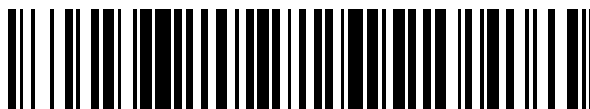


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 627 010**

51 Int. Cl.:

C07D 405/14 (2006.01)

C07D 405/12 (2006.01)

C07D 471/04 (2006.01)

A61K 31/4375 (2006.01)

A61P 3/00 (2006.01)

A61P 11/00 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

A61K 31/403 (2006.01)

A61K 31/5377 (2006.01)

A61K 31/4725 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **16.07.2013** **PCT/US2013/050665**

87 Fecha y número de publicación internacional: **23.01.2014** **WO14014901**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **16.07.2013** **E 13742344 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **05.04.2017** **EP 2875023**

54 Título: **Antagonistas de octahidro-ciclopentapirrolilo de CCR2**

30 Prioridad:

19.07.2012 US 201261673383 P

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

26.07.2017

73 Titular/es:

JANSSEN PHARMACEUTICA, N.V. (100.0%)
Turnhoutseweg 30
2340 Beerse, BE

72 Inventor/es:

CAI, CHAOZHONG;
MCCOMSEY, DAVID F.;
SUI, ZHIHUA y
KANG, FU AN

74 Agente/Representante:

IZQUIERDO BLANCO, María Alicia

ES 2 627 010 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

Antagonistas de octahidro-ciclopentapirrolilo de CCR2

CAMPO DE LA INVENCIÓN

5 La invención se refiere a compuestos de ciclopentilo fusionados sustituidos, que son antagonistas al receptor de citoquina quimioatrayente 2 (CCR2), composiciones farmacéuticas y métodos para su uso. Más particularmente, los antagonistas de CCR2 son compuestos útiles para prevenir, tratar o mejorar un síndrome mediado por CCR2, trastorno o enfermedad.

10 ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

CCR2 es un miembro de la familia GPCR de los receptores, como son todos los receptores de quimioquinas conocidos, y se expresan por los monocitos y los linfocitos T de memoria. La cascada de señalización CCR2 implica la activación de fosfolipasas (PLC β 2), quinasas de proteínas (PKC), y quinasas de lípidos (quinasa PI-3).

15 Citoquinas quimioatrayentes (*es decir*, quimiocinas) son proteínas relativamente pequeñas (810 kD), que estimulan la migración de las células. La familia de las quimiocinas se divide en cuatro subfamilias basadas en el número de residuos de aminoácidos entre las cysteínas primera y segunda altamente conservadas.

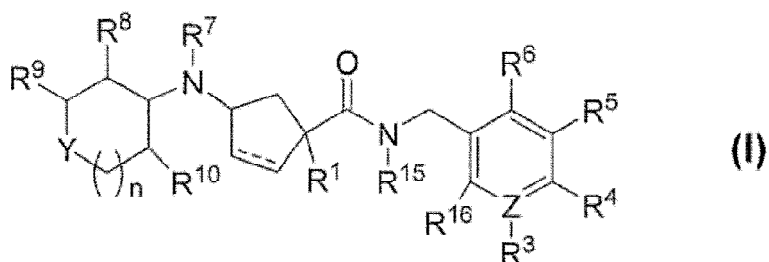
La proteína quimiotáctica de monocitos-1 (MCP-1) es un miembro de la subfamilia de quimiocina CC (en la que CC representa la subfamilia de cisteínas primera y segunda adyacentes) y se une a la superficie celular del receptor de quimiocina 2 (CCR2). MCP-1 es un factor quimiotáctico potente, el cual, después de la unión a CCR2, media la migración de monocitos y linfocitos (*es decir*, quimiotaxis) hacia un sitio de inflamación. MCP-1 también se expresa por las células del músculo cardíaco, células endoteliales de los vasos sanguíneos, fibroblastos, condrocitos, células del músculo liso, células mesangiales, células alveolares, linfocitos T, macrófagos, y similares.

25 Después de que los monocitos entran en el tejido inflamatorio y se diferencian en macrófagos, la diferenciación de los monocitos proporciona una fuente secundaria de varios moduladores proinflamatorios, incluyendo factor- α de necrosis tumoral (TNF- α), interleuquina-1 (IL-1), IL-8 (un miembro de la subfamilia de quimioquinas CXC, en la que CXC representa un residuo de aminoácidos entre las cisteínas primera y segunda), IL-12, metabolitos del ácido araquidónico (por ejemplo, 30 de PGE₂ y LTB₄), los radicales libres derivados del oxígeno, metaloproteinasas del troquel, y componentes de complemento. Los estudios en modelos animales de enfermedades inflamatorias crónicas han demostrado que la inhibición de la unión entre MCP-1 y CCR2 por un antagonista suprime la respuesta inflamatoria. La interacción entre MCP-1 y CCR2 ha sido implicada (véase

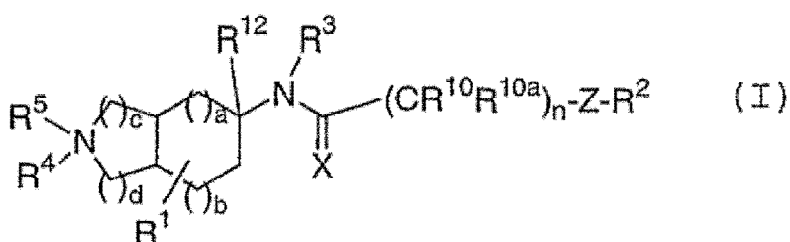
Rollins B J, proteína quimiotáctica de monocitos 1: un regulador potencial de reclutamiento de monocitos en la enfermedad inflamatoria, *Mol Med Today*, 1996, 2: 198; y Dawson J, *et al.*, proteína quimioatrayente de monocitos-1 en la enfermedad, *Expert Opin Ther Targets*, 2003 Feb. 7 (1): 3548) en las patologías de enfermedades inflamatorias tales como la psoriasis, la uveítis, la aterosclerosis, la artritis reumatoide (R_a), esclerosis múltiple, enfermedad de Crohn, nefritis, rechazo de órganos aloinjerto, pulmón fibroide, insuficiencia renal, diabetes tipo II y complicaciones diabéticas, nefropatía diabética, retinopatía diabética, retinitis diabética, microangiopatía diabética, la tuberculosis, la sarcoidosis, estafilococias invasiva, la inflamación después de la cirugía de cataratas, rinitis alérgica, conjuntivitis alérgica, urticaria crónica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), asma alérgica, enfermedades periodontales, periodonitis, gingivitis, enfermedad de las encías, cardiomiopatías diastólicas, infarto de miocardio, miocarditis, insuficiencia cardíaca crónica, angioestenosis, restenosis, trastornos de perfusión, glomerulonefritis, tumores sólidos y cánceres, leucemia linfocítica crónica, leucemia micelocítica crónica, mieloma múltiple, mieloma maligno, enfermedad de Hodgkin y carcinomas de la vejiga, de mama, cuello uterino, colon, pulmón, próstata y estómago.

45 Migración de monocitos es inhibida por antagonistas de MCP-1-(anticuerpos o fragmentos inactivos, solubles de MCP-1), que han sido mostrados para inhibir el desarrollo de la artritis, asma, y uveítis. Ratones knockout tanto de MCP-1 como CCR2 (KO) han demostrado que la infiltración de monocitos en lesiones inflamatorias se reduce considerablemente. Además, dichos ratones knockout son resistentes al desarrollo de encefalomiелitis alérgica experimental (EAE, un modelo de MS humano), asma inducido por alérgeno de cucaracha, aterosclerosis, y uveítis. La artritis reumatoide y los pacientes con enfermedad de Crohn han mejorado durante el tratamiento con antagonistas de TNF (por ejemplo, anticuerpos monoclonales y receptores solubles) a niveles de dosis correlacionados con la disminución de expresión MCP-1 y el número de macrófagos infiltrantes. MCP-1 ha sido implicado en la patogénesis de la rinitis alérgica estacional y crónica, después de haber sido encontrado en la mucosa nasal de la mayoría de los pacientes con alergias de ácaros del polvo. MCP-1 también se ha encontrado para inducir la liberación de histamina de los basófilos *in vitro*. Durante las condiciones alérgicas, tanto alérgenos como histaminas se han demostrado para desencadenar (*es decir*, para regular al alza) la expresión de MCP-1 y otras quimiocinas en la mucosa nasal de las personas con rinitis alérgica, lo que sugiere la presencia de un bucle de retroalimentación positiva en tales pacientes.

50 La Publicación de Patente Internacional N° WO2005/120505 discute compuestos que son moduladores de la actividad del receptor de quimioquinas y pueden ser útiles en el tratamiento de enfermedades inflamatorias e inmunorreguladoras. Estos compuestos tienen la siguiente estructura de Fórmula (I), en la que n, R¹, R³-R¹⁰, R¹⁵, R¹⁶, Y y Z se definen en ella:



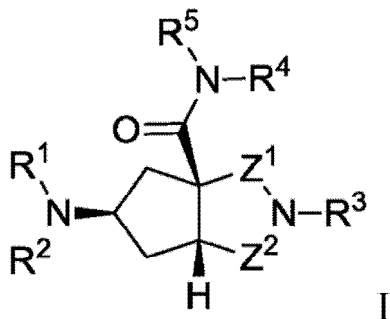
Publicación Internacional de Patente N° WO2005/079496 describe compuestos que son moduladores de MCP-1 y pueden ser útiles en el tratamiento de condiciones inflamatorias y autoinmunes. Estos compuestos tienen la siguiente estructura de Fórmula (I) en la que X, Z, a-d, n, R¹-R⁵, R¹⁰, y R¹² se definen en ella:



Sigue habiendo una necesidad de antagonistas de moléculas pequeñas CCR2 para prevenir, tratar o mejorar un síndrome inflamatorio mediado por CCR2, trastorno o enfermedad resultante de migración de monocitos y linfocitos inducida por MCP-1 a un sitio de la inflamación.

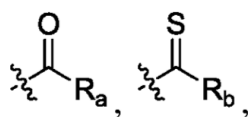
RESUMEN DE LA INVENCIÓN

La presente invención se refiere a los compuestos de Fórmula (I)

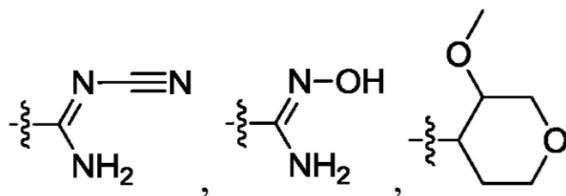


en donde

R¹ es C₍₁₋₄₎alquiloOC₍₁₋₄₎alquilo, ciclohexilo, o tetrahidropiraniolo, en el que dichos ciclohexilo o tetrahidropiraniolo pueden estar opcionalmente sustituidos con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en: OC₍₁₋₄₎alquilo, OH, CH₂CH₃, CN, NH₂, NH(CH₃), N(CH₃)₂, o OCF₃;
 R² es H, C(S)NHCH₂CH(CH₃)₂, o C(S)NHCH₃;
 R³ es



-SO₂-R_c



5

10

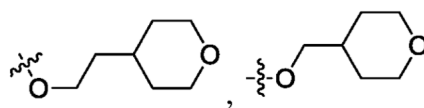
15

H, -CN, $C_{(1-4)}$ alquilo, $C_{(1-4)}$ alquilo NA^1A^2 , $C_{(1-3)}$ alquilo $C(O)NA^1A^2$, $C_{(3-6)}$ cicloalquilo, oxetan-3-ilo, $-(CH_2)_nPh-R_{aa}$, $-C_{(1-4)}$ alquilo $CO_2C_{(1-4)}$ alquilo, 4,5 dihidro tiazolilo, 4,5 dihidro oxazolilo, tiazolilo, oxazolilo, pirimidinilo, piridilo, pirazilo, furilo, o 3-metilo 1,2,4 oxadiazol-5-ilo; en el que dicho 4,5 dihidro tiazolilo, 4,5 dihidro oxazolilo, tiazolilo, oxazolilo, pirimidinilo, piridilo, pirazilo, y furilo pueden estar opcionalmente sustituidos con hasta dos sustituyentes seleccionados independientemente de R_{aa} .

n es 0, 1, 2, o 3;

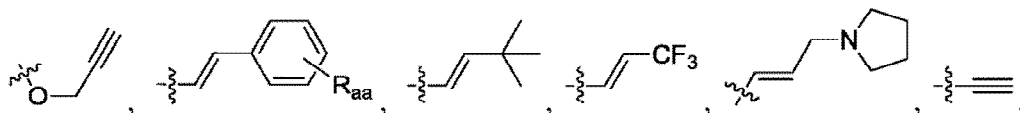
R_a es H, NA^1A^2 , $NHCH_2CH_2NA_1A_2$, $C_{(1-4)}$ alquilo NA^1A^2 , $OC_{(1-4)}$ alquilo NA^1A^2 , $C_{(1-6)}$ alquilo, $OC_{(1-6)}$ alquilo, CN, CH_2CH_2Ph , CH_2OPh , $CH_2OC(O)C_{(1-4)}$ alquilo, $CH_2OC_{(1-4)}$ alquilo, CH_2NHBoc , $OCH_2CH=CH_2$, $OCH_2CH_2CF_3$, $OCH_2CH_2C(CH_3)_2OH$, $OCH_2CH_2OC_{(1-4)}$ alquilo, $-OCH_2CH_2CN$, $OPhR_{aa}$,

20

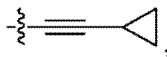


$-OC_{(1-4)}$ alquilo- $Ph-R_{aa}$,

25



30



fenilo-

35

R_{aa} , oxazol-2-ilo, oxazol-4-ilo, isoxazol-5-ilo, o tiazol-2-ilo;

R_{aa} es H, $OC_{(1-4)}$ alquilo, OCF, CO_2H , Cl, Br, F o CN;

R_b es NA^1A^2 ;

R_c es NA^1A^2 , CH_2Ph , CH_2CH_2Ph , o $C_{(1-4)}$ alquilo;

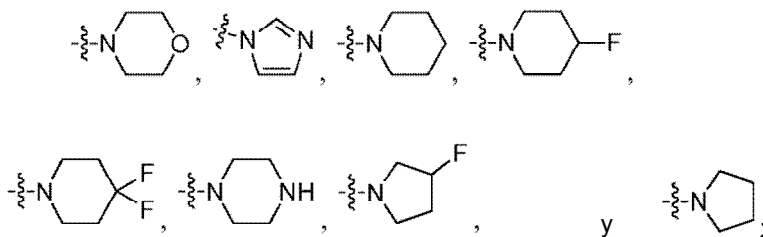
A^1 es H, $C_{(1-6)}$ alquilo, PhR_{aa} , $C(O)CH_3$, CH_2PhR_{aa} , o $C_{(1-4)}$ alquilo $OC_{(1-4)}$ alquilo;

40

A^2 es H, $C_{(1-6)}$ alquilo; o

A^1 y A^2 se pueden tomar juntos con el nitrógeno al que están unidos para formar un anillo seleccionado del grupo que consiste en:

45

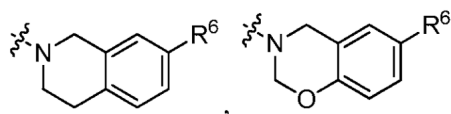


55

R^4 es CH_2Ph , en el que dicho pH está opcionalmente sustituido con hasta dos grupos seleccionados de CF_3 , OCF_3 , y F;

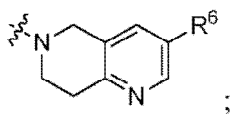
R^5 es H; o R^4 y R^5 se toman juntos con su nitrógeno unido para formar un par de anillos fusionados seleccionados de entre el grupo que consiste en:

60



65

y



5

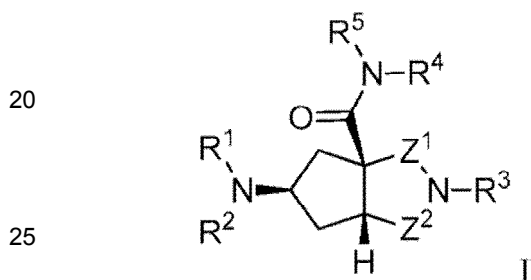
R^6 es CF_3 , o OCF_3 ;

Z^1 es CH_2 o $C=O$;

10 Z^2 es CH_2 o Z^2 quizás $C=O$ siempre que Z^1 y Z^2 no son ambos simultáneamente $C=O$; y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

DESCRIPCION DETALLADA DE LA INVENCIÓN

15 La presente invención comprende compuestos de Fórmula (I)



25

donde

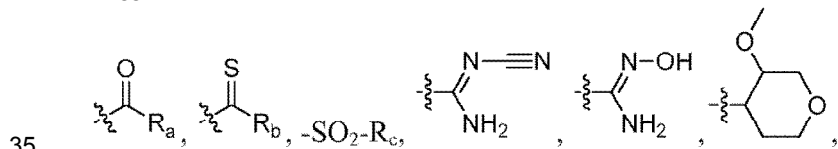
30

R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 ; Z^1 y Z^2 son como se definen anteriormente.

En una realización de la invención:

R^1 es $C_{(1-4)}$ alquilo OCH_3 , ciclohexilo, 1-metoxi ciclohex-2-ilo, tetrahidropiran-4-ilo, o 3- $C_{(1-4)}$ alcoxi tetrahidropiran-4-ilo;

R^3 es



35

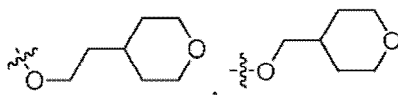
H, CN, $C_{(1-4)}$ alquilo, $C_{(1-4)}$ alquilo NA^1A^2 , $C_{(1-3)}$ alquilo $C(O)N(C_{(1-2)}$ alquilo) $_2$, $C_{(3-6)}$ cicloalquilo, oxetan-3-ilo, $-(CH_2)_nPh$, $-C_{(1-4)}$ alquilo $CO_2C_{(1-4)}$ alquilo, 4,5 dihidro tiazolilo, 4,5 dihidro oxazolilo, tiazolilo, oxazolilo, pirimidinilo, piridilo, pirazilo, furilo, o 3-metilo 1,2,4 oxadiazol-5-ilo;

40

n es 0, 1, 2, o 3;

R_a es H, NA^1A^2 , $NHCH_2CH_2NA^1A^2$, $C_{(1-4)}$ alquilo NA^1A^2 , $OC_{(1-4)}$ alquilo NA^1A^2 , $C_{(1-6)}$ alquilo, $OC_{(1-6)}$ alquilo, CN, CH_2CH_2Ph , CH_2OPh , $CH_2OC(O)C_{(1-4)}$ alquilo, $CH_2OC_{(1-4)}$ alquilo, CH_2NHBoc , $OCH_2CH=CH_2$, $OCH_2CH_2CF_3$, $OCH_2CH_2C(CH_3)_2OH$, $OCH_2CH_2OC_{(1-4)}$ alquilo, OCH_2CH_2CN , $-OPh$,

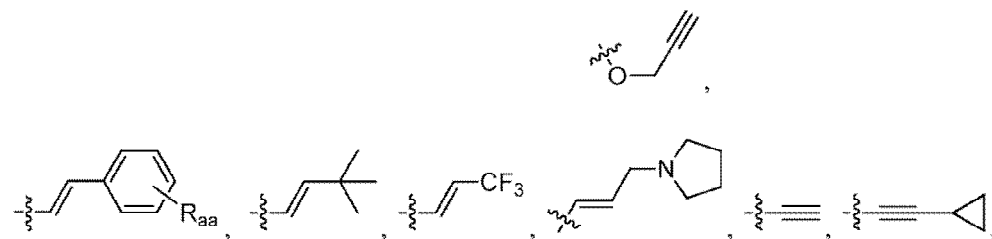
45



50

$-OC_{(1-4)}$ alquilo- $Ph-R_{aa}$,

55



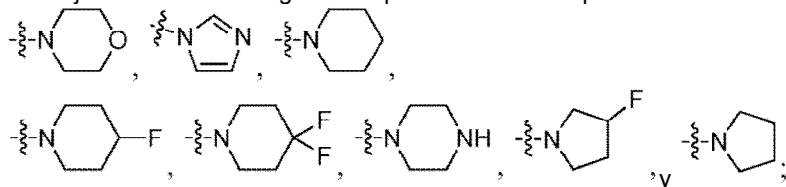
fenilo, oxazol-2-ilo, oxazol-4-ilo, isoxazol-5-ilo, o tiazol-2-ilo;

R_{aa} es H, $OC_{(1-4)}$ alquilo, CO_2H , Cl, Br, F o CN;

R_b es NA^1A^2 ;

R_c es NH_2 , $NHCH_2Ph$, CH_2Ph , CH_2CH_2Ph , o $C_{(1-4)}$ alquilo;

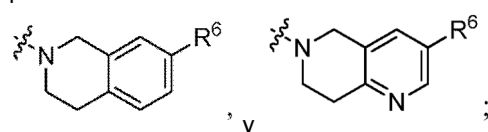
5 A^1 es H, $C_{(1-6)}$ alquilo, PhR_{aa} , o $C(O)CH_3$, CH_2PhR_{aa} , $C_{(1-4)}$ alquilo $OC_{(1-4)}$ alquilo; A^2 es H, $C_{(1-6)}$ alquilo; o A^1 y A^2 se pueden tomar juntos con el nitrógeno al que están unidos para formar un anillo seleccionado del grupo que consiste de:



R^4 es CH_2Ph , en el que dicho pH está opcionalmente sustituido con hasta dos grupos seleccionados de CF_3 , OCF_3 , y F;

R^5 es H; o

10 R^4 y R^5 se toman juntos con su nitrógeno unido para formar un par de anillos fusionado seleccionado de entre el grupo que consiste en:



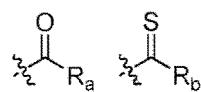
y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

15 En otra realización de la invención:

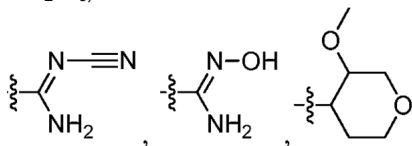
R^1 es $C_{(1-4)}$ alquilo OCH_3 , 3- $C_{(1-4)}$ alcoxi tetrahidropiran-4-ilo, o tetrahidropiran-4-ilo;

R^2 es H, $C(S)NHCH_2CH(CH_3)_2$, o $C(S)NHCH_3$;

R^3 es



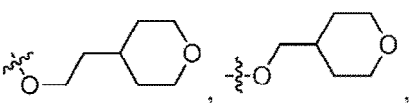
20 $-SO_2-R_c$,



H, $-CN$, $C_{(1-4)}$ alquilo, $-C_{(1-3)}$ alquilo $C(O)N(C_{(1-2)}$ alquilo) $_2$, $C_{(3-6)}$ cicloalquilo, oxetan-3-ilo, $-(CH_2)_nPh$, $C_{(1-4)}$ alquilo $CO_2C_{(1-4)}$ alquilo, 4,5 dihidro tiazolilo, 4,5 dihidro oxazolilo, tiazolilo, oxazolilo, pirimidinilo, piridilo, pirazilo, furilo, o 3-metilo 1,2,4 oxadiazol-5-ilo;

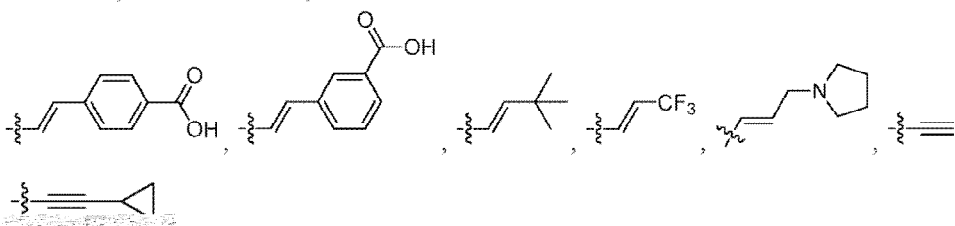
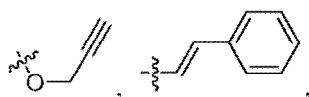
25 n es 0, 1, 2, o 3;

R_a es H, NA^1A^2 , $NHCH_2CH_2NA^1A^2$, $C_{(1-4)}$ alquilo NA^1A^2 , $OC_{(1-4)}$ alquilo NA^1A^2 , $C_{(1-6)}$ alquilo, $OC_{(1-6)}$ alquilo, $-CN$, CH_2CH_2Ph , $-CH_2OPh$, $CH_2OC(O)C_{(1-4)}$ alquilo, $-CH_2OC_{(1-4)}$ alquilo, CH_2NHBOC , $-OCH_2CH=CH_2$, $OCH_2CH_2CF_3$, $OCH_2CH_2C(CH_3)_2OH$, $OCH_2CH_2OCH_3$, OCH_2CH_2CN , $-OPh$,



30

$-OC_{(1-4)}$ alquilo- $Ph-R_{aa}$,

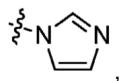


35

fenilo, oxazol-2-ilo, oxazol-4-ilo, isoxazol-5-ilo, o tiazol-2-ilo;

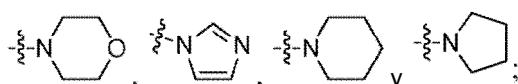
R_{aa} es H, $OC_{(1-4)}$ alquilo, o CN;

R_b es

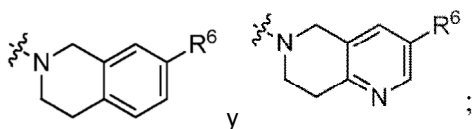


- 5 NH₂, NHCH₃, NHCH₂Ph, o NHCH₂CH(CH₃)₂;
R_c es NH₂, NHCH₂Ph, CH₂Ph, CH₂CH₂Ph, o CH₃;
A¹ es H, C₍₁₋₆₎alquilo, Ph, C(O)CH₃, CH₂Ph, o C₍₁₋₄₎alquiloOC₍₁₋₄₎alquilo;
A² es H, C₍₁₋₆₎alquilo; o
A¹ y A² se pueden tomar juntos con el nitrógeno al que están unidos para formar un anillo seleccionado del grupo que

10 consiste en:

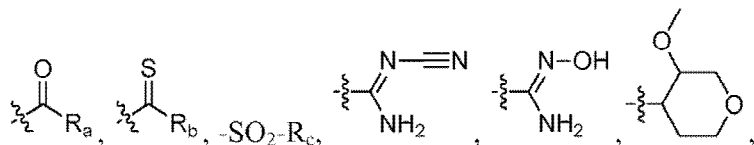


- 15 R⁴ es CH₂Ph, en el que dicho pH está opcionalmente sustituido con hasta dos grupos seleccionados de CF₃, OCF₃, y F;
R⁵ es H; o R⁴ y R⁵ se toman juntos con su nitrógeno unido para formar un par de anillos fusionados seleccionados del grupo que consiste en:



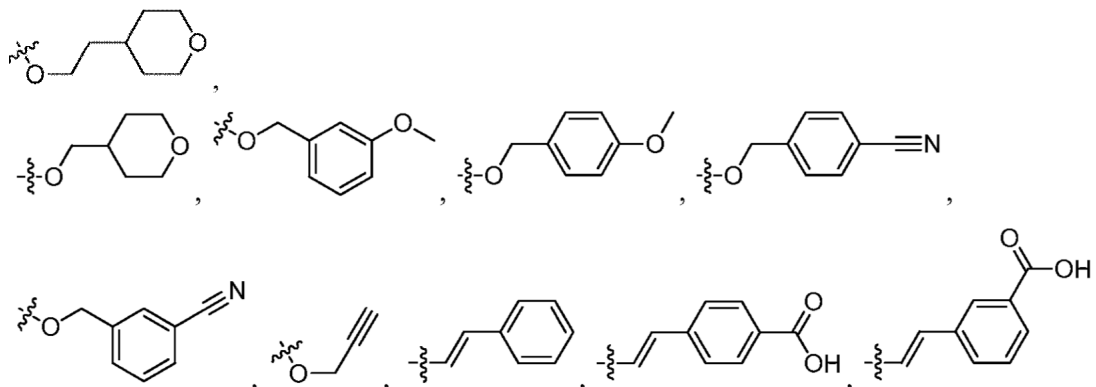
- 20 R⁶ es CF₃, o OCF₃;
Z¹ es CH₂ o C=O;
Z² es CH₂ o Z² puede ser C=O siempre que Z¹ y Z² no son ambos simultáneamente C=O;
y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

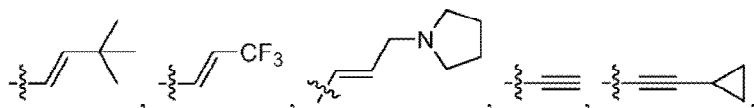
- 25 En otra realización de la invención:
R¹ es CH₂CH₂OCH₃, 3-C₍₁₋₄₎alcoxi tetrahidropiran-4-ilo, o tetrahidropiran-4-ilo;
R² es H, C(S)NHCH₂CH(CH₃)₂, o C(S)NHCH₃;
R³ es



- 30 H, -CN, C₍₁₋₄₎alquilo, -C₍₁₋₃₎alquiloC(O)N(C₍₁₋₂₎alquilo)₂, ciclopropilo, ciclobutano, oxetan-3-ilo, -(CH₂)_nPh, C₍₁₋₄₎alquiloCO₂C₍₁₋₄₎alquilo, 4,5 dihidro tiazol-2-ilo, 4,5 dihidro oxazol-2-ilo, tiazol-2-ilo, pirimidina-2-ilo, o 3-metilo 1,2,4 oxadiazol-5-ilo;
n es 0, 1, 2, o 3;

- 35 R_a es H, NA¹A², NHCH₂CH₂NA¹A², C₍₁₋₄₎alquiloNA¹A², OC₍₁₋₄₎alquiloNA¹A², C₍₁₋₆₎alquilo, OC₍₁₋₆₎alquilo, -CN, CH₂CH₂Ph, CH₂OPh, CH₂NHBoc, OCH₂Ph, CH₂OC(O)C₍₁₋₄₎alquilo, CH₂OC₍₁₋₄₎alquilo, OCH₂PhCN, OCH₂PhOCH₃, OCH₂CH=CH₂, OCH₂CH₂CF₃, -OCH₂CH₂C(CH₃)₂OH, OCH₂CH₂OCH₃, OCH₂CH₂CN, -OPh,

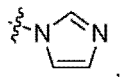




fenilo, oxazol-2-ilo, oxazol-4-ilo, isoxazol-5-ilo, o tiazol-2-ilo;

R_b es

5



NH₂, NHCH₃, NHCH₂Ph, o NHCH₂CH(CH₃)₂;

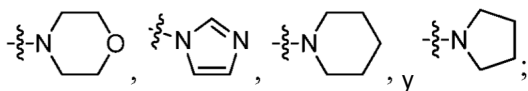
R_c es NH₂, NHCH₂Ph, CH₂Ph, CH₂CH₂Ph, o CH₃;

10 A¹ es H, C₍₁₋₆₎alquilo, Ph, o C(O)CH₃, CH₂Ph, C₍₁₋₄₎alquiloOC₍₁₋₄₎alquilo;

A² es H, C₍₁₋₆₎alquilo; o

A¹ y A² se pueden tomar juntos con el nitrógeno al que están unidos para formar un anillo seleccionado del grupo que consiste en

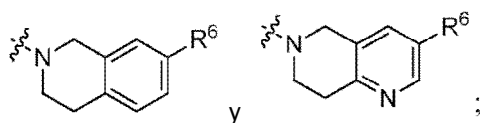
15



R⁴ es CH₂Ph, en el que dicho pH está opcionalmente sustituido con hasta dos grupos seleccionados de CF₃, OCF₃, y F;

R⁵ es H; o R⁴ y R⁵ se toman juntos con su nitrógeno unido para formar un par de anillos fusionados seleccionados de entre el grupo que consiste en:

20



R⁶ es CF₃, o OCF₃;

Z¹ es CH₂ o C=O;

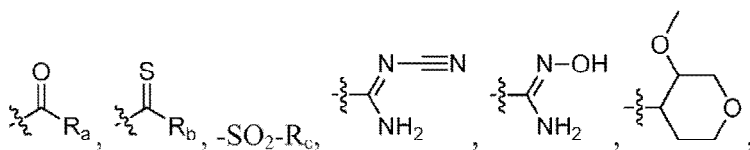
25 Z² es CH₂ o Z² pueden ser C=O, siempre que Z¹ y Z² no son ambos simultáneamente C=O; y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

En otra realización de la invención:

R¹ es CH₂CH₂OCH₃, 3-C₍₁₋₂₎alcoxi tetrahidropiran-4-ilo, o tetrahidropiran-4-ilo;

30 R² es H, C(S)NHCH₂CH(CH₃)₂, o C(S)NHCH₃;

R³ es

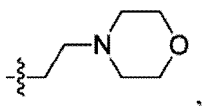


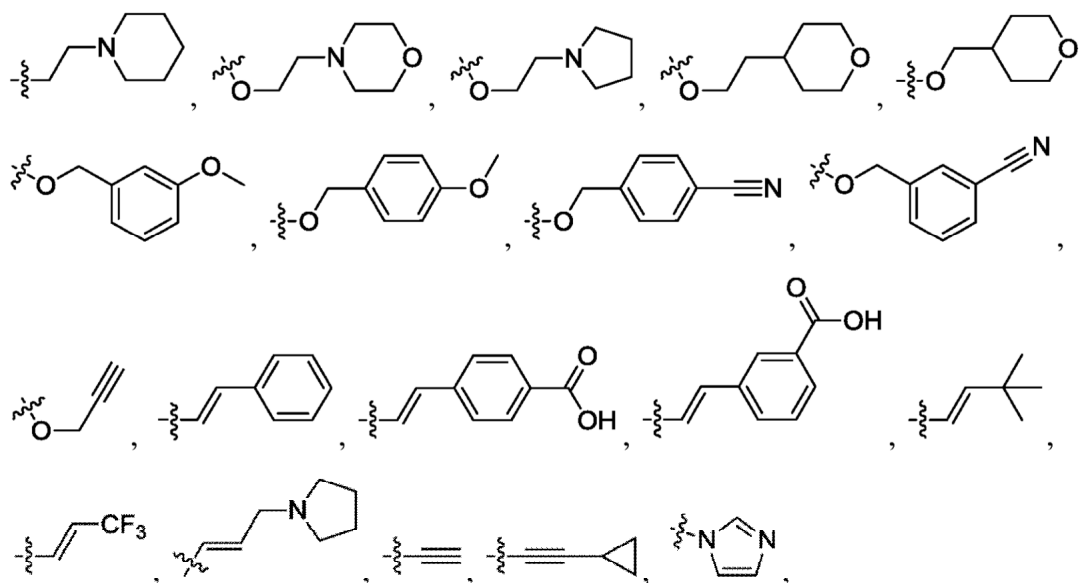
35

H, -CN, C₍₁₋₃₎alquilo, -CH₂C(O)N(CH₂)₂, ciclopropilo, oxetan-3-ilo, (CH₂)_nPh, CH₂CO₂CH₃, 4,5 dihidro tiazol-2-ilo, 4,5 dihidro oxazol-2-ilo, tiazol-2-ilo, pirimidina-2-ilo, o 3-metilo 1,2,4 oxadiazol-5-ilo;

n es 0, 1, 2, o 3;

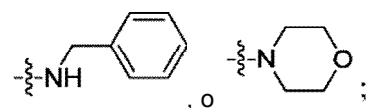
40 R_a es H, NH₂, NHCH₃, N (CH₃)₂, NHCH₂CH(CH₃)₂, NHCH(CH₃)₂, NHCH₂C(CH₃)₃, NHCH₂CH₂OCH₃, NHCH₂CH₂NA₁A₂, NHPh, NHCH₂Ph, CH₂CH₂N (CH₃)₂, CH₂CH₂CH₂N (CH₃)₂, -CN, CH₃, CH₂CH₂Ph, CH₂OCH₃, CH₂OC(O)CH₃, CH₂OCH₃, CH₂OC(CH₃)₃, CH₂NHC(O)CH₃, CH₂N(CH₃)₂, CH₂NHBoc, OCH₃, OCH₂C(CH₃)₃, OCH₂CH(CH₃)₂, OCH₂CH₂CH₃, OCH₂Ph, OCH₂PhCN, OCH₂PhOCH₃, -OCH₂CH=CH₂, OCH₂CH₂CF₃, OCH₂CH₂C(CH₃)₂OH, OCH₂CH₂OCH₃, -OCH₂CH₂CN, OCH₂CH₂N(C₍₁₋₂₎alquilo)₂, OCH₂CH₂NHC(O)CH₃, -OPh,



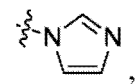


fenilo, oxazol-2-ilo, oxazol-4-ilo, isoxazol-5-ilo, tiazol-2-ilo,

5



R_b es



10

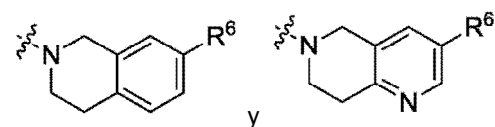
NH, NHCH₃, NHCH₂Ph, o NHCH₂CH(CH₃)₂;

R_c es NH₂, NHCH₂Ph, CH₂Ph, CH₂CH₂Ph, o CH₃;

R⁴ es 1,3-bis(trifluorometilo)benz-5-ilo, 1-fluoro-3-(trifluorometilo)benz-5-ilo, o 1-(trifluorometilo)benz-5-ilo;

15

R⁵ es H; o R⁴ y R⁵ se toman juntos con su nitrógeno unido para formar un par de anillos fusionados seleccionados de entre el grupo que consiste en:



20

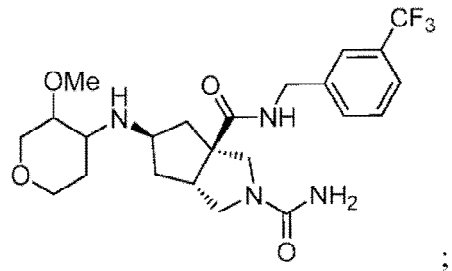
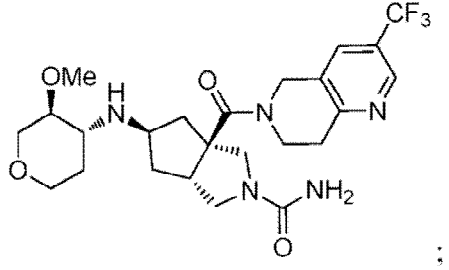
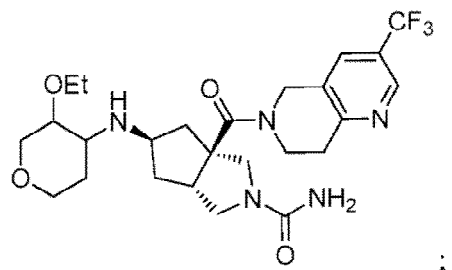
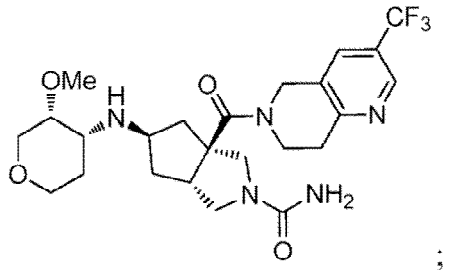
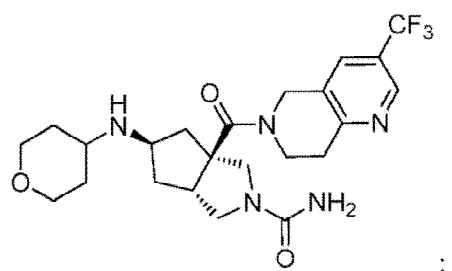
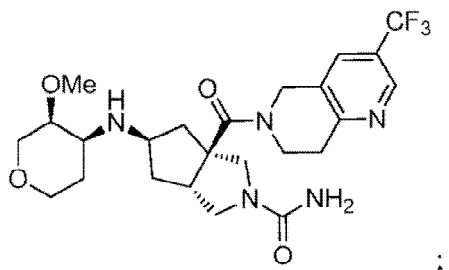
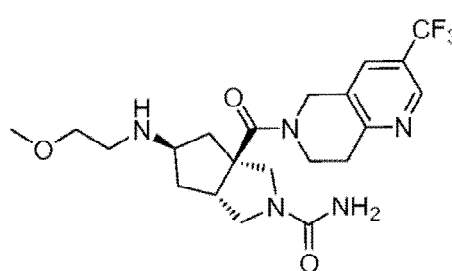
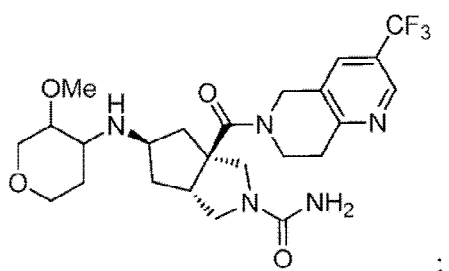
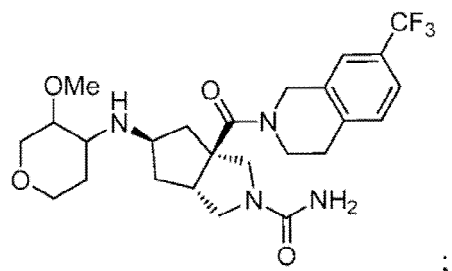
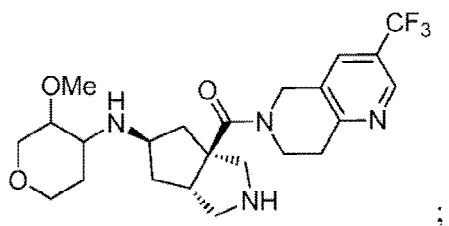
R⁶ es CF₃, o OCF₃;

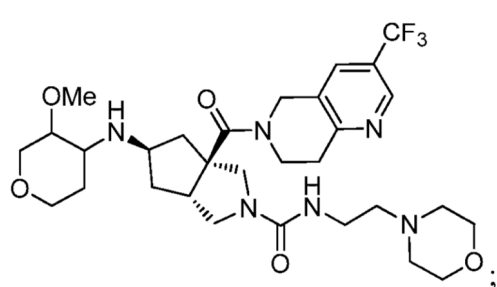
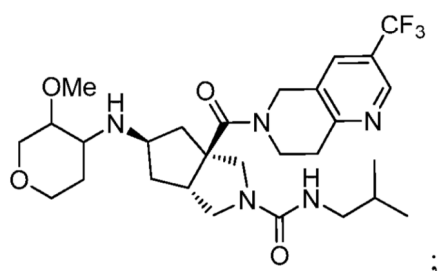
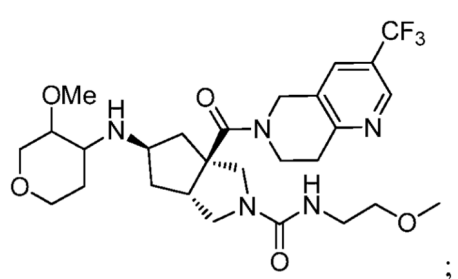
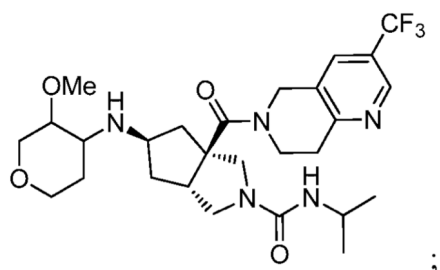
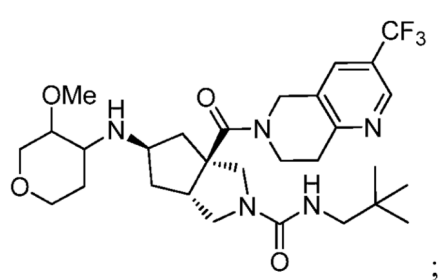
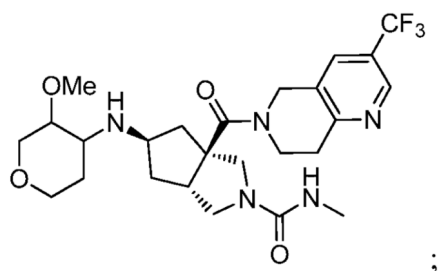
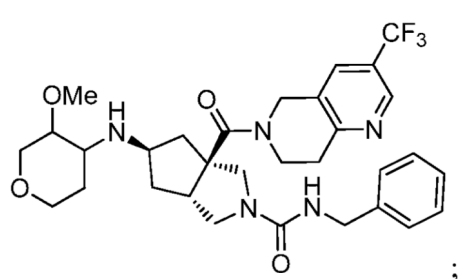
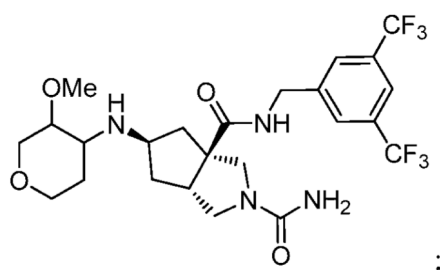
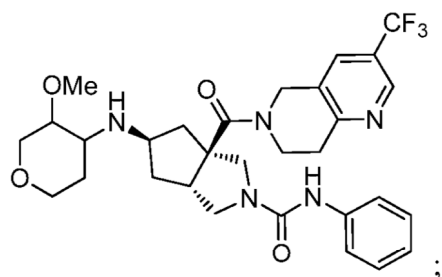
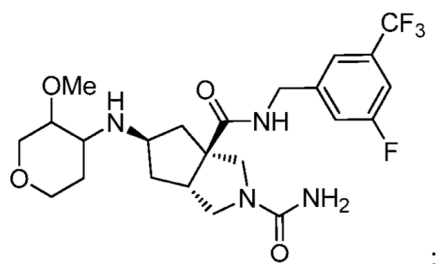
Z₁ es CH₂ o C=O;

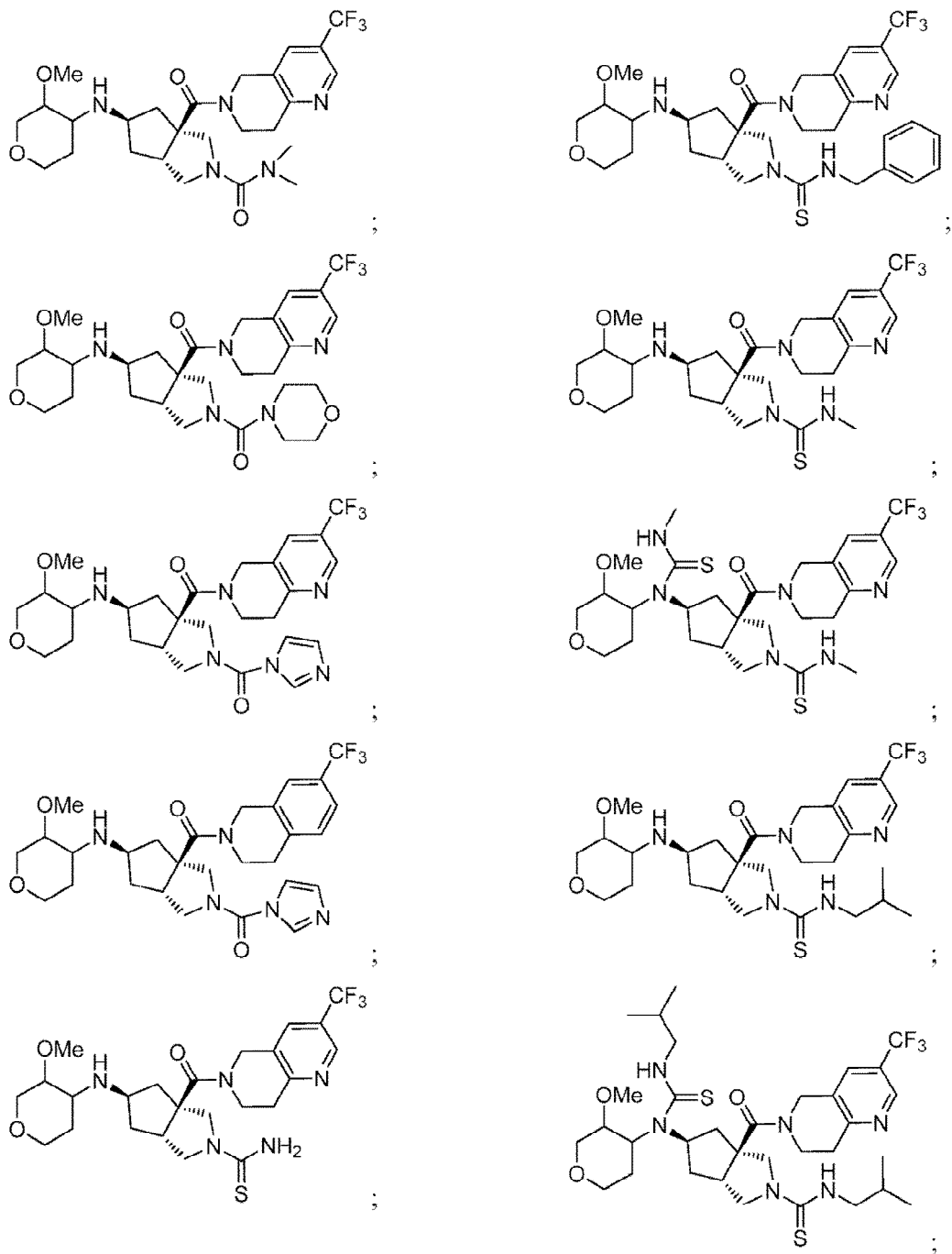
Z² es CH₂ o Z² pueden ser C=O, siempre que Z¹ y Z² no son ambos simultáneamente C=O; y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

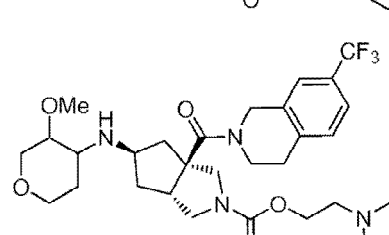
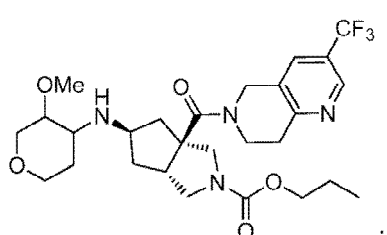
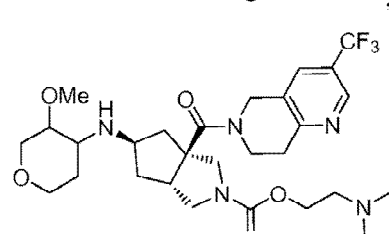
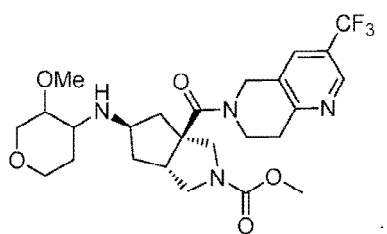
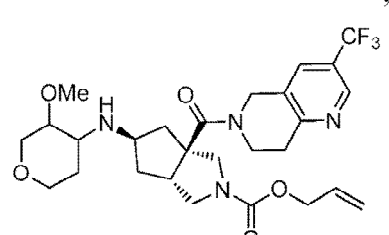
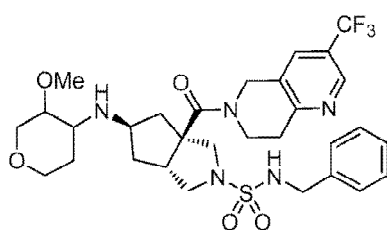
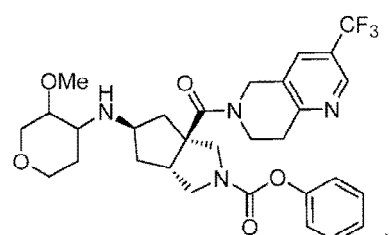
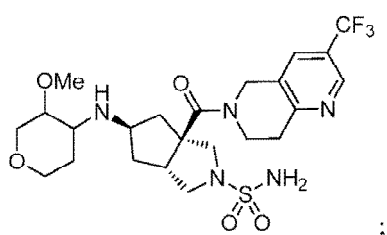
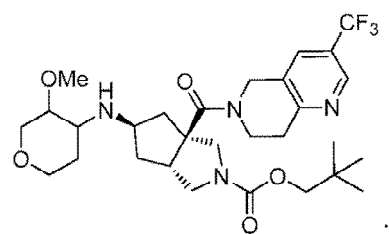
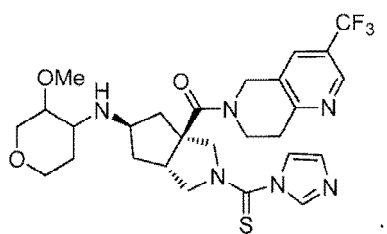
25

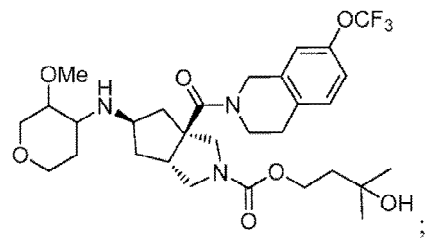
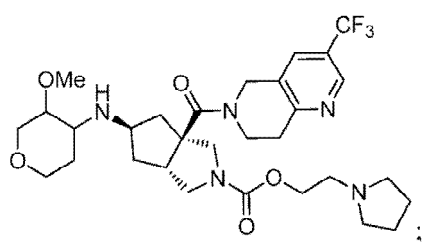
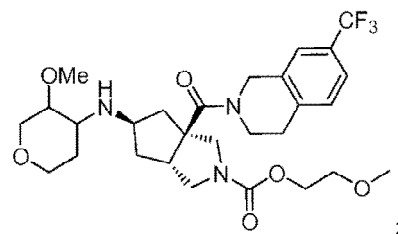
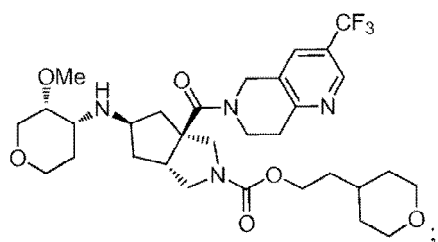
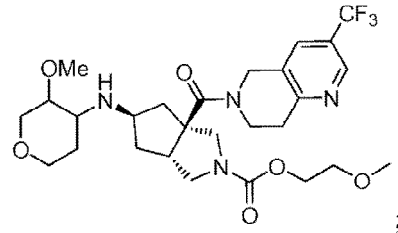
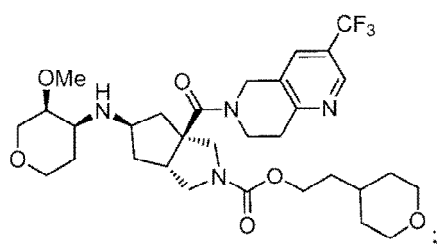
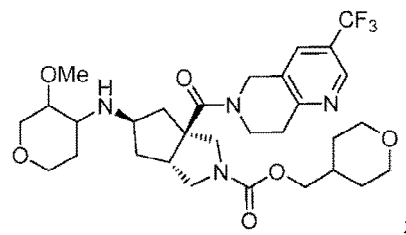
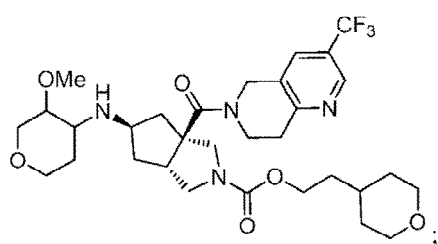
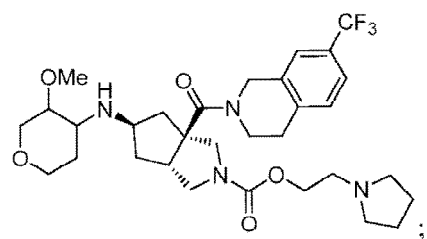
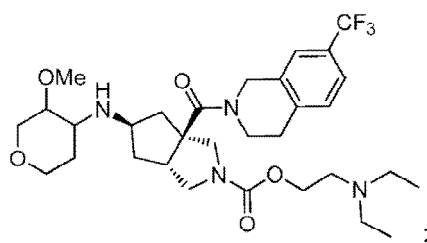
Otra realización de la invención comprende un compuesto de Fórmula (I), seleccionado del grupo que consiste en:

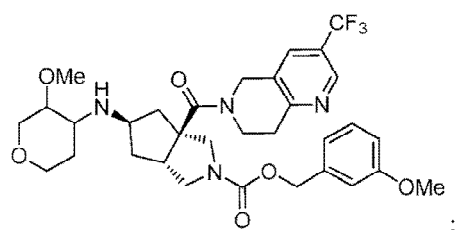
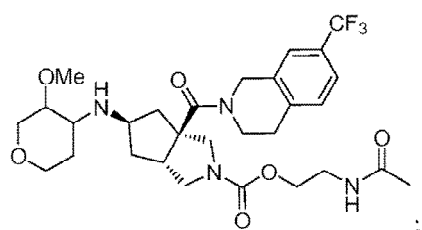
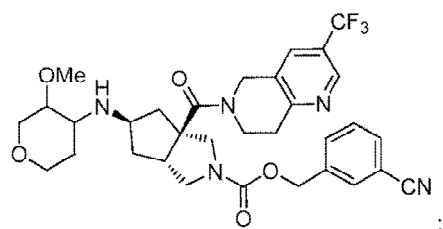
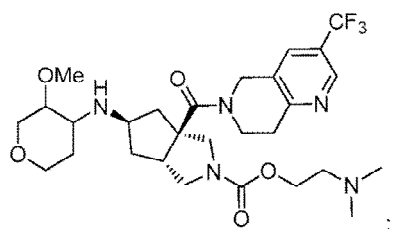
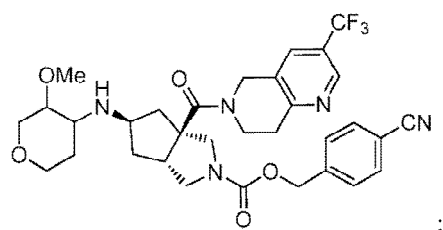
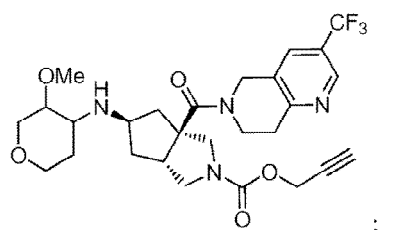
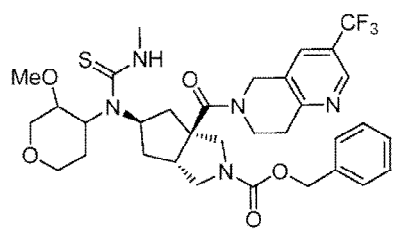
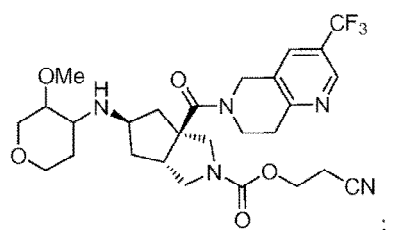
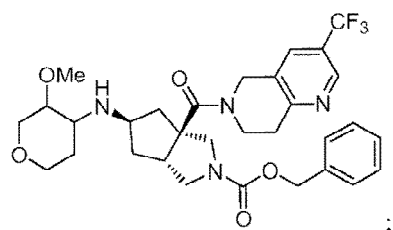
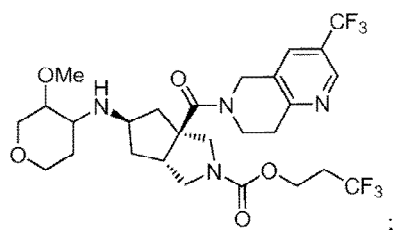


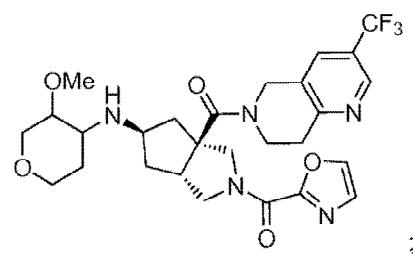
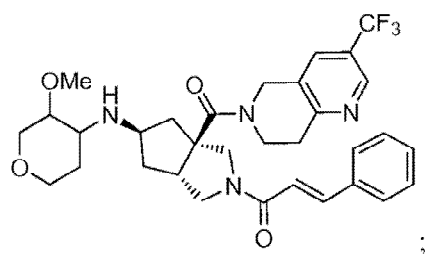
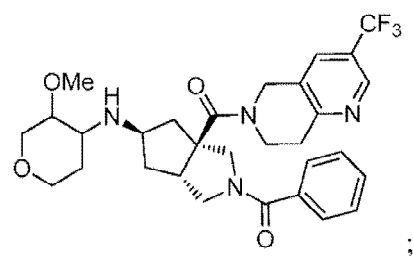
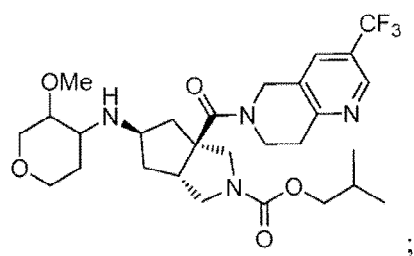
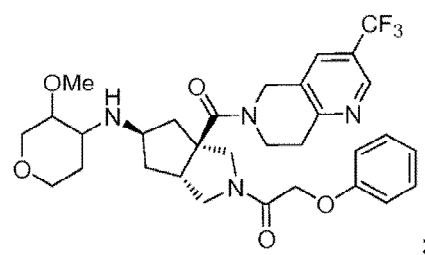
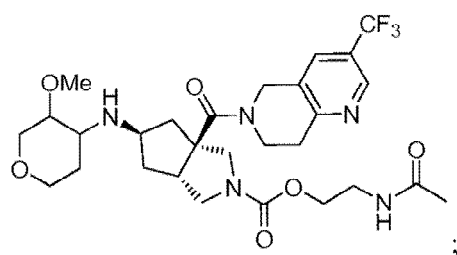
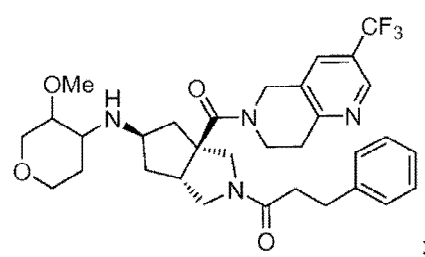
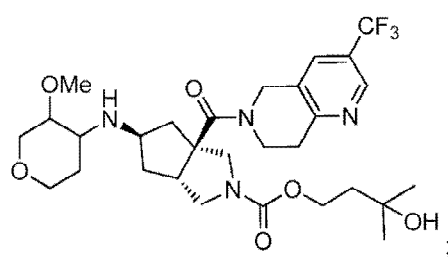
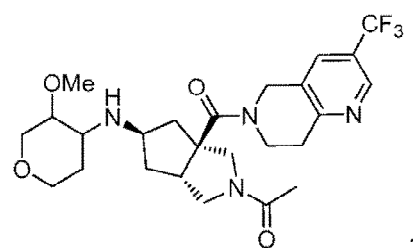
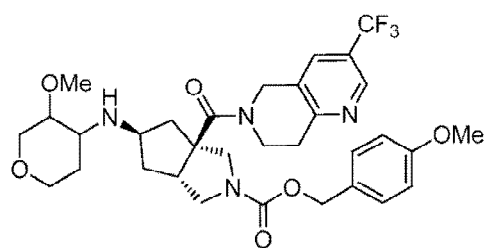


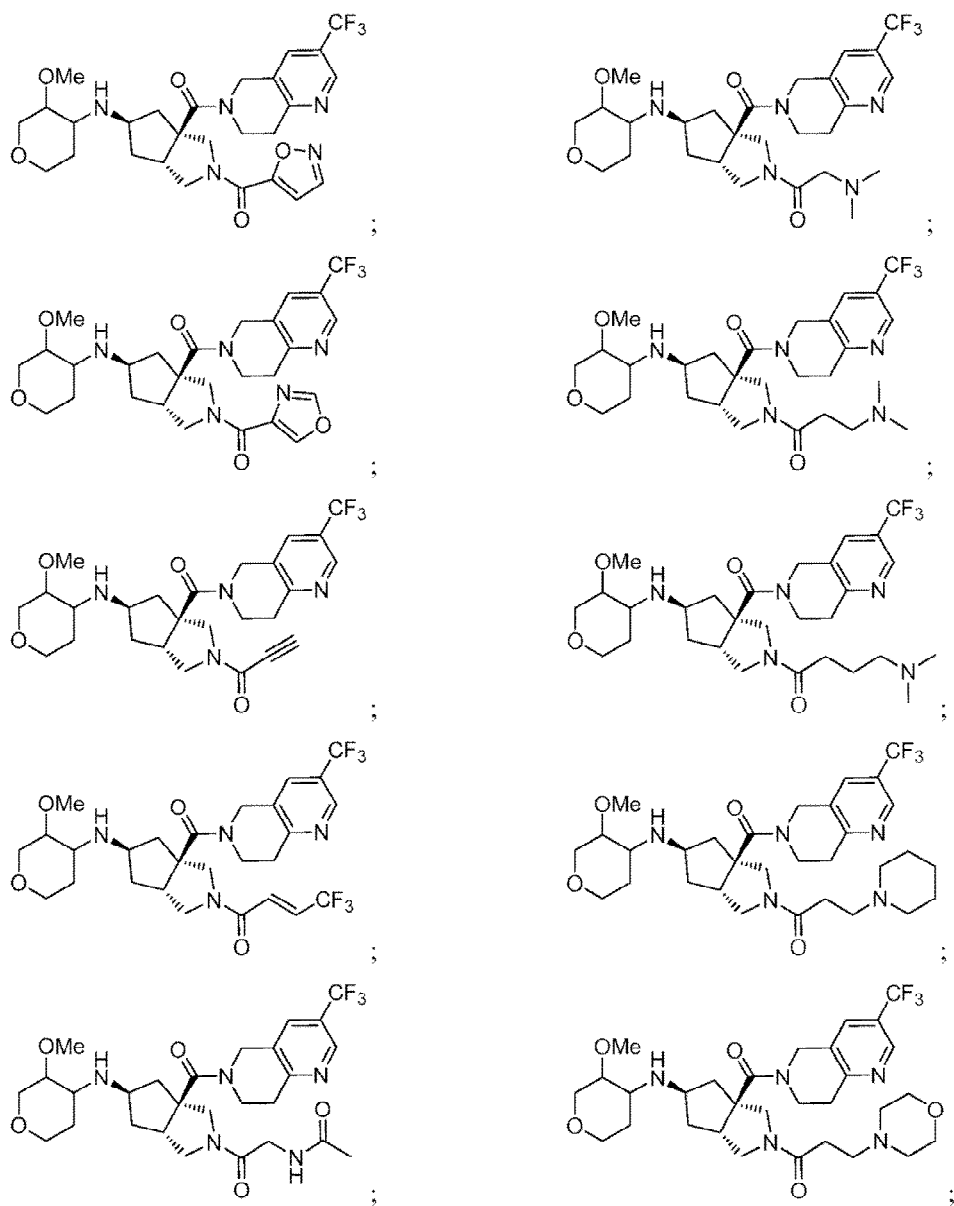


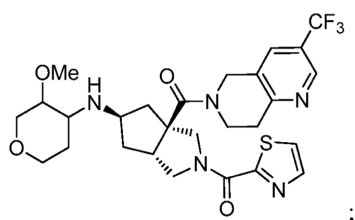




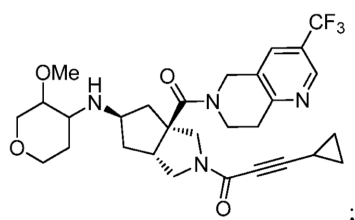




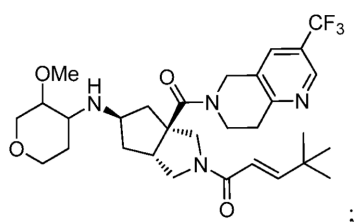




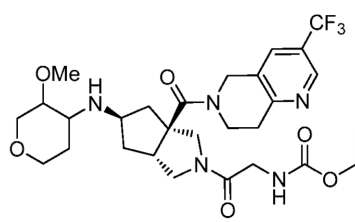
;



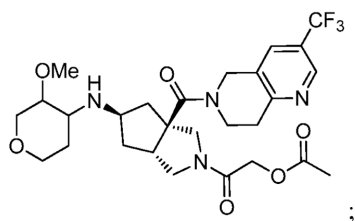
;



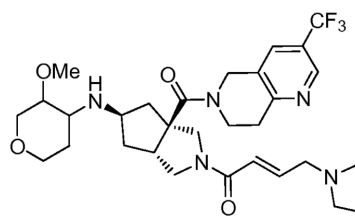
;



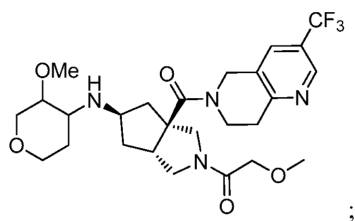
;



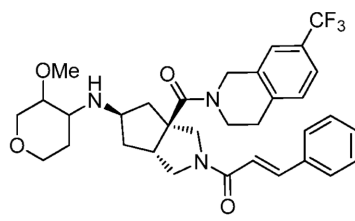
;



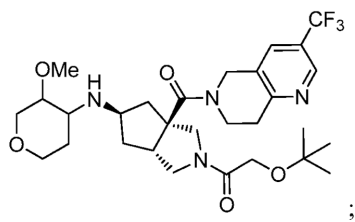
;



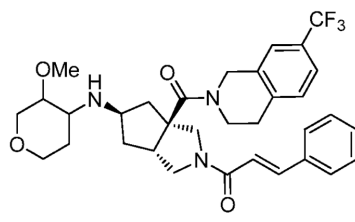
;



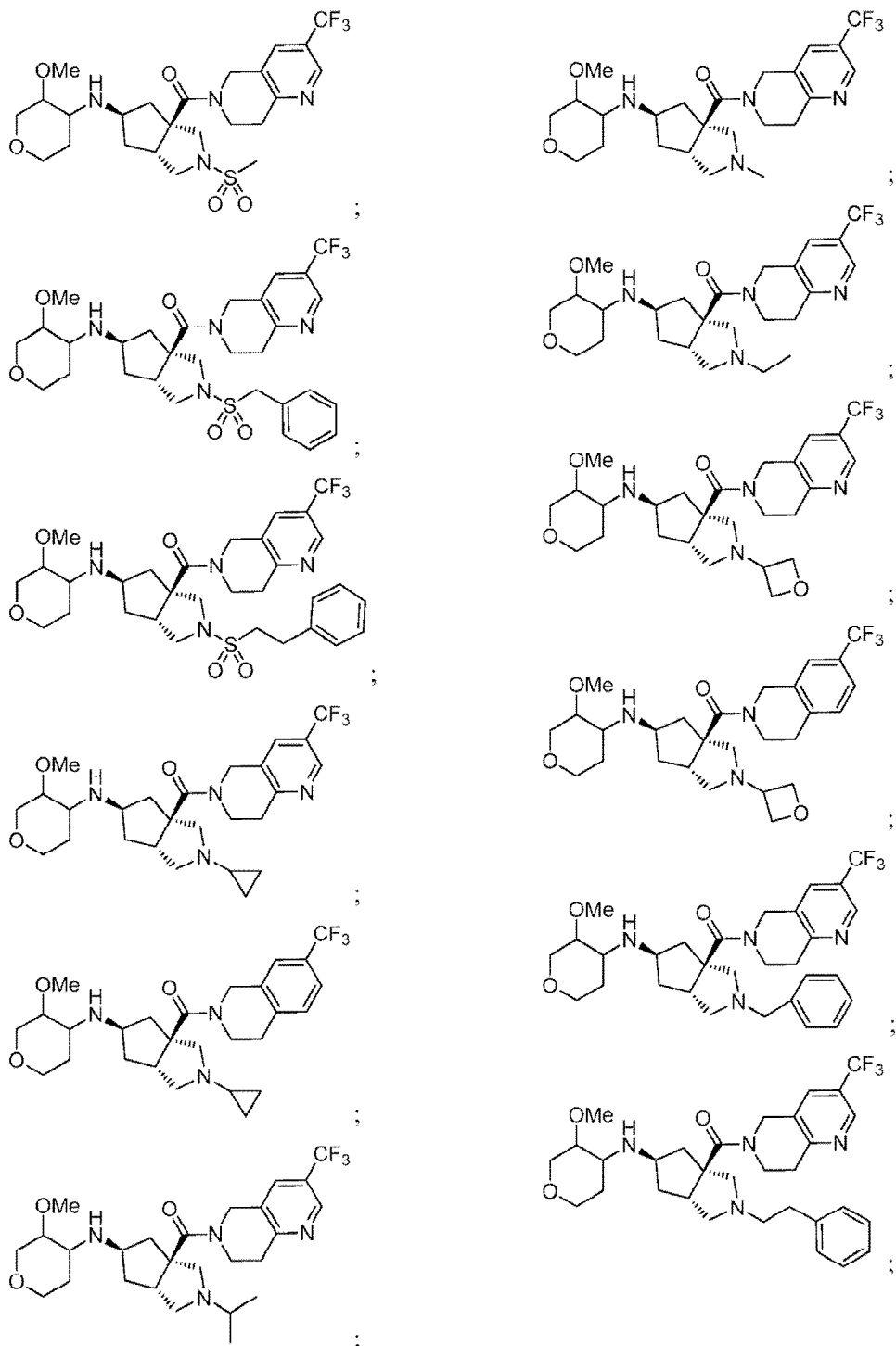
;

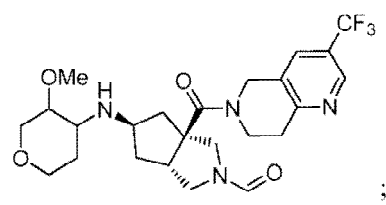
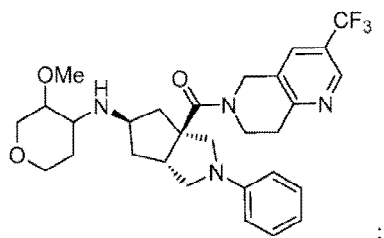
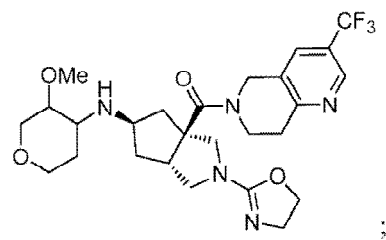
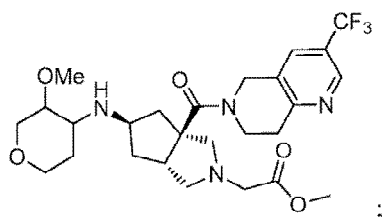
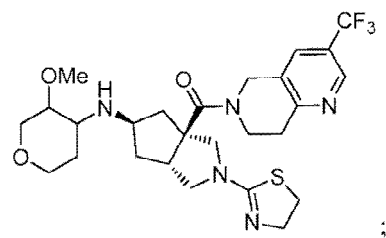
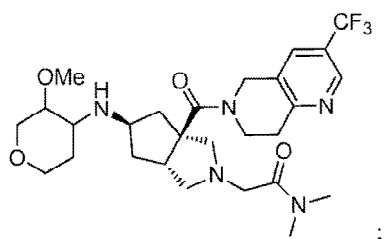
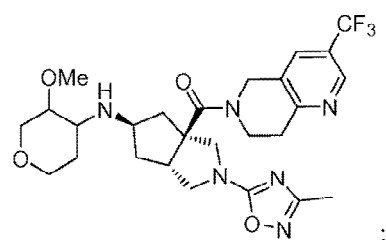
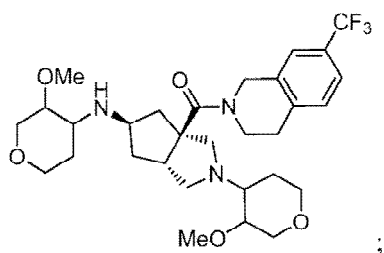
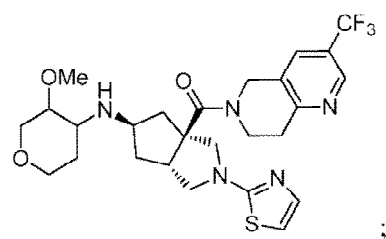
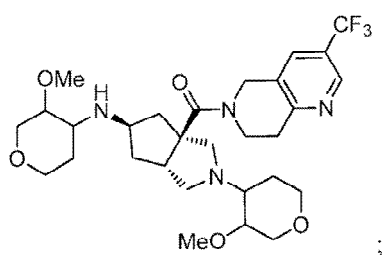
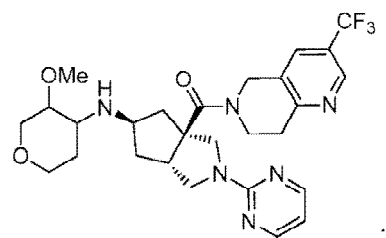
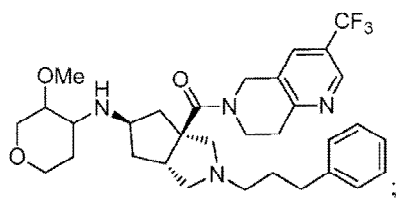


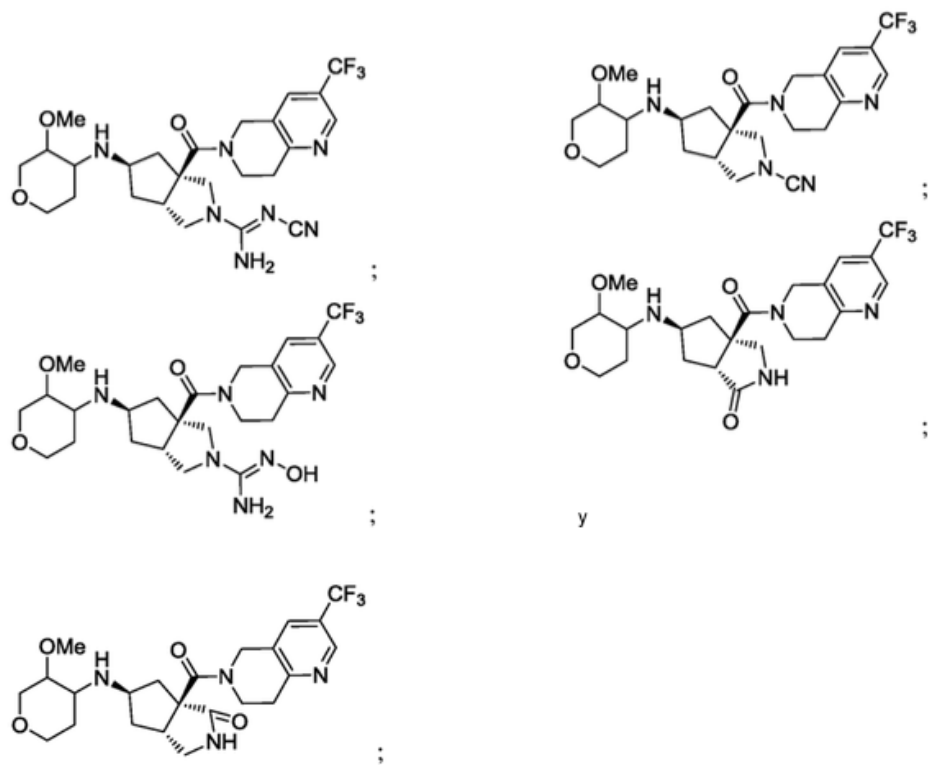
;



;







y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

En otra realización, la invención se refiere a una composición farmacéutica, que comprende un compuesto de fórmula (I) y un portador farmacéuticamente aceptable.

