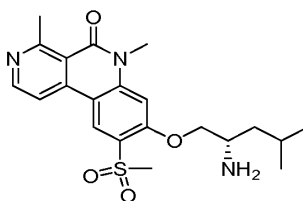


**Parte E: 8-cloro-1-fluoro-6-metilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona**

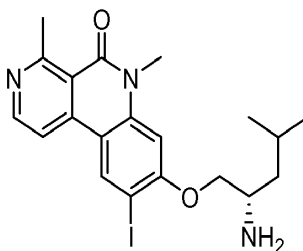
Se sometió 4-(4-cloro-2-fluorofenil)-5-fluoro-*N*-metilnicotinamida a ciclación como se describe en el Ejemplo 2 y la Parte C para proporcionar 8-cloro-1-fluoro-6-metilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona (85 mg, 0,320 mmol, rendimiento del 60 %) en forma de un sólido de color blanco. LC/MS (ESI) *m/e* 263,0 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>13</sub>H<sub>9</sub>ClFN<sub>2</sub>O 263,0]; Tiempo de retención de LC/MS (método C): *t<sub>R</sub>* = 1,77 min.

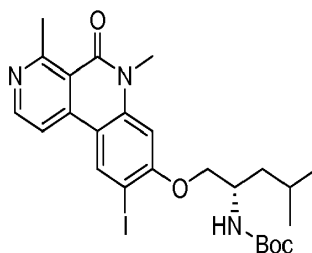
**Parte F: (1-((1-fluoro-6-metil-5-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][2,7]naftiridin-8-il)oxi)-4-metilpentan-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo**

Se sometió 8-cloro-1-fluoro-6-metilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona a síntesis de éter como se describe en el Ejemplo 16, Parte H para proporcionar (1-((1-fluoro-6-metil-5-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][2,7]naftiridin-8-il)oxi)-4-metilpentan-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo (60 mg, 0,135 mmol, rendimiento del 71 %) en forma de un sólido de color blanquecino. LC/MS (ESI) *m/e* 444,2 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>24</sub>H<sub>31</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>4</sub> 445,2]; Tiempo de retención de LC/MS (método D): *t<sub>R</sub>* = 1,11 min.

**Parte G: (S)-8-((2-amino-4-metilpentil)oxi)-1-fluoro-6-metilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona**

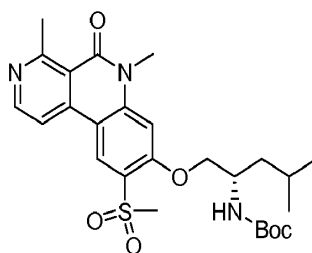
Se sometió (1-((1-fluoro-6-metil-5-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][2,7]naftiridin-8-il)oxi)-4-metilpentan-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo a desprotección Boc como se describe en el Ejemplo 2, Parte E. El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa usando TFA al 0,1 % ACN:agua para proporcionar (S)-8-((2-amino-4-metilpentil)oxi)-1-fluoro-6-metilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona, TFA (42,68 mg, 0,091 mmol, rendimiento del 95 %) en forma de un sólido de color amarillo. LC/MS (ESI) *m/e* 344,2 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>19</sub>H<sub>23</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>2</sub> 344,2]; Tiempo de retención de LC/MS (método C): *t<sub>R</sub>* = 2,07 min; tiempo de retención de HPLC (método A): *t<sub>R</sub>* = 5,52 min; tiempo de retención de HPLC (método B): *t<sub>R</sub>* = 6,63 min; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, METANOL-*d*<sub>4</sub>) δ ppm 9,38 (s, 1H), 8,77 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,67 (dd, J = 9,0, 3,0 Hz, 1H), 7,21 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,16 (dc, J = 9,1, 1,3 Hz, 1H), 4,48 (dd, J = 10,5, 3,0 Hz, 1H), 4,29 (dd, J = 10,5, 6,0 Hz, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,80 - 3,73 (m, 1H), 1,94 - 1,82 (m, 1H), 1,82 - 1,63 (m, 2H), 1,08 (d, J = 4,0 Hz, 3H), 1,07 (d, J = 4,0 Hz, 3H).

**Ejemplo 86****(S)-8-((2-amino-4-metilpentil)oxi)-4,6-dimetil-9-(piridin-2-il)benzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona**



**Parte A. (1-((4,6-dimetil-5-oxo-9-(piridin-2-il)-5,6-dihidrobenzo[c][2,7]naftiridin-8-il)oxi)-4-metilpentan-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo**

A una solución de (1-((9-bromo-4,6-dimetil-5-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][2,7]naftiridin-8-il)oxi)-4-metilpentan-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo (100 mg, 0,193 mmol) en 1,4-dioxano (2 ml) se le añadieron 2-(tributylestannil)piridina (85 mg, 0,231 mmol) y  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (11,14 mg, 9,64  $\mu\text{mol}$ ). La mezcla de reacción se desgasificó durante 30 min y se calentó a 120 °C durante 1 h en un microondas. La mezcla de reacción se enfrió y se diluyó con agua (10 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (3 % metanol en cloroformo) para proporcionar (1-((4,6-dimetil-5-oxo-9-(piridin-2-il)-5,6-dihidrobenzo[c][2,7]naftiridin-8-il)oxi)-4-metilpentan-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo (50 mg, 0,120 mmol, rendimiento del 62 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido que se uso en la siguiente etapa sin purificación adicional LC/MS (ESI) m/e 517,7 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para  $\text{C}_{30}\text{H}_{37}\text{N}_4\text{O}_4$  517,3]; Tiempo de retención de LC/MS (método E):  $t_R$  = 1,19 min.

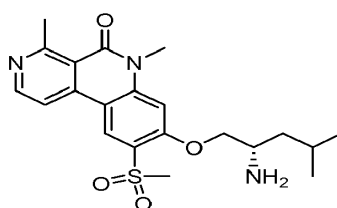


**Parte B. (S)-8-((2-amino-4-metilpentil)oxi)-4,6-dimetil-9-(piridin-2-il)benzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona**

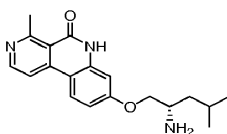
A una solución de (1-((4,6-dimetil-5-oxo-9-(piridin-2-il)-5,6-dihidrobenzo[c][2,7]naftiridin-8-il)oxi)-4-metilpentan-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo (35 mg, 0,068 mmol) en Metanol (4 ml) se le añadió HCl en 1,4-dioxano (0,169 ml, 0,677 mmol) a 0 °C. Después, la mezcla de reacción se agitó a TA durante 2 h. Los volátiles se concentraron a presión reducida. El residuo obtenido de este modo se basificó con  $\text{NaHCO}_3$  acuoso saturado, se diluyó con agua y se extrajo con DCM (3 x 5 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se concentraron al vacío. El producto en bruto se purificó por HPLC prep. de fase inversa (columna Sunfire C18 (19,0 x 150 mm) 10,0 micrómetros; fase móvil A: acetato amónico 10 mM en agua; fase móvil B: acetonitrilo; caudal: 16,0 ml) para proporcionar (S)-8-((2-amino-4-metilpentil)oxi)-4,6-dimetil-9-(piridin-2-il)benzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona (10 mg, 0,024 mmol, rendimiento del 35 %) en forma de un sólido de color blanquecino. LC/MS (ESI) m/e 417,6 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para  $\text{C}_{25}\text{H}_{29}\text{N}_4\text{O}_2$  417,2]; Tiempo de retención de LC/MS (método E):  $t_R$  = 0,84 min; tiempo de retención de HPLC (método A):  $t_R$  = 7,61 min; tiempo de retención de HPLC (método B):  $t_R$  = 8,29 min;  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, METANOL- $d_4$ ).  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, METANOL- $d_4$ )  $\delta$  ppm 8,70 (d, J = 4,3 Hz, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,58 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 8,21 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 8,04 - 7,94 (m, 1H), 7,93 - 7,86 (m, 1H), 7,46 (ddd, J = 7,3, 5,0, 1,3 Hz, 1H), 7,18 (s, 1H), 4,32 (dd, J = 9,5, 4,3 Hz, 1H), 4,13 (dd, J = 9,4, 6,7 Hz, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,36 - 3,34 (m, 1H), 3,11 (s, 3H), 1,86 - 1,70 (m, 1H), 1,53 - 1,32 (m, 2H), 0,97 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 0,93 (d, J = 6,5 Hz, 3H).

**Ejemplo 87 y Ejemplo 88**

**(S)-8-((2-amino-5,5,5-trifluoro-4-metilpentil)oxi)-4,6-dimetilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona; diastereómeros 1 y 2**

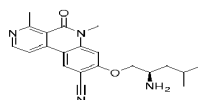






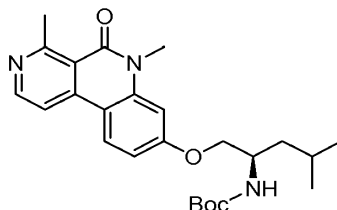
#### Parte A. clorhidrato de 2-amino-5,5,5-trifluoro-4-metilpentanoato de etilo

- 5 A ácido 2-amino-5,5,5-trifluoro-4-metilpentanoico (50 mg, 0,270 mmol) en un matraz se le añadió ácido clorhídrico 2 N en etanol (1350  $\mu$ l, 5,40 mmol). La solución se calentó a reflujo a 80 °C durante 5 h. Después de un periodo de refrigeración, el etanol se retiró a presión reducida. El residuo se trituró con éter dietílico (2 x). El sólido obtenido de esta manera (60 mg, 0,240 mmol) se recogió en diclorometano (5 ml). A esta suspensión enfriada a 0 °C se le añadieron trietilamina (0,167 ml, 1,202 mmol) y carbonato de di-*tert*-butilo (0,054 ml, 0,312 mmol). La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 12 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (10 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron a presión reducida para proporcionar 2-((*tert*-butoxicarbonyl)amino)-5,5,5-trifluoro-4-metilpentanoato de etilo (55 mg, 0,176 mmol, rendimiento del 73 % en bruto) en forma de un sólido de color blanco. El material se uso en la siguiente etapa sin purificación adicional. GC/MS (ESI) m/e 212 [(M)<sup>-</sup>, calc. para C<sub>8</sub>H<sub>13</sub>F<sub>3</sub>NO<sub>2</sub> 212] GC/MS (Método: Agilent GCMS Módulo-7890 (GC) 5975C(MSD) HP-5MS, 30 m x 0,25 mm DI x 0,25 u de espesor de película, 0,9 ml/min de flujo constante de helio), tiempo de retención  $t_R$  = 6,38 min.



#### 20 Parte B. (5,5,5-trifluoro-1-hidroxi-4-metilpentan-2-il)carbamato de *tert*-butilo

- A la solución de 2-((*tert*-butoxicarbonyl)amino)-5,5,5-trifluoro-4-metilpentanoato de etilo (500 mg, 1,596 mmol) en etanol (2 ml) a 0 °C se le añadió NaBH<sub>4</sub> (604 mg, 15,96 mmol). La mezcla de reacción se dejó en agitación a TA durante 16 h. La mezcla de reacción se inactivó con amoníaco acuoso. La solución se filtró a través de un embudo de vidrio y el filtrado resultante se concentró para proporcionar el (5,5,5-trifluoro-1-hidroxi-4-metilpentan-2-il)carbamato de *tert*-butilo (400 mg, 1,475 mmol, rendimiento del 92 % en bruto) en forma de un material semisólido gomoso incoloro. El material se uso en la siguiente etapa sin purificación adicional. LC/MS (ESI) m/e 172,1 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>6</sub>H<sub>13</sub>F<sub>3</sub>NO 172,1] Tiempo de retención de LC/MS (Método A):  $t_R$  = 2,1 min.



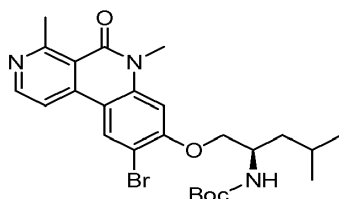
#### 30 Parte C: (1-((4,6-dimetil-5-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][2,7]naftiridin-8-il)oxi)-5,5,5-trifluoro-4-metilpentan-2-il)carbamato de *tert*-butilo

- 35 Se sometió 8-cloro-4,6-dimetilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6*H*)-ona y (5,5,5-trifluoro-1-hidroxi-4-metilpentan-2-il)carbamato de *tert*-butilo a síntesis de éter como se describe en el Ejemplo 16, Parte H. El compuesto se purificó por HPLC de fase inversa (columna Sunfire C18 (250 x 30 mm, 10  $\mu$ m); fase móvil A: acetato amónico 10 mM en agua; fase móvil B: acetonitrilo; caudal: 25 ml) para proporcionar el producto en forma de un sólido de color blanquecino. La mezcla diastereomérica obtenida de esta manera se sometió a separación diastereomérica por HPLC prep. quiral de fase normal con columna: IC (250 x 30 mm, 5  $\mu$ m); fase móvil A: DEA al 0,2 %:hexano; fase móvil B: Etanol; caudal: 16 ml/min) para proporcionar (1-((4,6-dimetil-5-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][2,7]naftiridin-8-il)oxi)-5,5,5-trifluoro-4-metilpentan-2-il)carbamato de *tert*-butilo en forma de dos mezclas diastereoméricas (1 y 2). La estereoquímica absoluta de los diastereómeros no se determinó.

- 45 **Mezcla diastereomérica 1:** (30 mg, 0,061 mmol, rendimiento del 10 %) en forma de un sólido de color blanquecino. LC/MS de Mezcla diastereomérica (ESI) m/e 494,3 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>25</sub>H<sub>31</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub> 494,2]; Tiempo de retención de LC/MS (Método C)  $t_R$  = 2,17 min.

- Mezcla diastereomérica 2:** (80 mg, 0,162 mmol, rendimiento del 26 %) en forma de un sólido de color blanquecino. LC/MS de Mezcla diastereomérica (ESI) m/e 494,2 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>25</sub>H<sub>31</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub> 494,2]; Tiempo de retención de LC/MS (Método C)  $t_R$  = 2,16 min.

50

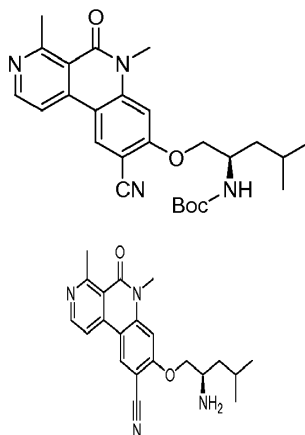


**Parte D: 8-((2-amino-5,5,5-trifluoro-4-metilpentil)oxi)-4,6-dimetilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona: (Diastereómero 2)**

La mezcla diastereomérica 1 (30 mg, 0,061 mmol) se sometió a desprotección Boc como se describe en el Ejemplo 2, Parte E para proporcionar 8-((2-amino-5,5,5-trifluoro-4-metilpentil)oxi)-4,6-dimetilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona (72,3 mg, 0,172 mmol, rendimiento del 99 %) en forma de un sólido de color blanquecino. LC/MS (ESI) m/e 394,6 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>20</sub>H<sub>23</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> 394,2]; tiempo de retención de HPLC (método A): t<sub>R</sub> = 8,62 min; tiempo de retención de HPLC (método B): t<sub>R</sub> = 8,77 min; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 8,62 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 8,44 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,19 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 7,08 - 6,92 (m, 2H), 4,11 - 3,90 (m, 2H), 3,67 (s, 3H), 3,01 (s, 3H), 3,17 - 3,10 (m, 1H), 1,96 - 1,82 (m, 1H), 1,66 - 1,48 (m, 2H), 1,10 (d, J = 6,8 Hz, 3H). La Mezcla diastereomérica 2 Boc-protegida (80 mg, 0,162 mmol) se sometió a desprotección Boc como se describe en el Ejemplo 2, Parte E para proporcionar 8-((2-amino-5,5,5-trifluoro-4-metilpentil)oxi)-4,6-dimetilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona (10 mg, 0,025 mmol, rendimiento del 50 %) en forma de un sólido de color blanquecino. LC/MS (ESI) m/e 394,6 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>20</sub>H<sub>23</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> 394,2]; tiempo de retención de HPLC (método A): t<sub>R</sub> = 8,75 min; tiempo de retención de HPLC (método B): t<sub>R</sub> = 8,8 min; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 8,64 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 8,16 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,83 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 6,89 (dd, J = 8,8, 2,3 Hz, 1H), 6,85 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 4,05 (dd, J = 9,0, 4,0 Hz, 1H), 3,89 (dd, J = 8,8, 6,5 Hz, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,40 - 3,34 (m, 1H), 3,16 (s, 3H), 2,60 - 2,42 (m, 1H), 1,98 (dt, J = 14,3, 6,1 Hz, 1H), 1,50 - 1,40 (m, 1H), 1,23 (d, J = 7,0 Hz, 3H).

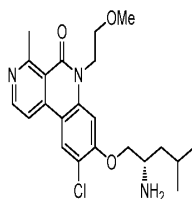
**Ejemplo 89**

**(S)-8-((2-amino-4-metilpentil)oxi)-9-metoxi-4,6-dimetilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona**



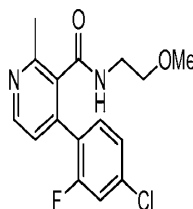
**Parte A. 8-cloro-9-yodo-4,6-dimetilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona**

A una solución agitada de 8-cloro-4,6-dimetilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona (1,0 g, 3,87 mmol) en ácido acético (25 ml) se le añadió H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (0,206 ml, 3,87 mmol) seguido de ácido peryódico (0,881 g, 3,87 mmol). Después, la mezcla se calentó a 80 °C durante 20 min. Después, se añadió I<sub>2</sub> (0,294 g, 1,160 mmol) a 80 °C y se agitó durante 120 min. Después de enfriar a temperatura ambiente, el ácido acético se retiró a presión reducida. El residuo se neutralizó con 70 ml de una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico. El sólido obtenido de esta manera se recogió por filtración al vacío y se secó al aire para proporcionar 8-cloro-9-yodo-4,6-dimetilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona (1,3 g, 3,21 mmol, rendimiento del 83 %) en forma de un sólido de color pardo. LC/MS (ESI) m/e 385,1 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>14</sub>H<sub>11</sub>ClIIN<sub>2</sub>O 384,9]; Tiempo de retención de LC/MS (método E): t<sub>R</sub> = 1,09 min; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 8,96 (s, 1 H) 8,69 (d, J = 5,58 Hz, 1 H) 8,36 (d, J = 5,52 Hz, 1 H) 7,76 (s, 1 H) 3,63 (s, 3 H) 3,00 (s, 3 H).



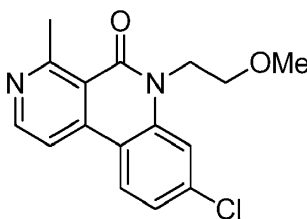
**Parte B. 8-cloro-9-hidroxi-4,6-dimetilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona**

- 5 A la solución agitada de 8-cloro-9-yodo-4,6-dimetilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona (1,0 g, 2,60 mmol) en DMSO (5 ml) y agua (5 ml) en una atmósfera inerte se le añadieron yoduro de cobre (I) (0,050 g, 0,260 mmol) seguido de 1,10-fenantrolina (0,047 g, 0,260 mmol) y KOH (2,188 g, 39,0 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 16 h y se controló por LC/MS. Tras la finalización, la mezcla de reacción se enfrió y el pH se ajustó a entre 3 a 4 con HCl 1 N. La mezcla de reacción se diluyó con 50 ml de agua y se extrajo con 80 ml de diclorometano. La
- 10 capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró a presión reducida para proporcionar 8-cloro-9-hidroxi-4,6-dimetilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona (0,6 g, 2,053 mmol, rendimiento del 79 % en bruto) en forma de un sólido de color verde. El material se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. LC/MS (ESI) m/e 273,0 [(M)<sup>-</sup>], calc. para C<sub>14</sub>H<sub>10</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 273,05; Tiempo de retención de LC/MS (método C): t<sub>R</sub> = 2,06 min.



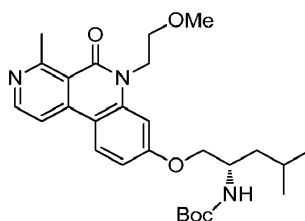
**Parte C. 8-cloro-9-metoxi-4,6-dimetilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona**

- 20 A la solución agitada de 8-cloro-9-hidroxi-4,6-dimetilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona (0,3 g, 1,092 mmol) en DMF (10 ml) enfriada a 0 °C, se le añadió NaH (0,052 g, 2,184 mmol) seguido de yoduro de metilo (0,205 ml, 3,28 mmol). La mezcla resultante se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 10 h. Después, la mezcla de reacción se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 80 ml). Las capas orgánicas combinadas se separaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentraron a presión reducida. El producto en bruto se
- 25 purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando acetato de etilo al 70 % en éter de petróleo para proporcionar 8-cloro-9-metoxi-4,6-dimetilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona (0,12 g, 0,416 mmol, rendimiento del 38 %) en forma de un semisólido. LC/MS (ESI) m/e 288,4 [(M)<sup>+</sup>], calc. para C<sub>15</sub>H<sub>13</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 288,1; Tiempo de retención de LC/MS (Método A): t<sub>R</sub> = 1,9 min.



**Parte D. (1-((9-metoxi-4,6-dimetil-5-oxo-5,6-dihidrobencoc[2,7]naftiridin-8-il)oxi)-4-metilpentan-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo**

- 35 Se sometió 8-cloro-9-metoxi-4,6-dimetilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona a síntesis de éter como se describe en el Ejemplo 16, Parte H para proporcionar (1-((9-metoxi-4,6-dimetil-5-oxo-5,6-dihidrobencoc[2,7]naftiridin-8-il)oxi)-4-metilpentan-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo (90 mg, 0,073 mmol, rendimiento del 18 %) en forma de un semisólido. LC/MS (ESI) m/e 470,3 [(M+H)<sup>+</sup>], calc. para C<sub>26</sub>H<sub>36</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub> 470,5; Tiempo de retención de LC/MS (método D) t<sub>R</sub> = 0,87 min.

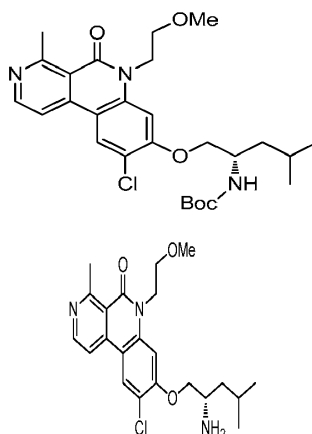


**Parte E: (S)-8-((2-amino-4-metilpentil)oxi)-9-metoxi-4,6-dimetilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona**

- 5 Se sometió (1-((9-metoxi-4,6-dimetil-5-oxo-5,6-dihidrobencoc[2,7]naftiridin-8-il)oxi)-4-metilpentan-2-il)carbamato de (S)-*tert*-butilo a desprotección Boc como se describe en el Ejemplo 2, Parte E para proporcionar (S)-8-((2-amino-4-metilpentil)oxi)-9-metoxi-4,6-dimetilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona (6 mg, 0,015 mmol, rendimiento del 8 %) en forma de un sólido de color amarillo. LC/MS (ESI) m/e 370,2[(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>21</sub>H<sub>28</sub>N<sub>3</sub>O<sub>1</sub> 370,2]; Tiempo de retención de LC/MS (método C): t<sub>R</sub> = 2,03 min. Tiempo de retención de HPLC (método A): t<sub>R</sub> = 7,31 min y tiempo de retención de HPLC (método B): t<sub>R</sub> = 8,32 min; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, METANOL-*d*<sub>4</sub>) δ ppm 8,63 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 8,50 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,22 (s, 1H), 4,49 (dd, J = 10,7, 3,1 Hz, 1H), 4,35 (dd, J = 10,9, 6,4 Hz, 1H), 4,09 (s, 3H), 3,83 (s, 3H), 3,81 - 3,75 (m, 1H), 3,19 (s, 3H), 1,92 - 1,74 (m, 2H), 1,73 - 1,61 (m, 1H), 1,07 (d, J = 4,0 Hz, 3H), 1,06 (d, J = 4,0 Hz, 3H).

**Ejemplo 90**

**(S)-8-((2-amino-4-metilpentil)oxi)-9-(difluorometoxi)-4,6-dimetilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona**

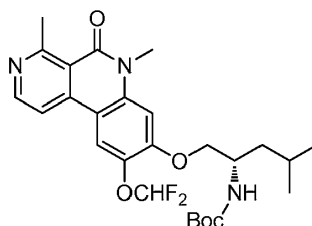


20

**Parte A: 8-cloro-9-(difluorometoxi)-4,6-dimetilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona**

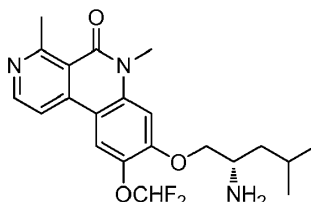
- 25 A la solución agitada de 8-cloro-9-hidroxi-4,6-dimetilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona (0,5 g, 1,456 mmol), preparada como se describe en el Ejemplo 89, Parte B en acetonitrilo (5 ml) se le añadió K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,604 g, 4,37 mmol) seguido de 2-cloro-2,2-difluoroacetato sódico (0,444 g, 2,91 mmol). La mezcla se calentó a 80 °C durante 18 h. Después de un periodo de refrigeración, la mezcla de reacción se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 80 ml). La capa orgánica se lavó con una solución de salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar 8-cloro-9-(difluorometoxi)-4,6-dimetilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona (50 mg, 0,154 mmol, rendimiento del 11 % en bruto) en forma de un semisólido. El material se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. LC/MS (ESI) m/e 325,0 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>15</sub>H<sub>12</sub>ClF<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 325,04]; Tiempo de retención de LC/MS (método C): t<sub>R</sub> = 2,39 min.

35



**Parte B: (1-((9-(difluorometoxi)-4,6-dimetil-5-oxo-5,6-dihidrobencoc[2,7]naftiridin-8-il)oxi)-4-metilpentan-2-il)carbamato de (S)-*tert*-butilo**

Se sometió 8-cloro-9-(difluorometoxi)-4,6-dimetilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona a síntesis de éter como se describe en el Ejemplo 16, Parte H para proporcionar (1-((9-(difluorometoxi)-4,6-dimetil-5-oxo-5,6-dihidrobenczo[c][2,7]naftiridin-8-il)oxi)-4-metilpentan-2-il)carbamato de (S)-*tert*-butilo (0,2 g, 0,033 mmol, rendimiento del 27 %) en forma de un aceite incoloro. LC/MS (ESI) m/e 506,3 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>26</sub>H<sub>34</sub>F<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub> 506,2]; Tiempo de retención de LC/MS (método E): t<sub>R</sub> = 1,21 min.

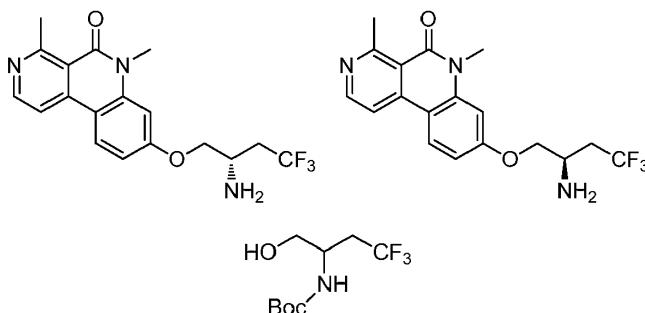


#### Parte C: (S)-8-((2-amino-4-metilpentil)oxi)-9-(difluorometoxi)-4,6-dimetilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona

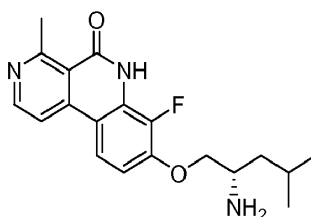
Se sometió (1-((9-(difluorometoxi)-4,6-dimetil-5-oxo-5,6-dihidrobenczo[c][2,7]naftiridin-8-il)oxi)-4-metilpentan-2-il)carbamato de (S)-*tert*-butilo a desprotección Boc como se describe en el Ejemplo 2, Parte E para proporcionar (S)-8-((2-amino-4-metilpentil)oxi)-9-(difluorometoxi)-4,6-dimetilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona (2 mg, 4,24 μmol, rendimiento del 13 %) en forma de una goma de color verde. LC/MS (ESI) m/e 406,2 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>21</sub>H<sub>26</sub>F<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>, 406,2]; Tiempo de retención de LC/MS (método C): t<sub>R</sub> = 1,75 min. Tiempo de retención de HPLC (método B): t<sub>R</sub> = 10,11 min; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, METANOL-*d*<sub>4</sub>) δ ppm 8,3 (s, 1 H), 8,2 (m, 1 H), 7,25 (s, 1 H), 6,9 (t, 1 H), 4,55 (m, 1 H), 4,45 (m, 1 H), 3,8 (m, 4 H), 3,05-3,2 (m, 3 H), 1,8-1,95 (m, 3 H), 1,05-1,1 (m, 6 H).

#### Ejemplo 91 y Ejemplo 92

(S)-8-(2-amino-4,4,4-trifluorobutoxi)-4,6-dimetilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona y (R)-8-(2-amino-4,4,4-trifluorobutoxi)-4,6-dimetilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona

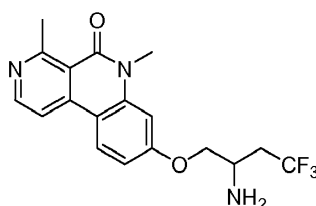


Parte A. Se preparó según la referencia bibliográfica: Ling, F. et al., *J.Org. Chem.*, 2003, 68, 7544 - 7547.



#### Parte B. (1-((4,6-dimetil-5-oxo-5,6-dihidrobenczo[c][2,7]naftiridin-8-il)oxi)-4,4,4-trifluorobutan-2-il)carbamato de *tert*-butilo

Se usaron 8-cloro-4,6-dimetilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona y (4,4,4-trifluoro-1-hidroxibutan-2-il)carbamato de *tert*-butilo para la síntesis de éter como se describe en el Ejemplo 16, Parte H para proporcionar (1-((4,6-dimetil-5-oxo-5,6-dihidrobenczo[c][2,7]naftiridin-8-il)oxi)-4,4,4-trifluorobutan-2-il)carbamato de *tert*-butilo (0,22 g, 0,473 mmol, rendimiento del 49 %) en forma de un semisólido. LC/MS (ESI) m/e 466,2 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>23</sub>H<sub>27</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub> 466,2]; Tiempo de retención de LC/MS (método D): t<sub>R</sub> = 0,82 min.



**Parte C. 8-(2-amino-4,4,4-trifluorobutoxi)-4,6-dimetilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona**

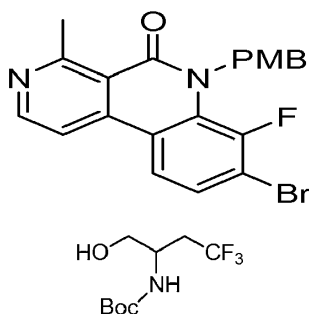
- 5 Se preparó como se describe en el Ejemplo 2, Parte E para proporcionar 8-(2-amino-4,4,4-trifluorobutoxi)-4,6-dimetilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona racémica (40 mg, 0,066 mmol, rendimiento del 26 %, 98 % de pureza) en forma de un sólido de color blanquecino. El producto racémico se resolvió por purificación SFC preparativa quiral: Condiciones: (CHIRALPAK IA (250 x 21 mm) 5 micrómetros Fase móvil: CO<sub>2</sub> al 60 %, Co-disolvente: (DEA al 0,5 % en Metanol) al 40 %, Caudal: 60 g por min, Contrapresión: 100 bar) para proporcionar dos enantiómeros. La
- 10 estereoquímica absoluta de los enantiómeros no se determinó.

**Enantiómero 1:** (7 mg, 0,014 mmol, rendimiento del 6 %, 98 % de pureza) en forma de un sólido de color blanquecino. LC/MS (ESI) m/e 366,1 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>18</sub>H<sub>19</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> 366,1]; Tiempo de retención de LC/MS (Método A): t<sub>R</sub> = 1,81 min; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, METANOL-*d*<sub>4</sub>) δ ppm 8,57 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 8,41 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 8,16 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,12 - 7,05 (m, 2H), 4,30 - 4,08 (m, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,62 - 3,58 (m, 1H), 3,10 (s, 3H), 2,74 - 2,58 (m, 1H), 2,44 (m, 1H). Tiempo de retención de HPLC quiral (método B): t<sub>R</sub> = 8,08 min; Método SFC quiral (CHIRALPAK IA (250 x 4,6 mm) 5 micrómetros Fase móvil: CO<sub>2</sub> al 65 %, Caudal: 2,6 g por min, Co-disolvente: (DEA al 0,3 % en Metanol) al 35 %, Caudal: 1,4 g por min, Contrapresión: 100 bar) t<sub>R</sub> = 3,53 min.

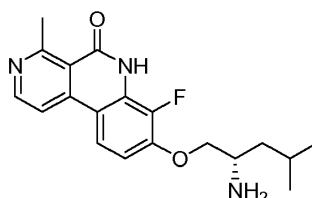
**Enantiómero 2:** (7 mg, 0,014 mmol, rendimiento del 6 %, 98 % de pureza) en forma de un sólido de color blanquecino. LC/MS (ESI) m/e 366,1 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>18</sub>H<sub>19</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> 366,1]; Tiempo de retención de LC/MS (Método A): t<sub>R</sub> = 1,81 min; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, METANOL-*d*<sub>4</sub>) δ ppm 8,57 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 8,41 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 8,16 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,12 - 7,05 (m, 2H), 4,30 - 4,08 (m, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,62 - 3,58 (m, 1H), 3,10 (s, 3H), 2,74 - 2,58 (m, 1H), 2,44 (m, 1H). Tiempo de retención de HPLC quiral (método B): t<sub>R</sub> = 7,93 min. Método SFC quiral (CHIRALPAK IA (250 x 4,6 mm) 5 micrómetros Fase móvil: CO<sub>2</sub> al 65 %, Caudal: 2,6 g por min, Co-disolvente: (DEA al 0,3 % en Metanol) al 35 %, Caudal: 1,4 g por min, Contrapresión: 100 bar) t<sub>R</sub> = 4,62 min.

**Ejemplo 93**

**8-(2-amino-4,4,4-trifluorobutoxi)-6-metilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona**

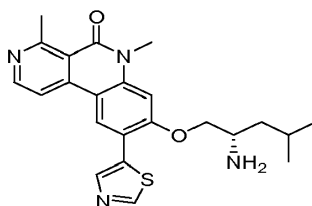


- 35 **Parte A. Se preparó según la referencia bibliográfica: Ling, F. et al., *J.Org. Chem.*, 2003, 68, 7544 - 7547.**



- 40 **Parte B. 4,4,4-trifluoro-1-(6-metil-5-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][2,7]naftiridin-8-iloxi)butan-2-ilcarbamato de terc-butilo**

- Se preparó como se describe en el Ejemplo 16, Parte H para proporcionar 4,4,4-trifluoro-1-(6-metil-5-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][2,7]naftiridin-8-iloxi)butan-2-ilcarbamato de terc-butilo (200 mg, 0,221 mmol, rendimiento del 45 %) en forma de un sólido de color blanquecino. LC/MS (ESI) m/e 452,2 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>22</sub>H<sub>25</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub> 452,2];
- 45 Tiempo de retención de LC/MS (Método C): t<sub>R</sub> = 2,01 min.