En otra realización, la invención se refiere a una composición farmacéutica hecha mediante el mezclado de un compuesto de fórmula (I) y un portador farmacéuticamente aceptable.

En otra realización, la invención se refiere a un proceso para la fabricación de una composición farmacéutica que comprende el mezclado de un compuesto de fórmula (I) y un portador farmacéuticamente aceptable.

La presente invención se dirige además a un producto preparado de acuerdo a cualquiera de los procesos descritos en este documento.

En otra realización, la presente descripción se dirige a un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (I), como se describe con más detalle en los Esquemas y Ejemplos que se siguen en el presente documento.

En otra realización, la descripción se refiere a un método para prevenir, tratar o mejorar un síndrome, trastorno mediado por CCR2 o enfermedad que comprende la administración a un sujeto en necesidad del mismo de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I). En otra realización, la descripción se refiere a un método para prevenir, tratar o mejorar un síndrome inflamatorio mediado por CCR2, trastorno o enfermedad en el que el síndrome, trastorno o enfermedad está asociado con la expresión MCP-1 elevada o sobreexpresión MCP-1, o es una condición inflamatoria que acompaña síndromes, trastornos o enfermedades asociadas con la expresión MCP-1 elevada o sobreexpresión MCP-1 que comprende la administración a un sujeto en necesidad del mismo de una cantidad eficaz de un compuesto de la reivindicación 1.

En otra realización, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I) para su uso en un método para prevenir, tratar o mejorar un síndrome, trastorno o enfermedad, en donde dicho síndrome, trastorno o enfermedad se selecciona del grupo constituido por: enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), trastornos oftálmicos, uveítis, aterosclerosis, artritis reumatoide, psoriasis, artritis psoriásica, dermatitis atópica, esclerosis múltiple, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, ne phritis, órgano rechazo de aloinjertos, pulmón fibroide, insuficiencia renal, diabetes de tipo I, diabetes de tipo II, complicaciones diabéticas, nefropatía diabética, retinopatía diabética, retinitis diabética, microangiopatía diabética, sobrepeso, obesidad, resistencia a la insulina asociada a la obesidad, el síndrome metabólico, la tuberculosis, sarcoidosis, estafilococia invasiva, inflamación después de la cirugía de cataratas, rinitis alérgica, conjuntivitis alérgica, urticaria crónica, asma, asma alérgica, enfermedades periodontales, periodonitis, gingivitis, enfermedad de las encías, cardiomiopatías diastólica, infarto de miocardio, miocarditis, insuficiencia cardíaca crónica, angioestenosis, restenosis, trastornos de reperfusión, aneurisma de aorta abdominal, glomerulonefritis, tumores sólidos y cánceres, leucemia linfocítica crónica, leucemia mielocítica crónica, mieloma múltiple, mieloma maligno, enfermedad de Hodgkin y carcinomas de la vejiga, mama, cuello uterino, colon, pulmón, próstata, o en el estómago y trastornos crónicos neuroinflamatorios incluyendo, pero no limitado a, enfermedad de Alzheimer, accidente cerebrovascular isquémico, lesión de la médula espinal, lesión de aplastamiento del nervio y la lesión cerebral traumática en que dicho método comprende la administración a un sujeto en necesidad del mismo de una cantidad

eficaz de un compuesto de fórmula (I). En otra realización, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I) para uso en un método para prevenir, tratar o mejorar un síndrome, trastorno o enfermedad, en el que dichos síndrome, trastorno o enfermedad se selecciona del grupo que consiste de: diabetes de tipo I, diabetes de tipo II, complicaciones diabéticas, nefropatía diabética, retinopatía diabética, retinitis diabética, microangiopatía diabética, obesidad, resistencia a la insulina asociada a la obesidad, síndrome metabólico, el asma y el asma alérgica, en el que dicho método comprende la administración a un sujeto en necesidad del mismo de una cantidad terapéuticamente eficaz cantidad de un compuesto 5 de fórmula (I). En otra realización, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I) para uso en un método de tratamiento de un trastorno seleccionado del grupo que consiste en diabetes de tipo II, la obesidad y el asma, en donde dicho método comprende la administración a un sujeto en necesidad del mismo de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I).

DEFINICIONES

El término "alquilo" se refiere a radicales de cadena tanto lineales como ramificados de hasta 12 átomos de carbono, preferiblemente hasta 6 átomos de carbono, a menos que se indique lo contrario ramificados, e incluye, pero no se limita a, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, secbutilo, terc-butilo, pentilo, isopentilo, hexilo, isohexilo, heptilo, octilo, 2,2,4-trimetilpentilo, nonilo, decilo, undecilo y dodecilo.

El término " $C_{(ab)}$ " donde a y b son números enteros que se refieren a un número designado de átomos de carbono) se refiere a un radical de alquilo, alqueno, alquino, alcoxi o cicloalquilo o a la porción de alquilo de un radical en el que el alquilo aparece como la raíz de prefijo que contiene átomos de carbono de a a b inclusive. Por ejemplo, $C_{(1-4)}$ denota un radical que contiene 1, 2, 3 o 4 átomos de carbono.

El término "cicloalquilo" se refiere a un anillo monocíclico saturado o parcialmente insaturado o un radical de anillo de hidrocarburo bicíclico derivado de la eliminación de un átomo de hidrógeno de un solo átomo de carbono del anillo. Ejemplos de radicales de cicloalquilo incluyen, pero no se limitan a ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclopentenilo, ciclohexilo, ciclohexenilo, cicloheptilo y ciclooctilo. Los ejemplos adicionales incluyen $C_{(3-8)}$ cicloalquilo, $C_{(5-8)}$ cicloalquilo, $C_{(3-12)}$ cicloalquilo, $C_{(3-20)}$ cicloalquilo, decahidronaftalenilo, y 2,3,4,5, 6,7-hexahidro-1H-indenilo.

El término "heteroarilo" se refiere a un radical derivado de la eliminación de un átomo de hidrógeno de un átomo de carbono del anillo de un sistema de anillo heteroaromático. Un sistema de anillo heteroaromático denotará cualquier estructura monocíclica de cinco o seis anillos aromáticos que contiene al menos un heteroátomo seleccionado del grupo que consiste en O, N y S, que opcionalmente contiene de uno a tres heteroátomos adicionales seleccionados independientemente del grupo que consiste en O, N y S; o una estructura de anillo aromático bicíclica de nueve o diez miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado del grupo que consiste en O, N y S,

que contiene opcionalmente uno a cuatro heteroátomos adicionales seleccionados independientemente del grupo consistente en O, N y S. El grupo heteroarilo puede estar unido a cualquier heteroátomo o átomo de carbono del anillo de manera que el resultado es una estructura estable. Ejemplos de radicales de heteroarilo incluyen, pero no se limitan a, furilo, tienilo, pinolilo, oxazolilo, tiazolilo, imidazolilo, pirazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, triazolilo, tiadiazolilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, indolizínilo, indolilo, isoindolilo, benzo[b]furilo, benzo[b]tienilo, indazolilo, bencimidazolilo, benzotiazolilo, purinilo, 4Hquinolizínilo, quinolinilo, isoquinolinilo, cinolinilo, ftalzinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, 1,8-naftiridinilo, y pteridinilo.

Para su uso en medicamentos, las sales de los compuestos de esta invención se refieren a "sales farmacéuticamente aceptables" no tóxicas. Formas de sal farmacéuticamente aceptables aprobadas por la FDA (*Ref Internacional J. Pharm* 1986, 33, 201 217; *J Pharm Sci*, 1977, enero, 66 (1), p1) incluyen sales ácidas/aniónicas básicas/catiónicas farmacéuticamente aceptable.

En toda esta memoria, los compuestos se describen como separados, por lo general por columna de gel de sílice, aunque cromatografía en capa fina de preparación, o cromatografía líquida de alta o baja presión también puede utilizarse. En general se acepta que cuando se eluyen compuestos a través de un medio de separación de tipo gel de sílice, que los compuestos menos polares eluyen antes de los compuestos más polares. Por lo tanto, el término "isómero menos polar" se refiere al isómero que eluye primero desde un medio de separación de tipo gel de sílice.

ABREVIATURAS

En este documento y a lo largo de esta solicitud, se pueden utilizar las siguientes abreviaturas.

	ACN	acetonitrilo
	BOC o Boc	terc-butiloxicarbonilo
5	BOP	(Benzotriazol-1-ilo-oxi-tris-(dimetilamino)-fosfoni hexafluorofosfato)
	DBU	diazabiccicoundeceno
10	DCC	diciclohexilcarbodiimida
	DCM	diclorometano
	DIAD	diisopropilo
15	DIPEA	diisopropiletilamina
	DMAP	dimetilaminopiridina
	DME	dimetoxietano
20	DMF	dimetilformamida
	DMSO	dimetilsulfóxido
25	EDAC	1-etil-3-[3-dimetilaminopropilo]clorhidrato carbodiimida
	Et	etilo
	EtOAc	acetato de etilo
30	eq	equivalentes
	HOBt	hidroxibenzotriazol
35	M	moles/litro
	Me	metilo
	min.	minutos
40	OAc	acetato
	Ph	fenilo
45	PyBop	Benzotriazol-1-iloxi)tripirrolidinofosfonio hexafluorofosfato
	PyBrop	bromo-tris-pirrolidinofosfonio hexafluorofosfato
	rt	temperatura ambiente
50	TEA	triethylamina
	TFA	ácido trifluoroacético
	THF	tetrahidrofurano
55	TLC	cromatografía de capa fina
	TPP	trifenilfosfina

60 Las sales farmacéuticamente ácidas/aniónicas aceptables incluyen, y no se limitan a acetato, bencenosulfonato, benzoato, bicarbonato, bitartrato, bromuro, edetato de calcio, camsilato, carbonato, cloruro, citrato, dihidrocloruro, edetato, edisilato, estolato, esilato, fumarato, glicceptato, gluconato, glutamato, glicolilarsanilato, hexilresorcinato, hidrabamina, bromhidrato, clorhidrato, hidroxinaftoato, yoduro, isetionato, lactato, lactobionato, malato, maleato, mandelato, mesilato, metilbromuro, metilnitrato, metilsulfato, mucato, napsilato, nitrato, pamoato, pantotenato, fosfato/difosfato, poligalacturonato, salieylate, estearato, subacetato, succinato, sulfato, tanato, tartrato, teoclato, tosilato y trietioduro. Los ácidos orgánicos o inorgánicos también incluyen, y no se limitan a, yodhídrico, perclórico, sulfúrico,

65

fosfórico, propiónico, glicólico, metanosulfónico, hidroxietanosulfónico, oxálico, 2-naftalenosulfónico, p-toluenosulfónico, ciclohexanosulfámico, ácido sacárico o trifluoroacético.

Las sales farmacéuticamente básicas/catiónicas aceptables incluyen, y no están limitados al aluminio, 2-amino-2-hidroximetilo-propano-1,3-diol (también conocido como tris(hidroximetilo)aminometano, trometano o "TRIS"), amoníaco, benzatina, *t*-butilamina, calcio, gluconato de calcio, hidróxido de calcio, cloroprocaina, colina, bicarbonato de colina, cloruro de colina, ciclohexilamina, dietanolamina, etilendiamina, litio, LiOMe, L-lisina, magnesio, meglumina, NH₃, NH₄OH, N-metilo-D-glucamina, piperidina, potasio, potasio-*t*-butóxido, hidróxido de potasio (acuoso), procaína, quinina, sodio, carbonato de sodio, sodio-2-etilhexanoato (SEH), hidróxido de sodio, trietanolamina o zinc.

MÉTODOS DE USO

Se describe un método para prevenir, tratar o mejorar un síndrome mediado por CCR2, trastorno o enfermedad que comprende la administración a un sujeto en necesidad del mismo de una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula (I) o una forma, composición o medicamento del mismo.

Ejemplos de un síndrome, trastorno o enfermedad mediada por CCR2, para los que los compuestos de Fórmula (I) son útiles incluyen trastorno pulmonar obstructivo crónico (EPOC), trastornos oftálmicos, uveítis, aterosclerosis, artritis reumatoide, psoriasis, artritis psoriática, dermatitis atópica, esclerosis múltiple, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, nefritis, rechazo de aloinjertos de órganos, pulmón fibroide, insuficiencia renal, diabetes de tipo 1, diabetes de tipo II, complicaciones diabéticas, nefropatía diabética, retinopatía diabética, retinitis diabética, microangiopatía diabética, sobrepeso, obesidad, resistencia a la insulina asociada a la obesidad, síndrome metabólico, tuberculosis, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, sarcoidosis, estafilococia invasiva, inflamación después de la cirugía de cataratas, rinitis alérgica, conjuntivitis alérgica, urticaria crónica, asma, asma alérgica, enfermedades periodontales, periodonitis, gingivitis, enfermedad de las encías, cardiomiopatías diastólica, infarto de miocardio, miocarditis, insuficiencia cardíaca crónica, angioestenosis, restenosis, trastornos de perfusión, aneurisma de aorta abdominal, esclerosis múltiple, glomerulonefritis, tumores sólidos y cánceres, leucemia linfocítica crónica, leucemia mielocítica crónica, mieloma múltiple, mieloma maligno, enfermedad de Hodgkin, carcinomas de vejiga, mama, cuello del útero, colon, pulmón, próstata, o en el estómago, y trastornos neuroinflamatorios crónicos que incluyen, pero no se limitan a, enfermedad de Alzheimer, apoplejía isquémica, lesión de la médula espinal, lesión por aplastamiento de los nervios y la lesión cerebral traumática.

Algunas de las expresiones cuantitativas dadas en este documento se califican con el término "aproximadamente". Se entiende que si el término "aproximadamente" se utiliza explícitamente o no, cada cantidad dada en el presente documento pretende referirse tanto al valor dado real y la aproximación a dicho valor dado que razonablemente se infiere sobre la base de la habilidad ordinaria en la técnica, incluyendo aproximaciones debidas a las condiciones experimentales y/o de medición para tal valor dado. Además, algunas de las expresiones cuantitativas en el presente documento se recitan como un intervalo de aproximadamente cantidad X a aproximadamente cantidad Y. Se entiende que cuando un intervalo es recitado, el rango no se limita a los límites superior e inferior mencionados, sino que incluye el intervalo completo de aproximadamente cantidad X por aproximadamente cantidad Y, o cualquier intervalo dentro del mismo.

El término "administrar" con respecto a los métodos de la invención, significa un método para la prevención terapéutica o profilácticamente, tratar o mejorar un síndrome, trastorno o enfermedad tal como se describe en el presente documento mediante el uso de un compuesto de Fórmula (I) o una forma, composición o medicamento del mismo. Tales métodos incluyen administrar una cantidad eficaz de dicho compuesto, forma compuesto, composición o medicamento en diferentes momentos durante el curso de una terapia o al mismo tiempo en una forma de combinación. Los métodos de la invención se entenderán por abarcar todos los regímenes de tratamiento terapéuticos conocidos.

El término "sujeto" se refiere a un paciente, que puede ser animal, típicamente un mamífero, típicamente un humano, que ha sido el objeto de tratamiento, observación o experimento. En un aspecto de la invención, el sujeto está en riesgo de (o susceptible a) desarrollar un síndrome, trastorno o enfermedad que se asocia con la expresión elevada de MCP-1 o sobreexpresión MCP-1, o un paciente con una condición inflamatoria que acompaña síndromes, trastornos o enfermedades asociadas con la expresión de MCP-1 elevada o sobreexpresión de MCP-1.

El término "cantidad terapéuticamente eficaz" significa la cantidad de compuesto activo o agente farmacéutico que provoca la respuesta biológica o medicinal en un sistema tisular, animal o humano, que está siendo buscada por un investigador, veterinario, médico u otro clínico, que incluye prevenir, tratar o mejorar los síntomas de un síndrome, trastorno o enfermedad que se está tratando.

El término "uveítis" se refiere genéricamente a cualquier enfermedad inflamatoria que involucra el ojo. La uveítis puede dividirse en subtipos clínicamente distintos en función de la parte del ojo en el que la inflamación está presente (porcentajes que corresponden a pacientes que se adaptan a estas categorías): anterior (51%), intermedios (13%), posterior (20%), o panuveítis (16%) y, de acuerdo con el curso de la enfermedad, como aguda (16%), que se repite (26%), o crónica (58%). Las personas con uveítis anterior (19%) con el tiempo desarrollan daño irreparable a pesar del tratamiento agresivo como la ceguera unilateral (9%), ceguera bilateral (2%), o trastorno de la visión unilateral o bilateral (8%). La mayoría de los casos de uveítis son idiopáticos, pero las causas conocidas incluyen la infección (por ejemplo, toxoplasmosis, citomegalovirus, y similares) o el desarrollo como un componente de un trastorno inflamatorio y/o autoinmune sistémico (por ejemplo, RA juvenil, espondiloartropatías asociadas a HLA-B27, sarcoidosis, y similares). (HLA-B27: antígeno leucocitario humano B*27 es una clase de antígeno codificado por el locus B en el complejo mayor de histocompatibilidad (MHC) en el cromosoma 6 y presenta antígenos microbianos a las células T. HLA-B27 está fuertemente asociada con un determinado conjunto de enfermedades autoinmunes contempladas como las espondiloartropatías seronegativas.)

Cuando se emplean como inhibidores de CCR2, los compuestos de la invención se pueden administrar en una cantidad eficaz dentro del intervalo de dosificación de aproximadamente 0,5 mg a aproximadamente 10 g, o cualquier cantidad o intervalo dentro del mismo, preferiblemente entre aproximadamente 0,5 mg a aproximadamente 5 g, o cualquier cantidad o intervalo dentro del mismo, en dosis diarias únicas o divididas. La dosis administrada se verá afectada por factores tales como la vía de administración, la salud, el peso y la edad del receptor, la frecuencia del tratamiento y la presencia de tratamientos concurrentes y no relacionados. También es evidente para un experto en la técnica que la dosis terapéuticamente efectiva para los compuestos de la presente invención o una composición farmacéutica del mismo variará de acuerdo con el efecto deseado. Por lo tanto, las dosificaciones óptimas a administrar pueden ser determinadas fácilmente por un experto en la técnica y variarán con el compuesto particular utilizado, el modo de administración, la fuerza de la preparación, y el avance de la condición de enfermedad. Además, los factores asociados con el sujeto particular a tratar, incluyendo la edad del sujeto, peso, dieta y tiempo de administración, dará como resultado la necesidad de ajustar la dosis a un nivel terapéutico apropiado. Las dosificaciones anteriores son, pues, a modo de ejemplo del caso medio. Puede haber, por supuesto, casos individuales en los que se requieran intervalos de dosificación superiores o inferiores, y tales están dentro del alcance de esta invención.

Los compuestos de Fórmula (I) se pueden formular en composiciones farmacéuticas que comprenden cualesquiera portadores farmacéuticamente aceptables conocidos. Ejemplos de portadores incluyen, pero no se limitan a cualquiera de los disolventes adecuados, medios de dispersión, recubrimientos, agentes antibacterianos y antimicóticos y agentes isotónicos. excipientes ejemplares que también pueden ser componentes de la formulación incluyen cargas, aglutinantes, agentes disgregantes y lubricantes.

Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de Fórmula (I) incluyen sales no tóxicas convencionales o las sales de amonio cuaternario que se forman a partir de ácidos o bases inorgánicas u orgánicas. Ejemplos de tales sales de adición de ácido incluyen acetato, adipato, benzoato, bencenosulfonato, citrato, canforato, dodecilsulfato, hidrocloreuro, hidrobromuro, lactato, maleato, metanosulfonato, nitrato, oxalato, pivalato, propionato, succinato, sulfato y tartrato. Las sales de bases incluyen sales de amonio, sales de metales alcalinos tales como sales de sodio y de potasio, sales de metales alcalinotérreos tales como sales de calcio y magnesio, sales con bases orgánicas tales como sales de dicitohexilamino y sales con aminoácidos tales como arginina. También, los grupos básicos que contienen nitrógeno pueden cuaternizarse con, por ejemplo, haluros de alquilo.

Las composiciones farmacéuticas de la invención se pueden administrar por cualquier medio que cumplen su función. Los ejemplos incluyen la administración por vía parenteral, subcutánea, intravenosa, intramuscular, intraperitoneal, transdérmica, bucal u ocular. Alternativa o simultáneamente, la administración puede ser por la ruta oral. Las formulaciones adecuadas para administración parenteral incluyen soluciones acuosas de los compuestos activos en forma soluble en agua, por ejemplo, sales solubles en agua, soluciones ácidas, soluciones alcalinas, soluciones de dextrosa-agua, soluciones de carbohidratos isotónicos y complejos de inclusión de ciclodextrina.

La presente invención también abarca un método de fabricación de una composición farmacéutica que comprende mezclar un portador farmacéuticamente aceptable con cualquiera de los compuestos de la presente invención. Adicionalmente, la presente invención incluye composiciones farmacéuticas formuladas por la mezcla de un portador farmacéuticamente aceptable con cualquiera de los compuestos de la presente invención. Tal como se utiliza aquí, el término "composición" pretende abarcar un producto que comprende los ingredientes especificados en las cantidades especificadas, así como cualquier producto que resulte, directa o indirectamente, de combinaciones de los ingredientes especificados en las cantidades especificadas.

POLIMORFOS Y SOLVATOS

Además, los compuestos de la presente invención pueden tener uno o más polimorfos o formas cristalinas amorfas y como tales se pretende que estén incluidas en el alcance de la invención. Además, los compuestos pueden formar solvatos, por ejemplo con agua (es decir, hidratos) o disolventes orgánicos comunes. Tal como se utiliza aquí, el término "solvato" significa una asociación física de los compuestos de la presente invención con una o más moléculas de disolvente. Esta asociación física implica grados variables de enlace iónico y enlace covalente, incluyendo enlace de hidrógeno. En ciertos casos el solvato será capaz de aislamiento, por ejemplo cuando una o más moléculas de disolvente se incorporan en la red cristalina del sólido cristalino. El término "solvato" pretende abarcar solvatos tanto de solución de fase como aislables. Los ejemplos no limitantes de solvatos adecuados incluyen etanolatos, metanolatos, y similares.

Se pretende que la presente invención incluye dentro de su alcance polimorfos y solvatos de los compuestos de la presente invención. Así, en los métodos de tratamiento descritos, el término "administrar" abarcará los medios para tratar, mejorar o prevenir un síndrome, trastorno o enfermedad descrita en este documento con los compuestos de la presente invención o un polimorfo o solvato del mismo, lo cual obviamente se incluirá dentro del alcance de la invención aunque no se describe específicamente.

En otra realización, la invención se refiere a un compuesto como se describe en los Ejemplos de la fórmula (I) para uso como un medicamento. En otra realización, la descripción se refiere al uso de un compuesto como se describe en los Ejemplos de la fórmula (I) para la preparación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad asociada con una actividad CCR2 elevada o inapropiada.

Además, se describen profármacos de los compuestos de esta invención. En general, tales profármacos serán derivados funcionales de los compuestos que son fácilmente convertibles *in vivo* en el compuesto requerido. Procedimientos convencionales para la selección y preparación de derivados profármacos adecuados se describen, por ejemplo, en 'Design of Prodrugs', Ed. H. Bundgaard, Elsevier, 1985.

Cuando los compuestos de acuerdo con esta invención tienen al menos un centro quiral, pueden existir por

consiguiente como enantiómeros. Cuando los compuestos poseen dos o más centros quirales, pueden existir adicionalmente como diastereómeros. Es de entenderse que todos estos isómeros y mezclas de los mismos están abarcados dentro del alcance de la presente invención. Cuando los procedimientos para la preparación de los compuestos según la invención dan lugar a mezcla de estereoisómeros, estos isómeros pueden ser separados por técnicas convencionales tales como cromatografía preparativa. Los compuestos pueden ser preparados en forma racémica, o los enantiómeros individuales pueden prepararse mediante síntesis enantioespecífica o por resolución. Los compuestos pueden, por ejemplo, resolverse en sus enantiómeros componentes por técnicas estándar, tales como la formación de pares diastereoméricos por formación de sal con un ácido ópticamente activo, tales como (-)-di-p-toluoil-D-ácido tartárico y/o diptoluoil-L-ácido tartárico (+) seguido de cristalización fraccionada y regeneración de la base libre. Los compuestos también pueden resolverse por formación de ésteres o amidas diastereoméricas, seguido de separación cromatográfica y eliminación del auxiliar quiral. Alternativamente, los compuestos se pueden resolver utilizando una columna de HPLC quiral.

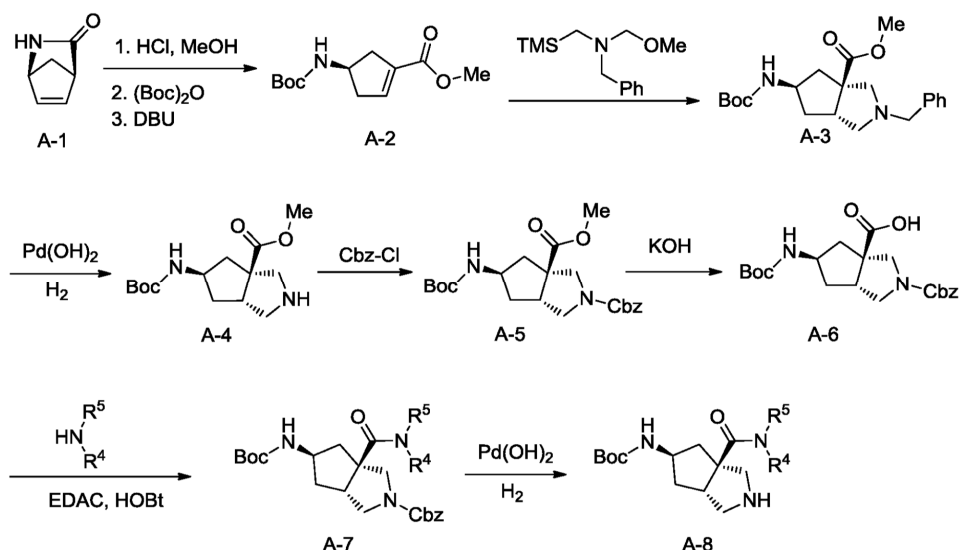
Durante cualquiera de los procesos para la preparación de los compuestos de la presente invención, puede ser necesario y/o deseable proteger los grupos sensibles o reactivos en cualquiera de las moléculas implicadas. Esto puede conseguirse por medio de grupos protectores convencionales, tales como los descritos en *Protective Groups in Organic Chemistry*, ed. J.F.W. McOmie, Plenum Press, 1973; y T.W. Greene & P.G.M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis* John Wiley & Sons, 1991. Los grupos protectores pueden retirarse en una etapa posterior conveniente usando métodos conocidos de la técnica.

ESQUEMA DE REACCIÓN GENERAL

Los compuestos representativos de la presente invención se pueden sintetizar de acuerdo con los métodos sintéticos generales descritos a continuación y se ilustran más particularmente en los esquemas que siguen. Dado que los esquemas son una ilustración, la invención no debe interpretarse como limitada por las reacciones químicas y condiciones expresadas. La preparación de los diversos materiales de partida usados en los esquemas está dentro de la habilidad de las personas versadas en la técnica. Los siguientes esquemas describen métodos sintéticos generales mediante los cuales los compuestos intermedios y diana de la presente invención se pueden preparar. Los compuestos adicionales representativos y estereoisómeros, mezclas racémicas, diastereómeros y enantiómeros de los mismos se pueden sintetizar utilizando los intermedios preparados de acuerdo a los esquemas generales y otros materiales, compuestos y reactivos conocidos por los expertos en la técnica. Todos los compuestos, estereoisómeros, mezclas racémicas, diastereómeros y enantiómeros de los mismos están destinados a ser abarcados dentro del alcance de la presente invención.

Ciertos intermedios se pueden preparar de acuerdo con el proceso descrito en los Esquemas A-FF a continuación.

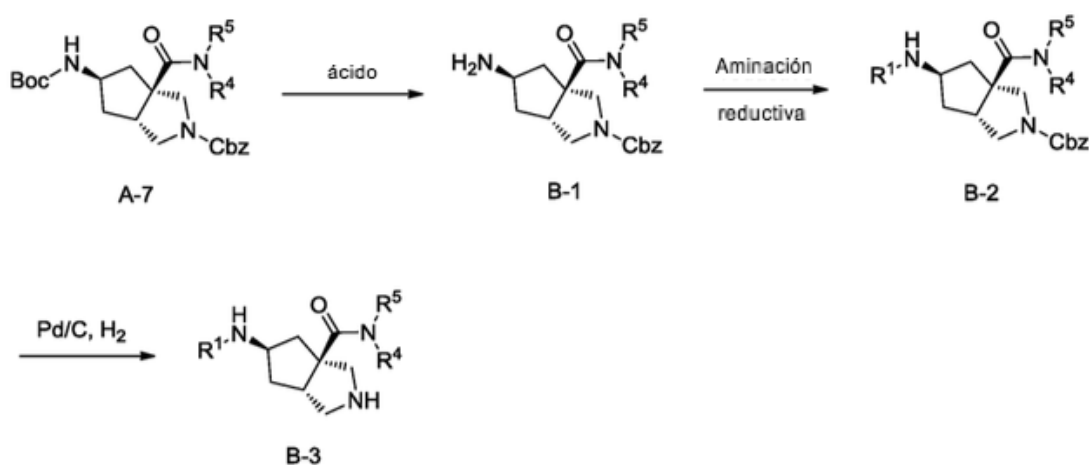
Esquema A



Ester A-2 puede estar hecho de A-1 disponible comercialmente (Aldrich) mediante un procedimiento de tres pasos descrito por Smith, MEB *et. al.*, *Tetrahedron Lett.* 2001, 42 (7), 134750. Usando el procedimiento descrito en el documento PCT Int. Appl., 2006012396, 2 de feb 2006, pp 2223, una solución de A-2 y N-(metoximetilo)-N-(trimetilsilometilo)bencilamina disponible comercialmente en un disolvente orgánico tal como DCM puede tratarse con una solución diluida (por ejemplo 0,5%) solución de TFA en el mismo disolvente a una temperatura en el intervalo de aproximadamente 0°C a aproximadamente 25°C para dar el compuesto A3. La hidrogenación de Aß en el presente documento de un catalizador tal como Pd(OH)₂ o 5-10% de Pd/C en un disolvente orgánico tal como metanol o etanol a

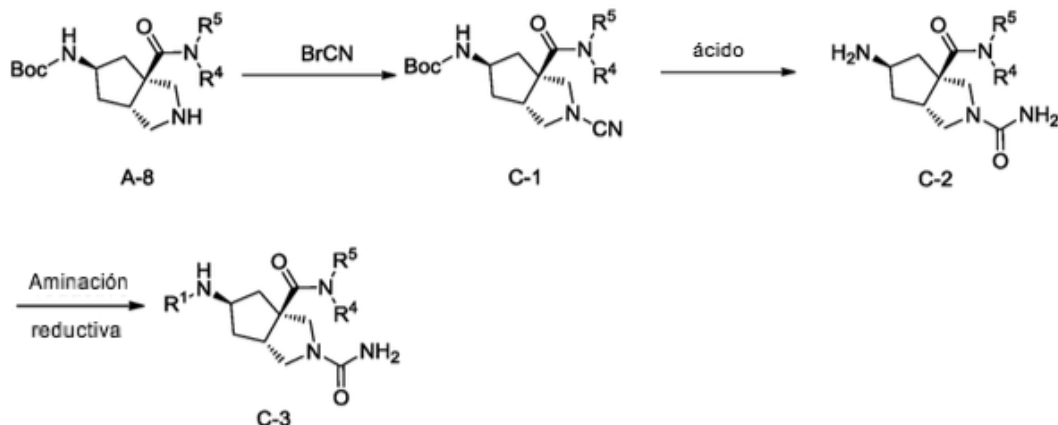
una temperatura en el intervalo de aproximadamente 25°C a aproximadamente 50°C en la presión en el intervalo de aproximadamente 101,3 kPa (1 atm) a 304,0 kPa (3 atm) proporcionó amina A-4. La amina A4 puede luego tratarse con cloroformiato de bencilo comercialmente disponible en presencia de una base orgánica tal como trietilamina o dietilpropilamina, en un disolvente orgánico tal como diclorometano o THF a una temperatura en el intervalo de aproximadamente 0°C a aproximadamente 25°C para dar Compuesto A-5. El ácido carboxílico A-5 puede ser obtenido por saponificación de A-6 con una base inorgánica acuosa tal como KOH o NaOH en un disolvente orgánico tal metanol o THF a una temperatura en el intervalo de aproximadamente 0°C a aproximadamente 25°C y después se acopló con aminas HNR^4R^5 adecuado, disponible comercialmente en presencia de reactivos de acoplamiento tales como EDAC/HOBt, PyBOP, PyBrop, o DCC en un disolvente orgánico tal como THF, diclorometano o 1,2-dicloroetano, a una temperatura en el intervalo de aproximadamente 0°C a aproximadamente 25°C para dar amida A-7. Amida A-7 resultante puede ser tratada con gas hidrógeno bajo presión de 101,3 kPa (1 atm) a 304,0kPa (3 atm), catalizada por un catalizador tal como 5-10% de Pd/C, en un disolvente orgánico tal como metanol, etanol, acetato de etilo o THF, a una temperatura en el intervalo de aproximadamente 0°C a aproximadamente 25°C, para producir A-8 intermedio.