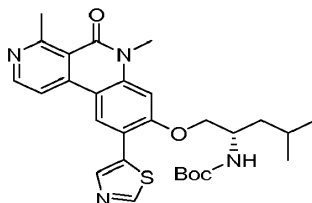


**Parte C. 8-(2-amino-4,4,4-trifluorobutoxi)-6-metilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona**

- 5 Se preparó como se describe en el Ejemplo 2, Parte E para proporcionar 8-(2-amino-4,4,4-trifluorobutoxi)-6-metilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona (35 mg, 0,098 mmol, rendimiento del 44 %) en forma de un sólido de color blanquecino. LC/MS (ESI) m/e 352,0 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>17</sub>H<sub>17</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> 352,1]; Tiempo de retención de LC/MS (Método C): t<sub>R</sub> = 1,92 min; tiempo de retención de HPLC (método A): t<sub>R</sub> = 7,07 min; tiempo de retención de HPLC (método B): t<sub>R</sub> = 7,44 min; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, METANOL-*d*<sub>4</sub>) δ 9,46 (s, 1H), 8,76 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 8,40 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,23 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,14 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,10 (dd, J = 8,8, 2,4 Hz, 1H), 4,22 - 4,13 (m, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,67 - 3,57 (m, 1H), 2,71 - 2,63 (m, 1H), 2,49 - 2,40 (m, 1H).

**Ejemplo 94**

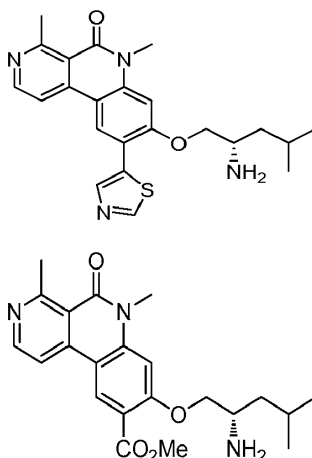
- 15 **(S)-8-((2-amino-4-metilpentil)oxi)-4,6-dimetil-5-oxo-5,6-dihidrobencoc[2,7]naftiridin-9-carboxamida**



- En un matraz de fondo redondo de 25 ml, (S)-8-((2-amino-4-metilpentil)oxi)-4,6-dimetil-5-oxo-5,6-dihidrobencoc[2,7]naftiridin-9-carbonitrilo (0,1 g, 0,274 mmol), (preparado como se describe en el Ejemplo 64) y CS<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,358 g, 1,098 mmol) se recogieron en DMF (2 ml) y agua (0,6 ml). La mezcla se irradió en un microondas a 120 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se diluyó con acetato de etilo y agua. Los extractos orgánicos combinados se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC Prep. (Columna: Xbridge Phenyl (150 x 4,6 mm) 3,5 micrómetros SC/749 usando tampón: TFA al 0,05 % en agua) para proporcionar (S)-8-((2-amino-4-metilpentil)oxi)-4,6-dimetil-5-oxo-5,6-dihidrobencoc[2,7]naftiridin-9-carboxamida (5 mg, 0,012 mmol, rendimiento del 5 %) en forma de un sólido de color blanquecino. LC/MS (ESI) m/e 383,2 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>21</sub>H<sub>27</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub> 383,2]; Tiempo de retención de LC/MS (método C): t<sub>R</sub> = 1,74 min; tiempo de retención de HPLC (método A): t<sub>R</sub> = 10,51 min; tiempo de retención de HPLC (método B): t<sub>R</sub> = 10,58 min; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, metanol-*d*<sub>4</sub>) δ ppm 8,64 (s, 1H), 8,46 (d, 1H), 8,12 (d, 1H), 6,67 (s, 1H), 3,72-3,79 (m, 1H), 3,69 (s, 3H), 3,65-3,69 (m, 2H), 3,04 (s, 3H), 1,84-1,88 (m, 1H), 1,62-1,68 (m, 1H), 1,49-1,57 (m, 1H), 1,31 (d, 3H), 1,29 (d, 3H).

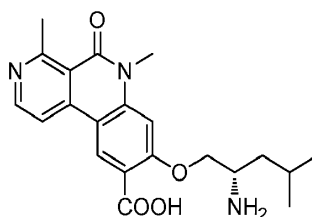
**Ejemplo 95**

- 35 **(S)-4,6-dimetil-8-(4-metil-2-(metilamino)pentiloxi)benzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona**

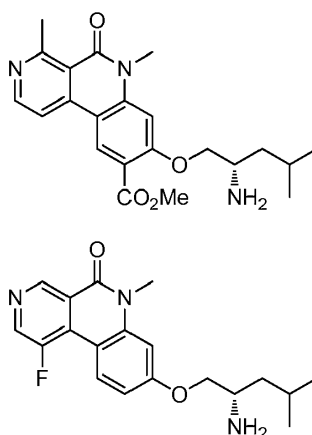


**Parte A: 1-((4,6-dimetil-5-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][2,7]naftiridin-8-il)oxi)-4-metilpentan-2-il(metil)carbamato de (S)-terc-butilo**

Se recogió 1-((4,6-dimetil-5-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][2,7]naftiridin-8-il)oxi)-4-metilpentan-2-il(metil)carbamato de (S)-terc-butilo (0,150 g, 0,341 mmol), preparado como se describe en el Ejemplo 16, Parte H, en DMF (1 ml) y se enfrió a 0 °C. Se añadió NaH (0,027 g, 0,683 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 45 min a 0 °C. Después, se añadió yodometano (0,107 ml, 1,706 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 15 min. La mezcla se inactivó con hielo y se repartió entre acetato de etilo (4 ml) y agua (2 ml). La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera (2 ml), se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar el producto en bruto que se purificó por HPLC preparativa para proporcionar 1-((4,6-dimetil-5-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][2,7]naftiridin-8-il)oxi)-4-metilpentan-2-il(metil)carbamato de (S)-terc-butilo (60 mg, 0,125 mmol, rendimiento del 37 %) en forma de un sólido de color amarillo claro. LC/MS (ESI) m/e 454,4 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>26</sub>H<sub>16</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> 454,3]; Tiempo de retención de LC/MS (método E): t<sub>R</sub> = 1,21 min.

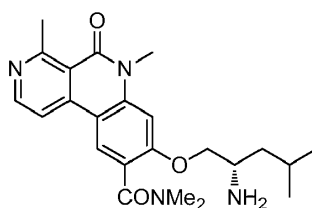
**Parte B: (S)-4,6-dimetil-8-(4-metil-2-(metilamino)pentiloxi)benzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona**

Se preparó como se describe en el Ejemplo 2, Parte E para proporcionar el compuesto del título (30 mg, 0,070 mmol, rendimiento del 64 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido. LC/MS (ESI) m/e 354,0 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>21</sub>H<sub>28</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> 354,2] Tiempo de retención de LC/MS (método C): t<sub>R</sub> = 1,81 min. Tiempo de retención de HPLC (método A): t<sub>R</sub> = 8,22 min y tiempo de retención de HPLC (método B): t<sub>R</sub> = 9,21 min. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, METANOL-*d*<sub>4</sub>) δ ppm 8,74 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 8,69 - 8,65 (m, 1H), 8,62 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,30 - 7,22 (m, 2H), 4,62 (dd, J = 11,0, 3,0 Hz, 1H), 4,49 (dd, J = 11,5, 5,0 Hz, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,74 (dd, J = 8,3, 3,8 Hz, 1H), 3,28 (s, 3H), 2,84 (s, 3H), 1,99 - 1,78 (m, 2H), 1,76 - 1,63 (m, 1H), 1,07 (d, J = 6,0 Hz, 6H).

**Ejemplo 96****(S)-8-((2-amino-4-metilpentil)oxi)-N,N,4,6-tetrametil-5-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][2,7]naftiridin-9-carboxamida****Parte A: Ácido (S)-8-((2-amino-4-metilpentil)oxi)-4,6-dimetil-5-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][2,7]naftiridin-9-carboxílico**

A una solución de (S)-8-((2-amino-4-metilpentil)oxi)-4,6-dimetil-5-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][2,7]naftiridin-9-carbonitrilo (450 mg, 1,235 mmol), preparado como se describe en el Ejemplo 64, en etanol (5 ml) y agua (5 ml) se le añadió NaOH (494 mg, 12,35 mmol). La mezcla se calentó a 80 °C durante 12 h. Los volátiles se evaporaron y el residuo se diluyó con agua. El pH se ajustó a 3 usando HCl 1,5 N. La solución se extrajo con acetato de etilo (2 x 5 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar ácido (S)-8-((2-amino-4-metilpentil)oxi)-4,6-dimetil-5-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][2,7]naftiridin-9-carboxílico (90 mg, 0,235 mmol, rendimiento del 19 % en bruto) en forma de un sólido de color amarillo. El material se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional. LC/MS (ESI) m/e 384,1 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>21</sub>H<sub>26</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub> 384,2]; Tiempo de retención de LC/MS (método D): t<sub>R</sub> = 0,72 min.



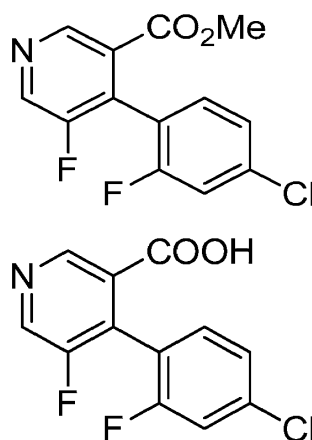


**Parte B: (S)-8-((2-amino-4-metilpentil)oxi)-N,N,4,6-tetrametil-5-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][2,7]naftiridin-9-carboxamida**

La solución de ácido (S)-8-((2-amino-4-metilpentil)oxi)-4,6-dimetil-5-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][2,7]naftiridin-9-carboxílico (90 mg, 0,070 mmol) en DMF (0,9 ml) se enfrió a 0 °C. Se añadieron HOBt (21,57 mg, 0,141 mmol) y EDC (20,25 mg, 0,106 mmol) y se agitaron durante 5 min. A esto se le añadió dimetilamina (0,282 ml, 0,563 mmol) seguido de DIPEA (0,037 ml, 0,211 mmol) y se agitó durante 30 min. Después, la reacción se calentó a ta y se agitó durante 12 h. La reacción se interrumpió mediante la adición de hielo y el sólido formado se filtró. El sólido se lavó con exceso de agua y se secó completamente para proporcionar el aceite de color naranja tras el calentamiento a ta. El producto en bruto se purificó por HPLC prep. (TFA al 0,1 % en ACN:Agua) para proporcionar (S)-8-((2-amino-4-metilpentil)oxi)-N,N,4,6-tetrametil-5-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][2,7]naftiridin-9-carboxamida, 2 TFA (3,36 mg, 4,95 µmol, rendimiento del 7 %) en forma de un sólido de color verde claro. LC/MS (ESI) m/e 411,2 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>23</sub>H<sub>31</sub>N<sub>4</sub>O, 411,2] Tiempo de retención de LC/MS (método C): t<sub>R</sub> = 2,22 min. Tiempo de retención de HPLC (método A): t<sub>R</sub> = 10,98 min y tiempo de retención de HPLC (método B): t<sub>R</sub> = 11,63 <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, METANOL-*d*<sub>4</sub>) δ ppm 8,44 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 8,31 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 8,25 (s, 1H), 6,76 (s, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,69 (dd, J = 4,8, 3,3 Hz, 2H), 3,34 (s, 3H), 3,20 - 3,08 (m, 7H), 1,84 - 1,78 (m, 1H), 1,66 - 1,51 (m, 2H), 1,05 (d, J = 7,0 Hz, 3H), 0,99 (d, J = 6,5 Hz, 3H).

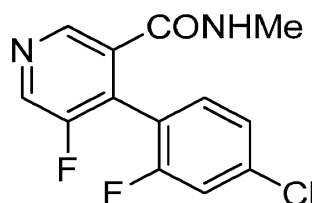
**Ejemplo 97**

**8-(2-amino-2,4-dimetilpentiloxi)-1-fluoro-6-metilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona**



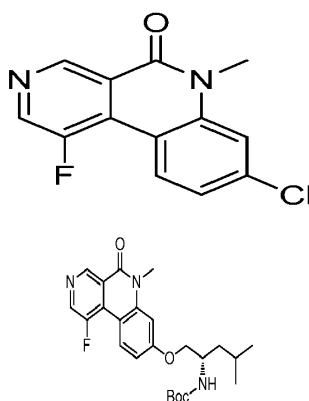
**Parte A: 1-(1-fluoro-6-metil-5-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][2,7]naftiridin-8-iloxi)-2,4-dimetilpentan-2-ilcarbamato de terc-butilo**

Se preparó como se describe en el Ejemplo 16, Parte H a partir de 8-cloro-1-fluoro-6-metilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona, preparada como se describe en el Ejemplo 85, Parte E, para proporcionar (S)-8-((2-amino-4-metilpentil)oxi)-7-fluoro-4,6-dimetilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona (35 mg, 0,076 mmol, rendimiento del 50 %). LC/MS (ESI) m/e 458,2 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>25</sub>H<sub>33</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>4</sub> 458,2]; Tiempo de retención de LC/MS (método C): t<sub>R</sub> = 2,15 min.

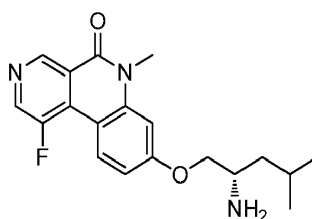


**Parte B: 8-(2-amino-2,4-dimetilpentiloxi)-1-fluoro-6-metilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona**

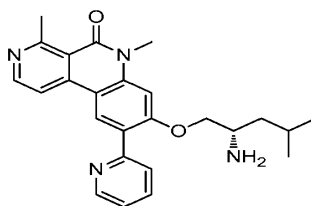
Se preparó como se describe en el Ejemplo 2, Parte E para proporcionar 8-(2-amino-2,4-dimetilpentiloxi)-1-fluoro-6-metilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona (16,5 mg, 0,035 mmol, rendimiento del 45 % en forma de un sólido de color blanco. LC/MS (ESI) m/e 358,2[(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>20</sub>H<sub>25</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>2</sub> 358,2]; Tiempo de retención de LC/MS (método C): t<sub>R</sub> = 2,06 min; tiempo de retención de HPLC (método A): t<sub>R</sub> = 11,79 min; tiempo de retención de HPLC (método B): t<sub>R</sub> = 6,66 min; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, METANOL-*d*<sub>4</sub>) δ ppm 9,41 (s, 1H), 8,79 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 8,71 (dd, J = 9,2, 2,9 Hz, 1H), 7,24 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,22 - 7,15 (m, 1H), 4,36 (d, J = 10,3 Hz, 1H), 4,24 (d, J = 10,3 Hz, 1H), 3,84 (s, 3H), 2,02 - 1,83 (m, 2H), 1,80 - 1,70 (m, 1H), 1,55 (s, 3H), 1,11 (d, J = 6,5 Hz, 3H), 1,06 (d, J = 6,3 Hz, 3H).

**Ejemplo 98****(S)-8-((2-amino-4-metilpentil)oxi)-1-metoxi-6-metilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona****Parte A: 8-cloro-1-metoxi-6-metilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona**

A la solución de 8-cloro-1-fluoro-6-metilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona (40 mg, 0,152 mmol), preparada como se describe en el Ejemplo 85, Parte E, en MeOH (0,2 ml) en un vial para microondas, se añadieron 18-corona-6 (4,03 mg, 0,015 mmol) y metóxido sódico (32,9 mg, 0,152 mmol) en metanol y se calentaron en un horno microondas a 100 °C durante 30 min. Tras la finalización, la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo (2 x 5 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución de salmuera, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar 8-cloro-1-metoxi-6-metilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona (40 mg, 0,146 mmol, rendimiento del 96 % en bruto) en forma de un sólido de color blanco. El material se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional. LC/MS (ESI) m/e 275,0 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>14</sub>H<sub>12</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 275,05]; Tiempo de retención de LC/MS (método D): t<sub>R</sub> = 0,72 min.

**Parte B: (1-((1-metoxi-6-metil-5-oxo-5,6-dihidrobenczo[c][2,7]naftiridin-8-il)oxi)-4-metilpentan-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo**

A la solución de 8-cloro-1-metoxi-6-metilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona (40 mg, 0,146 mmol) en tolueno (0,5 ml) se le añadieron carbonato de cesio (71,2 mg, 0,218 mmol) y di-terc-butil(2',4',6'-triisopropil-[1,1'-bifenil]-2-il)fosfina (6,18 mg, 0,015 mmol). La solución se purgó con N<sub>2</sub> durante 5 min. A ésta se le añadió acetato de paladio (II) acetato (1,635 mg, 7,28 μmol) y la solución se purgó con N<sub>2</sub> durante 10 min. La mezcla resultante se calentó a 90 °C durante 21 h. Después de un periodo de refrigeración, la mezcla de reacción se filtró a través de tierra de diatomeas (Celite®), eluyendo con EtOAc. El filtrado se concentró a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando hexanos y acetato de etilo para proporcionar (1-((1-metoxi-6-metil-5-oxo-5,6-dihidrobenczo[c][2,7]naftiridin-8-il)oxi)-4-metilpentan-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo (40 mg, 0,041 mmol, rendimiento del 28 %). LC/MS (ESI) m/e 456,2 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>25</sub>H<sub>34</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub> 456,2]; Tiempo de retención de LC/MS (método D): t<sub>R</sub> = 0,9 min.

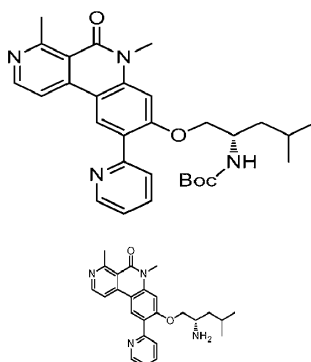


**Parte C: (S)-8-((2-amino-4-metilpentil)oxi)-1-metoxi-6-metilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona**

- 5 A la solución de (1-((1-metoxi-6-metil-5-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][2,7]naftiridin-8-il)oxi)-4-metilpentan-2-il)carbamato de (S)-*tert*-butilo (40 mg, 0,041 mmol) en DCM (0,9 ml) enfriada a 0 °C, se le añadió gota a gota TFA (0,2 ml, 2,60 mmol) y se agitó durante 5 min. La mezcla de reacción se calentó a ta y se agitó durante 3 h. Los volátiles se retiraron a presión reducida. El producto en bruto se purificó por HPLC prep. usando (TFA al 0,1 % en ACN:agua) para proporcionar (S)-8-((2-amino-4-metilpentil)oxi)-1-metoxi-6-metilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona, 2 TFA (17,11 mg, 0,028 mmol, rendimiento del 69 %) en forma de un sólido de color blanco. LC/MS (ESI) m/e 356,0 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>20</sub>H<sub>26</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> 356,2]; Tiempo de retención de LC/MS (método C): t<sub>R</sub> = 1,82 min; tiempo de retención de HPLC (método A): t<sub>R</sub> = 9,44 min; tiempo de retención de HPLC (método B): t<sub>R</sub> = 9,78 min; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, METANOL-*d*<sub>4</sub>) δ ppm 9,17 (s, 1H), 9,14 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 8,54 (s, 1H), 7,09 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,02 (dd, J = 9,0, 2,5 Hz, 1H), 4,21 (s, 3H), 4,19 - 4,15 (m, 1H), 4,04 - 3,95 (m, 2H), 3,78 (s, 3H), 1,97 - 1,80 (m, 1H), 1,51 - 1,42 (m, 2H), 1,04 (d, J = 6,5 Hz, 3H), 1,02 (d, J = 6,5 Hz, 3H).

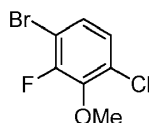
**Ejemplo 99**

**(S)-8-(2-amino-4-metilpentiloxi)-7-metoxi-4-metilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona**



**25 Parte A. 3-bromo-6-cloro-2-fluorofenol**

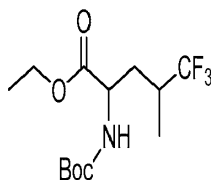
- A una solución agitada de 1-bromo-4-cloro-2-fluorobenceno (5 g, 23,87 mmol) en tetrahidrofurano (40 ml) enfriada a -78 °C se le añadió gota a gota LDA (14,92 ml, 29,8 mmol). La mezcla de reacción se agitó a esta temperatura durante 30 min, después se dejó calentar a -20 °C y se agitó durante 30 min. Después, la reacción se enfrió a -78 °C y se añadió gota a gota borato de trimetilo (3,47 ml, 31,0 mmol) disuelto en THF (5 ml). La mezcla de reacción se calentó a -20 °C y se agitó durante 1 h. Después, la mezcla de reacción se enfrió a -78 °C y se añadió lentamente gota a gota ácido peracético (16 ml, 84 mmol). La mezcla se dejó calentar a ta y se agitó durante 12 h. La mezcla de reacción se enfrió de nuevo a 0 °C y se inactivó con cloruro de amonio al 5 %. La solución se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar 3-bromo-6-cloro-2-fluorofenol (4,99 g, 18,25 mmol, rendimiento del 76 % en bruto) en forma de un aceite de color amarillo. El material se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional. LC/MS (ESI) m/e 225,1 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>BrClFO 224,9]; Tiempo de retención de LC/MS (método E): t<sub>R</sub> = 0,87 min.



**Parte B. 1-bromo-4-cloro-2-fluoro-3-metoxibenceno**

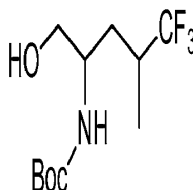
- 45 A una solución agitada de 3-bromo-6-cloro-2-fluorofenol (4,2 g, 18,63 mmol) en acetonitrilo (35 ml) se le añadió gota a gota carbonato potásico (5,15 g, 37,3 mmol) seguido de yoduro de metilo (2,330 ml, 37,3 mmol) a ta. La mezcla de reacción se calentó a 85 °C durante 3 h. Después de un periodo de refrigeración, los volátiles se concentraron a

presión reducida y el residuo se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 80 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar 1-bromo-4-cloro-2-fluoro-3-metoxibenceno (4 g, 16,7 mmol, rendimiento del 90 % en bruto) en forma de un sólido de color pardo. El material se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 7,2 (m, 1 H), 7,04 (m, 1 H), 3,98 (s, 3 H).



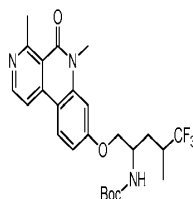
#### Parte C. 2-(4-cloro-2-fluoro-3-metoxifenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano

A una solución agitada de 1-bromo-4-cloro-2-fluoro-3-metoxibenceno (3 g, 12,53 mmol) en tetrahidrofurano (20 ml) enfriada a  $-10^\circ\text{C}$  se le añadió gota a gota bromuro de isopropilmagnesio (5,18 ml, 15,03 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a  $-10^\circ\text{C}$  durante 1 h. Después, la mezcla de reacción se calentó a  $0^\circ\text{C}$  y se agitó durante 1 h. Después, la reacción se enfrió a  $-10^\circ\text{C}$  y se añadió lentamente gota a gota 2-isopropoxi-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (2,56 ml, 12,53 mmol). La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 16 h. La mezcla de reacción se inactivó con hidróxido sódico acuoso al 5 % y se extrajo con acetato de etilo (2 x 25 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución de salmuera, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar 2-(4-cloro-2-fluoro-3-metoxifenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (2,3 g, 8,03 mmol, rendimiento del 64 % en bruto) en forma de un aceite de color pardo. El material se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 7,35 (m, 1 H), 7,15 (m, 1 H), 3,95 (s, 3 H), 1,33 (s, 6 H), 1,23 (s, 6 H).



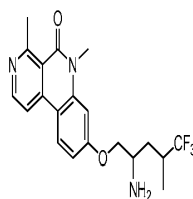
#### Parte D. 4-(4-cloro-2-fluoro-3-metoxifenil)-2-metilnicotinato de metilo

Una mezcla de 4-cloro-2-metilnicotinato de metilo (1,5 g, 8,08 mmol), 2-(4-cloro-2-fluoro-3-metoxifenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (2,316 g, 8,08 mmol), sal potásica del ácido fosfórico (3,43 g, 16,16 mmol) y aducto de  $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{-CH}_2\text{Cl}_2$  (0,660 g, 0,808 mmol) en 1,4-dioxano (25 ml) y agua (5 ml) se purgó con nitrógeno durante 5 min. Después, la reacción se calentó a  $100^\circ\text{C}$  durante 18 h. Después de un periodo de refrigeración, la reacción se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 75 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución de salmuera, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando acetato de etilo al 50 % en hexanos para producir 4-(4-cloro-2-fluoro-3-metoxifenil)-2-metilnicotinato de metilo (1,2 g, 2,52 mmol, rendimiento del 31 %) en forma de un aceite de color pardo pálido. LC/MS (ESI) m/e 309,9  $[(\text{M}+\text{H})^+]$ , calc. para  $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{ClFNO}_3$  310,1; Tiempo de retención de LC/MS (método D):  $t_R = 0,84$  min.



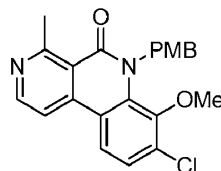
#### Parte E. Ácido 4-(4-cloro-2-fluoro-3-metoxifenil)-2-metilnicotínico

Se preparó como se describe en el Ejemplo 16, Parte E por hidrólisis del 4-(4-cloro-2-fluoro-3-metoxifenil)-2-metilnicotinato de metilo para proporcionar ácido 4-(4-cloro-2-fluoro-3-metoxifenil)-2-metilnicotínico (780 mg, 2,137 mmol, rendimiento del 93 %) en forma de un aceite de color pardo. LC/MS (ESI) m/e 295,9  $[(\text{M}+\text{H})^+]$ , calc. para  $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{ClFNO}_3$  296,04; Tiempo de retención de LC/MS (método D):  $t_R = 0,61$  min.



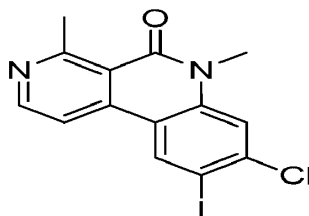
**Parte F. 4-(4-cloro-2-fluoro-3-metoxifenil)-N-(4-metoxibencil)-2-metilnicotinamida**

- 5 A una solución agitada de (4-metoxifenil)metanamina (0,437 g, 3,18 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (25 ml) se le añadió DIEA (0,556 ml, 3,18 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 15 min. Después, a la mezcla de reacción se le añadió cloruro de 4-(4-cloro-2-fluoro-3-metoxifenil)-2-metilnicotinoilo (1 g, 3,18 mmol) (preparado por tratamiento de ácido carboxílico con cloruro de tionilo) disuelto en 10 ml de DCM y la reacción se agitó a ta durante 10 h. La reacción se interrumpió mediante la adición de agua (50 ml) y la solución se extrajo con DCM (2 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución de salmuera 50 ml, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando acetato de etilo en hexanos como eluyente para producir 4-(4-cloro-2-fluoro-3-metoxifenil)-N-(4-metoxibencil)-2-metilnicotinamida (800 mg, 1,109 mmol, rendimiento del 35 %) en forma de un aceite de color pardo. LC/MS (ESI) m/e 415,1 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>22</sub>H<sub>21</sub>ClFN<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 415,1]; Tiempo de retención de LC/MS (método D): t<sub>R</sub> = 0,78 min.



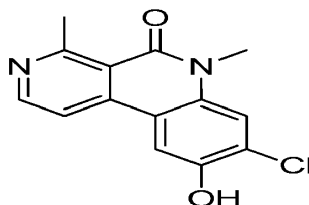
**Parte G. 8-cloro-7-metoxi-6-(4-metoxibencil)-4-metilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona**

- 20 Se preparó como se describe en el Ejemplo 2, Parte C a partir de 4-(4-cloro-2-fluoro-3-metoxifenil)-N-(4-metoxibencil)-2-metilnicotinamida para proporcionar 8-cloro-7-metoxi-6-(4-metoxibencil)-4-metilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona (110 mg, 0,245 mmol, rendimiento del 34 %) en forma de un sólido de color amarillo. LC/MS (ESI) m/e 395,1 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>22</sub>H<sub>20</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 395,1] Tiempo de retención de LC/MS (método D): t<sub>R</sub> = 0,81 min.



**Parte H. 1-(7-metoxi-6-(4-metoxibencil)-4-metil-5-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][2,7]naftiridin-8-iloxi)-4-metilpentan-2-ilcarbamato de (S)-terc-butilo**

- 30 Se preparó como se describe en el Ejemplo 16, Parte H para proporcionar el compuesto del título (325 mg, 0,119 mmol, rendimiento del 49 % en bruto) en forma de un sólido de color blanco. El material se llevó a la siguiente etapa sin purificación. LC/MS (ESI) m/e 576,3 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>33</sub>H<sub>42</sub>N<sub>3</sub>O<sub>6</sub> 576,3]; Tiempo de retención de LC/MS (método D): t<sub>R</sub> = 0,99 min.



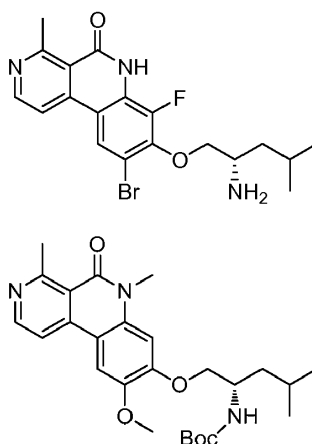
**Parte I. (S)-8-(2-amino-4-metilpentiloxi)-7-metoxi-4-metilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona**

- 40 Se preparó como se describe en el Ejemplo 2, Parte E para proporcionar (S)-8-(2-amino-4-metilpentiloxi)-7-metoxi-4-metilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona (12,3 mg, 0,033 mmol, rendimiento del 28 %) en forma de un sólido de color

blanco. LC/MS (ESI) m/e 356,2 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>20</sub>H<sub>26</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> 356,2]; Tiempo de retención de LC/MS (método C): t<sub>R</sub> = 1,49 min; tiempo de retención de HPLC (método A): t<sub>R</sub> = 7,36 min; tiempo de retención de HPLC (método B): t<sub>R</sub> = 8,52 min; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, METANOL-*d*<sub>4</sub>) δ ppm 8,59 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 8,14 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 8,10 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,11 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 4,18 (dd, J = 9,3, 4,3 Hz, 1H), 4,08 - 4,03 (m, 1H), 4,02 (s, 3H), 4,01 - 3,96 (m, 1H), 3,10 (s, 3H), 1,91 - 1,80 (m, 1H), 1,57 - 1,40 (m, 2H), 1,03 (d, J = 6,5 Hz, 3H), 1,01 (d, J = 7,0 Hz, 3H).

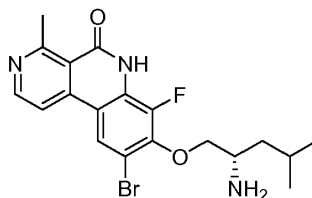
### Ejemplo 100

#### (S)-8-(2-amino-4-metilpentiloxi)-9-bromo-7-fluoro-4-metilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona



#### Parte A: 1-(9-bromo-7-fluoro-6-(4-metoxibencil)-4-metil-5-oxo-5,6-dihidrobencoc[2,7]naftiridin-8-iloxi)-4-metilpentan-2-ilcarbamato de (S)-terc-butilo

Se preparó a partir de 1-(7-fluoro-6-(4-metoxibencil)-4-metil-5-oxo-5,6-dihidrobencoc[2,7]naftiridin-8-iloxi)-4-metilpentan-2-ilcarbamato de (S)-terc-butilo preparado como se describe en el Ejemplo 82, Parte C, usando el método descrito en el Ejemplo 3, Parte A, para proporcionar el compuesto del título (120 mg, 0,065 mmol, rendimiento del 44 %). LC/MS (ESI) m/e 642,4 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>32</sub>H<sub>38</sub>BrFN<sub>3</sub>O<sub>5</sub> 642,2]; Tiempo de retención de LC/MS (método E): t<sub>R</sub> = 1,26 min.

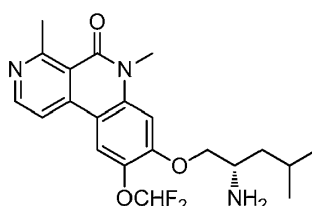


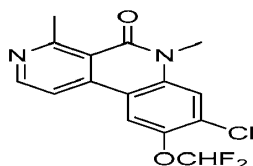
#### Parte B: (S)-8-(2-amino-4-metilpentiloxi)-9-bromo-7-fluoro-4-metilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona

Se preparó como se describe en el Ejemplo 2, Parte E para proporcionar (S)-8-(2-amino-4-metilpentiloxi)-9-bromo-7-fluoro-4-metilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona (3,5 mg, 8,22 μmol, rendimiento del 13 %) en forma de un sólido de color blanquecino. LC/MS (ESI) m/e 423,0 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>19</sub>H<sub>22</sub>BrFN<sub>3</sub>O<sub>2</sub> 423,3]; Tiempo de retención de LC/MS (método C): t<sub>R</sub> = 2,10 min; tiempo de retención de HPLC (método A): t<sub>R</sub> = 8,58 min; tiempo de retención de HPLC (método B): t<sub>R</sub> = 9,08 min; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, METANOL-*d*<sub>4</sub>) δ ppm 8,73 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 8,57 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,40 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 4,51 (dd, J = 10,3, 2,5 Hz, 1H), 4,38 (dd, J = 10,4, 5,6 Hz, 1H), 3,78 - 3,73 (m, 1H), 3,17 (s, 3H), 1,94 - 1,82 (m, 2H), 1,73 - 1,60 (m, 1H), 1,08 (d, J = 2,5 Hz, 3H), 1,06 (d, J = 2,8 Hz, 3H).

### Ejemplo 101

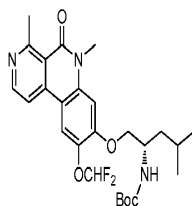
#### (S)-8-(2-amino-4-metilpentiloxi)-9-fluoro-4-metilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona





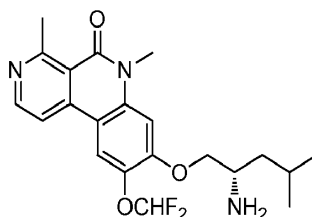
**Parte A: 4-(4-cloro-2,5-difluorofenil)-N-(4-metoxibencil)-2-metilnicotinamida**

- 5 Se preparó como se describe en el Ejemplo 82, Parte A a partir de ácido 4-(4-cloro-2,5-difluorofenil)-2-metilnicotínico (preparado como se describe en el Ejemplo 70, Parte D) para proporcionar el compuesto del título (440 mg, 1,015 mmol, rendimiento del 87 %) en forma de un sólido de color blanquecino. LC/MS (ESI) m/e 403,1 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>21</sub>H<sub>18</sub>ClF<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 403,1]; Tiempo de retención de LC/MS (método E): t<sub>R</sub> = 0,93 min.



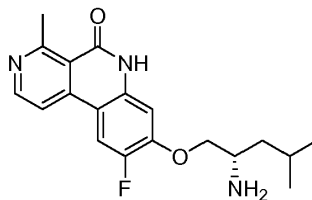
**Parte B: 8-cloro-9-fluoro-6-(4-metoxibencil)-4-metilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona**

- 15 Se preparó como se describe en el Ejemplo 73, Parte B para proporcionar 8-cloro-9-fluoro-6-(4-metoxibencil)-4-metilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona (260 mg, 0,669 mmol, rendimiento del 61 %) en forma de un sólido de color blanco. LC/MS (ESI) m/e 383,0 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>21</sub>H<sub>17</sub>ClFN<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 383,1]; Tiempo de retención de LC/MS (método C): t<sub>R</sub> = 2,04 min.