Esquema B



El grupo protector Boc en el compuesto A-7 se puede eliminar usando ácidos tales como TFA o HCl de acuerdo con protocolos reportados en la literatura científica para formar una sal correspondiente del compuesto de B-1 que pueden estar sustituidos mediante aminación reductora con un aldehído apropiadamente sustituido o cetona en la presencia de una fuente de hidruro, tal como borohidruro de sodio o triacetoxiborohidruro de sodio, para proporcionar compuestos de fórmula B-2. Un Cbz protector en la fórmula B-2 se puede eliminar mediante, por ejemplo, hidrogenación en presencia de un catalizador de paladio, para dar un intermedio de amina requerido de fórmula B-3.

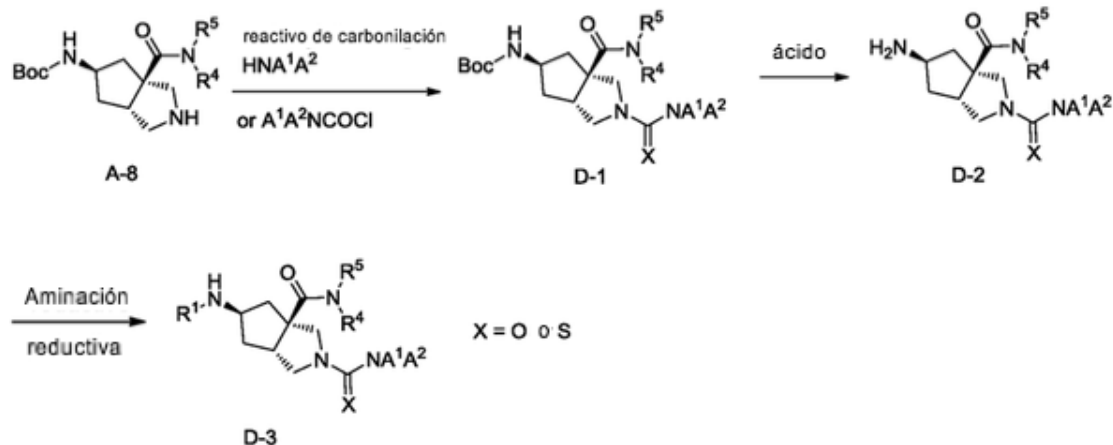
Esquema C



El compuesto A-8 puede ser cianado mediante reactivos cianógenos adecuados tales como bromuro de cianógeno para dar un compuesto de fórmula C-1 (Garbrecht, W.L.; Herbst, R.M. *J Org Chem*, 1953, 18, 1003-1013). El tratamiento con un ácido tal como TFA eliminará el grupo protector de Boc y también convertirá el grupo ciano en N a la urea como se

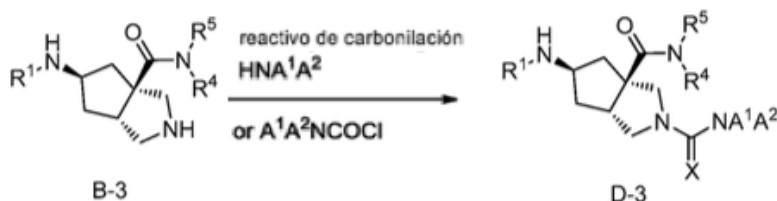
muestra en el compuesto C-2. Un compuesto de la fórmula C-2 se puede elaborar adicionalmente a través de una aminación reductora como se describe anteriormente para proporcionar compuestos de fórmula C-3.

Esquema D



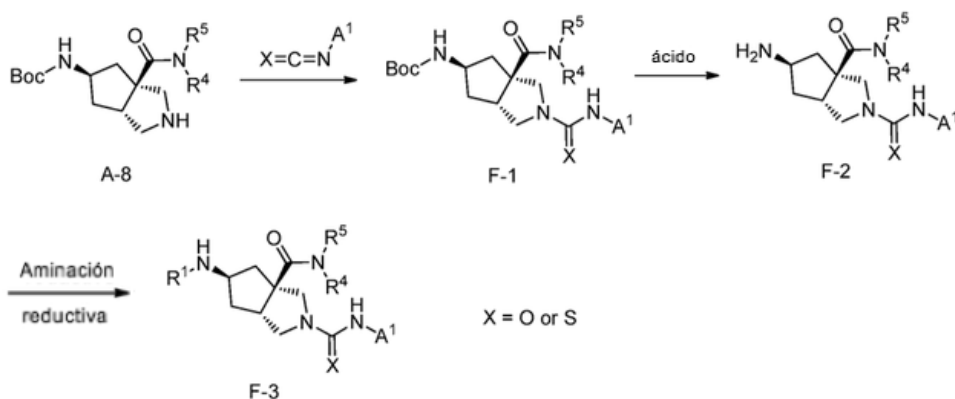
El compuesto A-8 se puede hacer reaccionar con un reactivo de carbonilación, ya sea comercialmente o preparado por protocolos reportados en la literatura científica, tales como *N,N'*-carbonodiimidazol, fosgeno, triclorofosgen (por urea) o *N,N'*-tiocarbonodiimidazol, di-2-piridilo tionocarbonato (por tiourea). La reacción adicional con amoníaco (cuando A^1 y A^2 son H) o una amina adecuadamente sustituida, o con cloruro de carbamoilo adecuado (por urea) o cloruro de tiocarbamoilo (para tiourea) produce urea o tiourea D-1. El compuesto D-1 puede desprotegerse adicionalmente para producir el compuesto D-2 y sustituido para proporcionar compuesto D-3 mediante el uso de los métodos descritos anteriormente.

Esquema E



Alternativamente, el Esquema E muestra cómo un compuesto de fórmula D3 se puede preparar directamente a partir de intermedio B-3 de una manera similar a la descrita en la primera etapa en el Esquema D.

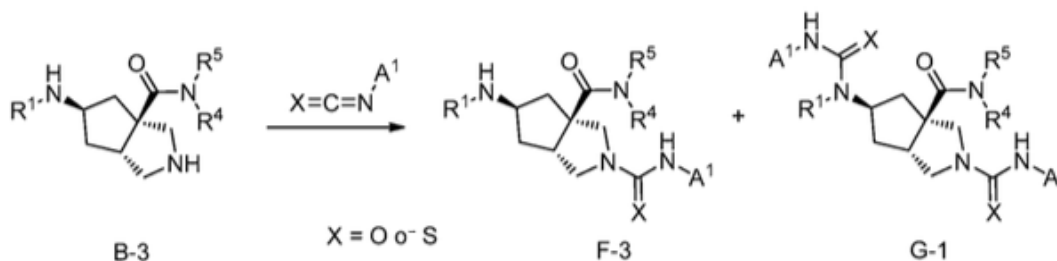
Esquema F



El Esquema F ilustra un método alternativo para la preparación de cierto compuesto F-3. Un compuesto de fórmula A-8

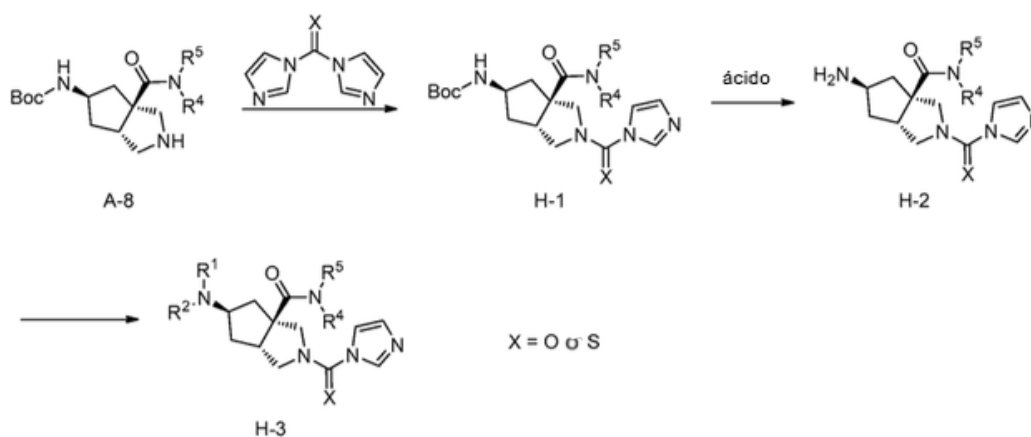
puede tratarse con un isocianato o isotiocianato disponible en el mercado en un disolvente aprótico tal como DCM o THF a temperatura ambiente para generar el compuesto F-1. El compuesto F-3 puede ser obtenido a través de la desprotección del grupo Boc en compuesto F-1 y posterior aminación reductora de compuesto F-2 mediante el uso de los métodos descritos anteriormente.

Esquema G



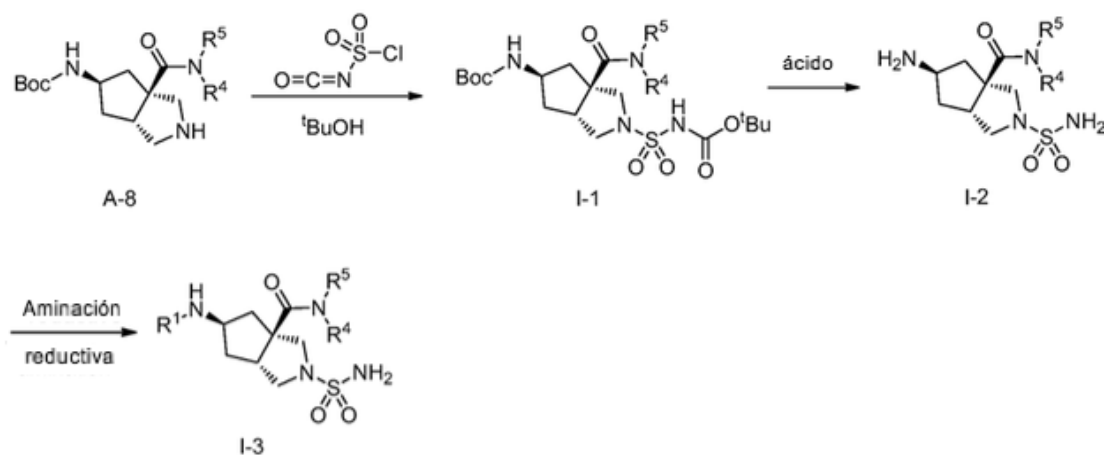
Un compuesto de fórmula F-3 se puede sintetizar directamente desde el compuesto B-3 por tratamiento de un isocianato o isotiocianato disponible en el mercado en un disolvente aprótico tal como DCM o THF a temperatura ambiente. Cuando se utiliza una cantidad en exceso de cianato o tiocianato o reacción se procesa en un tiempo más largo, un subproducto de la fórmula G-1 puede producirse.

Esquema H



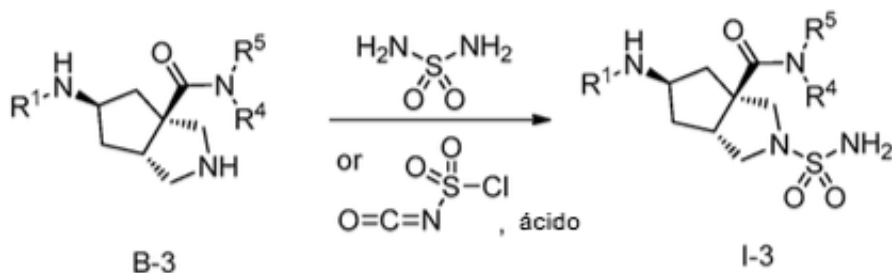
Compuesto A-8 se puede tratar con *NN'*-carbonildiimidazol o *NN'*-tiocarbonildiimidazol en un medio aprótico tal como DCM o THF a temperatura ambiente para dar un compuesto de fórmula H-1, que puede ser convertido adicionalmente en el compuesto H-3 de una manera similar a la descrita anteriormente.

Esquema I



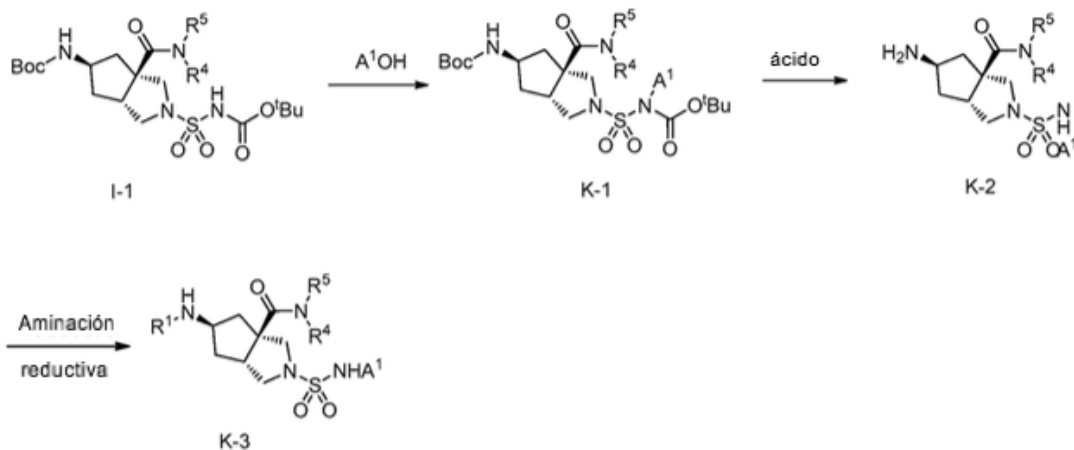
El compuesto A-8 se puede tratar con isocianato de clorosulfonilo y terc-butanol en un disolvente aprótico tal como DCM o THF en un rango de 0°C a temperatura ambiente (Regainia, Z. *et al. Tetrahedron* 2000, 56 (3), 3817) para generar el compuesto I-1. El compuesto I-3 puede ser obtenido a través de la desprotección de los grupos Boc en el compuesto I-1 y posterior aminación reductora del compuesto I-2 mediante el uso de los métodos descritos anteriormente.

Esquema J



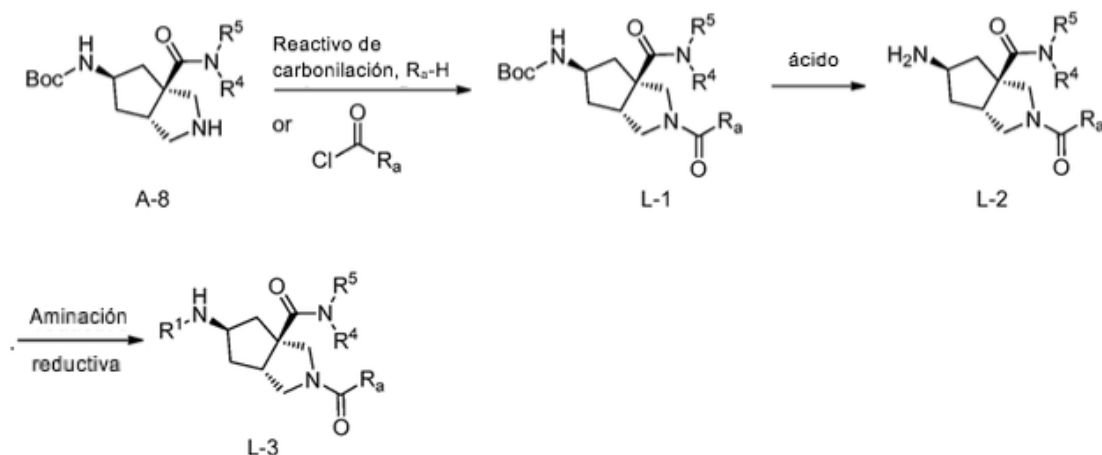
El compuesto de fórmula B-3 puede estar condensado con sulfamida tras el calentamiento para proporcionar un compuesto de fórmula I-3 como se informa en (Sarges, R. ; *et al. J. Med. Chem.* 1976, 19 (5), 695709). Alternativamente, el compuesto I-3 puede ser generado por el tratamiento de B-3 con isocianato de clorosulfonilo y terc-butanol en un disolvente aprótico tal como DCM o THF en un rango de 0°C a temperatura ambiente (Regainia, Z. *et al. Tetrahedron* 2000, 56 (3), 3817).

Esquema K



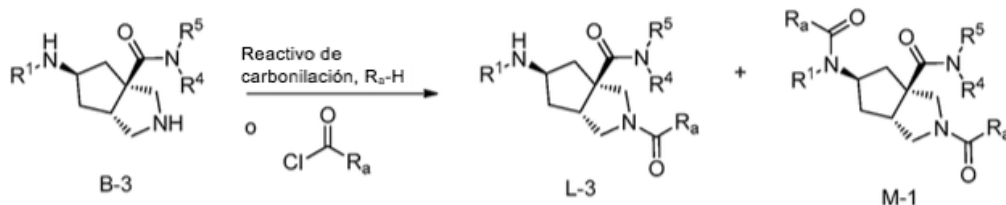
Un intermedio de fórmula I-1 en el Esquema I puede acoplarse a un alcohol adecuado con un agente de acoplamiento tal como DIAD y un aditivo tal como TPP en un rango de 0°C a temperatura ambiente (Abdaoui, M. ; *et al. Tetrahedron* 2000, 56 (16), 242 735) para proporcionar un compuesto de fórmula K-1. Del mismo modo, el Compuesto K3 se puede obtener a través de la desprotección de los grupos Boc en el compuesto K-1 y posterior aminación reductora de compuesto K-2 mediante el uso de los métodos descritos anteriormente.

Esquema L



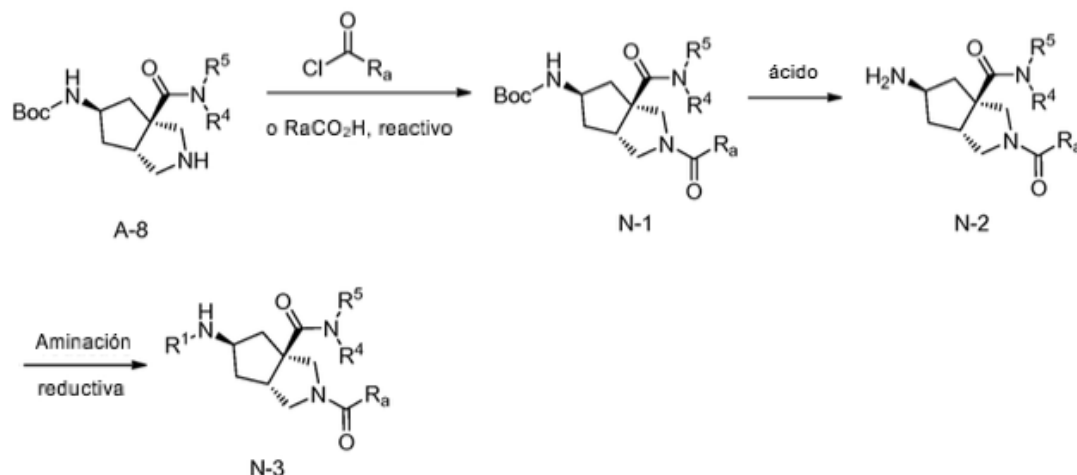
Los compuestos de Fórmula I en los que R^3 es $C(O)R$, y R_a es alcoxilo o fenoxilo puede hacerse de acuerdo con los Esquemas L y M. El compuesto A-8 se puede tratar con un reactivo de carbonilación disponible, tal como carbonato de N,N' -disuccinimido y un aditivo tal como DMAP, o con un cloruro de ácido disponible y una base tal como TEA, DIPEA en medios apróticos tales como DCM, acetonitrilo, DMF a temperatura ambiente para dar un carbamato de fórmula L1. El Compuesto L-1 se puede desproteger adicionalmente para dar compuesto L-2 y sustituido para dar compuesto L-3 por uso de los métodos descritos anteriormente.

Esquema M



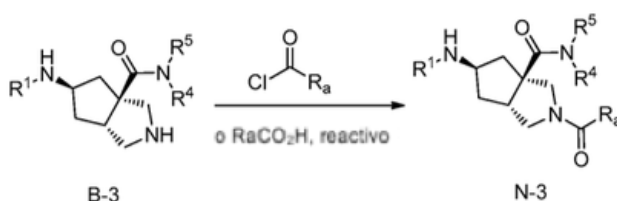
Alternativamente, un experto en la técnica reconocerá que un compuesto de fórmula L-3 puede hacerse directamente a partir de un compuesto de fórmula B-3 mediante el uso de métodos conocidos presentados en el Esquema L. Sin embargo, un segundo producto de fórmula M-1 se puede obtener, una cantidad en exceso de cloroformato se utiliza o reacción se procesa en un tiempo más largo.

Esquema N



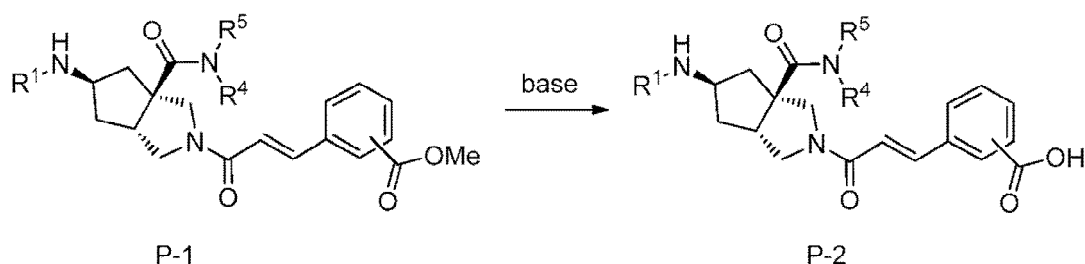
Esquemas de N y O muestran la síntesis de N-3, en el que R_a es como se ha definido en la Fórmula I. Un compuesto de fórmula A-8 puede estar acoplado a un cloruro de carbonilo, disponible comercialmente o prepararse de acuerdo con los protocolos descritos en la literatura científica, o a un ácido carboxílico con un agente de acoplamiento tal como EDAC, BOP y un aditivo tal como HOBt, en presencia de una base tal como TEA, DIPEA para proporcionar la amida de fórmula N-1. El compuesto N-1 puede ser finalmente elaborado a N-3 por la eliminación del grupo protector Boc y posterior sustitución.

Esquema O



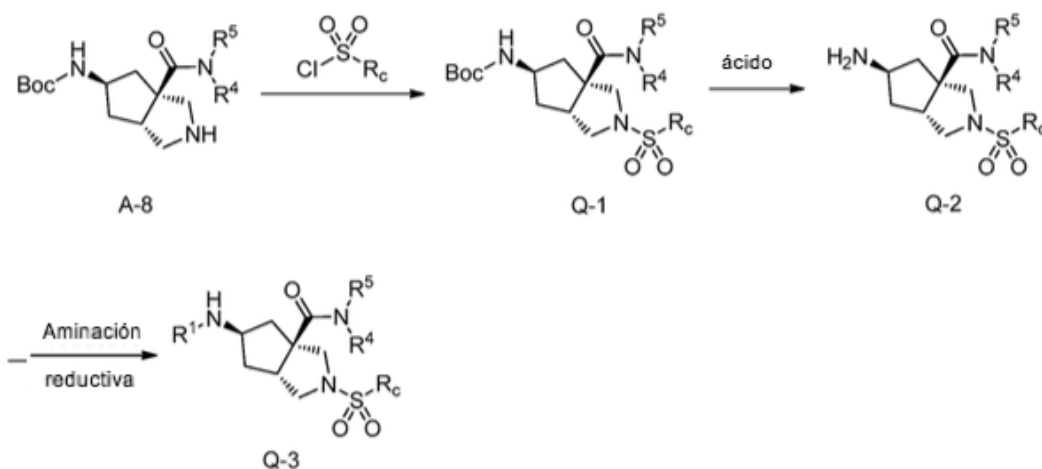
Alternativamente, el compuesto N-3 también puede prepararse a partir del compuesto B-3 por acoplamiento a un cloruro de carbonilo o un ácido carboxílico en un mismo método presentado en el Esquema N.

Esquema P



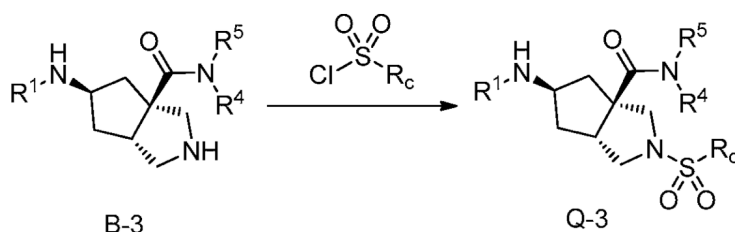
Un compuesto de fórmula P-1 con un éster carboxílico en el anillo de fenilo, que puede estar hecho bien a través del método presentado en el Esquema N o en el Esquema O, puede ser además hidrolizado al compuesto P2 mediante el uso de una base inorgánica acuosa tal como NaOH, LiOH, KOH en un disolvente tal como metanol, THF en un rango de 0°C a temperatura ambiente.

Esquema Q



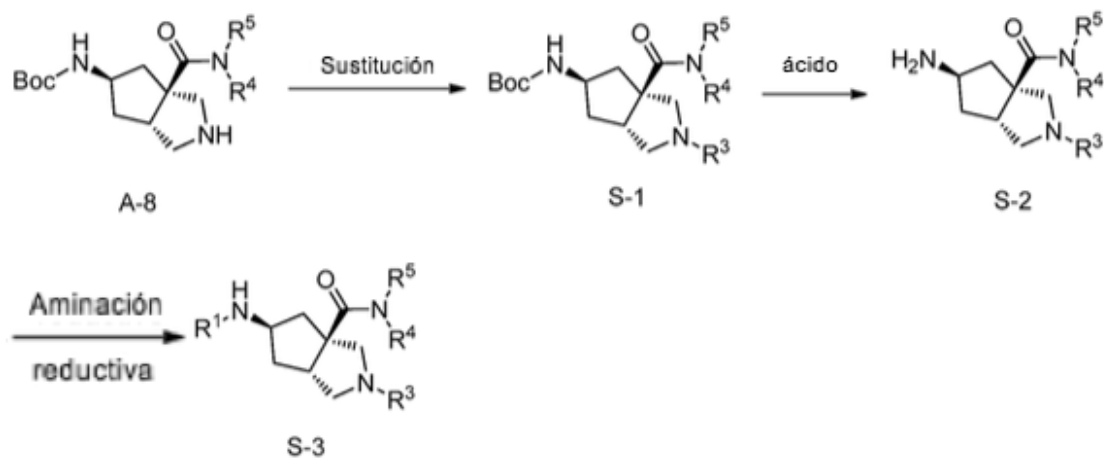
Esquema Q muestra un método para la preparación de la sulfonamida de fórmula Q-3 por métodos similares a los descritos en el Esquema N mediante el uso de un cloruro de sulfonilo en lugar de un cloruro de carbonilo.

Esquema R



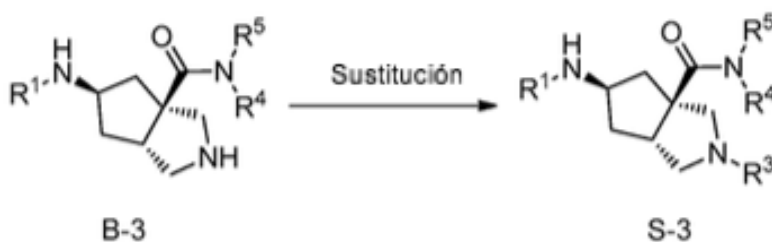
Alternativamente, el compuesto Q-3 también puede prepararse a partir del compuesto B-3 por acoplamiento a un cloruro de carbonilo en el mismo método que se presenta en el Esquema Q.

Esquema S



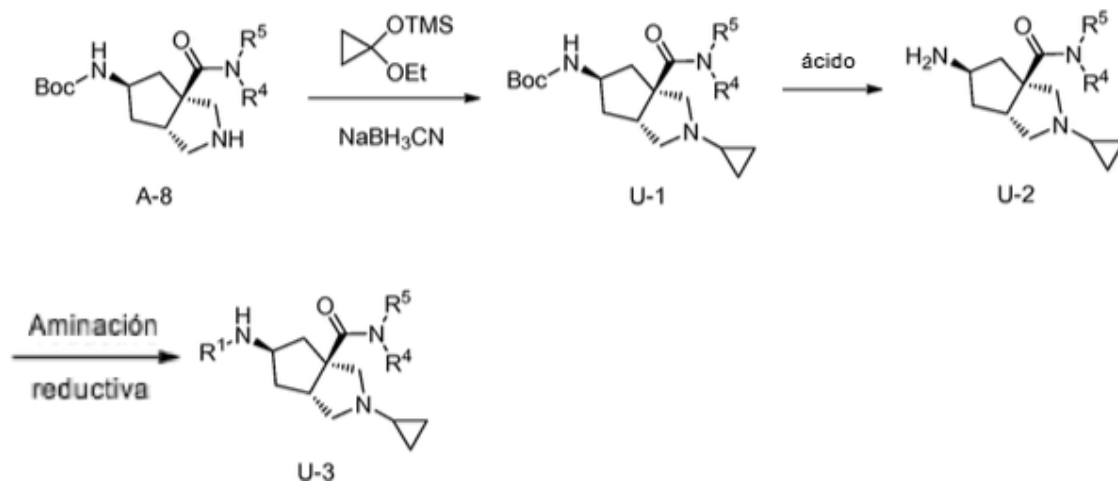
El compuesto A-8 se puede convertir en un compuesto de fórmula S-1 por varias rutas químicas que utilizan métodos químicos convencionales conocidos por los expertos en la técnica. Por ejemplo, una aminación reductora del compuesto A-8 con un aldehído o cetona en presencia de una fuente de hidruro, tal como borohidruro de sodio o triacetoxiborohidruro de sodio, para proporcionar compuestos de fórmula S-1. Como se ha demostrado anteriormente, el compuesto de S-1 puede ser elaborado a S-3 por la eliminación del grupo protector Boc y posterior sustitución.

Esquema T



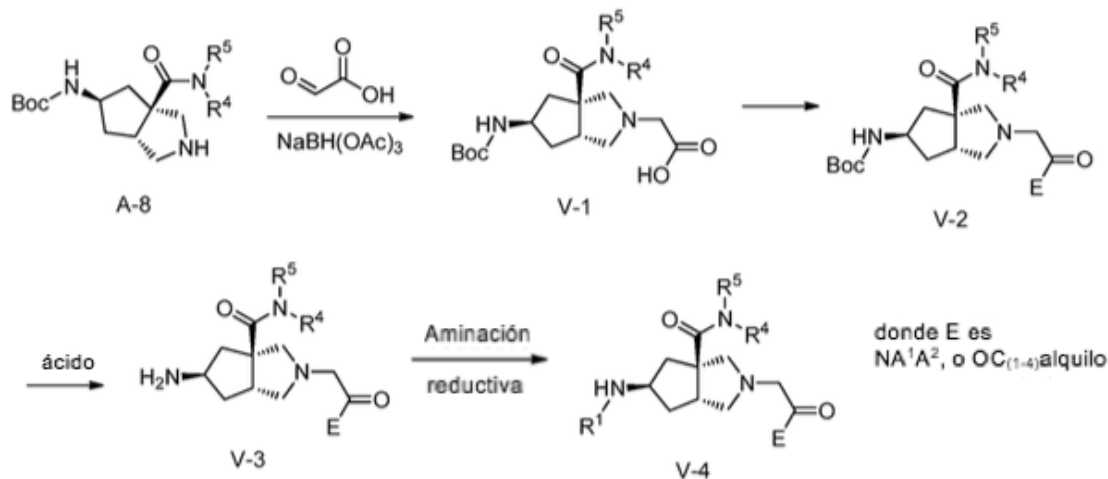
Alternativamente, un compuesto de fórmula S-3 se puede preparar directamente a través de una sustitución tal como la aminación reductora de un compuesto de fórmula B-3.

Esquema U



Un compuesto de fórmula U-1 (donde R³ es un grupo ciclopropilo) puede hacerse mediante el uso de (1-etoxiciclopropoxi)-trimetilsilano en presencia de una fuente de hidruro tal como cianoborohidruro de sodio y un ácido tal como ácido acético en un disolvente tal como metanol a una temperatura elevada alrededor de 80°C (Gillaspy, M. *et al. Tetrahedron Lett.* 1995, 36 (41), 7399402). La posterior desprotección y aminación reductora puede convertir el compuesto U-1 a compuesto U-3 como se describió anteriormente.

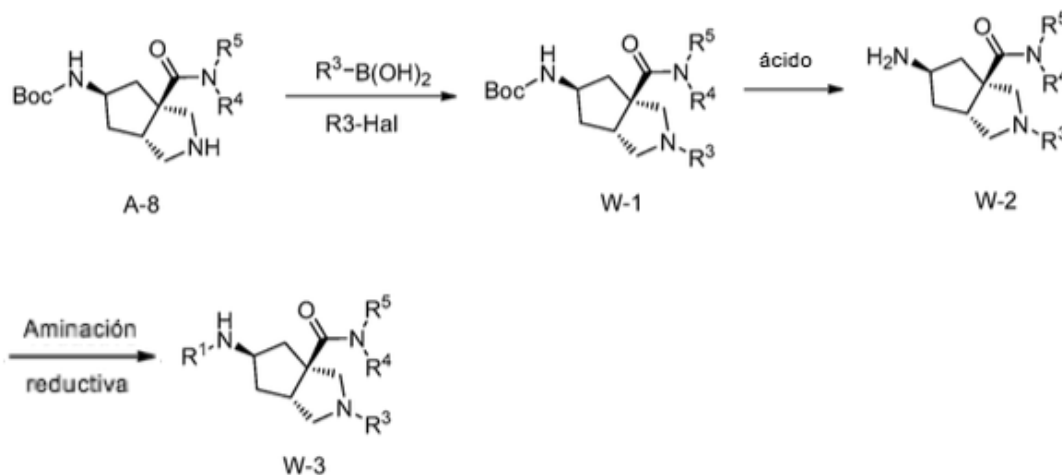
Esquema V



Los compuestos de Fórmula I en la que R³ es C₍₁₋₃₎ C(O)NA¹A² o C₍₁₋₄₎alquiloCO₂C₍₁₋₄₎alquilo se puede sintetizar según

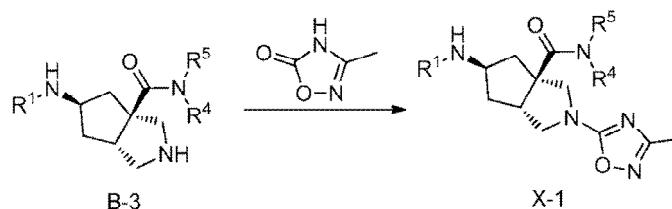
el Esquema V. Un compuesto de fórmula A-8 pueden participar en una aminación reductora con ácido glioxílico (u otro grupo alquilo sustituido con restos de aldehído y ácido) en presencia de una fuente de hidruro tal como triacetoxiborohidruro de sodio a una temperatura ambiente para dar un ácido de fórmula V-1. Un experto en la técnica reconocerá que la transformación del compuesto V-1 al correspondiente éster o amida correspondiente (donde X es N) de fórmula V-2 utilizando protocolos estándar de la bibliografía. El compuesto V-4 puede ser generado por el siguiente método anteriormente descrito.

Esquema W



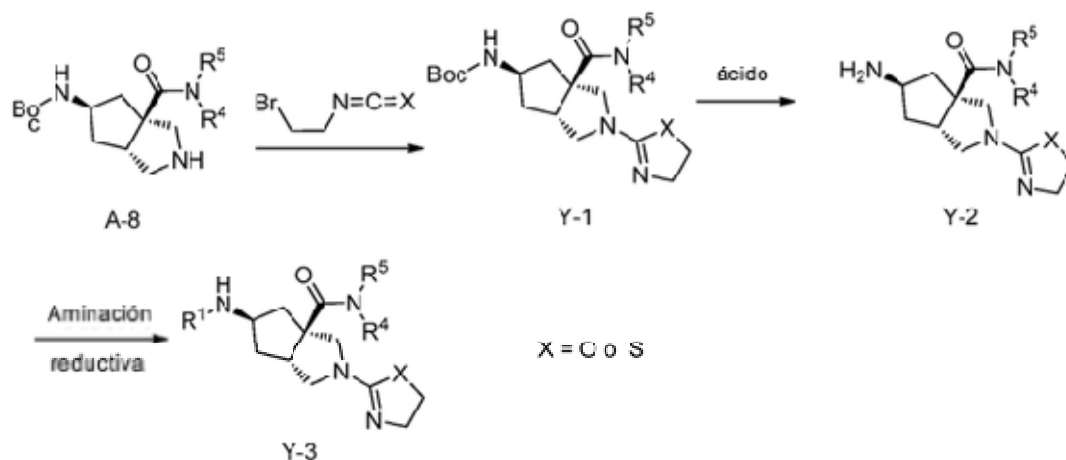
Ciertos sustituyentes R³ de la presente invención en los que R³ es un grupo aromático o heteroaromático pueden ser introducidos en un compuesto de fórmula A-8 a través de una reacción de acoplamiento cruzado de transición metalcatalizada (Lyons, TW; Sanford, MS *Chem Rev.* 2010, 110 (2), 1147-69) para proporcionar compuestos de fórmula W1. Los precursores adecuados incluyen ácidos borónicos o halogenuros heteroaromáticos. Catalizadores de paladio adecuados incluyen trifenilfosfina de tetrakis de paladio. Finalmente, el compuesto W-1 se puede convertir en el compuesto W-3 por la eliminación del grupo protector Boc y posterior sustitución.