**Parte C: 1-(9-fluoro-6-(4-metoxibencil)-4-metil-5-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][2,7]naftiridin-8-iloxi)-4-metilpentan-2-ilcarbamato de (S)-terc-butilo**

- 25 Se preparó como se describe en el Ejemplo 16, Parte H para proporcionar 1-(9-fluoro-6-(4-metoxibencil)-4-metil-5-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][2,7]naftiridin-8-iloxi)-4-metilpentan-2-ilcarbamato de (S)-terc-butilo (0,2 g, 0,244 mmol, rendimiento del 62 %). LC/MS (ESI) m/e 564,4 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>32</sub>H<sub>39</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>5</sub> 564,3]; Tiempo de retención de LC/MS (método E): t<sub>R</sub> = 1,25 min.

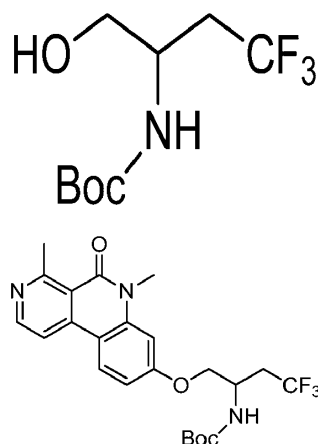


**Parte D: (S)-8-(2-amino-4-metilpentiloxi)-9-fluoro-4-metilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona**

- 35 Se preparó como se describe en el Ejemplo 2, Parte E para proporcionar el compuesto del título (55 mg, 0,158 mmol, rendimiento del 87 %) en forma de un sólido de color blanco. LC/MS (ESI) m/e 344,0 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>19</sub>H<sub>23</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>2</sub> 344,2]; Tiempo de retención de LC/MS (método C): t<sub>R</sub> = 1,76 min; tiempo de retención de HPLC (método A): t<sub>R</sub> = 7,88 min; tiempo de retención de HPLC (método B): t<sub>R</sub> = 7,92 min; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, METANOL-d<sub>4</sub>) δ ppm 8,60 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 8,15 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 8,08 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 6,99 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 4,22 - 4,12 (m, 1H), 4,06 - 3,92 (m, 1H), 3,40 (s a, 1H), 3,10 (s, 3H), 1,92 - 1,80 (m, 1H), 1,59 - 1,41 (m, 2H), 1,03 (d, J = 6,5 Hz, 3H), 1,01 (d, J = 6,5 Hz, 3H).

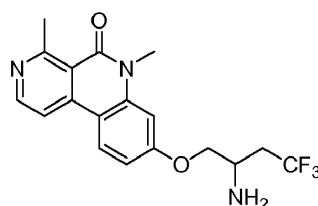
## Ejemplo 102

## 8-(2-amino-2,4-dimetilpentiloxi)-9-fluoro-4-metilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona



**Parte A. 1-(9-fluoro-6-(4-metoxibencil)-4-metil-5-oxo-5,6-dihidrobencoc[2,7]naftiridin-8-iloxi)-2,4-dimetilpentan-2-ilcarbamato de *terc*-butilo**

Se preparó a partir del acoplamiento de 8-cloro-9-fluoro-6-(4-metoxibencil)-4-metilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona (síntesis descrita en el Ejemplo 101, Parte C) siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 16, Parte H para proporcionar el compuesto del título (0,130 g, 0,123 mmol, rendimiento del 47 %) en forma de un aceite de color pardo. LC/MS (ESI) m/e 578,5 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>33</sub>H<sub>41</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>5</sub> 578,3]; Tiempo de retención de LC/MS (método E): t<sub>R</sub> = 1,28 min.

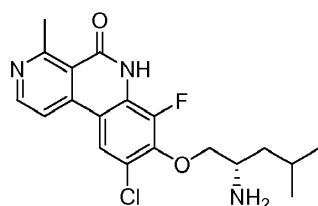


**Parte B. 8-(2-amino-2,4-dimetilpentiloxi)-9-fluoro-4-metilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona**

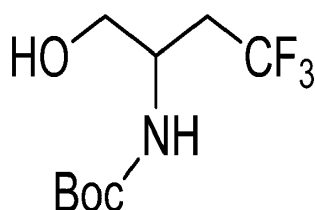
Se preparó como se describe en el Ejemplo 2, Parte E para proporcionar el compuesto del título (10 mg, 0,017 mmol, rendimiento del 22 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido. LC/MS (ESI) m/e 358,0 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>20</sub>H<sub>25</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>2</sub> 358,2]; Tiempo de retención de LC/MS (método C): t<sub>R</sub> = 1,69 min; tiempo de retención de HPLC (método A): t<sub>R</sub> = 7,87 min; tiempo de retención de HPLC (método B): t<sub>R</sub> = 8,59 min; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, METANOL-*d*<sub>4</sub>) δ ppm 8,67 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 8,39 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 8,32 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 7,08 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 4,44 - 4,15 (m, 2H), 3,37 - 3,35 (m, 1H), 3,19 (s, 3H), 1,97 - 1,83 (m, 2H), 1,81 - 1,70 (m, 1H), 1,56 (s, 2H), 1,10 (d, J = 6,3 Hz, 3H), 1,06 (d, J = 6,3 Hz, 3H).

## Ejemplo 103

## (S)-8-(2-amino-4-metilpentiloxi)-9-cloro-7-fluoro-4-metilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona

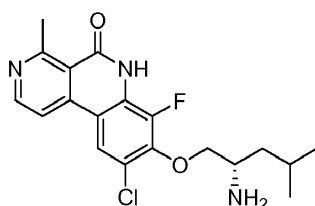






**Parte A: 1-(9-cloro-7-fluoro-6-(4-metoxibencil)-4-metil-5-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][2,7]naftiridin-8-iloxi)-4-metilpentan-2-ilcarbamato de (S)-terc-butilo**

Se preparó como se describe en el Ejemplo 41, Parte A a partir de (1-((7-fluoro-6-(4-metoxibencil)-4-metil-5-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][2,7]naftiridin-8-il)oxi)-4-metilpentan-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo (síntesis descrita en el Ejemplo 82, Parte C) para proporcionar el compuesto del título (2135 mg, 0,063 mmol, rendimiento del 60 % en bruto) en forma de un sólido de color amarillo. El material se llevó a la siguiente etapa sin purificación. LC/MS (ESI) m/e 598,3 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>32</sub>H<sub>38</sub>ClFN<sub>3</sub>O<sub>5</sub> 598,2]; Tiempo de retención de LC/MS (método E): t<sub>R</sub> = 1,32 min.

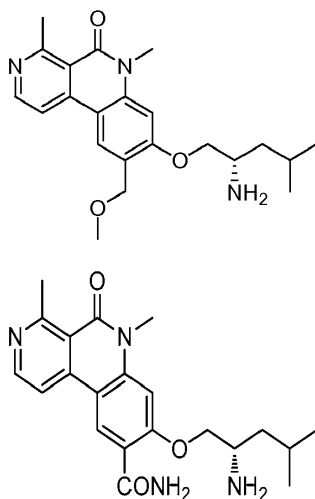


**Parte B. (S)-8-((2-amino-4-metilpentil)oxi)-9-cloro-7-fluoro-4-metilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona**

A una solución de (1-((9-cloro-7-fluoro-6-(4-metoxibencil)-4-metil-5-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][2,7]naftiridin-8-il)oxi)-4-metilpentan-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo (0,08 g, 0,037 mmol) en TFA (8 ml) enfriada a 0 °C se le añadió ácido metanosulfónico (0,243 µl, 3,75 µmol). Después, la mezcla de reacción se calentó a 70 °C durante 2 h. Los volátiles se evaporaron. El residuo se recogió en agua y se neutralizó con NaHCO<sub>3</sub> acuoso al 10 %. La solución se extrajo con EtOAc (3 x 15 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (1 x 15 ml), se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC preparativa (Columna: X-Bridge (19 x 150 mm) 5 µm, Caudal: 15 ml/min; Disolvente A: TFA al 0,01 %, Disolvente B: ACN) para proporcionar (S)-8-((2-amino-4-metilpentil)oxi)-9-cloro-7-fluoro-4-metilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona, 3 TFA (9,5 mg, 0,013 mmol, rendimiento del 34,4 %) en forma de un sólido de color blanquecino. LC/MS (ESI) m/e 378,0 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>19</sub>H<sub>22</sub>ClFN<sub>3</sub>O<sub>2</sub> 378,1]; Tiempo de retención de LC/MS (método C): t<sub>R</sub> = 2,02 min; tiempo de retención de HPLC (método A): t<sub>R</sub> = 7,47 min; tiempo de retención de HPLC (método B): t<sub>R</sub> = 8,41 min; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, METANOL-*d*<sub>4</sub>) δ ppm 8,70 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 8,40 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,35 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 4,49 (dd, J = 10,7, 2,6 Hz, 1H), 4,35 (dd, J = 10,5, 5,8 Hz, 1H), 3,75 - 3,69 (m, 1H), 3,14 (s, 3H), 1,90 - 1,74 (m, 2H), 1,70 - 1,56 (m, 1H), 1,04 (d, J = 2,3 Hz, 3H), 1,03 (d, J = 2,5 Hz, 3H).

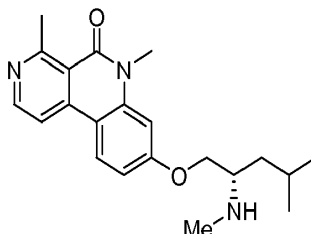
**Ejemplo 104**

**(S)-8-((2-amino-4-metilpentil)oxi)-9-(metoximetil)-4,6-dimetilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona**

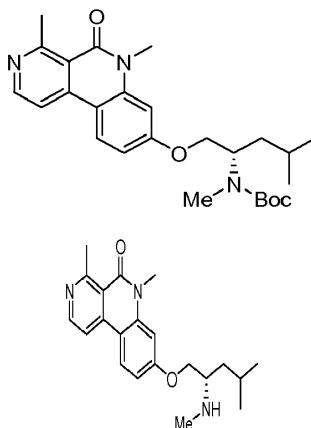


**Parte A. 1-(9-(metoximetil)-4,6-dimetil-5-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][2,7]naftiridin-8-iloxi)-4-metilpentan-2-ilcarbamato de (S)-terc-butilo**

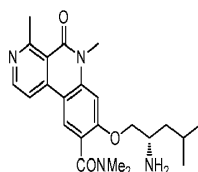
Se preparó como se describe en el Ejemplo 16, Parte H para proporcionar el compuesto del título (1-((9-(metoximetil)-4,6-dimetil-5-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][2,7]naftiridin-8-il)oxi)-4-metilpentan-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo (100 mg, 0,066 mmol, rendimiento del 84 %). LC/MS (ESI) m/e 484,4 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>27</sub>H<sub>38</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub> 484,3]; Tiempo de retención de LC/MS (método B): t<sub>R</sub> = 1,65 min.

**Parte B. (S)-8-(2-amino-4-metilpentiloxi)-9-(metoximetil)-4,6-dimetilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona**

Se preparó como se describe en el Ejemplo 2, Parte E para proporcionar el compuesto del título (9 mg, 0,022 mmol, rendimiento del 33 %) en forma de un sólido de color amarillo. LC/MS (ESI) m/e 384,2 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>22</sub>H<sub>30</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> 384,2]; Tiempo de retención de LC/MS (método C): t<sub>R</sub> = 1,66 min; tiempo de retención de HPLC (método A): t<sub>R</sub> = 7,96 min; tiempo de retención de HPLC (método B): t<sub>R</sub> = 9,01 min; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, METANOL-*d*<sub>4</sub>) δ ppm 8,54 (d, J = 5,9 Hz, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,11 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 7,00 (s, 1H), 4,73 - 4,55 (m, 2H), 4,33 (dd, J = 10,0, 3,5 Hz, 1H), 4,13 (dd, J = 9,9, 6,8 Hz, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,59 - 3,50 (m, 1H), 3,47 (s, 3H), 3,06 (s, 3H), 1,97 - 1,77 (m, 1H), 1,69 - 1,45 (m, 2H), 1,04 (d, J = 4,7 Hz, 3H), 1,02 (d, J = 4,7 Hz, 3H).

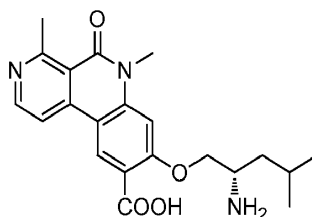
**Ejemplo 105****8-(2-amino-2,4-dimetilpentiloxi)-7-fluoro-4-metilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona****Parte A. 4-(4-bromo-2,3-difluorofenil)-N-(4-metoxibencil)-2-metilnicotinamida**

Se preparó como se describe en el Ejemplo 82, Parte A para proporcionar 4-(4-bromo-2,3-difluorofenil)-N-(4-metoxibencil)-2-metilnicotinamida (0,320 g, 0,693 mmol, rendimiento del 97 %) en forma de un sólido de color blanquecino. LC/MS (ESI) m/e 447,0 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>21</sub>H<sub>18</sub>BrF<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 447,0]; Tiempo de retención de LC/MS (método E): t<sub>R</sub> = 0,95 min.

**Parte B. 8-bromo-7-fluoro-6-(4-metoxibencil)-4-metilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona**

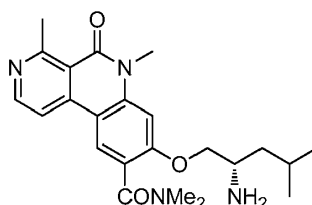
Se preparó como se describe en el Ejemplo 2, Parte C para proporcionar 8-bromo-7-fluoro-6-(4-metoxibencil)-4-metilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona (0,12 g, 0,269 mmol, rendimiento del 90 %) en forma de un sólido de color

blanquecino. LC/MS (ESI) m/e 427,1 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>21</sub>H<sub>17</sub>BrFN<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 427,0]; Tiempo de retención de LC/MS (método E): t<sub>R</sub> = 1,15 min.



**Parte C. 1-((7-fluoro-6-(4-metoxibencil)-4-metil-5-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][2,7]naftiridin-8-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-ilcarbamato de terc-butilo**

Se preparó como se describe en el Ejemplo 16, Parte H para proporcionar 1-((7-fluoro-6-(4-metoxibencil)-4-metil-5-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][2,7]naftiridin-8-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-ilcarbamato de (R)-terc-butilo (0,025 g, 0,042 mmol, rendimiento del 13 %). LC/MS (ESI) m/e 578,5 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>33</sub>H<sub>41</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>5</sub> 578,3]; Tiempo de retención de LC/MS (método E): t<sub>R</sub> = 1,28 min.

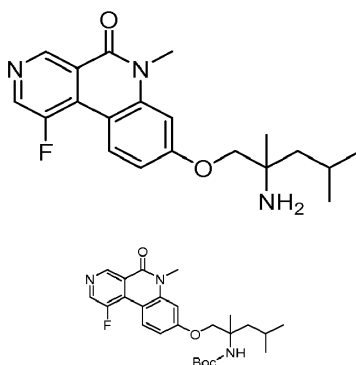


**Parte D. 8-(2-amino-2,4-dimetilpentiloxi)-7-fluoro-4-metilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona**

Se preparó como se describe en el Ejemplo 17, Parte I para proporcionar 8-(2-amino-2,4-dimetilpentiloxi)-7-fluoro-4-metilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona (0,013 g, 0,030 mmol, rendimiento del 69 %) en forma de un sólido de color blanquecino. LC/MS (ESI) m/e 358,0 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>20</sub>H<sub>25</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>2</sub> 358,2]; tiempo de retención de HPLC (método A): t<sub>R</sub> = 7,71 min; tiempo de retención de HPLC (método B): t<sub>R</sub> = 8,57 min; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, METANOL-*d*<sub>4</sub>) δ ppm 8,75 - 8,70 (m, 1H), 8,70 - 8,63 (m, 1H), 8,36 (dd, J = 9,3, 1,8 Hz, 1H), 7,34 (dd, J = 9,3, 7,8 Hz, 1H), 4,47 - 4,39 (m, 1H), 4,38 - 4,30 (m, 1H), 3,26 (s, 3H), 1,96 - 1,85 (m, 2H), 1,81 - 1,70 (m, 1H), 1,55 (s, 3H), 1,10 (d, J = 6,5 Hz, 3H), 1,06 (d, J = 6,0 Hz, 3H).

**Ejemplo 106**

**(S)-8-((2-amino-5,5-difluoropent-4-en-1-il)oxi)-4,6-dimetil-5-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][2,7]naftiridin-9-carbonitrilo**

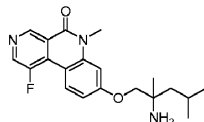


**Parte A: 2-((terc-butoxicarbonil)amino)succinato de (S)-dimetilo**

Una suspensión a 0 °C de L-ácido aspártico (10,1 g, 76,0 mmol) en metanol anhidro (100 ml) se trató con cloruro de trimetilsililo (24,7 g, 228 mmol) a través de una adición gota a gota rápida. El baño de refrigeración se retiró y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante una noche (16 h) y después se concentró a presión reducida. El aceite resultante se recogió en diclorometano (100 ml), se trató con dicarbonato de di-*t*-butilo (17,4 g, 80,1 mmol) y diisopropiletilamina (26,5 ml, 152 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante una noche (16 h). La solución resultante se lavó con ácido clorhídrico acuoso 0,25 N (3 x 50 ml), hidróxido sódico acuoso 0,25 N (3 x 50 ml) y salmuera (1 x 50 ml); se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentró a presión reducida para proporcionar 2-((terc-

butoxicarbonil)amino)succinato de (S)-dimetilo (15,9 g, 60,9 mmol, rendimiento del 80 % en bruto) en forma de un aceite incoloro puro. El producto en bruto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 5,50 (s a, 1H), 4,60 (s a, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,71 (s, 3H), 3,02 (dd, J = 16,9, 4,4 Hz, 1H), 2,84 (dd, J = 16,8, 4,8 Hz, 1H), 1,47 (s, 9H).

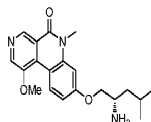
5



#### Parte B: 2-[bis(terc-butoxicarbonil)amino]butano-1,4-dioato de (S)-dimetilo

- 10 Una solución a 0 °C de 2-((terc-butoxicarbonil)amino)succinato de (S)-dimetilo (15,8 g, 60,5 mmol) en acetonitrilo (200 ml) se trató con dicarbonato de di-*t*-butilo (13,9 g, 63,5 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (1,48 g, 12,1 mmol). El baño de refrigeración se retiró y la solución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche (18 h). La solución resultante se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en acetato de etilo (200 ml), se lavó con ácido clorhídrico acuoso 0,25 N (2 x 50 ml), hidróxido sódico acuoso 0,25 N (2 x 50 ml) y salmuera (1 x 50 ml);
- 15 se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida para proporcionar 2-[bis(terc-butoxicarbonil)amino]butano-1,4-dioato de (S)-dimetilo (18,8 g, 52,0 mmol, rendimiento del 86 % en bruto) en forma de un aceite de color amarillo pálido. El producto en bruto se usó sin purificación adicional.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 5,46 (t, J = 6,8 Hz, 1H), 3,72 (s, 3H), 3,74 (s, 3H), 3,26 (dd, J = 16,4, 7,2 Hz, 1H), 2,75 (dd, J = 16,3, 6,5 Hz, 1H), 1,52 (s, 18H).

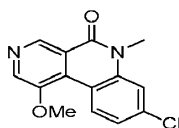
20



#### Parte C: 2-((terc-butoxi)-N-[(terc-butil)oxycarbonil]carbonilamino)-4-oxobutanoato de (S)-metilo

- 25 Una solución a -78 °C de 2-[bis(terc-butoxicarbonil)amino]butano-1,4-dioato de (S)-dimetilo (9,07 g, 25,1 mmol) en éter dietílico (100 ml) se trató gota a gota con hidruro de diisobutil aluminio 1 M en diclorometano (37,6 ml, 37,6 mmol). La solución resultante se agitó durante 15 min y después se inactivó secuencialmente en intervalos de 15 minutos con agua (3,3 ml), hidróxido sódico acuoso 1 N (10 ml) y de nuevo con agua (3,3 ml). La suspensión resultante se filtró a través de tierra de diatomeas (Celite®) y se concentró a presión reducida para proporcionar 2-((terc-butoxi)-N-[(terc-butil)oxycarbonil]carbonilamino)-4-oxobutanoato de (S)-metilo (8,26 g, 24,9 mmol, rendimiento del 99 % en bruto) en forma de un aceite incoloro. El producto en bruto se usó sin purificación adicional.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 9,81 (s, 1H), 5,55 (t, J = 6,4 Hz, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,43 (ddd, J = 18,0, 5,9, 1,0 Hz, 1H), 2,85 (ddd, J = 17,9, 6,0, 1,0 Hz, 1H), 1,52 (s, 18H).

35



#### Parte D: 2-((terc-butoxicarbonil)amino)-4-oxobutanoato de (S)-metilo

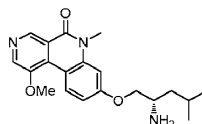
- 40 Una solución de 2-((terc-butoxi)-N-[(terc-butil)oxycarbonil]carbonilamino)-4-oxobutanoato de (S)-metilo (29,2 g, 88,0 mmol) en acetonitrilo (300 ml) se trató con bromuro de litio (11,5 g, 132 mmol), se calentó a reflujo durante 2 h y después se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en acetato de etilo (300 ml), se lavó con agua (1 x 50 ml) y salmuera (1 x 50 ml); se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida para dar un aceite de color ámbar oscuro. El material en bruto se purificó sobre  $\text{SiO}_2$  (elución en gradiente de acetato de etilo al 20-100 %/hexanos) para proporcionar 2-((terc-butoxicarbonil)amino)-4-oxobutanoato de (S)-metilo (12,5 g, 54,1 mmol, rendimiento del 62 % en bruto) en forma de un aceite de color ámbar pálido.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 9,76 (s, 1H), 5,41 (s a, 1H), 4,62 (dt, J = 8,1, 4,4 Hz, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,19 - 2,94 (m, 2H), 1,46 (s, 9H).

50

#### Parte E: 2-((terc-butoxicarbonil)amino)-5,5-difluoropent-4-enoato de (S)-metilo

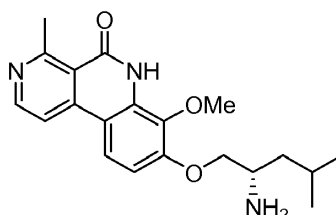
Una solución de 2-((terc-butoxicarbonil)amino)-4-oxobutanoato de (S)-metilo (5,97 g, 25,8 mmol), 2-cloro-2,2-

difluoroacetato sódico (11,8 g, 77,0 mmol), trifenilfosfina (20,3 g, 77,0 mmol) y *N,N*-dimetilformamida (50 ml) se cargó en un matraz de 3 bocas de 500 ml y se calentó a 115 °C durante 15 min. La mezcla resultante se filtró a través de tierra de diatomeas (Celite®) y se concentró a presión reducida. El material en bruto se purificó sobre SiO<sub>2</sub> (elución en gradiente de acetato de etilo al 5-40 %/hexanos) para proporcionar 2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-5,5-difluoropent-4-enoato de (*S*)-metilo (0,91 g, 3,43 mmol, rendimiento del 13 %) en forma de un aceite incoloro. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 5,25 - 5,06 (s a, 1H), 4,42 (s a, 1H), 4,24 - 4,10 (m, 1H), 3,78 (s, 3H), 2,59 (dd, J = 14,4, 6,7 Hz, 1H), 2,51 - 2,31 (m, 1H), 1,47 (s, 9H).



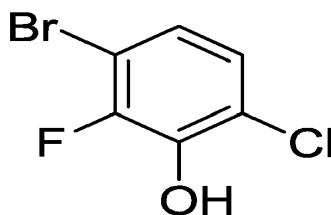
#### Parte F: (5,5-difluoro-1-hidroxipent-4-en-2-il)carbamato de (*S*)-*tert*-butilo

Una solución a temperatura ambiente de 2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-5,5-difluoropent-4-enoato de (*S*)-metilo (1,91 g, 7,20 mmol) en tetrahidrofurano (25 ml) se trató con borohidruro de litio (0,31 g, 14 mmol) y se agitó durante 1 h. La solución resultante se enfrió a 5 °C, se inactivó con ácido clorhídrico acuoso 0,1 N (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 25 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (1 x 20 ml), se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentraron a presión reducida. El material en bruto se purificó sobre SiO<sub>2</sub> (elución en gradiente de acetato de etilo al 20-100 %/hexanos) para proporcionar (5,5-difluoro-1-hidroxipent-4-en-2-il)carbamato de (*S*)-*tert*-butilo (1,4 g, 5,90 mmol, rendimiento del 82 %) en forma de un aceite incoloro. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 4,75 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 4,35 - 4,05 (m, 1H), 3,82 - 3,51 (m, 3H), 2,46 - 2,16 (m, 3H), 1,47 (s, 9H).



#### Parte G: (1-((4,6-dimetil-5-oxo-5,6-dihidrobenzo[*c*][2,7]naftiridin-8-il)oxi)-5,5-difluoropent-4-en-2-il)carbamato de (*S*)-*tert*-butilo

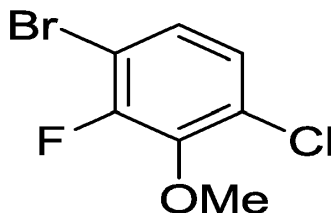
Una suspensión de 8-cloro-4,6-dimetilbenzo[*c*][2,7]naftiridin-5(6*H*)-ona (1,26 g, 4,88 mmol), preparada como en el Ejemplo 16, Parte G, (5,5-difluoro-1-hidroxipent-4-en-2-il)carbamato de (*S*)-*tert*-butilo (1,39 g, 5,86 mmol), 2-di-*t*-butilfosfino-2',4',6'-triisopropilbifenilo (0,42 g, 0,98 mmol), Pd(OAc)<sub>2</sub> (0,11 g, 0,49 mmol), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (3,18 g, 9,76 mmol) y tolueno anhidro (15 ml) se purgó con nitrógeno durante 10 minutos y se calentó a 90 °C durante una noche (15 h). Después de un periodo de refrigeración, la mezcla de reacción se filtró a través de tierra de diatomeas (Celite®), se concentró a presión reducida y se disolvió en acetato de etilo (50 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (1 x 100 ml) y agua (1 x 100 ml); se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró a presión reducida para proporcionar un aceite de color ámbar. El material en bruto se purificó sobre SiO<sub>2</sub> (amoníaco al 1-5 % 2 M en elución en gradiente de metanol/diclorometano) para proporcionar (1-((4,6-dimetil-5-oxo-5,6-dihidrobenzo[*c*][2,7]naftiridin-8-il)oxi)-5,5-difluoropent-4-en-2-il)carbamato de (*S*)-*tert*-butilo (1,04 g, 2,26 mmol, rendimiento del 46 %) en forma de un sólido de color castaño. LC/MS, (ESI) *m/z* 460,0 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>24</sub>H<sub>28</sub>F<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>, 460,2]; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 8,59 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 8,05 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,73 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 6,83 (dd, J = 8,8, 1,8 Hz, 1H), 6,79 (s a, 1H), 5,13 - 4,89 (m, 1H), 4,39 - 4,21 (m, 1H), 4,20 - 3,96 (m, 3H), 3,66 (s, 3H), 3,12 (s, 3H), 2,61 - 2,31 (m, 2H), 1,48 (s, 9H).



#### Parte H: (1-((9-bromo-4,6-dimetil-5-oxo-5,6-dihidrobenzo[*c*][2,7]naftiridin-8-il)oxi)-5,5-difluoropent-4-en-2-il)carbamato de (*S*)-*tert*-butilo

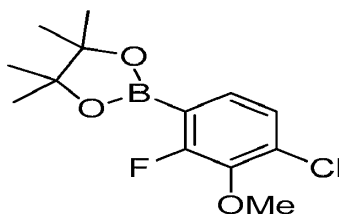
Una solución de (1-((4,6-dimetil-5-oxo-5,6-dihidrobenzo[*c*][2,7]naftiridin-8-il)oxi)-5,5-difluoropent-4-en-2-il)carbamato de (*S*)-*tert*-butilo (1,03 g, 2,24 mmol) en acetonitrilo (22 ml) se trató con *N*-bromosuccinimida (0,44 g, 2,5 mmol), se

calentó a 80 °C durante 45 min y después se concentró a presión reducida. El material en bruto se purificó sobre SiO<sub>2</sub> (amoniaco al 1-4 % 2 M en elución en gradiente de metanol/diclorometano) para proporcionar (1-((9-bromo-4,6-dimetil-5-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][2,7]naftiridin-8-il)oxi)-5,5-difluoropent-4-en-2-il)carbamato de (*S*)-*tert*-butilo (0,81 g, 1,51 mmol, rendimiento del 67 %) en forma de un sólido de color blanco. LC/MS, (ESI) *m/z* 537,9 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>24</sub>H<sub>27</sub>BrF<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>, 538,1]; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 8,62 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,65 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 6,75 (s, 1H), 5,01 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 4,41 - 4,26 (m, 1H), 4,24 - 4,04 (m, 3H), 3,67 (s, 3H), 3,12 (s, 3H), 2,64 - 2,34 (m, 2H), 1,48 (s, 9H).



**Parte I: (1-((9-ciano-4,6-dimetil-5-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][2,7]naftiridin-8-il)oxi)-5,5-difluoropent-4-en-2-il)carbamato de (*S*)-*tert*-butilo**

Una suspensión de (1-((9-bromo-4,6-dimetil-5-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][2,7]naftiridin-8-il)oxi)-5,5-difluoropent-4-en-2-il)carbamato de (*S*)-*tert*-butilo (0,48 g, 0,892 mmol), cianuro de cinc (0,115 g, 0,981 mmol), 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno (0,074 g, 0,134 mmol), Pd2(dba)<sub>3</sub> (0,041 g, 0,045 mmol), *N,N*-dimetilformamida (3 ml) y agua (0,3 ml) se cargó en un vial a presión de 20 ml y se burbujó con una corriente de nitrógeno durante 10 minutos. El vial se cerró herméticamente, se purgó de oxígeno y se agitó en una atmósfera de nitrógeno en un bloque de reacción calentado previamente a 115 °C durante una noche. Después de un periodo de refrigeración, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (35 ml) y se filtró a través de tierra de diatomeas (Celite®). El filtrado se lavó con salmuera (3 x 50 ml), se secó sobre sulfato sódico y se concentró a presión reducida. El material en bruto se purificó sobre SiO<sub>2</sub> (amoniaco al 0-4 % 2 M en elución en gradiente de metanol/diclorometano) para proporcionar (1-((9-ciano-4,6-dimetil-5-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][2,7]naftiridin-8-il)oxi)-5,5-difluoropent-4-en-2-il)carbamato de (*S*)-*tert*-butilo (0,15 g, 0,280 mmol, rendimiento del 32 %) en forma de un sólido de color castaño. LC/MS, (ESI) *m/z* 485,1 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>25</sub>H<sub>27</sub>F<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>, 485,2]; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 8,75 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 8,45 (s, 1H), 7,81 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 7,00 (s, 1H), 4,85 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 4,40 - 4,21 (m, 3H), 4,07 (s, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,17 (s, 3H), 2,62 - 2,52 (m, 1H), 2,49 - 2,38 (m, 1H), 1,49 (s, 9H).

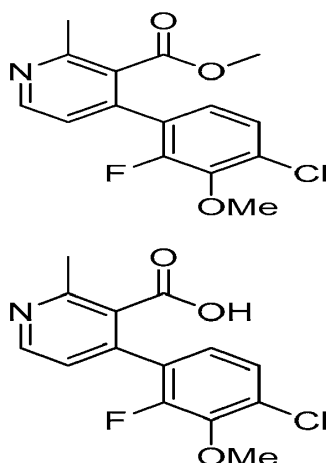


**Parte J: (*S*)-8-((2-amino-5,5-difluoropent-4-en-1-il)oxi)-4,6-dimetil-5-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][2,7]naftiridin-9-carbonitrilo**

Una solución a temperatura ambiente de (1-((9-ciano-4,6-dimetil-5-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][2,7]naftiridin-8-il)oxi)-5,5-difluoropent-4-en-2-il)carbamato de (*S*)-*tert*-butilo (60 mg, 0,124 mmol) en metanol (1 ml) se trató con HCl 4 M en 1,4-dioxano (1,3 ml, 5,20 mmol) y se mantuvo durante una noche. La solución resultante se concentró a presión reducida. El material en bruto se purificó a través de LC/MS preparativa con las siguientes condiciones: Columna: XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: 5:95 de acetonitrilo:agua con acetato amónico 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de acetonitrilo: agua con acetato amónico 10 mM; Gradiente: 10-50 % de B durante 20 minutos, después un mantenimiento de 5 minutos en 100 % de B; Flujo: 20 ml/min. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se concentraron a través de evaporación por centrifugación para proporcionar (*S*)-8-((2-amino-5,5-difluoropent-4-en-1-il)oxi)-4,6-dimetil-5-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][2,7]naftiridin-9-carbonitrilo (7,6 mg, 0,020 mmol, rendimiento del 16 %) en forma de un sólido de color blanco. LC/MS, (ESI) *m/z* 385,3 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>20</sub>H<sub>19</sub>F<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>, 385,1]; <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO) δ ppm 8,82 (s, 1H), 8,60 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 8,18 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 6,97 (s, 1H), 4,74 - 4,59 (m, 1H), 4,22 - 4,05 (m, 2H), 3,62 (s, 3H), 3,19 - 3,10 (m, 1H), 2,93 (s, 3H), 2,36 - 2,25 (m, 1H), 2,19 - 2,08 (m, 1H).

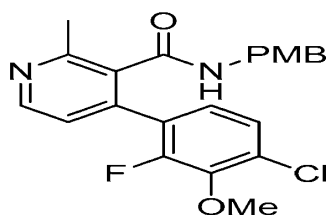
#### Ejemplo 107

**(*S*)-8-((2-amino-4-metilpentil)oxi)-9-cloro-7-fluoro-4,6-dimetilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6*H*)-ona**



**5 Parte A: (1-((9-cloro-7-fluoro-4,6-dimetil-5-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][2,7]naftiridin-8-il)oxi)-4-metilpentan-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo**

Se sometió (1-((9-cloro-7-fluoro-4,6-dimetil-5-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][2,7]naftiridin-8-il)oxi)-4-metilpentan-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo (0,08 g, 0,175 mmol), preparado como se describe en el Ejemplo 29, Parte G, a cloración usando NCS para proporcionar (1-((9-cloro-7-fluoro-4,6-dimetil-5-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][2,7]naftiridin-8-il)oxi)-4-metilpentan-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo (80 mg, 0,104 mmol, rendimiento del 60 % en bruto) en forma de un semisólido. El material se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional. LC/MS (ESI) *m/e* 492,2 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>25</sub>H<sub>32</sub>ClFN<sub>3</sub>O<sub>4</sub> 492,2].