Esquema X



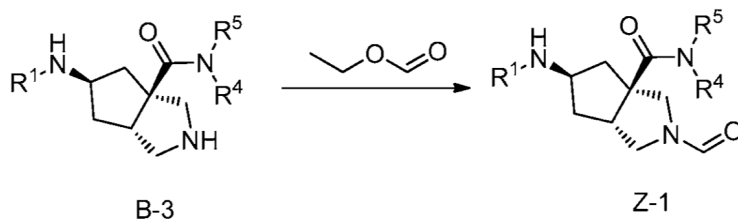
Un compuesto de fórmula X-1 donde R³ es un oxadiazol o oxadiazol sustituido puede obtenerse a través de un acoplamiento cruzado mediado por fosfonio a partir de un compuesto de fórmula B-3 y oxadiazol-2-ona correspondiente como se describe en Levins, C.; Wan, ZK. *Org. Lett.* 2008, 10 (9), 1755-1758.

Esquema Y



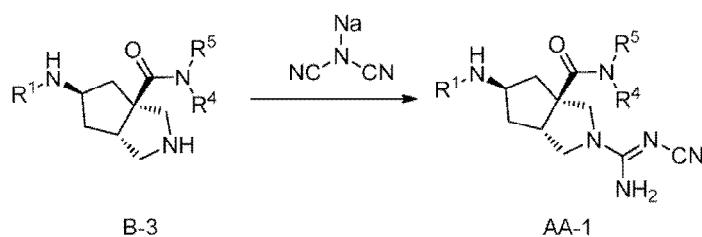
Un compuesto de la fórmula Y-1 se puede formar mediante el tratamiento del compuesto A-8 con isocianato 2-bromoetilo (donde X es O) (Hiltmann, R. *et al.* Eur. J. Med. Chem. 1977, 12 (1), 638) o 2-bromoetilo isotiocianato (donde X es S) (Hackler, RE;.. Balko, TW Syn Comm 1975, 5 (2), 1436) en presencia de una base tal como TEA en un disolvente aprótico tal como DCM a una temperatura ambiente. La desprotección posterior y la sustitución con aminación reductora pueden conducir a un compuesto de fórmula Y-3.

Esquema Z



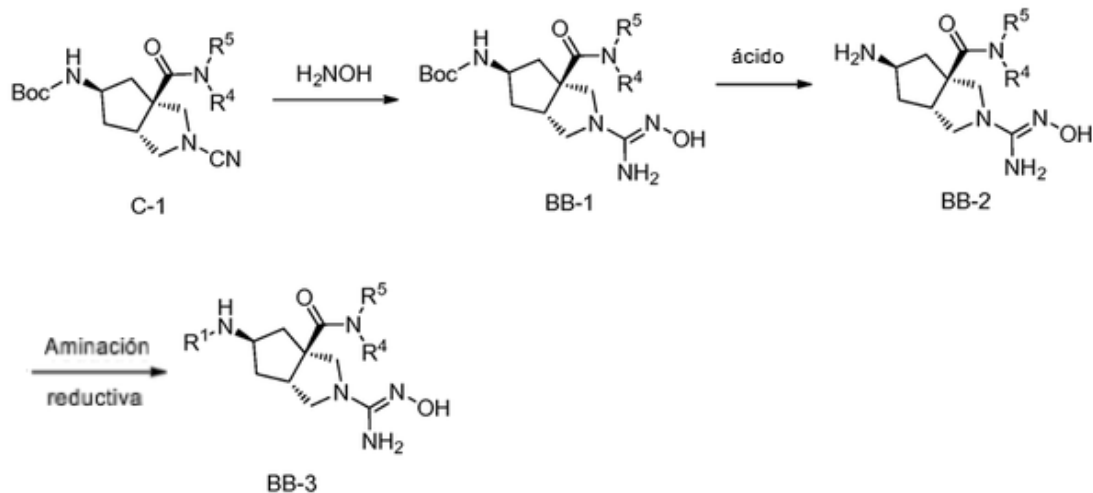
Usando el procedimiento descrito en King, J.A.; McMillan, F.H.J. *Amer. Chem. Soc.* 1950, 72, 123 640, un compuesto de fórmula Z-1 pueden formarse por condensación de un compuesto B-3 con formiato de etilo a una temperatura elevada alrededor de 70°C.

Esquema AA



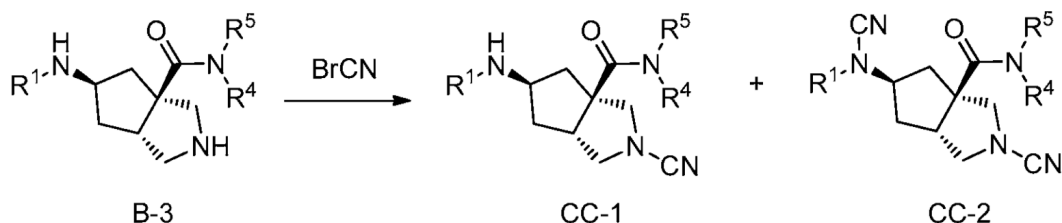
La formación de ciertos compuestos de fórmula AA-1 puede lograrse mediante el calentamiento de una mezcla de B-3 y dicianamida de sodio en agua al 5% en alcohol isopropílico a una temperatura elevada alrededor de 120°C bajo una atmósfera inerte (Rembarz, G. *et al.* J. fuer Prak. Chem, 1964, 26 (56), 3148).

Esquema BB



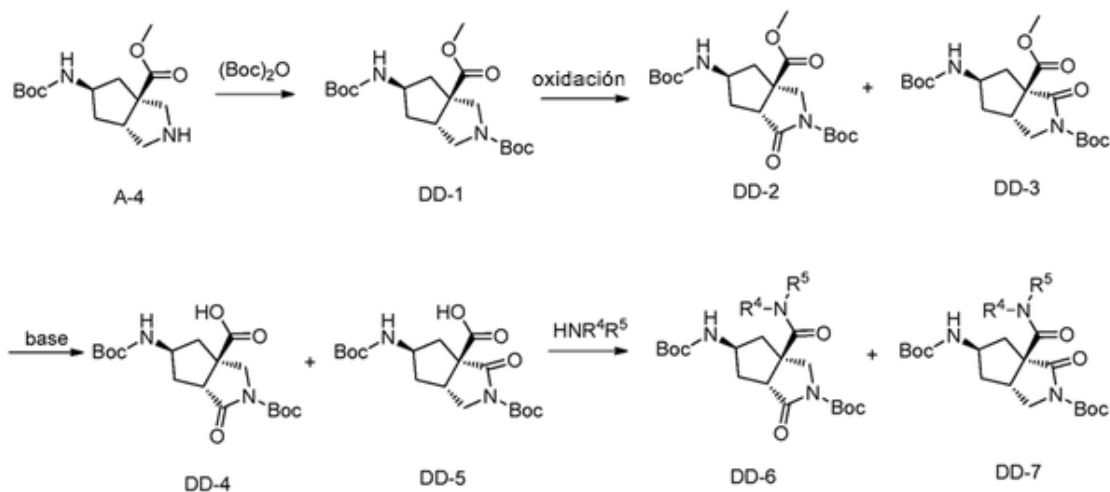
Una mezcla del compuesto C-1 con hidroxilamina en un disolvente tal como etanol a una temperatura elevada alrededor de 80°C bajo una atmósfera inerte se puede condensar a un compuesto de fórmula BB-1 como se describe en Nordmann, R.; Loosli, H.R. *Helv. Chim. Acta*, 1985, 68 (4), 1025-32. Compuesto de desprotección posterior de BB-1 y sustitución del compuesto BB-2 resultante con aminación reductora puede conducir a un compuesto de fórmula BB-3 como se describió anteriormente.

Esquema CC



Un compuesto de fórmula B-3 puede experimentar una reacción de cianación tal como se describe en el Esquema C para generar compuesto monocianado CC-1 o/y compuesto dicianado CC2 en el que se utiliza una cantidad en exceso de agente de cianación.

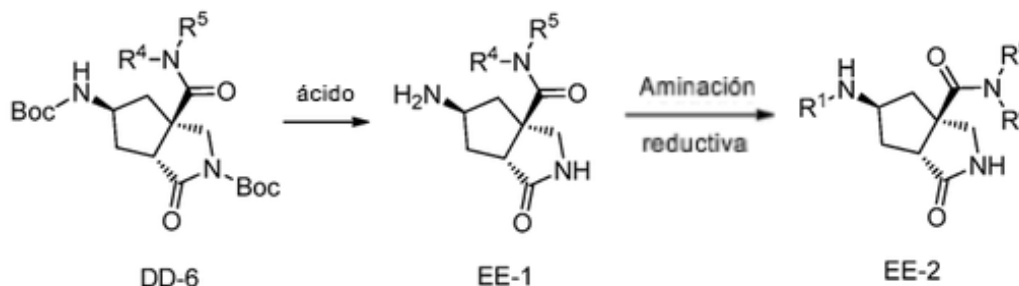
Esquema DD



Un compuesto de fórmula A4 puede estar protegido por un grupo Boc para dar lugar un compuesto de fórmula DD1, que puede ser oxidado adicionalmente a una mezcla de dos isómeros DD2 y DD3 por un agente oxidante adecuado, tal

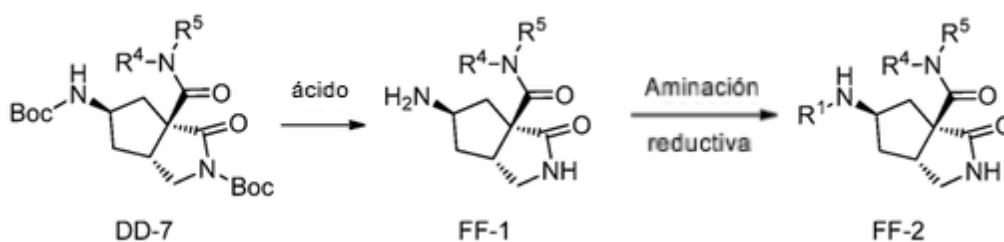
como bromato de sodio y en presencia de un aditivo tal como cloruro de rutenio (III) (Tanaka, K. ; Yoshifuji, S. ; Nitta, Y. *Chem Pharm. Bull.* 1986, 34 (9), 387984). Un experto en la técnica reconocerá que la mezcla de las fórmulas DD-2 y DD-3 puede ser hidrolizado a sus correspondientes ácidos carboxílicos de fórmulas DD-4 y DD-5, seguido de acoplamiento a ciertas aminas para dar amidas separables de fórmulas DD-6 y DD-7.

Esquema EE



Ambos grupos protectores Boc en el compuesto de fórmula DD-6, preparados en el Esquema DD, puede ser eliminado por un ácido tal como TFA para generar un compuesto de fórmula EE-1. Un compuesto de fórmula EE-1 puede entonces ser sustituido por aminación reductora a un compuesto tal como se describe EE-2 previamente.

Esquema FF



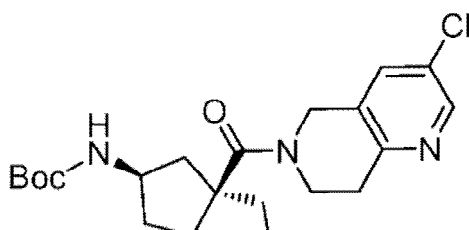
De una manera similar, la transformación de un compuesto de fórmula FF-2 a partir de un compuesto DD-7 puede lograrse usando las condiciones descritas en el Esquema EE.

Ejemplos específicos

Los compuestos específicos que son representativos de esta invención se prepararon según las siguientes secuencias de ejemplos y reacciones; los ejemplos y los diagramas que describen las secuencias de reacción son ofrecidos por el modo de ilustración, para ayudar en la comprensión de la invención y no se deben interpretar para limitar de ninguna manera la invención expuesta en las reivindicaciones que siguen posteriormente. Los presentes compuestos también pueden usarse como intermedios en ejemplos posteriores para producir compuestos adicionales de la presente invención. No se ha hecho ningún intento de optimizar los rendimientos obtenidos en ninguna de las reacciones. Un experto en la técnica sabría cómo aumentar tales rendimientos a través de variaciones rutinarias en los tiempos de reacción, temperaturas, disolventes y/o reactivos.

Intermedio 1

terc-Butilo ((3aR,5R,6aR)-3a-(3-(trifluorometilo)-5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naftiridina-6-carbonilo)octahidrociclopenta[c]pirrol-5-ilo)carbamato.



Paso A. (1R,4S)-Metilo 4-((terc-butoxicarbonilo)amino)ciclopent-2-enecarboxilato. Una solución de (1S,4R)-2-azabicyclo[2.2.1]hept-5-en-3-ona (5 g, 98%, 45,8 mmol, Aldrich) y ácido clorhídrico concentrado (9,2 ml) en metanol (115 ml) en un tubo sellado se calentó con agitación durante 16 h. Después de enfriar a ta, los disolventes se retiraron por evaporación rotatoria. El residuo se trituró con Et₂O y se agitó. La filtración y evaporación a sequedad dieron la sal de HCl como un sólido blanco, que se disolvió en DCM (228 ml) y se enfrió a 0°C. A la solución enfriada se le añadió dicarbonato de ditertbutilo (11,14 g, 49,5 mmol), seguido de la adición de TEA (6,95 ml, 49,5 mmol) durante 1 h. La mezcla de reacción se agitó a P durante la noche y se extinguió mediante la adición de solución acuosa NH₄Cl. La fase orgánica se lavó con una solución fría 0,5 NHAquilo C1 y se secó sobre Na₂SO₄. La evaporación y purificación por cromatografía en columna (eluyente: 20% de EtOAc en hexanos a 40%) dio el producto como un aceite incoloro. 10,2 g, 92,3%. LC/MS: C₁₂H₁₉NO₄: m/z 264,0 (M+Na).

Paso B. (R)-Metilo 4-((terc-butoxicarbonilo)amino)ciclopent-1-enecarboxilato. Una mezcla del producto de la Etapa A (9,8 g, 40,6 mmol) y DBU (9 ml, 60 mmol) en DCM (70 ml) se agitó a ta durante una noche. La mezcla se enfrió a 0°C y se lavó con solución acuosa de 1N HCl y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄. La evaporación y purificación por cromatografía en columna (eluyente: 20% de EtOAc en hexanos a 40%) dio el producto como un sólido blanco. ¹H RMN (400 MHz, CDC1): δ 1,44 (s, 9 H), 2,362,47 (m, 2 H), 2,882,99 (m, 2 H), 3,74 (s, 3 H), 4,36 (br s, 1 H), 4,71-(br s, 1 H), 6,716,72 (m, 1 H), LC/MS: C₁₂H₁₉NO₄: m/z 264,0 (M+Na).

Paso C. (3aR,5R,6aR)-Metilo 2-bencilo-5-((terc-butoxicarbonilo)amino)octahidrociclopenta[c]pirrol-3a-carboxilato. A una solución del producto de la Etapa B (5,51 g, 20 mmol) y N-(metoximetilo)-N-(trimetilsililmetilo)bencilamina (6,4 ml, 24 mmol, Aldrich) en DCM (40 ml) se añadió IM TFA en DCM (2,4 ml, 2,4 mmol) lentamente. La mezcla resultante se agitó a ta durante una noche y se inactivó mediante la adición de solución acuosa saturada de NaHCO₃. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄. La evaporación y purificación por cromatografía en columna (eluyente: 10% de EtOAc en hexanos a 20%) dio el isómero deseado como un gel incoloro. ¹H RMN-(400 MHz, CDC13) del isómero deseado: δ 1,38 (s, H), 1,66 1,86 (m, 2 H), 1,86 1,96 (m, 1 H), 1,96-2,08 (m, 1 H), 2,29 2,63-(m, 3 H), 2,71 2,93-(m, 2 H), 3,43 3,56 (m, 2 H), 3,58 3,74 (s, 3 H), 4,08 4,29 (m, 1 H), 4,78 (d, J = 6,6 Hz, 1 H), 7,11 7,31-(m, 5 H), LC/MS: C₂₄H₂₈N₂O₄: M z 375,2 (M+H).

Paso D. (3aR,5R,6aR)-Metilo 5-((terc-butoxicarbonilo)amino)octahidrociclopenta [c]pyrrole3acarboxilato. A una solución del producto de la Etapa C (28,6 g, 76,4 mmol) en metanol (200 ml) se añadió 5% de hidróxido de paladio sobre carbono (0,26 g). La hidrogenación procedió durante la noche en un agitador Parr a temperatura ambiente a 344,7 kPa (50 psi). La filtración y evaporación a sequedad 5 dio el producto como un gel de color amarillo. ¹H RMN-(400 MHz, CDC13): δ 1,44 (s, 9 H), 1,72 1,90 (m, 2 H), 1,93-2,05 (m, 1 H), 2,05-2,17 (m, 1 H), 2,67 (dd, J = 11,6, 5,8 Hz, 1 H), 2,77 (d, J = 12,1 Hz, 1 H), 2,822,94 (m, 1 H), 3,30 (dd, J = 11,6, 8,1 Hz, 1 H), 3,44-3,57 (m, 2 H), 3,68 3,79 (m, 3 H), 4,14 (d, J = 6,3 Hz, 1 H), 4,85 (d, J = 5,8 Hz, 1 H). LC/MS: C₁₄H₂₄N₂O₄: m/z 285,2 (M+H).

Paso E. (3aR,5R,6aR)-2-Bencilo 3a-metilo 5-((terc-butoxicarbonilo)amino)hexahidrociclopenta[c]pirrol-2,3a (1H)-dicarboxilato. A una solución del producto de la Etapa D (21,5 g, 75,6 mmol) en DCM (400 ml) se añadió TEA (31,6 ml, 226,8 mmol) y cloroformiato de bencilo (14,5 ml, 95%, 98,3 mmol) a 0°C bajo Ar. La mezcla se agitó a ta durante 3 h y se inactivó mediante la adición de solución de NaHCO₃ acuosa. La fase acuosa se extrajo con DCM (x 3) y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄. La evaporación y purificación por cromatografía en columna (eluyente: 20% de EtOAc en hexanos a 30%) dio el producto como un gel incoloro. ¹H RMN (400 MHz, CDC13): δ 1,43-(s, 9 H), 1,89, 2,13 (Br s, 2 H.), 2,99 (d, J = 1,0 Hz, 1 h (br s, 2 H.),), 3,22-3,57 (m, 2 H), 3,59-3,83-(m, 4 H), 3,99 (d, J = 11,6 Hz, 1 H), 4,23-(d, J = 5,8 Hz, 1 H), 4,85 20 (br, s., 1 H), 5,12 (d, J = 3,0 Hz, 2 H), 7,28 7,42 (m, 5 H). LC/MS: C₂₂H₃₀N₂O₆: m/z 441,2 (M+Na).

Paso F (3aR,5R,6aR)₂ ((benciloxi)carbonilo)-5-((terc-butoxicarbonilo)amino)octahidrociclopenta[c]pirrol-3a-ácido carboxílico. A una mezcla del producto de la Etapa E (10,8 g, 25,81 mmol) en THF (40 ml) se añadió solución acuosa 6N KOH (12,9 ml). Después de agitarse a ta durante una noche, se condensó la mezcla de reacción. El residuo se acidificó mediante una solución enfriada en HCl a pH 0,3 y se extrajo con EtOAc, se secó sobre Na₂SO₄. La filtración y evaporación a sequedad dieron el producto como una espuma blanca. LC/MS: C₂₁H₂₈N₂O₆: m/z 427,2 (M+Na).

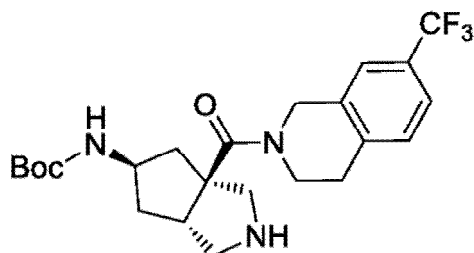
Paso G. (3aR,5R,6aR)-bencilo 5-((terc-butoxicarbonilo)amino)-3a-3-(trifluorometilo)-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridina-6-carbonilo)hexahidrociclopenta-[c]pirrol-2(1H)-carboxilato. A una solución del producto del Paso F (9,25 g, 22,87 mmol) y 3-(trifluorometilo)-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridina dihidrocloruro (7,55 g, 27,44 mmol) en THF (80 ml) se añadió TEA (19,13 ml, 137,2 mmol), EDAC (5,7 g, 29,73 mol) y HOBT (4,02 g, 29,73 mmol). La mezcla resultante se agitó a ta durante la noche. La reacción se inactivó mediante la adición de salmuera, se extrajo con EtOAc, y se secó sobre Na₂SO₄. La evaporación y purificación por cromatografía en columna (eluyente: 80% de EtOAc en hexanos a 100%) dio el producto como una espuma amarilla. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 1,31 1,40 (s, 9 H), 1,61 1,70 (m, 1 H), 1,84 (br s, 3 H), 2,40 (br s, 1 H), 3,13-(br. s., 2 H), 3,30 (br. s., 1 H), 3,58 3,89 (m, 5 H), 4,24 (br. s., 1 H), 4,53-4,78 (m, 2 H), 4,89 (br. s., 1 H), 5,05 5,16 (m, 2 H), 7,31 7,42 (m, 5 H), 7,69 (s, 1 H), 8,72 (s, 1 H); LC/MS: C₃₀H₃₅F₃N₄O₅: m/z 589,3-(M+H).

Paso H. terc-Butilo ((3aR,5R,6aR)-3a-3-(trifluorometilo)-5,6,7,8-tetrahidro-1,6naftiridina-6-carbonilo)octahidrociclopenta[c]pirrol-5-ilo)carbamato. Una solución se burbujeó del producto del paso G (9,2 g, mmol) en metanol (60 ml) con Ar durante 15 mm, y 10% de paladio sobre carbono (1 g) se añadió. La mezcla se

hidrogenó a 172,4 kPa (25 psi) en un agitador Parr durante la noche. La filtración y evaporación a sequedad dio el producto como espuma de color amarillo. ^1H RMN-(400 MHz, CDCl_3): δ 1,33 1,44 (m, 9 H), 1,65-2,07 (m, 6 H), 2,28 (dd, $J = 12,5, 5,7$ Hz, 1 H), 2,61-(dd, $J = 11,2, 5,7$ Hz, 1 H), 2,95 3,30 (m, 5 H), 3,58 3,70 (m, 1 H), 3,88 (br, s., 2 H), 4,18 (d, $J = 6,3$ Hz, 1 H), 4,58 4,92 (m, 3 H), 7,70 (s, 1 H), 8,71-(s, 1 H); LC/MS: $\text{C}_{22}\text{H}_{29}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_3$: m/z 455,3-(M+H).

Intermedio 2

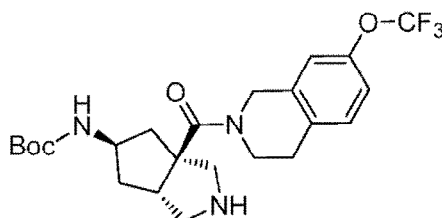
terc-butilo ((3aR,5R,6aR)-3a-(7-(trifluorometilo) 1,2,3,4tetrahidroisoquinolina-2-carbonilo)octahidrociclopenta[c]pirrol-5-ilo)carbamato



Preparado de acuerdo con el procedimiento del Intermedio 1, usando 7-(trifluorometilo) clorhidrato 1,1,3,4tetrahidroisoquinolina en lugar de 3-(trifluorometilo)-5,6,7,8-tetrahidro 1,6naftiridina dihidrocloruro en la Etapa G. ^1H RMN-(400 MHz, CDCl_3): δ 1,34 1,43-(s, 9 H), 1,66-1,98 (m, 2H), 2,25 (dd, $J = 12,9, 5,6$ Hz, 3 H), 2,62 (dd, $J=11,4, 5,6$ Hz, 1 H), 2,86-3,10 (M, 3 H), 3,16 (dd, $J = 11,1, 8,1$ Hz, 2 H), 3,59-3,91 (m, 3 H), 4,18 (d, $J=6,6$ Hz, 1 H), 4,57-4,89 (m, 3 H), 7,21 7,27 (m, 1 H), 7,35-7,49 (m, 2 H); LC/MS: $\text{C}_{23}\text{H}_{30}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_3$: m/z 454,2 (M+H).

Intermedio 3

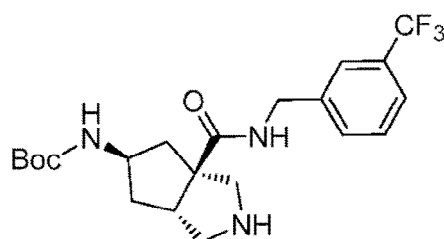
terc-Butilo ((3aR,5R,6aR)-3a-(7-(trifluorometoxi)-1,2,3,4tetrahidroisoquinolina-2-carbonilo)octahidrociclopenta[c]pirrol-5-ilo)carbamato



Preparado de acuerdo con el procedimiento del Intermedio 1, usando 7-(trifluorometoxi)1,2,3,4- clorhidrato tetrahidroisoquinolina en lugar de 3-(trifluorometilo)-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridina dihidrocloruro en el paso G. ^1H RMN-(400 MHz, CDCl_3): 1,32 (br s, 9 H), 1,89 2,29 (m, 4 H), 2,48 (dd, $J=13,4, 5,3$ Hz, 1 H), 2,90 (hr, s., 2 H), 3,21-(d, $J = 10,4$ Hz, 1 H), 3,32-3,50 (m, 2 H), 3,69 (m, 3 H), 3,96 (br, s., 1 H), 4,24 (br, s., 1 H), 4,63-(m, 2 H), 4,80 (hr, s., 1 H), 7,06 (d, $0,1 = 10,1$ Hz, 2 H), 7,17-(d, $0,1 = 8,3$ Hz, 1 H); LC/MS: $\text{C}_{23}\text{H}_{30}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_4$: m/z 470,2 (M+H).

Intermedio 4

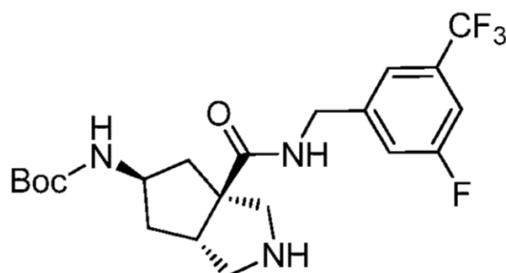
terc-Butilo ((3aR,5R,6aR)-3a-((3-(trifluorometilo)bencilo)carbamoil)octahidrociclopenta[c]pirrol-5-ilo)carbamato



Preparado de acuerdo con el procedimiento del Intermedio 1, usando 3 (trifluorometilo)bencilamina en lugar de 3-(trifluorometilo)-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridina dihidrocloruro en el Paso G. LC/MS: $\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_3$: m/z 428,5-(M+H).

Intermedio 5

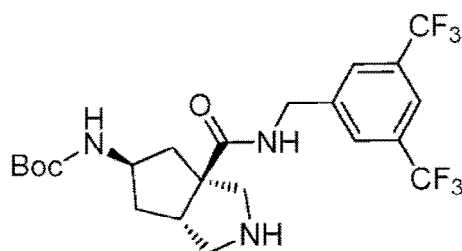
terc-butilo ((3aR,5R,6aR)-3a-((3fluoro5-(trifluorometilo)bencilo)carbamoil)-octahidrociclopenta[c]pirrol-5-ilo)carbamato



Preparado de acuerdo con el procedimiento del Intermedio 1, usando 3-fluoro-5-(trifluorometilo)bencilamina en lugar de 3-(trifluorometilo)-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridina dihidrocloruro en el Paso G. LC/MS: $C_{21}H_{27}F_4N_3O_3$; m/z 446,5 (M+H).

Intermedio 6

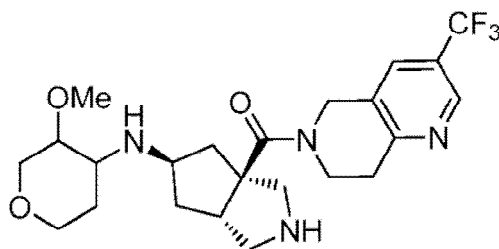
terc-butilo ((3aR,5R,6aR)-3a-((3,5-bis(trifluorometilo)bencilo)carbamoil)octahidrociclopenta[c]pirrol-5-ilo)carbamato



Preparado de acuerdo con el procedimiento del Intermedio 1, usando 3,5-bis (trifluorometilo)bencilo amina en lugar de 3-(trifluorometilo)-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-dihidrocloruro naftiridina en el Paso G. LC/MS: $C_{22}H_{27}F_6N_3O_3$; m/z 496,5-(M+H).

Ejemplo 1

Paso A. (3aR,5R,6aR)-5-(((3S*,4S*)-3-metoxitetrahidro-2H-piran-4-ilo)amino)octahidrociclopenta[c]pirrol-3a-ilo)(3-(trifluorometilo)-7,8-dihidro-1,6-naftiridina-6-(5H)-ilo)metanona



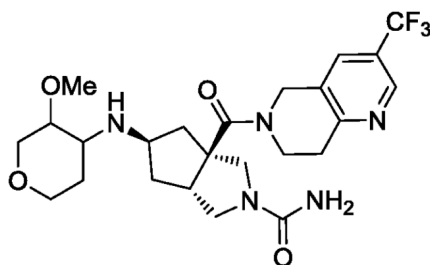
Paso A. (3aR,5R,6aR)-Bencilo 5-amino-3a-(3-(trifluorometilo)-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridina-6-carbonilo)hexahidrociclopenta [Cl pirrol2 (1H)-carboxilato. Una solución del producto del paso G en el Intermedio 1- (80 mg, 0,136 mmol) en TFA (1 ml) y DCM (1 ml) se agitó a ta durante 1,5 h. Concentración por evaporación rotatoria fue seguida por dilución con DCM y la evaporación adicional para dar el producto como una sal de TFA. LC/MS: $C_{25}H_{27}F_3N_4O_3$; m/z 498,3-(M+H).

Paso B. (3aR,5R,6aR)-bencilo 5-((3-methoxytetrahydro-2H-pyran-4-ilo)amino)-3a-(3-(trifluorometilo)-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridina-6-carbonilo)hexahidrociclopenta[c]pirrol-2 (1LL)-carboxilato de etilo. Una mezcla del producto del paso A (difluoroacetato, 97,45 mg, 0,136 mmol), 3-methoxydihydro-2H-pyran-4 (3H) ona (35,4 mg, 0,272 mmol), tamices moleculares 4A (60 mg) y TEA (0,19 mL, 1,36 mmol) en DCM (4 ml) se agitó a ta durante 2 h, seguido de la adición de triacetoxiborohidruro de sodio (46,12 mg, 0,218 mmol). La mezcla resultante se agitó a ta durante una noche. La reacción se inactivó mediante la adición de solución saturada de NaHCO₃ acuoso, se extrajo con DCM, se secó sobre Na₂SO₄. Después de la eliminación del disolvente, el residuo se purificó por cromatografía en columna (eluyente: 5% NH₃ 7N en MeOH en DCM) para dar el producto como una espuma amarilla. ¹H RMN-(400 MHz, CDCl₃): 1,56-2,12 (m, 7 H), 2,31, 2,55-2,67 (m, 1 H), 3,06-3,21 (m, 3 H), 3,24-4,16 ((br s, 1 H.), m, 14 H), 4,71 (br. s., 2 H), 5,12 (s, 2 H), 7,29-7,44 (m, 5 H), 7,69 (br. s., 1H), 8,72 (br. s., 1H); LC/MS: C₃₁H₃₇F₃N₄O₅; m/z 603,0 (M+H).

Paso C. ((3aR,5R,6aR)-5-(((3S*,4S*)-3-Metoxitetrahidro-2H-piran-4-ilo)amino)octahidrociclopenta[c]pirrol-3a-ilo)9(3-(trifluorometilo)-7,8-dihidro-1,6-naftiridina-6(5H)-ilo) metanona. Una solución del producto del paso B (1,53 g, 2,55 mmol) en metanol (18 ml) se hizo burbujear con Ar para 15 mm, y 10% de paladio sobre carbón (0,3 g) se añadió. La mezcla se hidrogenó a 172,4 kPa (25 psi) en Parr durante la noche agitador. La filtración y evaporación a sequedad dio el producto como espuma de color amarillo. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 1,37 - 2,04 (m, 7 H), 2,21 (d, J = 5,8 Hz, 1 H), 2,47 - 2,63 (m, 1 H), 2,66 - 2,86 (m, 1 H), 2,86 - 3,54 (m, 12 H), 3,60 (br. s., 1 H), 3,66 - 4,21 (m, 4 H), 4,61 - 5,05 (m, 2 H), 7,70 (br s, 1 H), 8,71 (br s, 1 H); LC/MS: C₂₃H₃₁F₃N₄O₃; m/z

Ejemplo 2

((3aR,5R,6aR)-5-(((3S*,4S*)-3-Metoxitetrahidro-2H-piran-4-ilo)amino)-3a-(3-(trifluorometilo)-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridina-6-carbonilo)hexahidrociclopenta[c]pirrol-2(1H)-carboxamida.



Paso A. terc-butilo ((3aR,5R,6aR)-2-ciano-3a-(3-(trifluorometilo)-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridina-6-carbonilo)octahidrociclopenta[c]pirrol-5-ili)carbamato. A una mezcla de producto del paso H en el Intermedio 1(3,26 g, 7,17 mmol) y K₂CO₃ (1,19 g, 8,61 mmol) en acetonitrilo (15 ml) se añadió bromuro de cianógeno (1,44 ml, 7,17 mmol). Después de agitarse a ta durante una noche, la mezcla se filtró y el filtrado se condensó a vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (eluyente: 80% de EtOAc en hexanos a 100%) dio el producto como una espuma blanca. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): 1,31-1,44 (m, 9 H), 1,77-1,93 (m, 2 H), 2,05 (s, 1 H), 2,37-(d, J = 5,8 Hz, 1 H), 3,14 (br. s., 2 H), 3,24 (dd, J = 9,9, 4,0 Hz, 1 H), 3,50-3,89 (m, 6 H), 4,24 (d, J = 6,1 Hz, 1 H), 4,49-5,02 (m, 3 H), 7,71-(s, 1 H), 8,73 (s, 1 H); LC/MS: C₂₃H₂₈F₃N₅O₃; m/z 480,2 (M+H).

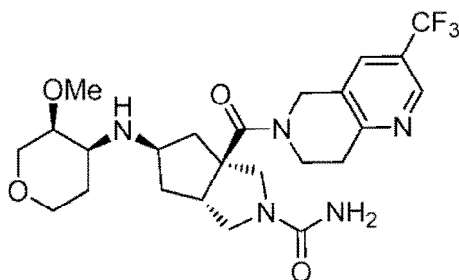
Paso B. (3aR,5R,6aR)-5-amino-3a-(3-(trifluorometilo)-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridina-6-carbonilo)hexahidrociclopenta[c]pirrol-2(1H)-carboxamida trifluoroacetato. Una solución del producto del paso A (0,19 g, 0,396 mmol) en TFA (1,5 ml) y DCM (1,5 ml) se agitó a ta durante 1,5 h. fue seguido de concentración mediante evaporación rotatoria por dilución con DCM y la evaporación adicional para dar el producto como una sal de TFA. LC/MS: C₁₈H₂₂F₃N₅O₂; m/z 398,3 (M+H).

Paso C. (3aR,5R,6aR)-5-(((3S*,4S*)-(3-metoxitetrahidro-2H-piran-4-ilo)amino)-3a-(3-(trifluorometilo)-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridina-6-carbonilo)hexahidrociclopenta[c]pirrol-2(1H)-carboxamida. Una mezcla del producto del paso B (247,7 mg, 0,396 mmol), 3-metoxidihidro-2H-piran-4(3H)-ona (154,6 mg, 1,188 mmol), tamices moleculares 4A (0,2 g) y TEA (0,165 ml, 1,188 mmol) en DCM (5 ml) se agitó a ta durante 2 h, seguido de la adición de triacetoxiborohidruro de sodio (0,168 g, 0,792 mmol). La mezcla resultante se agitó a ta durante una noche. La reacción se inactivó mediante la adición de solución saturada de NaHCO₃ acuoso, se extrajo con DCM, se secó sobre Na₂SO₄. Después de la eliminación del disolvente, el residuo se purificó por cromatografía en columna (eluyente: 5% NH₃ 7 N en metanol en DCM) para dar el producto como una espuma blanca. ¹H RMN-(400 MHz, CDCl₃): 1,51-1,95 (m, 4 H), 2,07-2,58 (m, 3 H), 2,72, 3,06-4,13 (m, 18H), 4,57-5,04 (m (br s, 1 H.), 4 H), 7,71 (br s, 1 H), 8,71 (br s, 1 H); LC/MS: C₂₄H₃₂F₃N₅O₄; m/z 512,3 (m+H).

Ejemplo 3

(3aR,5R,6aR)-5-(((3S,4S)-(3-Metoxitetrahidro-2H-piran-4-ilo)amino)-3a-(3-(trifluorometilo)-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-

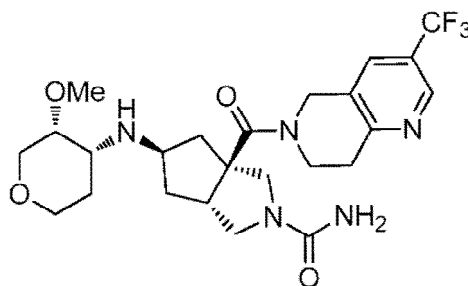
naftiridina-6-carbonilo)hexahidrociclopenta[c]pirrol-2(1H)-carboxamida.