**15 Parte B: (S)-8-((2-amino-4-metilpentil)oxi)-9-cloro-7-fluoro-4,6-dimetilbenzo [c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona**

Se sometió (1-((9-cloro-7-fluoro-4,6-dimetil-5-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][2,7]naftiridin-8-il)oxi)-4-metilpentan-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo (0,08 g, 0,104 mmol) a desprotección del grupo Boc como se describe en el Ejemplo 2, Parte E. El material en bruto se purificó a través de HPLC de fase inversa (acetato amónico 10 mM en agua/AcCN) para proporcionar (S)-8-((2-amino-4-metilpentil)oxi)-9-cloro-7-fluoro-4,6-dimetilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona (0,006 g, 0,015 mmol, rendimiento del 14 %) en forma de un sólido de color blanquecino. LC/MS (ESI) *m/e* 392,2 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>20</sub>H<sub>24</sub>ClFN<sub>3</sub>O<sub>2</sub> 392,1]; Tiempo de retención de LC/MS (Método LC/MS C) *t<sub>R</sub>* = 2,11 min. Tiempo de retención de HPLC (método A): *t<sub>R</sub>* = 8,96 min; tiempo de retención de HPLC (método B): *t<sub>R</sub>* = 5,15 min. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, METANOL-d<sub>4</sub>) 8,62 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 8,32 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,12 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 4,26 (ddd, J = 9,3, 3,8, 1,0 Hz, 1H), 4,06 (dd, J = 8,7, 7,2 Hz, 1H), 3,87 (d, J = 9,3 Hz, 3H), 3,67 - 3,64 (m, 1H), 3,08 (s, 3H), 1,92 - 1,78 (m, 1H), 1,56 - 1,37 (m, 2H), 1,02 (d, J = 5,3 Hz, 3H), 1,01 (d, J = 5,3 Hz, 3H).

**30 Métodos**

**Ensayo con quinas AAK1**

Los ensayos se realizaron en placas de 384 pocillos de fondo en U. El volumen final del ensayo preparado a partir de adiciones de 15 µl de enzima y sustratos (péptido fluoresceinado (5-FAM)-Aha- KEEQSQITSQVTGQIGWR-NH<sub>2</sub> y ATP) y compuestos de análisis en tampón de ensayo (Tris-HCL 10 mM, pH 7,4, MgCl<sub>2</sub> 10 mM, Tween-20 al 0,01 % y DTT 1,0 mM) fue de 30 µl. Las reacciones comenzaron con la combinación de GST-Xa-hAAK1 expresado de forma bacteriana con los sustratos y compuestos de análisis. Las reacciones se incubaron a temperatura ambiente durante 3 horas y finalizaron añadiendo a cada muestra 60 µl de tampón EDTA 35 mM. Las reacciones se analizaron en el Caliper LabChip 3000 (Caliper, Hopkinton, MA) por separación electroforética del sustrato fluorescente y del producto fosforilado. Los datos de inhibición se calcularon comparando con las reacciones de control inactivadas con EDTA para la inhibición del 100 % y con las reacciones solo con vehículo para la inhibición del 0 %. La concentración final de los reactivos en los ensayos era ATP, 22 µM; (5-FAM)-Aha-KEEQSQITSQVTGQIGWR-NH<sub>2</sub>, 1,5 µM; GST-Xa-hAAK1, 3,5 nM; y DMSO, 1,6 %. Para determinar la concentración necesaria para inhibir el 50 % (IC<sub>50</sub>) de la actividad quinas se generaron curvas de respuesta a la dosis. Los compuestos se disolvieron en

dimetilsulfóxido (DMSO) a 10 nM y se evaluaron a once concentraciones. Los valores de  $CI_{50}$  se obtuvieron mediante análisis de regresión no lineal.

### **Ensayo basado en células HEK281**

Se cultivaron células HEK293F en medio que contenía DMEM (Gibco, n.º cat. 11965), FBS al 10 % (SAFC Biosciences, n.º cat. 12103C), 1x GPS (glutamina, penicilina y estreptomycin). El día uno, las células se sembraron en una placa de 10 cm hasta alcanzar una confluencia de ~80 % en el momento de la transfección. En el momento de la transfección había aproximadamente 12 millones de células en una placa de 10 cm. El día dos, cada placa se transfirió con 48 µg de ADN y 144 µl de Lipofectamina 2000 (Invitrogen, n.º cat. 11668-019). El ADN constaba de una mezcla (por placa de 10 cm) que contenía 3 µg de AAK1/HA/pIRES (humana de longitud completa, n.º de registro del NCBI NP\_055726.2), 45 µg de Flag/AP2MI/pcDNA (humana de longitud completa) y OPTI-MEM 1,5 ml. La Lipofectamina 2000 se prepara con una mezcla (por placa de 10 cm) que contiene 144 µl de Lipofectamina 2000 y 1,5 ml de OPTI-MEM. Cada mezcla se transfirió a tubos de 15 ml individuales y se incubó a TA durante 5 minutos y después las dos mezclas se combinaron e incubaron a TA durante 20 minutos. Después, el medio de crecimiento se aspiró de cada placa de 10 cm y se reemplazó con 10 ml de DMEM+FBS al 10 % (sin GPS). Para finalizar, se añadieron 3 µl de ADN/Lipofectamina a cada placa de 10 cm y se mezcló suavemente seguido de la incubación de la placa durante una noche a 37 °C y con CO<sub>2</sub> al 5 %.

El día tres, los compuestos se diluyeron en DMSO al 100 % a una concentración final de 1000X, seguido de diluciones en serie con factor 3 para un total de 5 concentraciones analizadas. Se analizaron cuatro compuestos por placa de 10 cm. Después, 1 µl de cada dilución de compuesto se transfirió con una pipeta a una placa de 96 pocillos, de pocillo profundo, seguido de la adición de 50 µl de DMEM + FBS al 0,5 % en cada pocillo para una concentración final de 2X de cada compuesto. Las células se resuspendieron en una placa de 10 cm simplemente pipeteando (en ese momento las células HEK293 se desprenden de la placa con facilidad) y después se transfirieron a tubos cónicos de 50 ml y se sedimentaron mediante centrifugación a 1000 rpm durante 5 min. Después, los sedimentos celulares se resuspendieron en 2,75 ml de DMEM + FBS al 0,5 % por placa de 10 cm y 100 µl de la suspensión celular se transfirieron a cada pocillo de la placa TC de 96 pocillos. Para finalizar, 100 µl de compuesto 2X diluido en DMEM + FBS al 0,5 % se añadieron después en los pocillos que contenían la suspensión celular para una concentración final de 1X. Después, las placas se incubaron a 37 °C y con CO<sub>2</sub> al 5 % durante 3 horas seguido de la transferencia de las suspensiones celulares desde cada pocillo a tiras de PCR de 12 tubos. Las tiras de PCR se centrifugaron en una rejilla de punta a 1000 rpm durante 5 minutos para sedimentar las células y después, el medio se retiró pipeteando sin alterar el sedimento celular.

Para prepararlos para análisis por Transferencia de Western, los sedimentos celulares se resuspendieron en 40 µl de tampón de muestra de LDS-PAGE 1X (Invitrogen, n.º cat. NP0008) + fosfatasa Halt 2X y cóctel inhibidor de proteasa (Thermo Scientific, n.º cat. 1861284), seguido de tratamiento con ultrasonido con un ultrasonido de micropunta ajustado a 5 durante 8-10 segundos. Cinco µl de Agente Reductor de Muestra NuPage 10X (con DTT 50 µM) se añadió a cada muestra seguido de termodesnaturalización a 70 °C durante 10 min en una máquina de PCR. Se cargó un total de 10 µl por muestra en cada carril de un gel de 26 pocillos Criterion de Tris-Glicina al 4-20 % (Biorad, n.º cat. 345-0034) para la transferencia de fosfo-mu2 y 10 µl por carril en un gel de 26 pocillos NuPAGE con Bis-Tris al 4-12 % (+tampón MES) (Invitrogen, n.º cat. WG1403BX10) para la transferencia de mu2. Para los controles, en el último pocillo de cada gel, se cargaron 2 ng de proteína fosfo-mu2 o 20 ng de proteína mu2/Flag. Después de SDS-PAGE, las muestras en cada gel se transfirieron a una membrana de PVDF utilizando un iBlot y las membranas se bloquearon durante una hora en TBST + leche al 5 %, seguido de 3 lavados durante 5-10 min con TBST. Los geles Criterion se sondaron con antifosfo-mu2 de conejo (1:5000; un anticuerpo policlonal de conejo producido por New England Peptide y purificado por afinidad en Lexicon) en TBST + BSA al 5 %, mientras que los geles NuPAGE se sondaron con anti-Flag de ratón (1:500; Sigma, n.º cat. F1804) en TBST + leche al 5 % y estos anticuerpos primarios se incubaron durante una noche a 4 °C en un oscilador.

El día cuatro, las transferencias de Western se lavaron 3 veces durante 5-10 minutos con TBST, se sondaron con anticonejo-HRP (1:2000; BioRad, n.º cat. 170-6515) o antirratón-HRP (1:2000; Biorad n.º cat. 170-6516) en TBST + leche al 5 % durante 1 hora a TA, se lavaron 3 veces durante 10 minutos con TBST y se revelaron con reactivo ECL (GE Healthcare, n.º cat. RPN2132) en un Versadoc. Para finalizar, la cámara se configuró para tomar una imagen cada 30 segundos durante 10 minutos y se guardó la mejor imagen para cada transferencia con señal no saturada (cuando la señal está saturada, las bandas estarán resaltadas en rojo). Se realizó un análisis de volumen sobre cada banda para obtener los valores de densidad. La inhibición porcentual se calculó para cada muestra normalizando primero con respecto a los niveles de expresión de Mu2 totales y después comparando con los controles del 0 % y del 100 %. Después, se calcularon los valores de  $CI_{50}$  utilizando el programa informático de ajuste Excel.

### **Ratones genosuprimidos para AAK1**

Los ratones homocigotos (-/-) para la alteración del gen de AAK1 se prepararon mediante dos métodos; atrapamiento génico y recombinación homóloga.



El atrapamiento génico es un método de mutagénesis insercional aleatoria que utiliza un fragmento de ADN que codifica un gen indicador o de selección como un mutágeno. Se han diseñado vectores atrapa genes para integrar en intrones o genes de manera que permita que la maquinaria de corte y empalme celular corte y empalme los exones codificados en el vector para los ARNm celulares. Comúnmente, los vectores atrapa genes contienen secuencias marcadoras de selección que están precedidas por secuencias aceptoras de corte y empalme fuertes y que no están precedidas por un promotor. Por lo tanto, cuando dichos vectores se integran en un gen, la maquinaria de corte y empalme celular corta y empalma exones procedentes del gen atrapado en el extremo 5' de la secuencia marcadora de selección. Normalmente, dichos genes marcadores de selección pueden expresarse solo si el vector que codifica el gen se ha integrado en un intrón. Los acontecimientos de atrapamiento génico resultantes se identifican posteriormente seleccionando las células que pueden sobrevivir en cultivo selectivo.

Células madre embrionarias (células Lex-1 procedentes de la cepa murina A129 derivada) se mutaron mediante un proceso que implicaba la inserción de al menos una porción de una secuencia de vector modificada por ingeniería genética en el gen de interés, las células madre embrionarias mutadas se microinyectaron en blastocitos que posteriormente se introdujeron en hospedadores hembra pseudopreñadas y llevadas a término utilizando métodos establecidos. Véase, por ejemplo, "Mouse Mutagenesis", 1998, Zambrowicz *et al.*, eds., Lexicon Press, The Woodlands, TX. Los animales quiméricos resultantes se criaron posteriormente para producir descendencia con capacidad de transmitir, a través de la línea germinal, un alelo que contenía la mutación introducida por ingeniería genética en el gen de interés.

También se crearon ratones con el gen AAK1 alterado mediante recombinación homóloga. En este caso, el segundo exón codificante del gen de la AAK1 murina (véase número de Registro del GenBank NM\_177762) se eliminó mediante métodos conocidos en la técnica. Véanse, por ejemplo, las Patentes de Estados Unidos n.º 5.487.992, 5.627.059 y 5.789.215.

Se estudiaron ratones homocigotos (-/-) para la alteración del gen de AAK1 junto con ratones heterocigotos (+/-) para la alteración del gen de AAK1 y compañeros de camada de tipo silvestre (+/+). Durante este análisis, los ratones se sometieron a exámenes médicos utilizando un conjunto integrado de procedimientos de diagnóstico médico diseñados para evaluar la función de los principales sistemas de órganos en un sujeto mamífero. Los ratones "genosuprimidos" homocigotos (-/-) se estudiaron junto con sus compañeros de camada heterocigotos (+/-) y de tipo silvestre (+/+). La alteración del gen de AAK1 se confirmó mediante análisis de Southern. La expresión del homólogo murino de AAK1 se detectó mediante RT-PCR en cerebro; médula espinal; ojo; timo; bazo; pulmón; riñón; hígado; músculo esquelético; hueso; estómago, intestino delgado y colon; corazón; tejido adiposo; pulmón asmático; hígado de LPS; sangre; corazón segmentado; árbol aórtico; próstata; y glándula mamaria murinos (virgen de 5 semanas, virgen madura, 12 DPC, 3 días posparto (lactante), 3 días post-destete (involución temprana) y 7 días post-destete (involución tardía)).

Los homocigotos (-/-) para AAK1 y sus compañeros de camada de tipo silvestre (+/+) se analizaron utilizando la prueba de la pata con formalina para evaluar sus respuestas nociceptivas aguda y tónica. Para estas pruebas, se utilizaron los Analizadores de Nocicepción Automáticos (adquiridos en el laboratorio Ozaki en la Universidad de California, San Diego). Se colocó una banda metálica alrededor de la pata trasera izquierda de cada ratón 30 minutos antes del análisis. Tras el periodo de aclimatación de 30 minutos, se inyectaron 20 µl de formalina al 5 % por vía subcutánea en la superficie dorsal de la pata trasera izquierda. Los ratones se alojaron individualmente en cámaras cilíndricas durante 45 minutos. Se preparó de solución de formalina al 5 % reciente, diluyendo formaldehído (Formalde-reciente al 20 %, Fisher Scientific, Fair Lawn, NJ) con agua destilada. Los compuestos a investigar se administraron 30 minutos antes de la inyección de formalina.

Un ordenador registró los retrocesos por minuto, los retrocesos totales por fase I (fase aguda = primeros 8 minutos) y el total de retrocesos para la fase II (fase tónica = tiempo entre 20 - 40 minutos) a través de un campo electromagnético. Véase Yaksh TL, Ozaki G, McCumber D, Rathbun M, Svensson C, Malkmus S, Yaksh MC. An automated flinch detesting system for use in the nociceptive bioassay. J. Appl Physiol., 2001; 90:2386-402. Como se muestra en la Figura 1, los datos de la fase 1 y fase 2 se obtuvieron utilizando ratones hembra homocigotas (-/-) (n = 16), hembras de tipo silvestre (n = 15), ratones macho homocigotos (-/-) (n=9) y machos de tipo silvestre (n = 18). En todos los grupos y en ambas fases, los ratones homocigotos (-/-) para AAK1 presentaron de manera significativa, menos registros de retrocesos de pata en comparación con sus compañeros de camada de tipo silvestre (+/+).

Los estudios de los ratones genosuprimidos para AAK1 mostraron que la alteración del gen de AAK1 afectaba a la respuesta del dolor, medida utilizando la prueba de la pata con formalina descrita anteriormente. Para confirmar que la administración de un inhibidor de AAK1 también afectaba a la respuesta del dolor se utilizó la misma prueba.

En este ensayo se analizó un compuesto de la divulgación a distintas dosis. Se utilizaron gabapentina y pregabalina como controles positivos. Los resultados se muestran a continuación en la Tabla 2, en la que el efecto de gabapentina a 200 mg/kg se considera como una respuesta del 100 %, el % de respuesta de los otros compuestos es con respecto a la dosis de 200 mg/kg de gabapentina, "sc" significa administración subcutánea; "po" significa administración oral.

Tabla 2

<i>Compuesto</i>	<i>Dosis (ml/kg)</i>	<i>Respuesta</i>
Gabapentina	50 sc	60 %
Gabapentina	200 sc	100 %
Pregabalina	50 sc	90 %
Ejemplo 14: (S)-8-((2-amino-4-metilpentil)oxi)-9-fluoro-6-metilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona	30 po	62 %

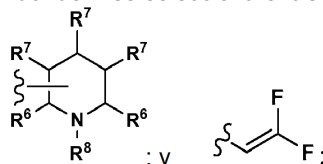


cicloalquil C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> e hidroxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>;

R<sup>2</sup> se selecciona entre hidrógeno, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, alquilcarbonilamino C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, amino, halo, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> y fenilalquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, en donde el fenilo está opcionalmente sustituido con un grupo alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>;

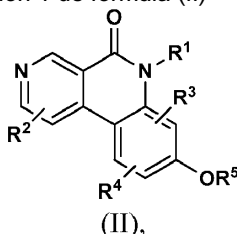
R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, alcoxycarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquilsulfonilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, aminocarbonilo, ciano, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, di(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)aminocarbonilo, halo, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, heteroarilo, hidroxilo, hidroxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> y fenilo opcionalmente sustituido con un grupo halo;

R<sup>5</sup> es alquil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Y o alquilo C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>, en donde el alquilo C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub> está opcionalmente sustituido con uno, dos, tres o cuatro grupos seleccionados independientemente entre alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, alquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, amino, di(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)amino, halo y cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>; y en donde Y se selecciona entre



en la que R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup> son hidrógeno.

5. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 de fórmula (II)



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

R<sup>1</sup> se selecciona entre hidrógeno, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, alquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, aril-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquil C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> y haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>;

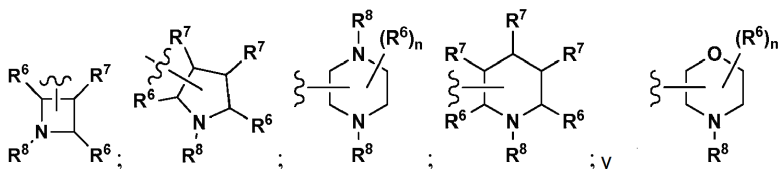
R<sup>2</sup> se selecciona entre hidrógeno, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, alcoxycarbonilamino C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, alquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, alquilcarbonilamino C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, amino, arilamino, arilcarbonilamino, cicloalquilamino C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilcarbonilamino C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, halo, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, haloalquilamino C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>, haloalquilcarbonilamino C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub> e hidroxilo;

R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, ciano, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, halo, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> e hidroxilo;

R<sup>5</sup> es alquil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Y o alquilo C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>, en donde el alquilo C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub> está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres grupos seleccionados independientemente entre alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, alquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-alquilamino C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>, amino, arilo, halo, haloalquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, haloalquilcarbonilamino C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, hidroxilo, -NR<sup>x</sup>R<sup>y</sup> y cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>, en donde el cicloalquilo está opcionalmente sustituido adicionalmente con uno, dos o tres grupos seleccionados independientemente entre alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, alquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-alquilamino C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>, amino, arilo, aril-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, halo, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, haloalquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> e hidroxilo;

R<sup>x</sup> y R<sup>y</sup>, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo de tres a seis miembros; y

Y se selecciona entre



en las que n es 0, 1, 2 o 3;

cada R<sup>6</sup> se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, arilo, aril-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, halo y haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>;

cada R<sup>7</sup> se selecciona independientemente entre hidrógeno, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> e hidroxilo; y

R<sup>8</sup> se selecciona entre hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> y alquilcarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>.

6. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 seleccionado entre

(S)-8-(2-amino-4-metilpentiloxi)benzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona;

(S)-8-((2-amino-4-metilpentil)oxi)-6-metilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona;

- (S)-8-(2-amino-4-metilpentiloxi)-9-bromo-6-metilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona;  
 (S)-8-((2-amino-4-metilpentil)oxi)-6,9-dimetilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona;  
 (S)-8-((2-amino-4-metilpentil)oxi)-6-metil-5-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][2,7]naftiridin-9-carbonitrilo;  
 (S)-8-((2-amino-4-metilpentil)oxi)-9-ciclopropil-6-metilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona;  
 5 (S)-8-(2-amino-4-metilpentiloxi)-9-hidroxi-6-metilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona;  
 (S)-8-((2-amino-4-metilpentil)oxi)-6-isopropilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona;  
 (S)-6-alil-8-((2-amino-4-metilpentil)oxi)benzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona;  
 (S)-8-((2-amino-4-metilpentil)oxi)-7,9-dicloro-6-metilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona;  
 (S)-8-((2-amino-4-metilpentil)oxi)-6-bencilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona;  
 10 (S)-8-((2-amino-4-metilpentil)oxi)-6-(2-metoxietil)benzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona;  
 (S)-8-((2-amino-4-metilpentil)oxi)-6-(ciclopropilmetil)benzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona;  
 (S)-8-((2-amino-4-metilpentil)oxi)-9-fluoro-6-metilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona;  
 8-(2-amino-5,5,5-trifluoropentiloxi)-6-metilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona;  
 (S)-8-((2-amino-4-metilpentil)oxi)-4,6-dimetilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona;  
 15 (S)-4-amino-8-(2-amino-4-metilpentiloxi)-6-metilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona;  
 (S)-N-(8-(2-amino-4-metilpentiloxi)-6-metil-5-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][2,7]naftiridin-2-il)acetamida;  
 (R)-8-((2-amino-4-metilpentil)oxi)-4,6-dimetilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona;  
 (R)-8-((2-amino-4-metilpentil)oxi)-9-cloro-4,6-dimetilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona;  
 (S)-8-(2-amino-3-ciclopropilpropoxi)-4,6-dimetilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona;  
 20 (S)-8-(2-amino-3-ciclobutilpropoxi)-4,6-dimetilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona;  
 (S)-8-(2-amino-3-ciclopropilpropoxi)-9-cloro-4,6-dimetilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona;  
 (S)-8-(2-amino-3-ciclobutilpropoxi)-9-cloro-4,6-dimetilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona;  
 (S)-8-(2-amino-3-ciclopropilpropoxi)-4,6,9-trimetilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona;  
 (S)-8-(2-amino-3-ciclobutilpropoxi)-4,6,9-trimetilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona;  
 25 (S)-8-((2-amino-4-metilpentil)oxi)-9-(difluorometil)-4,6-dimetilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona;  
 (2,4-dimetil-1-((6-metil-5-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][2,7]naftiridin-8-il)oxi)pentan-2-il)carbamato de *terc*-butilo;  
 8-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-7-fluoro-4,6-dimetilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona;  
 8-(((S)-2-amino-4-metilpentil)oxi)-9-(1-hidroxi-etil)-4,6-dimetilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona;  
 8-(2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-4,6-dimetilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona;  
 30 8-(((2S,3S)-3-amino-5-metilhexan-2-il)oxi)-4,6-dimetilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona;  
 8-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-9-metoxi-4,6-dimetilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona;  
 (S)-8-((2-amino-4-metilpentil)oxi)-9-(2-hidroxi-propan-2-il)-4,6-dimetilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona;  
 (S)-8-((2-amino-4-metilpentil)oxi)-9-etil-4,6-dimetilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona;  
 (R)-8-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-4,6-dimetilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona;  
 35 (S)-8-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-4,6-dimetilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona;  
 (S)-8-((2-amino-4-metilpentil)oxi)-6-metilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona;  
 (S)-8-((2-dimetilamino)-4-metilpentil)oxi)-4,6-dimetilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona;  
 8-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-9-cloro-4,6-dimetilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona;  
 (S)-8-(2-amino-4-metilpentiloxi)-4-metoxi-6-metilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona;  
 40 (S)-8-((2-amino-4-metilpentil)oxi)-9-cloro-6-metilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona;  
 (S)-8-(2-amino-4-metilpentiloxi)-6-(2-hidroxi-etil)benzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona;  
 (S)-8-(2-amino-4-metilpentiloxi)-6-(2,2,2-trifluoroetil)benzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona;  
 (S)-8-(2-amino-4-metilpentiloxi)-9-etil-6-metilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona;  
 (S)-8-(2-amino-4-metilpentiloxi)-9-isopropil-6-metilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona;  
 45 (S)-8-(2-amino-4-metilpentiloxi)-6-metil-9-(oxazol-5-il)benzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona;  
 (S)-8-(2-amino-4-metilpentiloxi)-9-bromo-4-metilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona;  
 (S)-8-((2-amino-4-metilpentil)oxi)-4-((4-metoxibencil)amino)-6-metilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona;  
 (S)-8-((2-amino-4-metilpentil)oxi)-9-(4-fluorofenil)-6-metilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona;  
 (S)-4-amino-8-(2-amino-4-metilpentiloxi)-9-fluoro-6-metilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona;  
 50 (S)-8-(2-amino-3-isopropoxipropoxi)-6-metilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona;  
 (S)-6-metil-8-((4-metil-2-(metilamino)pentil)oxi)benzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona;  
 (S)-8-((2-amino-4,4-difluoropentil)oxi)-6-metilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona;  
 8-((2-amino-5,5,5-trifluoropentil)oxi)-6-metil-5-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][2,7]naftiridin-9-carbonitrilo;  
 6-metil-8-(piperidin-2-ilmetoxi)benzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona;  
 55 (2,4-dimetil-1-((6-metil-5-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][2,7]naftiridin-8-il)oxi)pentan-2-il)carbamato de (S)-*terc*-butilo;  
 (2,4-dimetil-1-((6-metil-5-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][2,7]naftiridin-8-il)oxi)pentan-2-il)carbamato de (R)-*terc*-butilo;  
 (S)-8-(2-amino-4-metilpentiloxi)-4-(difluorometil)-6-metilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona;  
 (S)-8-((2-amino-4-metilpentil)oxi)-7-cloro-4,6-dimetilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona;  
 (S)-8-((2-amino-4-metilpentil)oxi)-9-cloro-4,6-dimetilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona;  
 60 (S)-8-(2-amino-4-metilpentiloxi)-4,6,9-trimetilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona;  
 (S)-8-(2-amino-4-metilpentiloxi)-4,6-dimetil-5-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][2,7]naftiridin-9-carbonitrilo;  
 (S)-4,6-dimetil-8-(4-metil-2-(metilamino)pentiloxi)-5-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][2,7]naftiridin-9-carbonitrilo;  
 (S)-8-((2-amino-4-metilpentil)oxi)-2,6-dimetilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona;  
 (S)-8-((2-amino-4-metilpentil)oxi)-2,6-dimetilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona;  
 65 (S)-8-((2-amino-4-metilpentil)oxi)-9-cloro-2,6-dimetilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona;  
 (S)-8-(2-amino-3-metoxipropoxi)-6-metilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona;

- (S)-8-(2-amino-4-metilpentiloxi)-9-fluoro-4,6-dimetilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona;  
 (S)-8-(2-amino-4-metilpentiloxi)-9-(hidroximetil)-4,6-dimetilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona;  
 (S)-8-(2-amino-4-metilpentiloxi)-4,6-dimetil-9-(oxazol-5-il)benzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona;  
 5 8-(2-amino-5,5,5-trifluoropentiloxi)-4,6-dimetil-5-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][2,7]naftiridin-9-carbonitrilo;  
 (S)-8-(2-amino-4-metilpentiloxi)-4,6-dimetil-9-(trifluorometil)benzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona;  
 (S)-8-(2-amino-4-metilpentiloxi)-4,6-dimetil-9-(trifluorometil)benzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona;  
 (S)-8-(2-amino-4-metilpentiloxi)-4,6-dimetil-9-(metilsulfonil)benzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona;  
 (S)-8-(2-amino-4-metilpentiloxi)-4-metilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona;  
 (R)-8-(2-amino-4-metilpentiloxi)-4,6-dimetil-5-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][2,7]naftiridin-9-carbonitrilo;  
 10 (S)-8-((2-amino-4-metilpentil)oxi)-9-cloro-6-(2-metoxietil)-4-metilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona;  
 (S)-8-((2-amino-4-metilpentil)oxi)-6-(2-metoxietil)-4-metilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona;  
 (S)-8-(2-amino-4-metilpentiloxi)-7-fluoro-4,6-dimetilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona;  
 (S)-8-(2-amino-4-metilpentiloxi)-7-fluoro-4-metilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona;  
 (S)-8-(2-amino-4-metilpentiloxi)-4,6-dimetil-9-(tiazol-5-il)benzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona;  
 15 8-((2-amino-4-metilpentil)oxi)-4,6-dimetil-5-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][2,7]naftiridin-9-carboxilato de (S)-metilo;  
 (S)-8-((2-amino-4-metilpentil)oxi)-1-fluoro-6-metilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona;  
 (S)-8-((2-amino-4-metilpentil)oxi)-4,6-dimetil-9-(piridin-2-il)benzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona;  
 (S)-8-((2-amino-5,5,5-trifluoro-4-metilpentil)oxi)-4,6-dimetilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona;  
 (S)-8-((2-amino-4-metilpentil)oxi)-9-metoxi-4,6-dimetilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona;  
 20 (S)-8-((2-amino-4-metilpentil)oxi)-9-(difluorometoxi)-4,6-dimetilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona;  
 (S)-8-(2-amino-4,4,4-trifluorobutoxi)-4,6-dimetilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona;  
 (R)-8-(2-amino-4,4,4-trifluorobutoxi)-4,6-dimetilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona;  
 8-(2-amino-4,4,4-trifluorobutoxi)-6-metilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona;  
 (S)-8-((2-amino-4-metilpentil)oxi)-4,6-dimetil-5-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][2,7]naftiridin-9-carboxamida;  
 25 (S)-4,6-dimetil-8-(4-metil-2-(metilamino)pentiloxi)benzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona;  
 (S)-8-((2-amino-4-metilpentil)oxi)-N,N,4,6-tetrametil-5-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][2,7]naftiridin-9-carboxamida;  
 8-(2-amino-2,4-dimetilpentiloxi)-1-fluoro-6-metilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona;  
 (S)-8-((2-amino-4-metilpentil)oxi)-1-metoxi-6-metilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona;  
 (S)-8-(2-amino-4-metilpentiloxi)-7-metoxi-4-metilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona;  
 30 (S)-8-(2-amino-4-metilpentiloxi)-9-bromo-7-fluoro-4-metilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona;  
 (S)-8-(2-amino-4-metilpentiloxi)-9-fluoro-4-metilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona;  
 8-(2-amino-2,4-dimetilpentiloxi)-9-fluoro-4-metilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona;  
 (S)-8-(2-amino-4-metilpentiloxi)-9-cloro-7-fluoro-4-metilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona;  
 (S)-8-(2-amino-4-metilpentiloxi)-9-(metoximetil)-4,6-dimetilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona;  
 35 8-(2-amino-2,4-dimetilpentiloxi)-7-fluoro-4-metilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona; y  
 (S)-8-((2-amino-5,5-difluoropent-4-en-1-il)oxi)-4,6-dimetil-5-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][2,7]naftiridin-9-carbonitrilo;  
 (S)-8-((2-amino-4-metilpentil)oxi)-9-cloro-7-fluoro-4,6-dimetilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona;

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

- 40 7. Una composición que comprende una cantidad farmacéuticamente aceptable de un compuesto de la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un vehículo farmacéuticamente aceptable.
- 45 8. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, o una composición de la reivindicación 7, para su uso como un medicamento.
9. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, o una composición de la reivindicación 7, para su uso en el tratamiento de enfermedad de Alzheimer, trastorno bipolar, dolor, enfermedad de Parkinson o esquizofrenia.
- 50 10. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, o una composición de la reivindicación 7, para su uso en el tratamiento de dolor neuropático.
11. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, o una composición de la reivindicación 7, para su uso en el tratamiento de fibromialgia o neuropatía periférica.
- 55

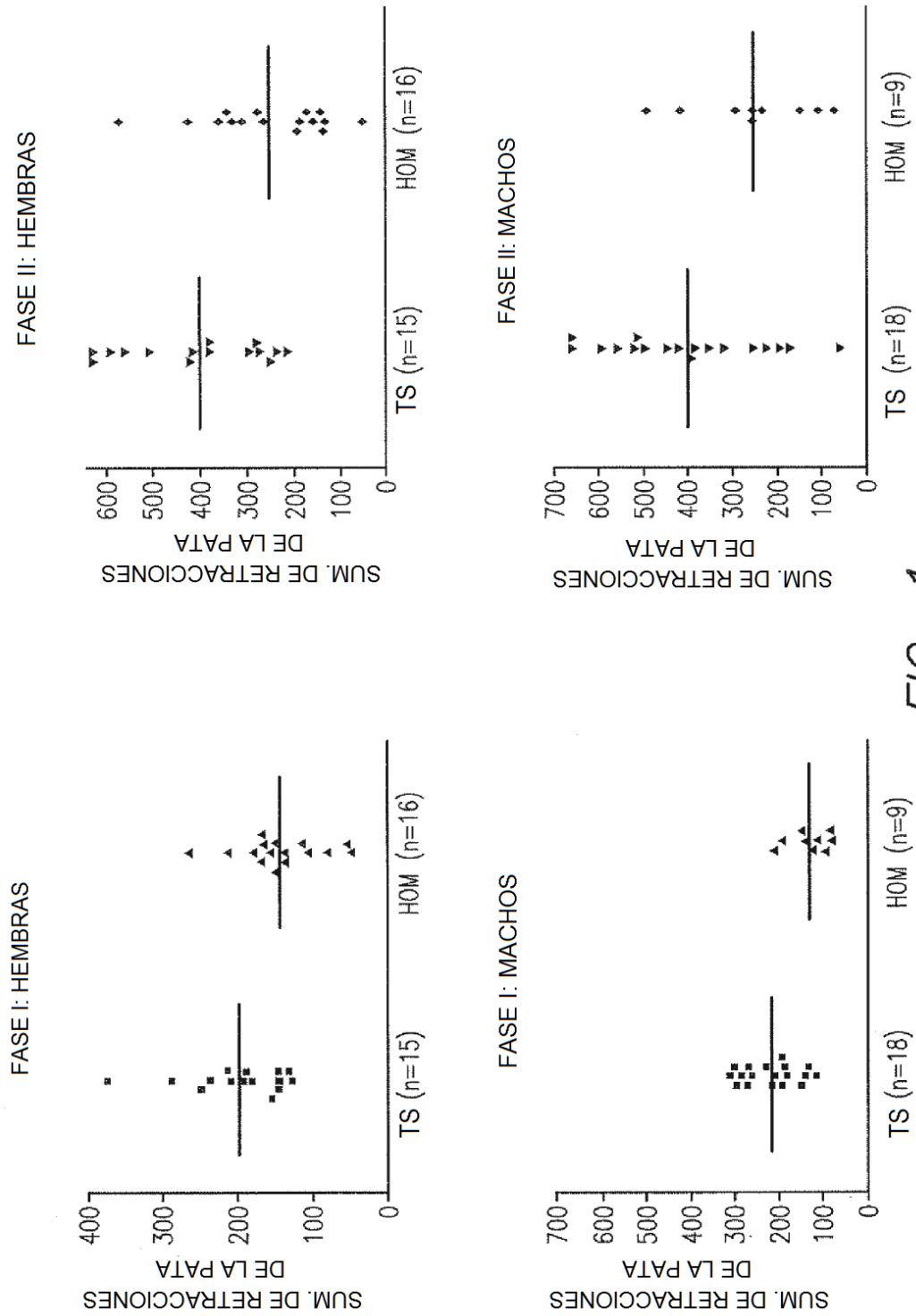


FIG. 1