La primera fracción del Ejemplo 2 a partir de HPLC quiral (Kromasil K40813, 10-Amycoat, 30 x 250 mm; eluyente: alcohol por EMD). ^1H RMN-(400 MHz, CDCl_3): 0,79-0,96 (m, 1 H), 1,14-1,23 (m, 1 H), 1,60-2,03 (m, 5 H), 2,40 (d, $J = 5,6$ Hz, 1 H), 2,79 (br. s., 1 H), 3,07-4,19 (m, 17 H), 4,56-5,19 (m, 4 H), 7,74 (s, 1 H), 8,70 (br s, 1 H); LC/MS: $\text{C}_{24}\text{H}_{32}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}_4$: m/z 512,0 (M+H).

Ejemplo 4

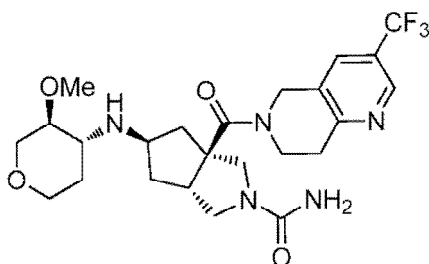
(3aR,5R,6aR)-5-(((3R, 4R)-(3-Metoxitetrahydro-2H-piran-4-ilo)amino)-3a-(3-(trifluorometilo)-5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naftiridina-6-carbonilo)hexahidro[c]pirrol-2(1H)-carboxamida.



La tercera fracción del Ejemplo 2 a partir de HPLC quiral (Kromasil K40813, 10-Amycoat, 30 x 250 mm; eluyente: alcohol por EMD). ^1H RMN-(400 MHz, CDCl_3): 1,16-1,29 (m, 2 H), 1,58-2,02 (m, 5 H), 2,39, (br s, 1 H), 2,81 (br s, 1 H.) 3,06 - 3,22 (m, 3 H), 3,25-3,47 (m, 6 H), 3,52-4,14 (m, 8 H), 4,60-5,10 (m, 4 H), 7,72 (s, 1 H), 8,71 (br. s., 1 H); LC/MS: $\text{C}_{24}\text{H}_{32}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}_4$: m/z 512,0 (M+H).

Ejemplo 5

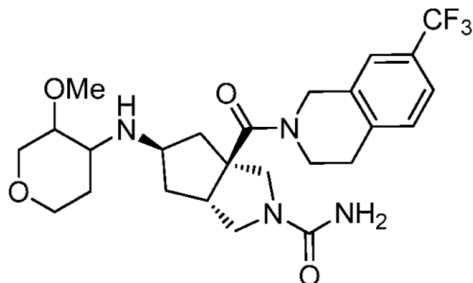
(3aR,5R,6aR)-5-(((3R*, 4R*)-(3-Metoxitetrahydro-2H-piran-4-ilo)amino)-3a-(3-(trifluorometilo)-5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naftiridina-6-carbonilo)hexahidrociclopenta[c]pirrol-2-(1H)-carboxamida.



La segunda fracción del Ejemplo 2 (el producto de menor importancia, una mezcla diastereoisomérica) a partir de HPLC quiral (Kromasil K40813, 10-Amycoat, 30 x 250 mm; clucnt: alcohol por EMD). ^1H RMN-(400 MHz, CDCl_3): δ 1,19-1,48 (m, 2 H), 1,75-2,03 (m, 5 H), 2,29-2,56 (m, 2 H), 2,94-3,41-(m, 9 H), 3,46-4,13 (m, 8 H), 4,40-4,57 (m, 2 H), 4,63-5,03 (m, 2 H), 7,70 (br. s., 1 H), 8,72 (br. s, 1 H); LC/MS: $\text{C}_{24}\text{H}_{32}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}_4$: m/z 512,0 (M+H).

Ejemplo 6

(3aR,5R,6aR)-5-(((3R*, 4R*)-(3-Metoxitetrahydro-2H-piran-4-ilo)amino)-3a-(3-(7-trifluorometilo)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-2-carbonilo)hexahidrociclopenta[c]pirrol-2(1H)-carboxamida



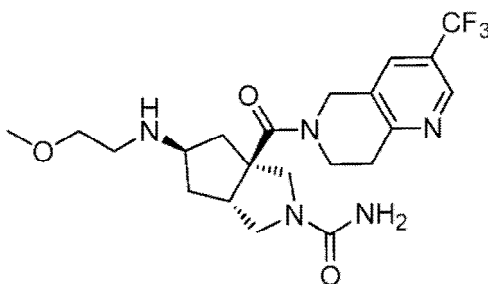
Paso A. terc-butilo ((3aR,5R,6aR)-2-ciano-3a-(7-(trifluorometilo)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-2-carbonilo)octahidrociclopenta[c]pirrol-5-ilo)carbamato). A una mezcla de Intermedio 2 (0,46 g, 1,014 mmol) y K_2CO_3 (0,168 g, 1,217 mmol) en acetonitrilo (2,6 RNL) se añadió bromuro de cianógeno (0,203 ml, 1,014 mmol, SM en acetonitrilo) a ta. Después de agitarse a ta durante la noche, la mezcla se filtró y el filtrado se condensó a vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (eluyente: 80% de EtOAc en hexanos a 100%) para dar el producto como un gel incoloro. 1H RMN-(400 MHz, $CDCl_3$): δ 1,31 1,46 (s, 9 H), 1,87-(t, J = 6,6 Hz, 2 H), 2,36 (dd, J = 13,4, 6,1 Hz, 1 H), 2,85-3,08 (m, 2 H), 3,23 (dd, J9.6, 4,0 Hz, 1 H), 3,44-3,99 (m, 6 H), 4,23 (d, J = 6,3 Hz, 1 H), 4,45-4,80 (m, 3 H), 7,28 7,34 (m, 1 H), 7,35-7,44 (m, 1 H), 7,46 (d, J = 7,6 Hz, 1 H); LC/MS: $C_{24}H_{29}F_3N_4O_3$: m/z 479,2 (M+H).

Paso B. (3aR,5R,6aR)-5-amino-3a-(7-(trifluorometilo)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-2-carbonilo)hexahidrociclopenta[c]pirrol-2(1H)-carboxamida. Una solución del producto del paso A (0,03 g, 0,627mmol) en TFA (1 mL) y DCM (1 mL) se agitó a ta durante 1,5 h. Los compuestos orgánicos volátiles se eliminaron por evaporación, y el residuo se diluyó con DCM y se evaporó de nuevo para dar el producto como una sal de TFA. LC/MS: $C_{19}H_{23}F_3N_4O_2$: m/z 397,2 (M+H).

Paso C. (3aR,5R,6aR)-5-(((3S*,4S*)-3-Metoxitetrahydro-2H-piran-4-ilo)amino)-3a-(7-(trifluorometilo)-1,2,3,4tetrahidroisoquinolina-2-carbonilo)hexahidrociclopenta[c]pirrol-2(1H)-carboxamida. Una mezcla del producto del paso B (316 mg, 0,62 mmol), 3-metoxidihidro-2H-piran-4 (3lfone (242 mg, 1,86 mmol), tamices moleculares 4A (0,3 g) y TEA (0,25 9 ml, 1,86 mmol) en DCM (8 ml) se se agitó a ta durante 2 h, seguido de la adición de triacetoxiborohidruro de sodio (263 mg, 1,24 mmol). La mezcla resultante se agitó a ta durante la noche. La reacción se interrumpió mediante la adición de solución acuosa saturada de $NaHCO_3$, se extrajo con DCM, y se secó sobre Na_2SO_4 . Después de eliminar el disolvente, el residuo se purificó por cromatografía en columna (eluyente: EtOAc al 15% 7N NH_3 en metanol en EtOAc) para dar el producto como una espuma blanca 1H RMN-(400 MHz, $CDCl_3$): 1,76 (br. s., 1 H), 1,89-2,41 (m, 4 H), 2,53 (br. s., 1 H), 2,85-2,99 (m, 2 H), 3,06-4,02 (m, 18 H), 4,12 (q, J 7,1 Hz, 1 H), 4,69 (br. s., 2 H), 5,17-5,31 (m, 1 H), 7,25 (d, 0,1 = 7,8 Hz, 1 H), 7,34-7,49 (m, 2 H); LC/MS: $C_{25}H_{33}F_3N_4O_4$: m/z 511,0 (M+H).

Ejemplo 7

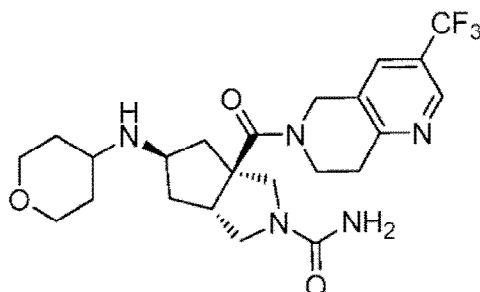
(3aR,5R,6aR)-5-((2-Metoxietilo)amino)-3a-(3-(trifluorometilo)-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridina-6-carbonilo)hexahidrociclopenta[c]pirrol-2(1H)-carboxamida



Preparado análogamente al Ejemplo 6. 1H RMN-(400 MHz, $CDCl_3$): δ 1,70-1,98 (m, 4 H), 2,38, (br s, 1 H) 2,58-2,81 (m, 2 H), 3,04-3,21 (m, 3 H), 3,26-3,35 (m, 3 H), 3,36-3,51 (m, 3 H), 3,59 (t, J = 8,6 Hz, 1 H), 3,64-3,92 (m, 5 H), 4,55-4,73 (m, 3 H), 4,89 (br s, 1 H), 7,70 (hr s, 1 H), 8,71 (s, 1 H); LC/MS: $C_{21}H_{28}F_3N_5O_3$: m/z 456,2 (M+H).

Ejemplo 8

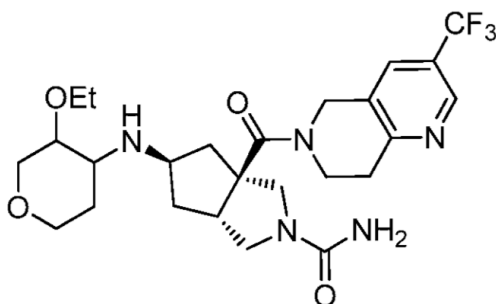
(3aR,5R,6aR)-5-((Tetrahydro-2H-piran-4-ilo)amino)-3a-(3-(trifluorometilo)-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridina-6-carbonilo)hexahidrociclopenta[c]pirrol-2(1H)-carboxamida



Preparado análogamente al Ejemplo 6. ^1H RMN-(400 MHz, CDCl_3): δ 1,29 1,92 (m, 8 H), 2,37, 2,64 (hr s, 1 H.), 3,03 - 3,25 (hr s, 1 H.), m, 3 H), 3,26-3,46 (m, 2 H), 3,47-3,67 (m, 2 H), 3,65-4,03 (m, 7 H), 4,44-5,04 (m, 4 H), 7,69 (br. s., 1 H), 8,72 (s, 1 H); LC/MS: $\text{C}_{23}\text{H}_{30}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}_3$: m/z 482,2 (M+H).

Ejemplo 9

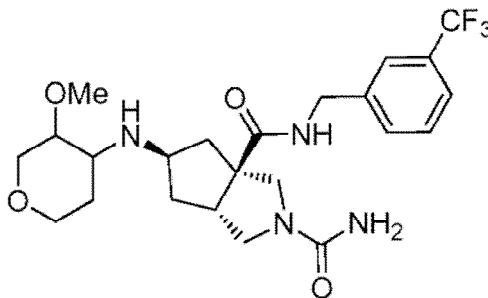
(3aR,5R,6aR)-5-(((3S*,4S*)-3-Etoxitetrahidro-2H-piran-4-ilo)amino)-3a-(3-(trifluorometilo)-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridina-6-carbonilo)hexahidrociclopenta-[c]pirrol-2(1H)-carboxamida



Preparado análogamente al Ejemplo 6. ^1H RMN-(400 MHz, CDCl_3): δ 1,11 1,22 (m, 3 H), 1,53-1,94 (m, 5 H), 2,09-2,47 (m, 2 H), 2,63-2,81 (m, 1 H), 3,06-4,04 (m, 16 H), 4,63-5,01 (m, 4 H), 5,64-6,10 (m, 1 H), 7,71 (s, 1 H), 8,71 (hr s, 1 H); LC/MS: $\text{C}_{25}\text{H}_{34}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}_4$: m/z 526,0 (M+H).

Ejemplo 10

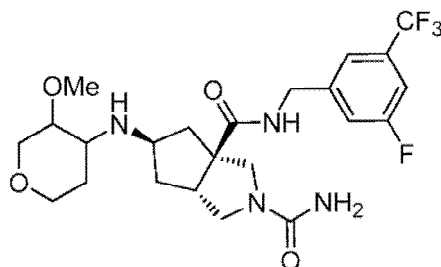
(3aR,5R,6aR)-5-(((3S*,4S*)-3-Metoxitetrahidro-2H-piran-4-ilo)amino)-N^{3a}-(3-(trifluorometilo)bencilo)hexahidro[c]pirrol-2,3a(1H)dicarboxamida



Preparado análogamente al Ejemplo 6. ^1H RMN-(400 MHz, CDCl_3): δ 1,00-1,05 (m, 1H), 1,35-2,04 (m, 5 H), 2,19 (dd, J = 14,1, 9,9 Hz, 1 H), 2,39-2,66 (m, 2 H), 2,91-3,20 (m, 3 H), 3,20-3,41 (m, 5 H), 3,49-3,70 (m, 2 H), 3,69-3,91 (m, 1 H), 3,92-4,19 (m, 1 H), 4,29-4,47 (m, 2 H), 4,46-4,63 (m, 1 H), 4,85 (s, 2 H), 7,38-7,62 (m, 4 H), 9,60-9,86 (m, 1 H); LC/MS: $\text{C}_{23}\text{H}_{31}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_4$: m/z 485,2 (M+H).

Ejemplo 11

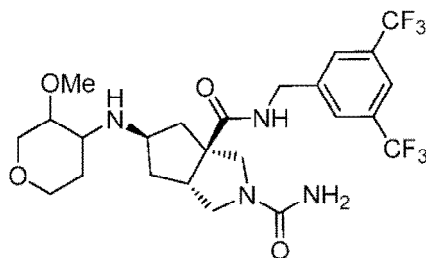
(3aR,5R,6aR)-N^{3a}-(3-Fluoro-5-(trifluorometilo)bencilo)-5-(((3S*,4S*)-3-metoxitetrahydro-2H-piran-4-ilo)amino)hexahidrociclopenta[c]pirrol-2,3a(1H)dicarboxamida



Preparado análogamente al Ejemplo 6. ¹H RMN-(400 MHz, CDCl₃): δ 0,97-1,18 (m, 1 H), 1,51-1,75 (m, 3 H), 1,79-2,05 (m, 3 H), 2,12-2,27 (m, 1 H), 2,59 (dt, J = 11,2, 4,1 Hz, 1 H), 2,97-3,09 (m, 1 H), 3,08-3,41 (m, 7 H), 3,57 (ddd, J=10.9, 7,6, 3,7 Hz, 1 H), 3,67 (d, J = 15,2 Hz, 1 H), 3,77-3,95 (m, 1 H), 3,99-4,21 (m, 1 H), 4,29-4,61 (m, 5 H), 7,12-7,34 (m, 3 H), 9,78-10,01 (m, 1 H); LC/MS: C₂₃H₃₀F₄N₄O₄: m/z 503,0 (M+H).

Ejemplo 12

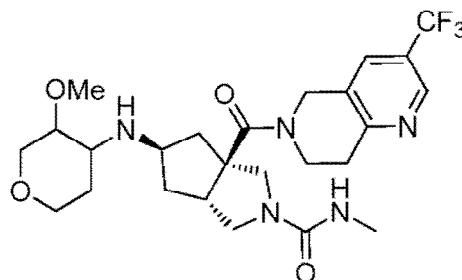
(3aR,5R,6aR)-N^{3a}-(3,5-Bis-(trifluorometilo)bencilo)-5-(((3S*,4S*)-3-metoxitetrahydro-2H-piran-4-ilo)amino)hexahidro[c]pirrol-2,3a(1H)dicarboxamida



Preparado análogamente al Ejemplo 6. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): 0,98-1,20 (m, 1 H), 1,39-2,11 (m, 5 H), 2,15-2,29 (m, 1 H), 2,50-2,66 (m, 1 H), 2,90-3,41 (m, 9 H), 3,48-3,59 (m, 1 H), 3,60-3,72 (m, 1 H), 3,75-3,95 (m, 1 H), 3,99-4,20 (m, 1 H), 4,30-4,68 (m, 3 H), 4,96 (br. s, 2 H), 7,62-7,87 (m, 3 H), 9,82-10,13 (m, 1 H); LC/MS: C₂₄H₃₀F₆N₄O₄: m/z 553,3 (M+H).

Ejemplo 13

(3aR,5R,6aR)-5-(((3S*,4S*)-(3-Metoxitetrahydro-2H-piran-4-ilo)amino)-N-metilo-3a-(3-(trifluorometilo)-5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naftiridina-6-carbonilo)hexahidrociclopenta[c]pirrol-2(1H)-carboxamida



Paso A. *terc*-Butilo ((3aR,5R,6aR)-2-(metilcarbamoil)-3a-(3-(trifluorometilo)-5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naftiridina-6-carbonilo)octahidrociclopenta[c]pirrol-5-ilo)carbamato. A una solución de compuesto intermedio 1 (0,11 g, 0,242 mmol) en DCM (2 ml) o THF (2 ml) se añadió isocianato de metilo (16,9 mg, 0,29 mmol). La mezcla se agitó a ta durante

una noche. El tratamiento acuoso y la purificación mediante CombiFlash (eluyente: 8% de metanol en DCM) dio el producto como un gel incoloro. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 1,33-1,47 (m, 9 H), 1,72-2,44 (m, 3 H), 2,44, 2,67-2,88 (m, 4 H), 3,04-3,24 ((br s, 1 H). m, 3 H), 3,54 (t, J = 8,6 Hz, 1 H), 3,60-3,95 (m, 4 H), 4,25 (br. s., 1 H), 4,36-4,56 (m, 1 H), 4,61-5,04 (m, 3 H), 7,72 (s, 1 H), 8,71 (br s, 1 H); LC/MS: C₂₄H₃₂F₃N₅O₄: m/z 512,3 (M+H).

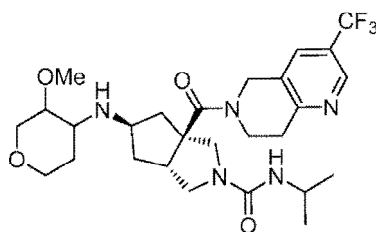
Paso B. (3aR,5R,6aR)-5-Amino-N-metilo-3a-(3-(trifluorometilo)-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridina-6-carbonilo)hexahidrociclopenta[c]pirrol-2(1H)-carboxamida. Una solución del producto del paso A (0,08 g, 0,156 mmol) en TFA (1,5 mL) y DCM (1,5 mL) se agitó a ta durante 1,5 h. Los compuestos orgánicos volátiles se eliminaron por evaporación, y el residuo se diluyó con DCM y se evaporó de nuevo para dar el producto como una sal de TFA. LC/MS: C₁₉H₂₄F₃N₅O₂: m/z 412,5 (M+H).

Paso C. (3aR,5R,6aR)-5-(((3S*,4S*)-(3-Metoxitetrahidro-2H-piran-4-ilo)amino)-N-metilo-3a-(3-(trifluorometilo)-5,6,7,8-tetrahidro 1,6-naftiridina-6-carbonilo)hexahidro[c]pirrol-2-(1H)-carboxamida. Una mezcla del producto del paso B (99,8 mg, 0,156 mmol), 3-metoxidihidro-2H-piran-4(3H)-ona (60,91 mg, 0,468 mmol), tamices moleculares 4A (0,2 g) y TEA (0,065 LML, 0,468 mmol) en DCM (2 RNL) se agitó a ta durante 2 h, seguido de la adición de triacetoxiborohidruro de sodio (66,13 mg, 0,312 mmol). La mezcla resultante se agitó a ta durante una noche. La reacción se inactivó por adición de solución acuosa saturada de NaHCO₃, se extrajo con DCM, y se secó sobre Na₂SO₄. Después de eliminar el disolvente, el residuo se purificó por cromatografía en columna (eluyente: 5% 7N NH₃ en metanol en DCM) para dar el producto como un gel de color amarillento. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): 1,52 1,95 (m, 4H), 2,34 (br s, 1 H), 2,61-2,89 (m, 6 H), 3,03-3,61 (m, 11 H), 3,63-4,13 (m, 7 H), 4,27 (br s, 1 H), 4,57-5,11 (m, 2 H), 7,69 (br s, 1 H), 8,71 (br s, 1 H); LC/MS: C₂₅H₃₄F₃N₅O₄: m/z 526,2 (M+H).

Los siguientes compuestos del título se sintetizaron usando un procedimiento similar:

Ejemplo 14

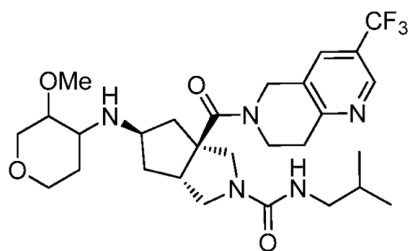
(3aR,5R,6aR)-N-Isopropilo-5-(((3S*,4S*)-(3-metoxitetrahidro-2H-piran-4-ilo)amino)3a-(3-(trifluorometilo)-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridina-6-carbonilo)hexahidrociclopenta[c]pirrol-2(1H)-carboxamida



Preparado análogamente al Ejemplo 13. ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 1,15 (t, J=5,8 Hz, 6 H), 1,57 2,18 (m, 3 H), 2,40 (dd, J = 12,6, 6,3 Hz, 1 H), 2,81-4,19 (m, 24 H), 4,57-5,02 (m, 2 H), 7,70 (s, 1 H), 8,71 (s, 1 H); LC/MS: C₂₇H₈F₃N₅O₄: m/z 554,2 (M+H).

Ejemplo 15

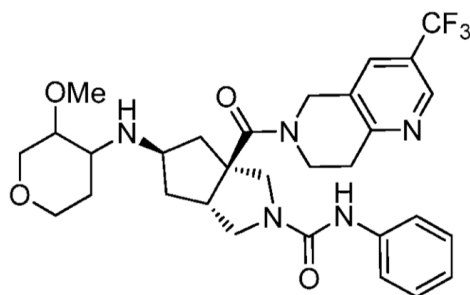
(3aR,5R,6aR)-N-Isopropilo-5-(((3S*,4S*)-(3-metoxitetrahidro-2H-piran-4-ilo)amino)3a-(3-(trifluorometilo)-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridina-6-carbonilo)hexahidrociclopenta[c]pirrol-2(1H)-carboxamida



Preparado análogamente al Ejemplo 13. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): δ 0,87, (br s, 6 H) 1,48-1,98 (m, 6 H), 2,29-4,28 (m, 26 H), 8,05 (br s, 1 H) 8,69 (br s, 1 H); LC/MS: C₂₄H₄₀FN₅O₄: m/z 568,5 (M+H).

Ejemplo 16

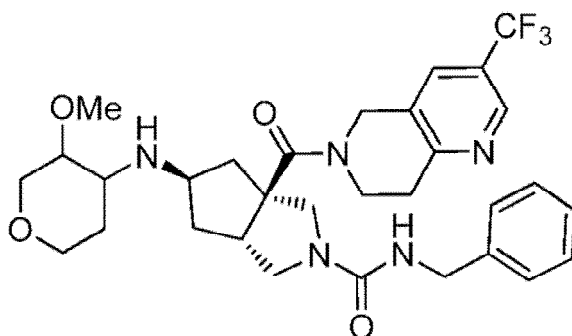
(3aR,5R,6aR)-5-(((3S*,4S*)-(3-metoxitetrahydro-2H-piran-4-ilo)amino)-N-fenilo-3a-(3-(trifluorometilo)-5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naftiridina-6-carbonilo)hexahidrociclopenta[c]pirrol-2(1H)-carboxamida



Preparado análogamente al Ejemplo 13. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 1,58-1,94 (m, 6 H), 2,36, 2,72 (br s, 1 H), 3,09-3,56 ((br s, 1 H.), m, 10 H), 3,68-4,08 (m, 8 H), 4,57-5,11 (m, 2 H), 6,39 (d, J 14.9 Hz, 1 H), 6,97-7,11 (m, 1 H), 7,21-7,33 (m, 2 H), 7,38 (d, J = 7,8 Hz, 2 H), 7,68 (br s, 1 H), 8,71 (br s, 1 H); LC/MS: $\text{C}_{30}\text{H}_{36}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}_4$: m/z 588,3 (M+H).

Ejemplo 17

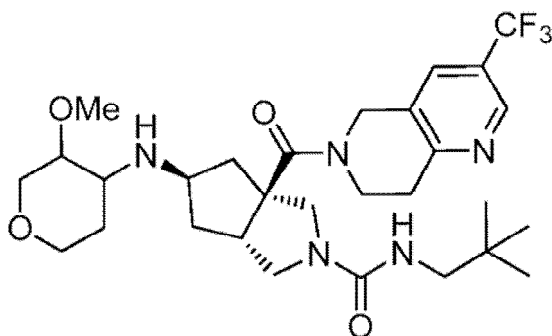
(3aR,5R,6aR)-N-bencilo-5-(((3S*,4S*)-(3-metocitetrahydro-2H-piran-4-ilo)amino)3a-(3-(trifluorometilo)-5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naftiridina-6-carbonilo)hexahidropenta[c]pirrol-2(1H)-carboxamida



Preparado análogamente al Ejemplo 13. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 1,59 1,94 (m, 6 H), 2,34 (Br. s., 1 H), 2,72 (br. s., 1 H), 3,11-4,07 (m, 18 H), 4,40 (d, J = 5,1 Hz, 2 H), 4,63-5,03 (m, 3 H), 7,26-7,39 (m, 5 H), 7,69 (br s, 1 H), 8,71 (br s, 1 H); LC/MS: $\text{C}_{31}\text{H}_{38}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}_4$: m/z 602,5 (M+H).

Ejemplo 18

(3aR,5R,6aR)-5-(((3S*,4S*)-(3-Metocitetrahydro-2H-piran-4-ilo)amino)-N-neopentilo-3a-(3-(trifluorometilo)-5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naftiridina-6-carbonilo)hexahidropenta[c]pirrol-2(1H)-carboxamidaciclopenta[c]pirrol-2(1H)carboxamida



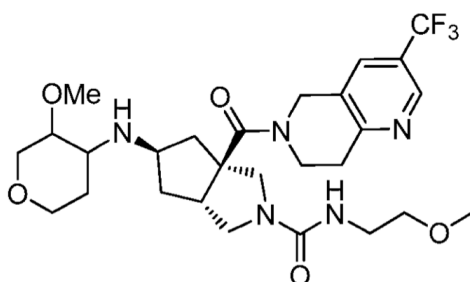
Paso A. *tert*-Butilo ((3aR,5R,6aR)-2-(neopentilcarbamoil)-3a-(3-(trifluorometilo)-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridina-6-carbonilo)octahidrociclopenta[c]pirrol-5-ilo)carbamato. Se añadió una mezcla del intermedio **1** (0,10 g, 0,22 mmol) y TEA (0,128 ml, 0,924 mmol) en DCM (6 ml) gota a gota a una solución de trifosgeno (24,65 mg, 0,0814 mmol) en DCM (4 ml) a 0°C. La mezcla se agitó a 0°C durante 30 mm y se trató con una solución de neopentilamina (23,73 mg, 0,264 mmol) en DCM (2 ml). La mezcla se agitó luego a ta durante una noche y se inactivó mediante la adición de solución acuosa saturada de NaHCO₃, se extrajo con DCM, y se secó sobre Na₂SO₄. La filtración y la purificación mediante CombiFlash (eluyente: 5% de metanol en DCM) dio el producto como un gel incoloro. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 0,90 (d, J=3,8 Hz, 9H), 1,27-1,54 (m, 9 H), 1,74-2,10 (m, 3 H), 2,43 (Br s, 1 H), 2,86-3,38 (m, 5 H), 3,45-3,94 (m, 5 H), 4,30 (t, J = 5,9 Hz, 2 H), 4,45-5,07 (m, 3 H), 7,33-7,46 (m, 1 H), 7,69 (br s, 1 H), 8,71 (br s, 1 H); LC/MS: C₂₈H₄₀F₃N₅O₄: m/z 568,2 (M+H).

Paso B. (3aR,5R,6aR)-5-Amino-N-neopentilo-3a-(3-(trifluorometilo)-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridina-6-carbonilo)hexahidrociclopenta[c]pirrol-2(1H)-carboxamida. El compuesto del título se prepara de forma análoga al paso **B** en el Ejemplo **13** como una sal TFA. LC/MS: C₂₃H₃₂F₃N₅O₂: m/z 468,2 (M+H).

Paso C. (3aR,5R,6aR)-5-(((3S*,4S*)-3-Metoxitetrahidro-2H-piran-4-ilo)amino)-N-neopentilo-3a-(3-(trifluorometilo)-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridina-6-carbonilo)hexahidropenta[c]pirrol-2(1H)-carboxamidaciclopenta[c]pirrol-2(1H)-carboxamida. El compuesto del título se prepara de forma análoga a el paso **C** en el Ejemplo **13**. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 0,79-0,97 (m, 9 H), 1,07-1,35 (m, 2 H), 1,54-2,07 (m, 5 H), 2,36 (br. s., 1 H), 2,72 (br. s., 1 H), 2,95-3,22 (m, 4 H), 3,22-3,65 (m, 8 H), 3,68-4,00 (m, 6 H), 4,00-4,15 (m, 1 H), 4,28 (t, J = 5,6 Hz, 1 H), 4,60-4,78 (m, 1 H), 4,90 (br. s., 1 H), 7,69 (br. s., 1 H), 8,71 (br s, 1 H); LC/MS: C₂₉H₄₂FN₅O₄: m/z 582,2 (M+H).

Ejemplo 19

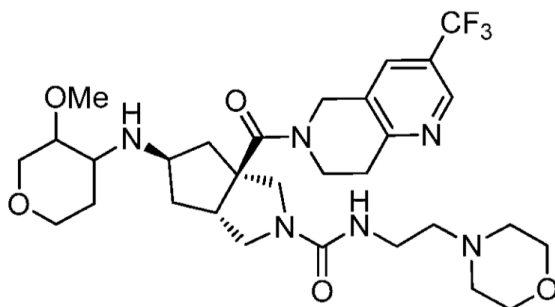
(3aR,5R,6aR)-N-(2-Metroxietilo)-5-(((3S*,4S*)-3-metoxitetrahidro-2H-piran-4-ilo)amino)-3a-(3-(trifluorometilo)-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridina-6-carbonilo)hexahidropenta[c]pirrol-2(1H)-carboxamidaciclopenta[c]pirrol-2(1H)carboxamida



Preparado análogamente al Ejemplo **18**. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 0,77 0,94 (m, 1 H), 1,14 1,34 (m, 3 H), 1,53-1,90 (m, 7 H), 2,33 (br. s., 1 H), 2,70 (br. s., 1 H), 3,12-3,50 (m, 13 H), 3,62-3,95 (m, 7 H), 4,05 (ddd, J = 11,6, 7,6, 3,3 Hz, 1 H), 4,57-5,04 (m, 2 H), 7,69 (S, 1 H), 8,71 (s, 1 H); LC/MS: C₂₇H₃₈F₃N₅O₅: m/z 570,2 (M+H).

Ejemplo 20

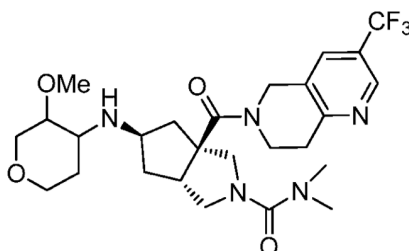
(3aR,5R,6aR)-5-(((3S*,4S*)-3-metoxitetrahidro-2H-piran-4-ilo)amino)-4-(2-morfolinoetilo)-3a-(3-(trifluorometilo)-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridina-6-carbonilo)hexahidropenta[c]pirrol-2(1H)-carboxamidaciclopenta[c]pirrol-2(1H)carboxamida



Preparado análogamente al Ejemplo 18. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 0,77 0,94 (m, 3 H), 1,06-1,35 (m, 3 H), 1,51-1,88 (m, 7 H), 2,49 (d, $J = 11,1$ Hz, 5 H), 2,72 (br. s., 1 H), 3,01-3,20 (m, 2H), 3,21-3,60 (m, 9H), 3,64-3,97 (m, 8H), 4,00-4,15 (m, 1 H), 4,63-5,02 (m, 2 H), 7,69 (s, 1 H), 8,71 (s, 1 H); LC/MS: $\text{C}_{30}\text{H}_{43}\text{F}_3\text{N}_6\text{O}_5$: m/z 625,5 (M+H).

5 Ejemplo 21

(3aR,5R,6aR)-5-(((3S*,4S*)-3-Metoxitetrahydro-2H-piran-4-ilo)amino)-N,N-dimetilo-3a-(3-(trifluorometilo)-5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naftiridina-6-carbonilo)hexahidropenta[c]pirrol-2(1H)-carboxamidaciclopenta[c]pirrol-2(1H)carboxamida



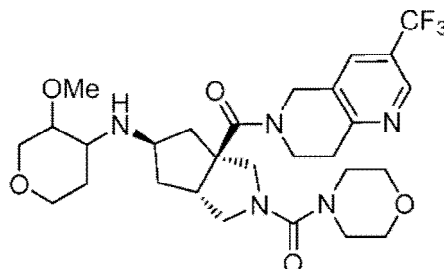
Paso A. *terc*-Butilo ((3aR,5R,6aR)-2-(dimetilcarbamoil)-3a-(3-(trifluorometilo)-5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naftiridina-6-carbonilo)octahidrociclopenta[c]pirrol-5-ilo)carbamato. A una solución de Intermedio 1-(0,11 g, 0,242 mmol) en DCM (10 ml) a 0°C se añadieron DIPEA (0,10 1 ml, 0,581 mmol) y N,N-cloruro de dimetilcarbamoil (0,0544 mL, 0,581 mmol). La mezcla se agitó a 0°C durante 1 h y a ta durante una noche. El tratamiento acuoso y la purificación mediante CombiFlash (eluyente: 8% de metanol en DCM) dio el producto como un gel incoloro. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): 1,32-1,51 (m, 9 H), 1,74-2,06 (m, 2 H), 2,42 (dd, $J=12,3$, 5,7 Hz, 1 H), 2,76-2,90 (m, 7 H), 2,94-3,28 (m, 4 H), 3,49-3,93 (m, 5 H), 4,23 (br. s., 1 H), 4,61-5,00 (m, 3 H), 7,71 (s, 1 H), 8,71 (br. s., 1 H); LC/MS: $\text{C}_{25}\text{H}_{34}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}_4$: m/z 526,5 (M+H).

Paso B. (3aR,5R,6aR)-5-Amino-N,N-dimetilo-3a-(3-(trifluorometilo)-5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naftiridina-6-carbonilo)hexahidropenta[c]pirrol-2(1H)-carboxamidaciclopenta[c]pirrol-2 (1H)-carboxamida. El compuesto del título se prepara de forma análoga al paso B en el Ejemplo 13 como sal de TFA. LC/MS: $\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}_2$: m/z 426,5 (M+H).

Paso C. (3aR,5R,6aR)-5-(((3S*,4S*)-3-Metoxitetrahydro-2H-piran-4-ilo)amino)-N,N-dimetilo-3a-(3-(trifluorometilo)-5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naftiridina-6-carbonilo)hexahidropenta[c]pirrol-2(1H)-carboxamidaciclopenta[c]pirrol-2(1H)carboxamida. El compuesto del título se prepara de forma análoga a el paso C en el Ejemplo 13. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 1,59 2,11 (m, 5 H), 2,34-2,51 (m, 1 H), 2,74-2,95 (m, 7 H), 3,06-3,23 (m, 5 H), 3,24-3,47 (m, 7 H), 3,47-3,70 (m, 4 H), 3,76-4,00 (m, 4 H), 4,10 (d, $J = 12,1$ Hz, 1 H), 4,79 (br s, 2 H), 7,71 (s, 1 H), 8,71 (br s, 1 H); LC/MS: $\text{C}_{26}\text{H}_{36}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}_4$: m/z 540,3 (M+H).

Ejemplo 22

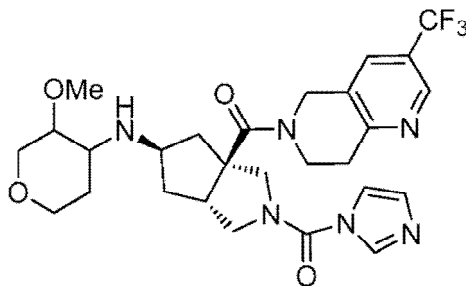
(3aR,5R,6aR)-5-(((3S*,4S*)-3-Metoxitetrahydro-2H-piran-4-ilo)amino)-2-(morfolina-4-carbonilo)octahidrociclopenta[c]pirrol-3a-ilo)-(3-(trifluorometilo)-7,8dihidro-1,6-naftiridina-6(5H)ilo)metanona



Preparado análogamente al Ejemplo 21. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 1,84-2,14 (m, 4 H), 2,33 (br. s., 1 H), 3,01-3,35 (m, 11 H), 3,51-3,96 (m, 14 H), 4,45 (br. s., 1 H), 4,61-4,97 (M, 2 H), 7,71 (s, 1 H), 8,73-(s, 1 H); LC/MS: $\text{C}_{28}\text{H}_{35}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}_5$: m/z 581,3 (M+H).

Ejemplo 23

(3aR,5R,6aR)-2-(1H-Imidazol-1-carbonilo)-5-(((3S*,4S*)-3-Metoxitetrahydro-2H-piran-4-ilo)amino)octahidrociclopenta[c]pirrol-3a-ilo)-(3-(trifluorometilo)-7,8-dihidro-1,6-naftiridina-6(5H)ilo)metanona



5

10

15 **Paso A. *terc*-butilo ((3aR,5R,6aR)-2-(1H-imidazol-1-carbonilo)-3a-(3-(trifluorometilo)-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridina-6-carbonilo)octahidrociclopenta[c]pirrol-5-ilo)carbamato.** A una solución de Intermedio 1 (135 mg, 0,297 mmol) en THF (5 ml) se añadió carbonilo diimidazol (57,8 mg, 0,356 mmol). La mezcla se agitó a ta en Ar durante 1,5 H y se evaporó para dar un aceite, que se repartió entre agua y DCM. La solución de DCM se lavó con salmuera (3 x), se secó sobre Na_2SO_4 . La filtración y evaporación a sequedad dieron el producto como un sólido blanco. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 1,35-1,45 (m, 9 H), 1,73-2,13 (m, 2 H), 2,27 (t, $J = 7,7$ Hz, 1 H), 2,46-2,56 (m, 1 H), 3,17 (br. s., 2 H), 3,41-3,55 (m, 1 H), 3,76 (d, $J = 5,9$ Hz, 3 H), 3,89-4,10 (m, 3 H), 4,23-4,32 (m, 1 H), 4,49-5,02 (m, 3 H), 7,10 (br. s., 1 H), 7,29-7,35 (m, 1 H), 7,72 (s, 1 H), 7,98 (br. s., 1 H), 8,74 (br. s., 1 H); LC/MS: $\text{C}_{26}\text{H}_{31}\text{F}_3\text{N}_6\text{O}_4$: m/z 549,0 (M+H).

25 **Paso B. ((3aR,5R,6aR)-5-Amino-2-(1H-imidazol-1-carbonilo)octahidrociclopenta[c]pirrol-3a-ilo)-(3-(trifluorometilo)-7,8dihidro-1,6-naftiridina-6(5H)ilo)metanona.** El compuesto del título se prepara de forma análoga al paso B en el Ejemplo 13 como una sal de TFA. LC/MS: $\text{C}_{21}\text{H}_2\text{F}_3\text{N}_6\text{O}_2$: m/z 449,0 (M+H).

30 **Paso C. ((3aR,5R,6aR)-2-(1H-imidazol-1-carbonilo)-5-(((3S*,4S*)-(3-metoxitetrahidro-2H-piran-4-ilo)amino)octahidrociclopenta[c]pirrol-3a-ilo)-(3-trifluorometilo)-7,8dihidro-1,6-naftiridina-6(511)ilo)metanona.** El compuesto del título se prepara de forma análoga al paso C en el Ejemplo 13. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 1,76-2,41 (m, 5 H), 3,03, (br s., 1 H) 3,36-3,83 (m, 13 H), 3,85-4,38 (m, 7 H), 4,98 (br. s., 2 H), 7,70 (br. s., 1 H), 8,08 (br. s., 1 H), 8,66 (br. s., 1 H), 9,09 (br s, 1 H), 9,53 (s, 1 H); LC/MS: $\text{C}_{27}\text{H}_{33}\text{F}_3\text{N}_6\text{O}_4$: m/z 563,3 (M+H).

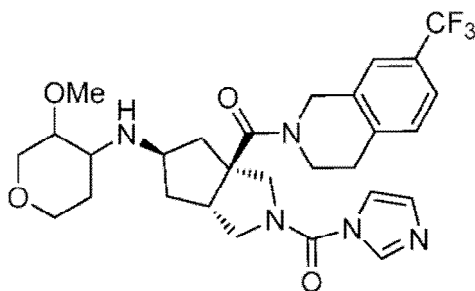
35 Ejemplo 24

40 **((3aR,5R,6aR)-2-(1H-imidazol-1-carbonilo)-5-(((3S*,4S*)-(3-metoxitetrahidro-2H-piran-4-ilo)amino)octahidrociclopenta[c]pirrol-3a-ilo)-(7-(trifluorometilo)-3,4-dihidroisoquinolia-2(1H)il)metanona**

40

45

50

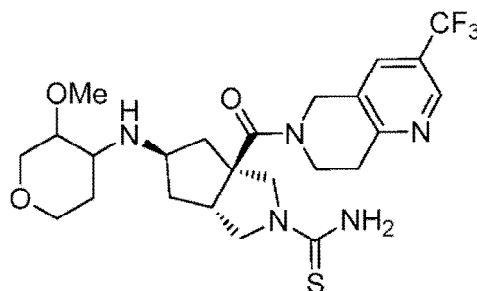


Preparado análogamente al Ejemplo 23 a partir del Intermedio 2. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 1,80-2,40 (m, 5 H), 3,01 (br s, 3 H), 3,24-4,33 (m, 18 H), 4,66-4,84 (m, 2 H), 7,40 (br s, 1 H), 7,45-7,80 (m, 3 H), 8,06 (br s, 1 H), 9,50 (br s, 1 H); LC/MS: $\text{C}_{28}\text{H}_{34}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}_4$: m/z 562 (M+H).

55

Ejemplo 25

60 **((3aR,5R,6aR)-5-(((3S*,4S*)-(3-metoxitetrahidro-2H-piran-4-ilo)amino)-3a-(3-(trifluorometilo)-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridina-6-carbonilo)hexahidropenta[c]pirrol-2(1H)-carbotioamida**



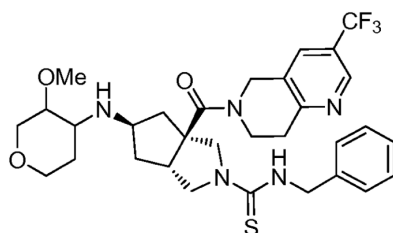
Paso A. *tert*-butilo ((3aR, SR, 6aR)-2-carbamothioil-3a-(3-(trifluorometilo)-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridina-6-carbonilo)octahidrociclopenta[c]pirrol-5-ilo)carbamato. A una solución del Intermedio 1 (136,3 mg, 0,3 mmol) en THF (5 ml) se añadió 1,1'-tiocarbonilodiimidazol (64,2 mg, 0,36 mmol), y la mezcla se agitó a ta durante una noche. A la mezcla se añadió hidróxido de amonio (5,11 mg, 0,3 mmol) y la resolución se calentó a 65°C durante la noche. El tratamiento acuoso y la purificación mediante CombiFlash (eluyente: 5% de metanol en DCM) dio el producto como un sólido blanco. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): 1,31-1,46 (m, 9 H), 1,82-2,09 (m, 4 H), 2,42-2,63 (m, 1 H), 3,16, ((br s, 3 H.) 3,59-3,88 (m, 4 H), 3,98-4,41 (m, 3 H), 4,57-4,98 (m, 3 H), 5,59 (br. s., 1 H), 7,72 (s, 1 H), 8,72 (br. s., 1 H); LC/MS: C₂₃H₃₀F₃N₅O₃S: m/z 514 (M+H).

Paso B. (3aR, SR, 6aR)-5-amino-3a-(3-(trifluorometilo)-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridina-6-carbonilo)hexahidropenta[c]pirrol-2(1H)-carboxamidaciclopenta[c]pirrol-2(1H)-carbotioamida. El compuesto de título se preparó análogamente al paso B en el Ejemplo 13 como una sal de TFA como una sal de TFA. LC/MS: C₁₈H₂₂F₃N₅O₃S: m/z 414 (M+H).

Paso C. ((3aR,5R,6aR)-5-(((3S*,4S*)-(3-metoxitetrahidro-2H-piran-4-ilo)amino)-3a-(3-(trifluorometilo)-5,6,7,8-tetrahidro-1,6naftiridina-6-carbonilo)hexahidropenta[c]pirrol-2(1H)-carboxamidaciclopenta[c]pirrol-2(1H)-carbotioamida. El compuesto del título se preparó de forma análoga al paso C en el Ejemplo 13. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): 1,87-2,35 (m, 9 H), 2,59-2,91 (m, 3 H), 3,29-4,73 (m, 14 H), 4,90-5,22 (m, 4 H), 7,90 (s, 1 H), 8,48 (s, 1 H); LC/MS: C₂₄H₃₂F₃N₅O₃S: m/z 528 (M+H).

Ejemplo 26

((3aR,5R,6aR)-5-(((3S*,4S*)-(3-metoxitetrahidro-2H-piran-4-ilo)amino)-3a-(3-(trifluorometilo)-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridina-6-carbonilo)hexahidropenta[c]pirrol-2(1H)carbotioamida



Paso A. *tert*-butilo ((3aR,5R,6aR)-2-(bencilocarbamothioyl)-3a-(3-(trifluorometilo)-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridina-6-carbonilo)octahidrociclopenta[c]pirrol-5-ilo)carbamato. A una solución del intermedio 1-(90,0 mg, 0,2 mmol) en THF (2 ml) se añadió una solución de isotiocianato de bencilo (29,84 mg, 0,2 mmol) en THF (1 ml). La mezcla se agitó a ta durante 1 h. El tratamiento acuoso y la purificación mediante CombiFlash (eluyente: 8% de metanol en DCM) dio el producto como un aceite incoloro. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): 1,32-1,44 (m, 9 H), 1,63, 1,80-2,06 (m, 5 H), 2,50 (t, J = 8,3 Hz, 1 h (br s, 2 H.)), 3,09-3,32 (m, 3 H), 3,62-3,90 (m, 4 H), 4,11 (d, J=12,0 Hz, 1 H), 4,36 (t, J = 7,1 Hz, 2 H), 4,56-4,94 (m, 2 H), 7,33-7,41 (m, 5 H), 7,71 (s, 1H), 8,72 (s, 1 H); LC/MS: C₃₀H₃₆F₃N₅O₃S: m/z 604,5 (M+H).

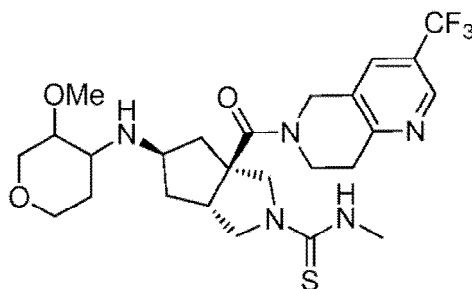
Paso B. (3aR,5R,6aR)-5-Amino-N-Bencilo-3a-(3-(trifluorometilo)-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridina-6-carbonilo)hexahidropenta[c]pirrol-2(1H)-carboxamidaciclopenta [Cl pirrol-2(1H)carbotioamida. El compuesto del título se prepara de forma análoga al paso B en el Ejemplo 13 como una sal de TFA. LC/MS: C₂₅H₂₈F₃N₅O₃S: m/z 504 (M+H).

Paso C. (3aR,5R,6aR)-N-Bencilo-5-(((3S*,4S*)-(3-metoxitetrahidro-2H-piran-4-ilo)amino)-3a-(3-(trifluorometilo)-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridina-6-carbonilo)hexahidropenta[c]pirrol-2(1H)-carboxamida[c]pirrol-2(1H)-carbotioamida. El compuesto del título se preparó de forma análoga al paso C en el Ejemplo 13. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): 1,66 (br s, 5 H), 2,06 (d, J = 12,7 Hz, 2 H), 2,33 (br. s., 1 H), 2,46-2,76 (m, 2 H), 3,13-3,55 (m, 9 H), 3,79 (D, J =

6,4 Hz, 4 H), 4,00 (br. s., 1 H), 4,17 (d, J=12,0 Hz, 2 H), 4,68-4,94 (m, 5 H), 7,31-7,40 (m, 5 H), 7,69 (br s, 1 H), 8,71 (s, 1 H); LC/MS: C₃₁H₃₈F₃N₅O₃S: m/z 618 (M+H).

Ejemplo 27

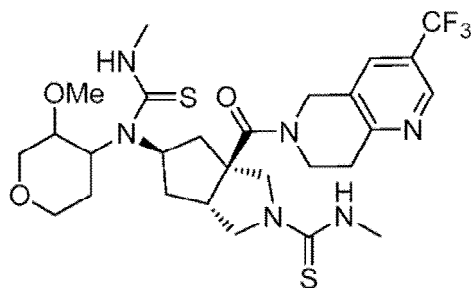
(3aR,5R,6aR)-5-(((3S*,4S*)-(3-metoxitetrahydro-2H-piran-4-ilo)amino)-N-metilo-3a-(3-(trifluorometilo)-5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naftiridina-6-carbonilo)hexahidropenta[c]pirrol-2(1H)-carboxamidaciclopenta[c]pirrol-2(1H)carbotioamida



Una solución del Ejemplo 1 (0,1 g, 0,213 mmol) en DCM (1 ml) se añadió isotiocianato de metilo (19,31 mg, 0,256 mmol) y la mezcla se agitó a ta durante una noche. La reacción se inactivó por adición de solución acuosa saturada de NaHCO₃, se extrajo con DCM, se secó sobre Na₂SO₄. La filtración y la purificación mediante CombiFlash (eluyente: 5% de metanol en DCM) dio el producto del Ejemplo 27 como un sólido blanco, ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 1,56-1,89 (m, 6 H), 2,41 (br s, 1 H), 2,71 (br. s., 1 H), 3,08-3,57 (m, 13 H), 3,64-4,12 (m, 7 H), 4,33 (br. s., 1 H), 4,62-5,02 (m, 2 H), 5,46 (d, J = 2,5 Hz, 1 H), 7,71 (s, 1 H), 8,71 (br s, 1 H); LC/MS: C₂₅H₄F₃N₅OS: m/z 542,3 (M+H).

Ejemplo 28

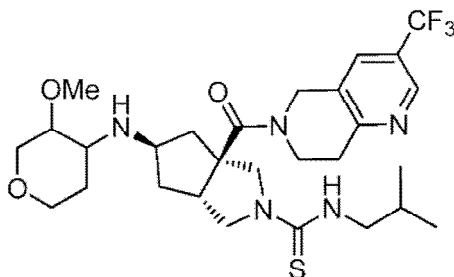
(3aR,5R,6aR)-5-(((3S*,4S*)-3-metoxitetrahydro-2H-piran-4-ilo)-3-metiltioureido)-N-metilo-3a-(3-(trifluorometilo)-5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naftiridina-6-carbonilo)hexahidropenta[c]pirrol-2(1H)-carboxamidaciclopenta[c]pirrol-2(1H)carbotioamida



Preparado en forma de un subproducto del procedimiento utilizado en el Ejemplo 27, el compuesto del título se aisló como un sólido blanco. LC/MS: C₂₇H₃₇F₃N₆O₃S₂: m/z 615,2 (M+H).

Ejemplo 29

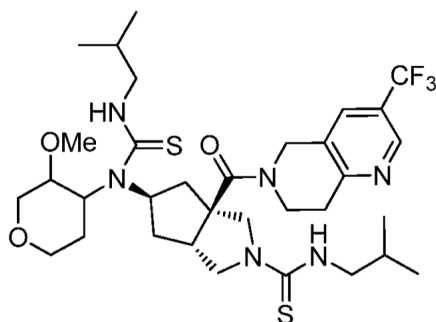
(3aR,5R,6aR)-5-(((3S*,4S*)-3-metoxitetrahydro-2H-piran-4-ilo)-3-metiltioureido)-N-metilo-3a-(3-(trifluorometilo)-5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naftiridina-6-carbonilo)hexahidropenta[c]pirrol-2(1H)-carboxamidaciclopenta[c]pirrol-2(1H)carbotioamida



Preparado análogamente al Ejemplo 27, un sólido blanco. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 0,89-0,99 (m, 6 H), 1,56-1,99 (m, 6 H), 2,31-2,53 (m, 1 H), 2,71, (br s, 1 H) 3,08-3,58 (m, 13 H), 3,63-4,17 (m, 7 H), 4,34 (br. s., 1 H), 4,61-5,02 (m, 2 H), 5,31 (br. s., 1 H), 7,71 (s, 1 H), 8,72 (br s, 1 H); LC/MS: $\text{C}_{28}\text{H}_{40}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}_3\text{S}$: m/z 584,2 (M+H).

Ejemplo 30

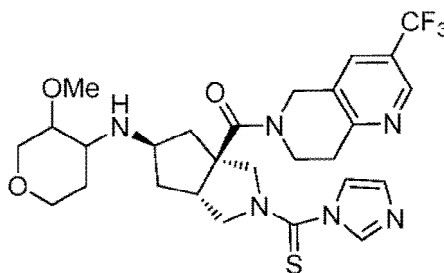
((3aR,5R,6aR)-Isobutilo-5-(((3S*,4S*)-(3-isobutilo-1-(3-metoxitetrahidro-2H-piran-4-ilo)tioureido)-3a-(trifluorometilo)-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridina-6-carbonilo)hexahidropenta[c]pirrol-2(1H)-carboxamidaciclopenta[c]pirrol-2(1H)carbotoioamida



Preparado análogamente al Ejemplo 28, un sólido blanco. LC/MS: $\text{C}_{33}\text{H}_{49}\text{F}_3\text{N}_6\text{O}_3\text{S}_2$: m/z 699,5 (M+H).

Ejemplo 31

((3aR,5R,6aR)-2-(1H-imidazol-1-carbonilo)-5-(((3S*,4S*)-(3-metoxitetrahidro-2H-piran-4-ilo)amino)octahidrociclopenta[c]pirrol-3a-ilo)-(3-(trifluorometilo)-7,8dihidro-1,6-naftiridina-6(5H)ilo)metanona



Paso A. terc-butilo ((3aR,5R,6aR)-2-(1H-imidazol-1-carbonotioil)-3a-(3-(trifluoro-metilo)-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridina-6-carbonilo)octahidrociclopenta[c]pirrol-5-ilo)carbamato. A una solución de Intermedio 1 (409 mg, 0,9 mmol) en THF (15 mL) se añadió 1,1'-tiocarbonildiimidazol (176,2 mg, 0,99 mmol), y la mezcla se agitó a ta durante una noche. Un sólido pequeño se filtró y se evaporó el filtrado. El residuo se purificó mediante CombiFlash (eluyente: 5% de metanol en DCM) dio el producto como un aceite incoloro. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): 1,30 1,44 (m, 9 H), 1,78-2,15 (m, 2 H), 2,50 (s, 1 H), 3,18, (br s, 1H.), 3,39-3,89 (m, 6 H), 3,96 (d, J = 7,1 Hz, 1 H), 4,35 (d, J = 7,1 Hz, 3 H), 4,71 (s, 3 H), 7,08 (s, 1 H), 7,38 (d, J = 4,6 Hz, 1 H), 7,75 (s, 1 H), 7,94 (s, 1 H), 8,74 (s, 1 H); LC/MS: $\text{C}_{26}\text{H}_{31}\text{F}_3\text{N}_6\text{O}_3\text{S}$: m/z 565,5 (M+H).

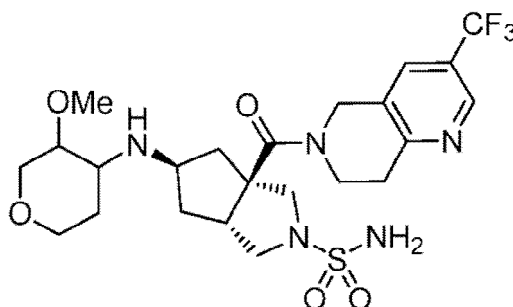
Paso B. ((3aR,5R,6aR)-5-Amino-2-(1H-imidazol 1-carbonotioil)octahidrociclopenta[c]pirrol-3a-ilo)-(3-

(trifluorometilo)-7,8-dihidro-1,6-naftiridina-6(5H)-ilo)metanona tritrufluoroacetato. El compuesto del título se prepara de forma análoga al paso B en el Ejemplo 13 como una sal de TFA. LC/MS: $C_{21}H_{23}F_3N_6OS$: m/z 465,5 (M+H).

Paso C. ((3aR,5R,6aR)-2-(1H-imidazole-1-carbonotioil)-5-(((3S*,4S*)-3-metoxitetrahydro-2H-piran-4-ilo)amino)octahidrociclopenta[c]pirrol-3a-ilo)-(3-(trifluorometilo)-7,8-dihidro-1,6-naftiridina-6(5H)ilo)metanona. El compuesto del título se preparó análogamente al paso C en el Ejemplo 13 como un aceite. 1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 1,79-2,45 (m, 5 H), 2,97-4,50 (m, 22 H), 4,96 (s, 1 H), 7,70 (s, 1 H), 8,11 (br. s., 1 H), 8,43 (br. s., 1 H), 8,96 (br. s., 1 H), 9,54 (s, 1 H); LC/MS: $C_{27}H_{33}F_3N_6O_3S$: m/z 579 (M+H).

Ejemplo 32

(3aR,5R,6aR)-5-(((3S*,4S*)-3-Metoxitetrahydro-2H-piran-4-ilo)amino)-3a-(3-(trifluorometilo)-5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naftiridina-6-carbonilo)hexahidropenta[c]pirrol-2(1H)sulfonamida



Paso A. *tert*-Butilo ((3aR,5R,6aR)-5-((*tert*-butoxicarbonilo)amino)-3a-(3-(trifluorometilo)-5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naftiridina-6-carbonilo)hexahidropenta[c]pirrol-2(1H)-carboxamidaciclopenta[c]pirrol-2(1H)ilo)sulfonylcarbamato. A una solución fría (0°C) de isocianato de clorosulfonilo (0,1 ml, 1,129 mol) en DCM (2 ml) se añadió una solución de *tert*-butanol (83,7 mg, 1,129 mmol) en DCM (2 ml). Después de agitarse a 0°C durante 30 mm, la solución resultante y TEA (0,318 ml, 2,257 mmol) se añadieron gota a gota a una solución del Intermedio 1-(513 mg, 1,129 mmol) en DCM (3 ml) manteniendo la temperatura por debajo de 5°C. La mezcla de reacción se agitó a ta durante 2 h, se inactivó mediante la adición de salmuera. El tratamiento acuoso y la purificación mediante CombiFlash (eluyente: 5% de metanol en DCM) dio el producto como un aceite amarillo. 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 1,33-1,49 (m, 18 H), 1,72-1,95 (m, 3 H), 2,42 (br. s., 1 H), 3,02-3,33 (m, 4 H), 3,48-3,60 (m, 1 H), 3,69-3,98 (m, 4 H), 4,25 (br. s., 1 H), 4,55-4,95 (m, 3 H), 7,41-7,62 (m, 1 H), 7,71 (s, 1 H), 8,72 (s, 1 H); LC/MS: $C_{27}H_{38}F_3N_5O_7S$: m/z 634,2 (M+H).

Paso B. (3aR,5R,6aR)-5-amino-3a-(3-(trifluorometilo)-5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naftiridina-6-carbonilo)hexahidropenta[c]pirrol-2(1H)-carboxamidaciclopenta[c]pirrol-2(1H)sulfonamida. El compuesto de título se preparó análogamente al paso B en el Ejemplo 13 como una sal de TFA. LC/MS: $C_{17}H_{22}F_3N_5O_3S$: m/z 434,5 (M+H).

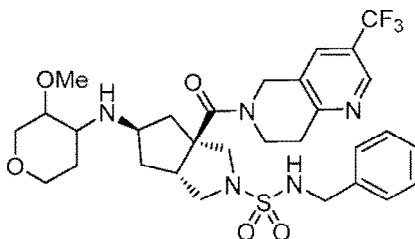
Paso C. (3aR,5R,6aR)-5-(((3S*,4S*)-3-Metoxitetrahydro-2H-piran-4-ilo)amino)-3a-(3-(trifluorometilo)-5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naftiridina-6-carbonilo)hexahidropenta[c]pirrol-2(1H)-carboxamida[c]pirrol-2(1H)sulfonamida. El compuesto del título se preparó de forma análoga al paso C en el Ejemplo 13 como un gel de color amarillo. 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 1,54 1,91 (m, 4 H), 2,32 (d, J = 6,6 Hz, 1 H), 2,73 (br. s., 1 H), 3,04-3,18 (m, 3 H), 3,22-3,45 (m, 8 H), 3,47-3,60 (m, 2 H), 3,72-3,99 (m, 3 H), 4,06 (ddd, J = 15,9, 7,4, 3,5 Hz, 1 H), 4,78 (br. s., 2 H), 5,30 (d, J=10,4 Hz, 2 H), 5,59-5,88 (m, 3 H), 7,72 (s, 1 H), 8,71 (br. s., 1 H); LC/MS: $C_{23}H_{32}F_3N_5O_5S$: m/z 548,0 (M+H).

Una forma alternativa para hacer Ejemplo 32:

Una mezcla del Ejemplo 1 (42 mg, 0,0896 mmol) y sulfamida (15 mg, 0,155 mmol) en DME (1 ml) en un tubo sellado se calentó a 90°C durante la noche. Después de la condensación, el residuo se purificó mediante CombiFlash (eluyente: 5% 7NNH₃ en metanol en DCM) para dar el producto como un aceite de color amarillo. LC/MS: $C_{23}H_{32}F_3N_5O_5S$: m/z 548,2 (M+H).

Ejemplo 33

(3aR,5R,6aR)-N-Bencilo-5-(((3S*,4S*)-3-metoxitetrahydro-2H-piran-4-ilo)amino)-3a-(3-(trifluorometilo)-5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naftiridina-6-carbonilo)hexahidropenta[c]pirrol-2(1H)-carboxamidaciclopenta[c]pirrol-2(1H)sulfonamida



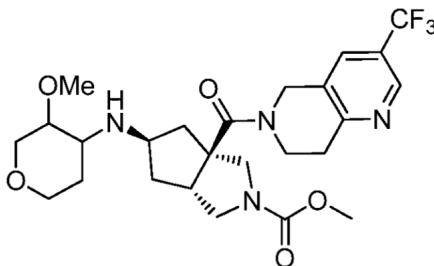
Paso A. *terc*-bencilo de butilo (((3aR,5R,6aR)-5-(((*terc*-butoxicarbonilo)amino)-3a-(3-(trifluorometilo)-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridina-6-carbonilo)hexahidropenta[c]pirrol-2(1H)-carboxamida[c]pirrol-2(1H)il)sulfonilo)carbamato. A una solución fresca (0°C) se añadió una solución de **34A** (90 mg, 0,142mmol), TPP (37 mg, 0,141 mmol) y alcohol bencílico (15,1 mg, 0,14 mmol) en THF (3 mL) bajo Ar se añadió gota a gota una solución de DIAD (29 mg, 0,143 mmol) en THF (0,5 mL). Después de agitarse a ta durante una noche, la mezcla se condensa y se disuelve en DMSO y se purificó por HPLC para dar el producto como un aceite claro.

Paso B. (3aR,5R,6aR)-5-Amino-N-Bencilo-3a-(3-(trifluorometilo)-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridina-6-carbonilo)hexahidrociclopenta[c]pirrol-2(1H)sulfonamida. El compuesto de título se preparó análogamente al paso B en el Ejemplo 13 como una sal de TFA. LC/MS: C₂₄H₂₈FN₅O₃S: m/z 524 (M+H).

Paso C. (3aR,5R,6aR) VBenzy15-(((3S,4S)-3-Metoxitetrahidro-2H-piran-4-ilo)amino)-3a-(3-(trifluorometilo)-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridina-6-carbonilo)hexahidropenta[c]pirrol-2(1H)-carboxamidaciclopenta[c]pirrol-2(1H)sulfonamida. El compuesto del título se prepara de forma análoga al paso C en el Ejemplo 13 como un gel de color amarillo. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): 1,70-2,19 (m, 5 H), 2,65 (s, 1 H), 2,97-3,62 (m, 15 H), 3,64-4,03 (m, 5 H), 4,19 (br. s., 3 H), 4,74 (br s, 2 H), 7,08-7,38 (m, 5 H), 8,05 (br s, 1 H), 8,73 (br s, 1 H); LC/MS: C₃₀H₃₈FN₅O₅S: m/z 638 (M+H).

Ejemplo 14

(3aR,5R,6aR)-Metilo 5-(((3S,4S)-3-metoxitetrahidro-2H-piran-4-ilo)amino)-3a-(3-(trifluorometilo)-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridina-6-carbonilo)hexahidropenta[c]pirrol-2(1H)-carboxamidaciclopenta[c]pirrol-2 (1H)-carboxilato



Paso A. (3aR,5R,6aR)-Metilo 5-(((*terc*-butoxicarbonilo)amino)-3a-(3-(trifluorometilo)-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridina-6-carbonilo)hexahidropenta[c]pirrol-2(1H)-carboxamidaciclopenta[c]pirrol-2(1H)-carboxilato. A una solución de Intermedio **1** (0,11 g, 0,242 mol), TEA (0,132, 0,944 mmol) en DCM (3 mL) bajo Ar se añadió metilo cloroformato (0,0564 ml, 0,726 mmol) gota a gota. La mezcla se agitó luego a 0°C durante 30 mm y ta durante una noche. La reacción se inactivó mediante la adición de NaHCO₃ saturado, se separó, se extrajo con DCM, y se secó sobre Na₂SO₄. La purificación mediante CombiFlash (eluyente: EtOAc) dio el producto como una espuma blanca. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): 1,32-1,46 (m, 9 H), 1,73-2,03 (m, 3 H), 2,31-2,52 (m, 1 H), 2,93-3,36 (m, 3 H), 3,55-3,88 (m, 9 H), 4,24 (d, J = 4,5 Hz, 1 H), 4,48-5,01 (m, 3 H), 7,71 (br s, 1 H), 8,72 (br s, 1 H); LC/MS: C₂₄H₃₁F₃N₄O₅: m/z 513,5 (M+H).

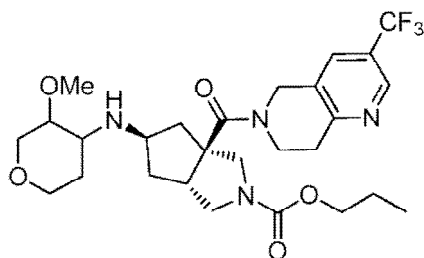
Paso B. (3aR,5R,6aR)-Metilo 5-(metilamino)-3a(3-(trifluorometilo)-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridina-6-carbonilo)hexahidropenta[c]pirrol-2(1H)-carboxamidaciclopenta[c]pirrol-2(1H)-carboxilato. El compuesto del título se prepara de forma análoga al paso B en el Ejemplo 13 como sal de TFA. LC/MS: C₁₉H₂₃F₃N₄O₂: m/z 413,5 (M+H).

Paso C. (3aR,5R,6aR)-Metilo 5-(((3S,4S)-3-metoxitetrahidro-2H-piran-4-ilo)amino)-3a-(3-(trifluorometilo)-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridina-6-carbonilo)hexahidropenta[c]pirrol-2(1H)-carboxamidaciclopenta[c]pirrol-2(1H)-carboxilato. El compuesto del título se preparó de forma análoga al paso C en el Ejemplo 13 como un gel de color amarillo. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): 1,54-1,92 (m, 5 H), 2,21-2,38 (m, 2 H), 2,53-2,65 (m, 3 H), 2,66-2,78 (m, 1 H), 3,09-4,28 (m, 18 H), 4,65-4,95 (m, 2 H), 7,70 (br s, 1 H), 8,72 (br s, 1 H); LC/MS: C₂₅H₃₃F₃N₄O₅: m/z 527,2 (M+H).

Los siguientes compuestos del título se sintetizaron usando un procedimiento similar:

Ejemplo 35

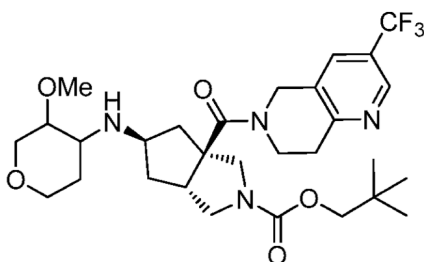
(3aR,5R,6aR)-Propilo 5-(((3S*,4S*)-3-metoxitetrahydro-2H-piran-4y1)amino)-3a-(3-(trifluorometilo)-5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naftiridina-6-carbonilo)hexahidrociclopenta[c]pirrol-2(1H)-carboxilato



Preparado análogamente al Ejemplo 34. ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 0,93 (d, J = 6,3 Hz, 3 H), 1,53-2,44 (m, 6 H), 2,75 (br. s., 1 H), 3,05-4,17 (m, 23 H), 4,61-5,06 (m, 2 H), 7,71 (br. s., 1 H), 8,72 (br s, 1 H); LC/MS: C₂₇H₇F₃N₄O₅: m/z 555,2 (M+H).

Ejemplo 36

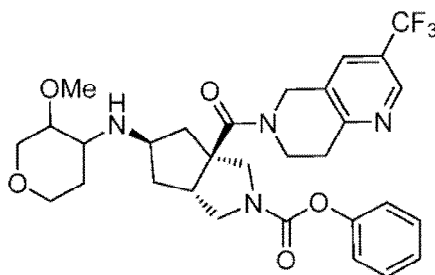
(3aR,5R,6aR)-Neopentilo 5-(((3S*,4S*)-3-metoxitetrahydro-2H-piran-4-ilo)amino)-3a-(3-(trifluorometilo)-5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naftiridina-6-carbonilo)hexahidrociclopenta[c]pirrol-2(1H)-carboxilato



Preparado análogamente al Ejemplo 34. ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): (Br s, 9 H) δ 0,93, 1,53-2,04 (m, 3 H), 2,32 (br. s., 1 H), 2,74 (br. s., 1 H), 3,05-4,14 (m, 23 H), 4,60-5,03 (m, 2 H), 7,69 (br s, 1 H), 8,71 (br s, 1 H); LC/MS: C₂₉H₄₁F₃N₄O₅: m/z 583,3 (M+H).

Ejemplo 37

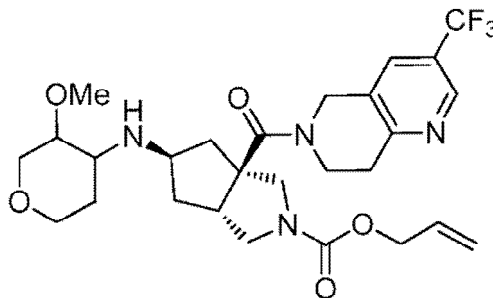
(3aR,5R,6aR)-fenilo 5-(((3S*,4S*)-3-metoxitetrahydro-2H-piran-4-ilo)amino)-3a-(3-(trifluorometilo)-5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naftiridina-6-carbonilo)hexahidrociclopenta [c]pirrol-2(1H)-carboxilato



Preparado análogamente al Ejemplo 34. ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 1,59-2,12 (m, 3 H), 2,38 (Br. s., 1 H), 2,76 (br. s., 1 H), 3,06-4,19 (m, 21 H), 4,61-5,06 (m, 2 H), 7,04 7,23 (m, 3 H), 7,30 7,43 (m, 2 H), 7,71 (br s, 1 H), 8,72 (br s, 1 H); LC/MS: C₃₀H₃₅F₃N₄O₅: m/z 589,3 (M+H).

Ejemplo 38

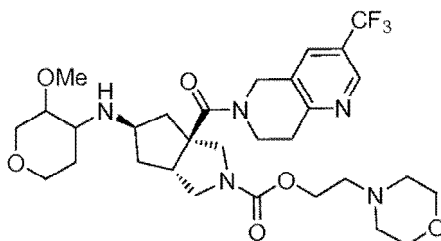
(3aR,5R,6aR)-Alilo 5-(((3S*,4S*)-3-metoxitetrahydro-2H-piran-4-ilo)amino)-3a-(3-(trifluorometilo)-5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naftiridina-6-carbonilo)hexahidropenta[c]pirrol-2(1H)-carboxamidaciclopenta[c]pirrol-2(1H)-carboxilato



Preparado análogamente al Ejemplo 34. ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): 5-1,54-1,93 (m, 3 H), 2,31, 2,73 (br s, 1 H), 3,06-4,12 ((br s, 1 H.). m, 21 H), 4,58 (d, J = 5,6 Hz, 2 H), 4,65-5,00 (m, 2 H), 5,16-5,36 (m, 2 H), 5,83-6,00 (m, 1 H), 7,70 (br. s, 1 H), 8,72 (s, 1 H); LC/MS: C₂₇H₃₅F₃N₄O₅: m/z 553,3 (M+H).

Ejemplo 39

(3aR,5R,6aR)-2-Morfolinoetilo 5-(((3S*,4S*)-3-metoxitetrahydro-2H-piran-4-ilo)amino)-3a-(3-(trifluorometilo)-5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naftiridina-6-carbonilo)hexahidropenta[c]pirrol-2(1H)-carboxamidaciclopenta[c]pirrol-2(1H)-carboxilato



A. (3aR,5R,6aR)-2-Morfolinoetilo 5-((3-metoxitetrahydro-2H-piran-4-ilo)amino)-3a-(3-(trifluorometilo)-5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naftiridina-6-carbonilo)hexahidrocyclopenta[c]pirrol-2(1H)-carboxilato. A una mezcla de 4 morfolina (2-hidroxietilo)morfolina (0,0299 ml, 0,242 mmol), N,N'-disuccinimidilo carbonato (62,0 mg, 0,242 mmol) en acetonitrilo (1,2 ml) y DCM (1,2 mL) se añadió DMAP (9,462 mg, 0,0774 mmol). La mezcla se agitó a ta durante 2 h y se trató con el compuesto intermedio **1** (110 mg, 0,242 mmol) y DMF (0,2 ml). Después de agitarse a ta durante una noche, la mezcla de reacción se concentró y se repartió entre solución acuosa de NaHCO₃ y DCM, se separó, y se secó sobre Na₂SO₄. La purificación mediante CombiFlash (eluyente: 8% de metanol en DCM) dio el producto como un gel incoloro. ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): 3-1,20 1,33 (m, 1 H), 1,86, 2,45 (br s, 1 H), 2,60-3,05 (m, 16H), (br s, 3 H.). 3,08-3,34 (m, 3H), 3,56-3,89 (m, 9H), 4,13-4,41-(m, 3H), 4,70-5,01 (m, 2 H), 8,01 (s, 1 H), 8,71 (br. s., 1 H); LC/MS: C₂₉H₄₀F₃N₅O₆: m/z 612,3 (M+H).

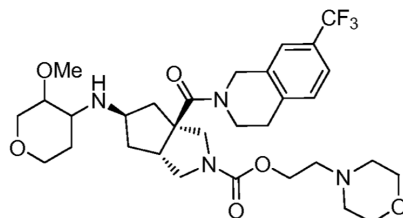
B. (3aR,5R,6aR)-2-Morfolinoetilo 5-amino-3a-(3-(trifluorometilo)-5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naftiridina-6-carbonilo)hexahidrociclopenta[c]pirrol-2(1H)-carboxilato. El compuesto del título se prepara de forma análoga al paso B en el Ejemplo 13 como sal de TFA. LC/MS: C₂₄H₃₂F₃N₅O₄: m/z 512,5 (M+H).

C. (3aR,5R,6aR)-2-Morfolinoetilo 5-(((3S*,4S*)-3-metoxitetrahydro-2H-piran-4-ilo)amino)-3a-(3-(trifluorometilo)-5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naftiridina-6-carbonilo)hexahidropenta[c]pirrol-2(1H)-carboxamidaciclopenta[c]pirrol-2(1H)-carboxilato. El compuesto del título se prepara de forma análoga al paso C en el Ejemplo 13 como un gel de color amarillo. ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 1,51-1,97 (m, 5 H) 2,21-2,79 (m, 6 H) 3,06-4,30 (m, 27 H) 4,60-5,03 (m, 2 H)-7,70 (br. s., 1 H) 8,72 (br. s., 1 H); LC/MS: C₃₀H₄₂F₃N₅O₆: m/z 626,2 (M+H).

Los siguientes compuestos del título se sintetizaron usando un procedimiento similar:

Ejemplo 40

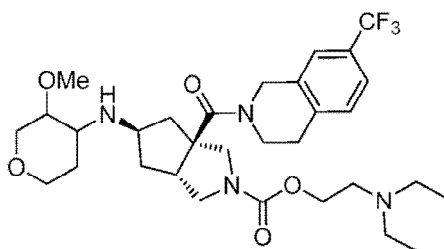
(3aR,5R,6aR)-2-Morfolinoetilo 5-(((3S*,4S*)-3-metoxitetrahydro-2H-piran-4-ilo)amino)-3a-(7-(trifluorometilo)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-2-carbonilo)hexahidrociclopenta[c]pirrol-2(1H)-carboxilato



Preparado análogamente al Ejemplo 39. ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 1,50-2,01 (m, 5 H), 2,24 - 4,29 (m, 33 H), 4,68-4,89 (m, 2 H), 7,29 (br s, 1 H), 7,40 (br s, 2 H); LC/MS: C₁₄H₂₃FN₄O₆: m/z 625,3 (M+H).

Ejemplo 41

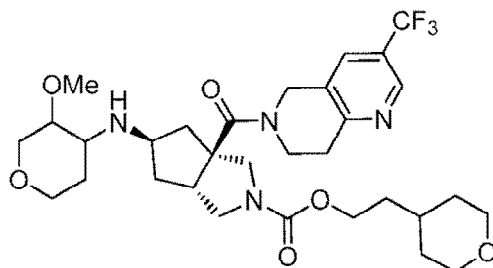
(3aR,5R,6aR)-2-(dietilamino)etilo 5-(((3S*,4S*)-3-metoxitetrahydro-2H-piran-4-ilo)amino)-3a-(7-(trifluorometilo)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-2-carbonilo)hexahidropenta[c]pirrol-2(1H)-carboxamidaciclopenta[c]pirrol-2(1H)-carboxilato.



Preparado análogamente al Ejemplo 39. ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 1,05 (t, J = 6,7 Hz, 6 H), 1,55-1,91 (m, 6 H), 2,29 (br s., 1 H), 2,54-2,80 (m, 7 H), 2,95 (br s., 2 H), 3,19-3,50 (m, 8 H), 3,57-3,81 (m, 6 H), 3,86-3,97 (m, 1 H), 4,00-4,23 (m, 3 H), 4,71 (br s., 2 H), 7,26 (br s., 1 H), 7,33-7,53 (m, 2 H); LC/MS: C₃₁H₄₅F₃N₄O₅: m/z 611,2 (M+H).

Ejemplo 42

(3aR,5R,6aR)-2-(Tetrahydro-2H-piran-4-ilo)etilo 5-(((3S*,4S*)-3-metoxitetrahydro-2H-piran-4-ilo)amino)-3a-(3-(trifluorometilo)-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridina-6-carbonilo)hexahidropenta[c]pirrol-2(1H)-carboxilato



Preparado análogamente al Ejemplo 39. ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 1,14-1,33 (m, 2 H), 1,45-1,89 (m, 10 H), 2,25, 2,67 (br s (br s, 1 H), 2,98-4,13 (m, 25 H), 4,51-5,01 (m, 2 H), 7,63 (br s, 1 H), 8,65 (br s, 1 H); LC/MS: C₃₁H₄₄F₃N₄O₆: m/z 625,3 (M+H).

Ejemplo 43

(3aR,5R,6aR)-2-(Tetrahydro-2H-piran-4-ilo)etilo 5-(((3S,4S)-3-metoxitetrahydro-2H-piran-4-ilo)amino)-3a-(3-

10



20

25

30



40

45

50

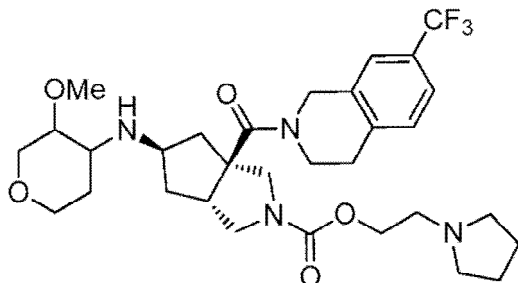


60

65

Ejemplo 46

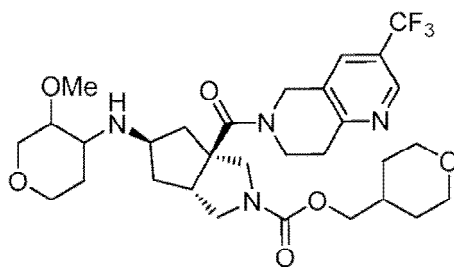
(3aR,5R,6aR)-2-(Pirrolidina-1-ilo)etilo 5-(((3S*,4S*)-3-metoxitetrahydro-2H-piran-4-ilo)amino)-3a-(7-(trifluorometilo)-1, 2,3,4-tetrahydroisoquinolina-2-carbonilo)hexahidropenta[c]pirrol-2(1H)-carboxamidaciclopenta[c]pirrol-2(1H)-carboxilato



Preparado análogamente al Ejemplo 39. ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 1,41-1,86 (m, 9 H), 2,05-2,36 (m, 1 H), 2,39-2,98 (m, 9 H), 3,05-4,04 (m, 17 H), 4,07-4,25 (m, 2 H), 4,64 (br. s., 2 H), 7,14 7,23 (m, 1 H), 7,24-7,44 (m, 2 H); LC/MS: C₃₁H₄₃F₃N₄O₅: m/z 609,2 (M+H).

Ejemplo 47

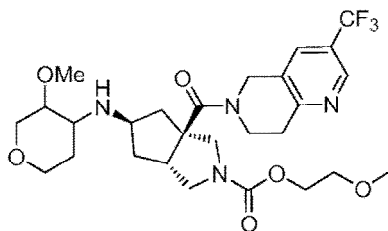
(3aR,5R,6aR)-(Tetrahydro-2H-piran-4-ilo)-metilo-5-(((3S*,4S*)-3-metoxitetrahydro-2H-piran-4-ilo)amino)-3a-(3-(trifluorometilo)-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridina-6-carbonilo)hexahidropenta[c]pirrol-2(1H)-carboxamidaciclopenta[c]pirrol-2(1H)-carboxilato.



Preparado análogamente al Ejemplo 39. ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 1,21-1,46 (m, 2 H), 1,50-2,17 (m, 5 H), 2,32 (br. s., 1 H), 2,74 (br. s., 1 H), 3,03-4,14 (m, 28 H), 4,60-5,06 (m, 2 H), 7,71 (br s, 1 H), 8,72 (br s, 1 H); LC/MS: C₃₀H₄₁FN₄O₆: m/z 611,2 (M+H).

Ejemplo 48

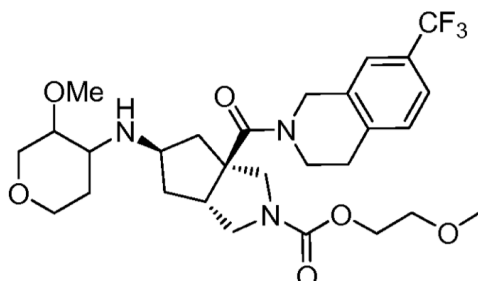
(3aR,5R,6aR)-2-Metoxietilo-5-(((3S*,4S*)-3-metoxitetrahydro-2H-piran-4-ilo)amino)-3a-(3-(trifluorometilo)-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridina-6-carbonilo)hexahidropenta[c]pirrol-2(1H)-carboxamidaciclopenta[c]pirrol-2(1H)-carboxilato.



Preparado análogamente al Ejemplo 39. ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 1,50-1,92 (m, 5 H), 2,32 (Br. s., 1 H), 2,73 (br. s., 1 H), 2,92 4,15 (m, 24 H), 4,23 (br. s., 2 H), 4,72 (m, 2 H), 7,71 (br. s, 1 H), 8,72 (br s, 1 H); LC/MS: C₂₇H₃₇F₃N₄O₆: m/z 571,3 (M+H).

Ejemplo 49

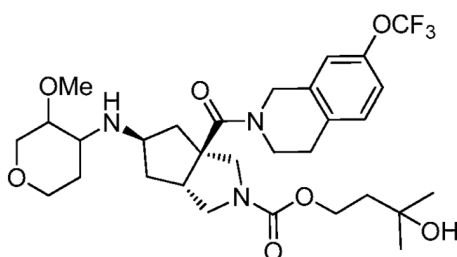
(3aR,5R,6aR)-2-Metoxietilo 5-(((3S*,4S*)-)-3-metoxitetrahydro-2H-piran-4-ilo)amino)-3a-(7-(trifluorometilo)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolina-2-carbonilo)hexahidropenta[c]pirrol-2(1H)-carboxamidaciclopenta[c]pirrol-2(1H)-carboxilato.



Preparado análogamente al Ejemplo 39. ¹H-RMN (400 MHz, CDCL₃): δ 1,48 1,97 (m, 6 H), 2,30 (br s, 1 H), 2,72 (br s., 1 H), 2,96 (br. s., 2 H), 3,19-3,53 (m, 11 H), 3,53-3,82 (m, 8 H), 3,85-3,98 (m, 1 H), 4,00-4,10 (m, 1 H), 4,16-4,29 (m, 2 H), 4,46-4,49 (m, 2 H), 7,22 7,31 (m, 1 H), 7,33-7,50 (m, 2 H); LC/MS: C₂₈H₃₈F₃N₃O₆: m/z 571,3 (M+H).

Ejemplo 50

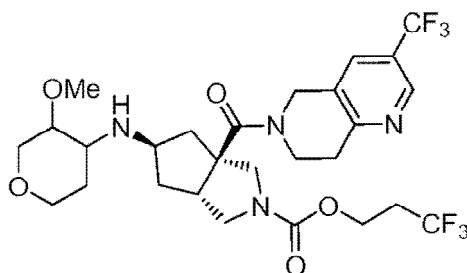
(3aR,SR,6aR)-3-Hidroxi-3-metilobutilo 5-(((3S*,4S*)-)-3-metoxitetrahydro-2H-piran-4-ilo)amino)-3a-(7-(trifluorometoxi)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolina-2-carbonilo)hexahidropenta[c]pirrol-2(1H)-carboxamidaciclopenta[c]pirrol-2(1H)-carboxilato.



Preparado análogamente al Ejemplo 39. ¹H-RMN (400 MHz, CDCL₃): δ 1,26 (s, 6 H), 1,53-2,05 (m, 9 H), 2,28 (br s, 1 H), 2,72 (br s., 1 H), 2,89 (d, J = 4,0 Hz, 2 H), 3,16-3,52 (m, 8 H), 3,51-3,83 (m, 6 H), 3,83-3,98 (m, 1 H), 3,99-4,11 (m, 1 H), 4,25 (t, J = 6,6 Hz, 2 H), 4,66 (br. s., 2 H), 6,91-7,11 (m, 2 H), 7,17 (d, J = 8,1 Hz, 1 H); LC MS: C₃₀H₄₂F₃N₃O₇: m/z 614,2 (M+H).

Ejemplo 51

(3aR,SR,6aR)-3,3,3-Trifluoropropilo 5-(((3S*,4S*)-)-3-metoxitetrahydro-2H-piran-4-ilo)amino)-3a-(3-(trifluorometilo)-5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naftiridina-6-carbonilo)hexahidropenta[c]pirrol-2(1H)-carboxamida[c]pirrol-2(1H)-carboxilato

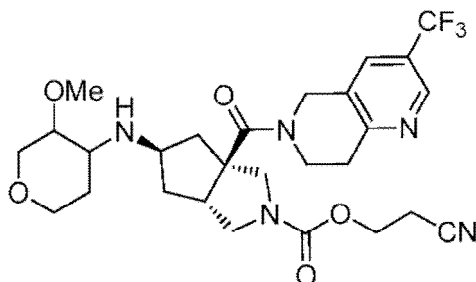


Preparado análogamente al Ejemplo 39. ¹H-RMN (400 MHz, CDCL₃): 1,53-2,12 (m, 5 H), 2,25-2,79 (m, 1 H), 2,93-4,36

(m, 24 H), 4,63-5,03 (m, 2 H), 7,71 (Br s, 1 H), 8,72 (br s, 1 H); LC/MS: $C_{27}H_{34}F_6N_4O_5$: m/z 609,2 (M+H).

Ejemplo 52

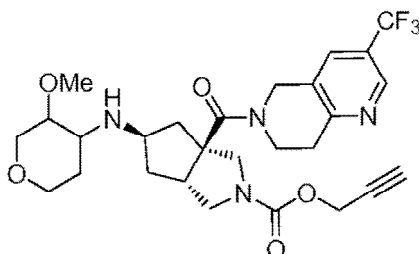
(3aR,5R,6aR)-2-Cianoetilo 5-(((3S*,4S*)-3-metoxitetrahydro-2H-piran-4-ilo)amino)-3a-(3-(trifluorometilo)-5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naftiridina-6-carbonilo)hexahidropenta[c]pirrol-2(1H)-carboxamidaciclopenta[c]pirrol-2(1H)-carboxilato.



Preparado análogamente al Ejemplo 39. 1H -RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 1,55-1,90 (m, 5 H), 2,33, 2,62-2,80 (m, 3 H), 3,07-3,57 (m, 11 H), 3,60-4,12 (m, 8 H), 4,18-4,37 (m, 2 H), 4,62-5,02 (m, 2 H), 7,71 (d, J = 6,8 Hz, 1 H), 8,72 (br. s., 1 H); LC/MS: $C_{27}H_{34}F_3N_5O_5$: m/z 566,2 (M+H).

Ejemplo 53

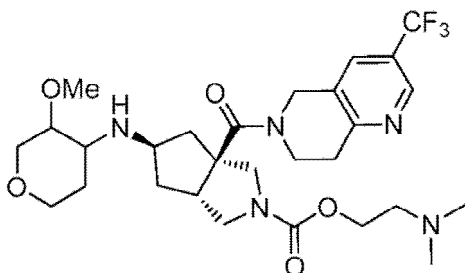
(3aR,5R,6aR)-Prop-2-in-1-ilo 5-(((3S*,4S*)-3-metoxitetrahydro-2H-piran-4-ilo)amino)-3a-(3-(trifluorometilo)-5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naftiridina-6-carbonilo)hexahidropenta[c]pirrol-2(1H)-carboxamidaciclopenta[c]pirrol-2(1H)-carboxilato.



Preparado análogamente al Ejemplo 39. 1H -RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 1,56-2,03 (m, 3 H), 2,23-2,80 (m, 3 H), 3,07-4,29 (m, 21 H), 4,65-4,95 (m, 4 H), 7,71 (br s, 1 H), 8,72 (br s, 1 H); LC/MS: $C_{27}H_{33}F_3N_4O_5$: m/z 551,2 (M+H).

Ejemplo 54

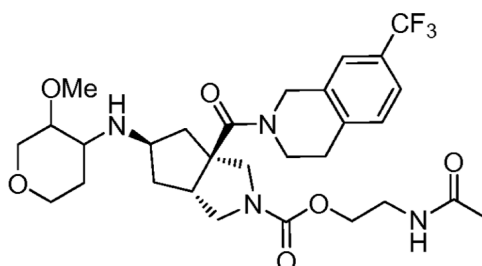
(3aR,5R,6aR)-2-(dimetilamino)etilo 5-(((3S*,4S*)-3-metoxitetrahydro-2H-piran-4-ilo)amino)-3a-(3-(trifluorometilo)-5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naftiridina-6-carbonilo)-hexahidrociclopenta[c]pirrol-2(1H)-carboxilato.



Preparado análogamente al Ejemplo 39. ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 1,55-1,98 (m, 5 H), 2,25-2,36 (m, 7 H), 2,51-2,81 (m, 3 H), 3,05-3,55 (m, 11 H), 3,59-4,28 (m, 10 H), 4,60-5,00 (m, 2 H), 7,62-7,77 (m, 1 H), 8,72 (s, 1 H); LC/MS: $\text{C}_{28}\text{H}_{40}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}_5$: m/z 584,2 (M+H).

5 Ejemplo 55

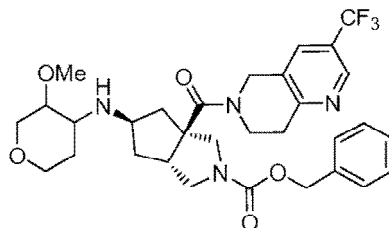
(3aR,5R,6aR)-2-Acetamidoetilo 5-(((3S*,4S*)-3-metoxitetrahydro-2H-piran-4-ilo)amino)-3a-(7-(trifluorometilo)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolina-2-carbonilo)hexahidropenta[c]pirrol-2(1H)-carboxamidaciclopenta[c]pirrol-2(1H)-carboxilato.



Preparado análogamente al Ejemplo 39. ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 1,45-1,91 (m, 6 H), 1,98 (br s, 3 H.), 2,31 (br s, 1 H), 2,72 (br. s., 1 H), 2,97 (br. s., 2 H), 3,18-4,28 (m, 20 H), 4,70 (d, J=15,7 Hz, 2 H), 6,08-6,46 (m, 1 H), 7,30 (d, J=6,6 Hz, 1 H), 7,43 (d, J = 10,6 Hz, 2 H); LC/MS: $\text{C}_{29}\text{H}_{39}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_6$: m/z 597,3 (M+H).

Ejemplo 56

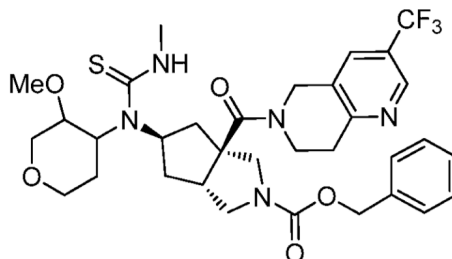
(3aR,SR,6aR)-Bencilo 5-(((3S*,4S*)-3-metoxitetrahydro-2H-piran-4-ilo)amino)-3a-(3-(trifluorometilo)-5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naftiridina-6-carbonilo)hexahidropenta[c]pirrol-2(1H)-carboxamidaciclopenta[c]pirrol-2(1H)-carboxilato



Preparado análogamente al Ejemplo 39. ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 1,51-2,44 (m, 4 H), 2,88-4,23 (m, 22 H), 4,73 (br s., 2 H), 5,08-5,33 (m, 2 H), 7,35 (br. s., 5 H), 7,69 (br. s., 1 H), 8,72 (br s, 1 H); LC/MS: $\text{C}_{31}\text{H}_{37}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}_5$: m/z 603,3 (M+H).

Ejemplo 57

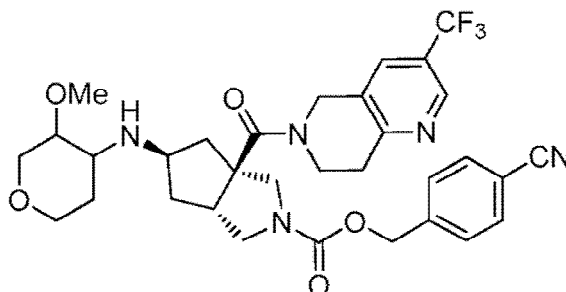
(3aR,5R,6aR)bencilo 5-(((3S*,4S*)-3-metoxitetrahydro-2H-piran-4-ilo)-ilo)-3-metilthioureido)-3a-(3-(trifluorometilo)-5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naftiridina-6-carbonilo)hexahidropenta[c]pirrol-2(1H)-carboxilato



Preparado análogamente al Ejemplo 28 a partir del producto de RMN Ejemplo 56. ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 1,26 (br s, 1 H), 1,57-4,28 (m, 27 H), 4,79 (br s, 2 H), 5,13 (br. s., 2 H), 5,81 (br. s., 1 H), 7,36 (br. s., 5 H), 7,75-7,76 (br. s., 1 H), 8,71 (br. s, 1 H).; LC/MS: $\text{C}_{33}\text{H}_{40}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}_5\text{S}$: m/z 676,2 (M+H).

Ejemplo 58

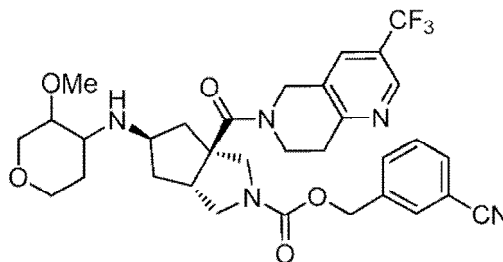
(3aR,SR,6aR)-4-Cianobencilo 5-(((3S*,4S*)-3-metoxitetrahydro-2H-piran-4-ilo)amino)-3a-(3-(trifluorometilo)-5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naftiridina-6-carbonilo)hexahidropenta[c]pirrol-2(1H)-carboxilato.



Preparado análogamente al Ejemplo 39. ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 1,55-1,91 (m, 2 H), 2,33 (br. s., 1 H), 2,73 (br. s., 1 H), 3,08-4,28 (m, 22 H), 4,60-5,03 (m, 2 H), 5,08-5,25 (m, 2 H), 7,38-7,51 (m, 2 H), 7,58-7,75 (m, 3 H), 8,72 (br s, 1 H); LC/MS: C₃₂H₃₆F₃N₅O₅: m/z 628,3 (M+H).

Ejemplo 59

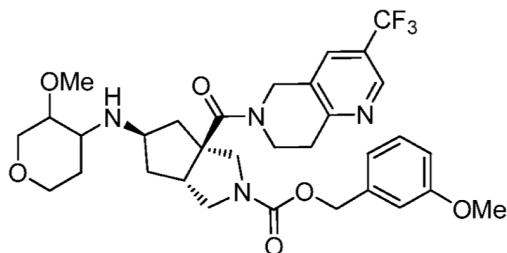
(3aR,SR,6aR) 3-Cianobencilo 5-(3-metoxitetrahydro-2H-piran-4-ilo)amino (-)-3a-(3-(trifluorometilo)-5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naftiridina-6-carbonilo)hexahidropenta[c]pirrol-2(1H)-carboxamida[c]pirrol-2(1H)-carboxilato.



Preparado análogamente al Ejemplo 39. ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): 1,53-1,99 (m, 2 H), 2,24-2,43 (m, 1 H), 2,56-2,81 (m, 1 H), 3,12-4,28 (m, 22 H), 4,67-4,96 (m, 2 H), 5,14 (br. s., 2 H), 7,49-7,75 (m, 5 H), 8,71 (br s, 1 H); LC/MS: C₃₂H₃₆F₃N₅O₅: m/z 628,3 (M+H).

Ejemplo 60

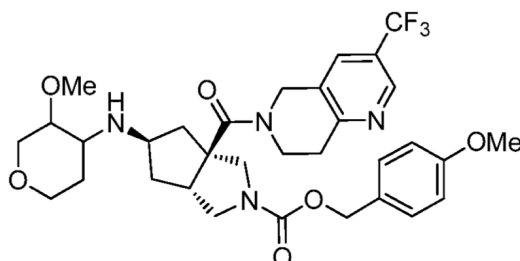
(3aR,5R,6aR)-3-MetoxiBencilo 5-(((3S*,4S*)-3-metoxitetrahydro-2H-piran-4-ilo)amino)-3a-(3-(trifluorometilo)-5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naftiridina-6-carbonilo)hexahidropenta[c]pirrol-2(1H)-carboxamida[c]pirrol-2(1H)-carboxilato



Preparado análogamente al Ejemplo 39. ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 1,55-2,41 (m, 3 H), 2,64-2,79 (m, 1 H), 3,07-4,13 (m, 25 H), 4,63-4,96 (m, 2 H), 5,09 (d, J4.0 Hz, 2 H), 6,80-6,97 (m, 3 H), 7,24-7,32 (m, 1 H), 7,69 (br. s., 1 H), 8,71 (s, 1 H); LC/MS: C₃₂H₃₉F₃N₄O₅: m/z 633,3 (M+H).

Ejemplo 61

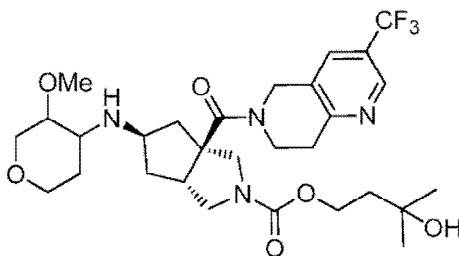
(3aR,5R,6aR)-4-Metoxibencilo 5-(((3S*,4S*)-3-metoxitetrahydro-2H-piran-4-ilo)amino)-3a-(3-(trifluorometilo)-5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naftiridina-6-carbonilo)hexahidropenta[c]pirrol-2(1H)-carboxamida[c]pirrol-2(1H)-carboxilato



A una mezcla de alcohol 4MetoxiBencilo (7,05 mg, 0,05 mmol), N,N'-disuccinimidilo carbonato (12,8 mg, 0,05 mmol) en acetonitrilo (0,3 mL) y DCM (0,3 mL) se añadió DMAP (1,955 mg, 0,016 mmol). La mezcla se agitó a ta durante 2 h y se trató con el Ejemplo 1 (23,43 mg, 0,05 mmol) y DMF (0,05 ml). Después de agitarse a ta durante una noche, la mezcla de reacción se concentró y se repartió entre solución acuosa de NaHCO₃ y DCM, se separó, y se secó sobre Na₂SO₄. La purificación mediante CombiFlash (eluyente: 8% de MeOH en DCM) dio el producto como un gel incoloro. ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): 1,64-1,99 (m, 2 H), 2,21(br s, 1 H), 2,40 (br s, 1 H), 2,94-3,45 (m, 8 H), 3,55-4,20 (m, 17 H), 4,76 (br. s., 2 H), 5,04 (br. s., 2 H), 6,88 (d, J8.1 Hz, 2 H), 7,24-7,35 (m, 2 H), 7,71 (s, 1 H), 8,70 (br s, 1 H); LC/MS: C₃₂H₃₉F₃N₄O₆: m/z 633,3 (M+H).

Ejemplo 62

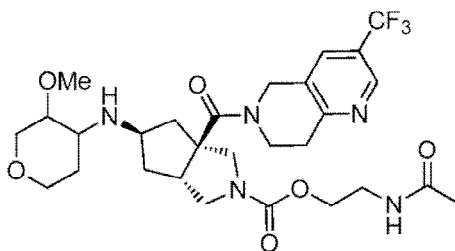
(3aR,5R,6aR)-3-Hidroxi-3-metilobutilo 5-(((3S*,4S*)-3-metoxitetrahydro-2H-piran-4-ilo)amino)-3a-(3-(trifluorometilo)-5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naftiridina-6-carbonilo)-hexahidro[c]pirrol-2(1H)-carboxilato



Preparado análogamente al Ejemplo 61. ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 1,26 (s, 6 H), 1,55-1,91 (M, 3 H), 2,12-2,42 (m, 3 H), 2,73 (br. s., 1 H), 2,93-4,34 (m, 24 H), 4,63-5,03 (m, 2 H), 7,71 (br s, 1 H), 8,71 (br s, 1 H); LC/MS: C₂₉H₄₁F₃N₄O₆: m/z 599,2 (M+H).

Ejemplo 63

(3aR,5R,6aR)-2-Acetamidoetilo 5-(((3S*,4S*)-3-metoxitetrahydro-2H-piran-4-ilo)amino)-3a-(3-(trifluorometilo)-5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naftiridina-6-carbonilo)hexahidrociclopenta[c]pirrol-2(1H)-carboxilato.

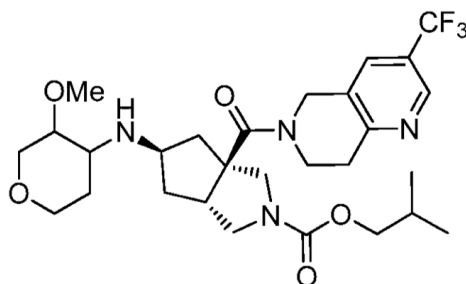


Preparado análogamente al Ejemplo 61. ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 1,56-2,04 (m, 7 H), 2,33 (br. s., 1 H), 2,73 (br. s.,

1 H), 3,10-4,27 (m, 24 H), 4,61-5,04 (m, 2 H), 6,13-6,45 (m, 1 H), 7,64-7,83 (m, 1 H), 8,72 (Br s, 1 H); LC/MS: $C_{28}H_{38}F_3N_5O_6$: m/z 598,2 (M+H).

Ejemplo 64

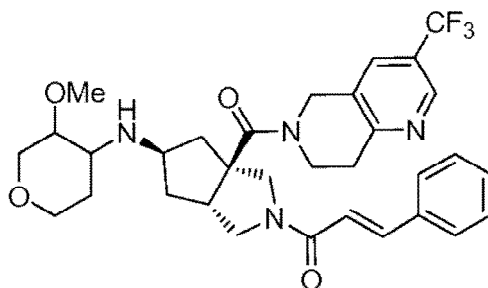
(3aR,5R,6aR)-Isobutilo 5-(((3S*,4S*)-3-metoxitetrahydro-2H-piran-4-ilo)amino)-3a-(3-(trifluorometilo)-5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naftiridina-6-carbonilo)hexahidrociclopenta[c]pirrol-2(1H)-carboxilato



A una solución del Ejemplo 1 (0,1 g, 0,213 mmol) y TEA (0,12 ml, 0,854 mmol) en DCM (2,6 ml) a 0°C se añadió cloroformiato de isobutilo (0,086 mL, 0,64 mmol). La mezcla se agitó a 0°C durante 30 mm y a ta durante una noche. La reacción se inactivó por adición de solución acuosa saturada de $NaHCO_3$, se extrajo con DCM, se secó sobre Na_2SO_4 . La purificación mediante CombiFlash (eluyente: 5% de metanol en DCM, a continuación, 5% 7NNH₃ en metanol en DCM) dio el compuesto del título como un sólido blanco. ¹H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 0,93 (d, J = 6,3 Hz, 6 H), 1,57-1,99 (m, 7 H), 2,32, 2,74 (br s, (br s, 1 H).. 1 H), 3,08-3,56 (m, 10 H), 3,56-4,00 (m, 9 H), 4,01-4,11 (m, 1 H), 4,57-5,07 (m, 2 H), 7,70 (br. s., 1 H), 8,72 (br s, 1 H); LC/MS: $C_{28}H_{38}F_3N_5O_6$: m/z 569,3 (M+H).

Ejemplo 65

(E)-1-(3aR,5R,6aR)-5-(((3S*,4S*)-3-metoxitetrahydro-2H-piran-4-ilo)amino)-3a-(3-(trifluorometilo)-5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naftiridina-6-carbonilo)hexahidropenta[c]pirrol-2(1H)-ilo)-3-feniloprop-2-en-1-ona



Paso A. terc-Butilo ((3aR,SR,6aR)-2-cinamoil-3a-(3-(trifluorometilo)-5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naftiridina-6-carbonilo)octahidrociclopenta[c]pirrol-5-ilo)carbamato

A una solución de Intermedio 1 (0,11 g, 0,242 mmol) y TEA (0,0538 ml, 0,387 mmol) en DCM (2 mL) a 0°C se añadió cloruro de cinamoilo (45,26 mg, 0,266 mol). La mezcla se agitó a 0°C durante 30 minutos y a ta durante 2 días. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de salmuera, se extrajo con DCM, y se secó sobre Na_2SO_4 . La purificación mediante CombiFlash (eluyente: 60% de EtOAc en hexanos) dio el producto como un gel de color amarillo. ¹H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 1,32-1,44 (m, 9 H), 1,85-1,97 (m, 3 H), 2,47 (br s, 2 H), 3,17 (br s, 1 H), 3,55 (dd, J=10,1, 4,0 Hz, 1 H), 3,70-4,36 (m, 7 H), 4,63-5,05 (m, 3 H), 6,68 (d, J = 15,7 Hz, 1 H), 7,31-7,43 (m, 3 H), 7,52 (d, J4.3 Hz, 2 H), 7,63-7,77 (m, 2 H), 8,72 (br s, 1 H); LC/MS: $C_{31}H_{35}F_3N_4O_4$: m/z 585,5 (M+H).

Paso B. (E)-1-(3aR,5R,6aR)-5-Amino-3a-(3-(trifluorometilo)-5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naftiridina-6-carbonilo)hexahidropenta[c]pirrol-2(1H)-carboxamidaciclopenta[c]pirrol-2(1H)ilo) 3-feniloprop-2-en-1-ona. El compuesto del título se prepara de forma análoga al paso B en el Ejemplo 13 como una sal de TFA. LC/MS: $C_{26}H_{27}F_3N_4O_2$: m/z 485,5 (M+H).

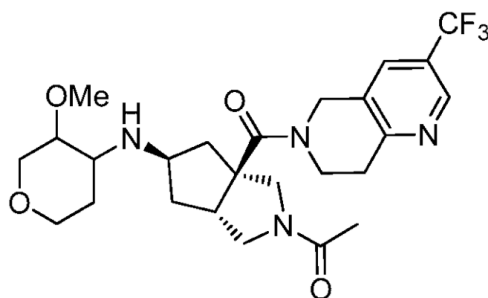
Paso C. (E)-1-(3aR,5R,6aR)-5-(((3S*,4S*)-3-metoxitetrahydro-2H-piran-4-ilo)amino)-3a-(3-(trifluorometilo)-5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naftiridina-6-carbonilo)hexahidropenta[c]pirrol-2(1H)-carboxamida[c]pirrol-2(1H)ilo)-3-feniloprop-2-en-1-ona. El compuesto del título se prepara de forma análoga al paso C en el Ejemplo 13 como un gel de color amarillo. ¹H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 1,53-2,15 (m, 5 H), 2,39, (br s, 1 H), 2,73 (br s, 1 H), 3,07-4,15 (m, 19 H), 4,61 (br

s, 1 H.). 5,05 (m, 2 H), 6,70 (d, J=15.4 Hz, 1 H), 7,32-7,43 (m, 3 H), 7,52 (d, J = 4,8 Hz, 2 H), 7,63-7,76 (m, 2 H), 8,72 (br s, 1 H); LC/MS: C₃₂H₃₇F₃N₄O₄: m/z 599,2 (M+H).

Los siguientes compuestos del título se sintetizaron usando un procedimiento similar:

Ejemplo 66

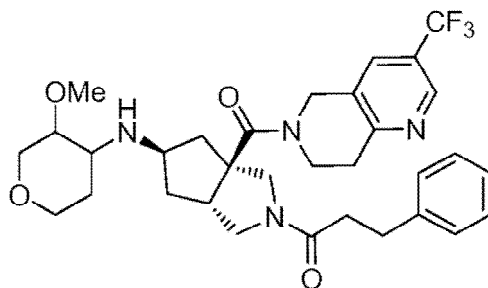
1-(3aR,5R,6aR)-5-(((3S*,4S*)-3-Metoxitetrahydro-2H-piran-4-ilo)amino)-3a-(3-(trifluorometilo)-5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naftiridina-6-carbonilo)hexahidropenta[c]pirrol-2(1H)ilo)etanona



Preparado análogamente al Ejemplo 65. ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 1,53-1,96 (m, 5 H), 2,04 (s, 3 H), 2,35 (d, J = 2,3 Hz, 1 H), 2,72 (br. s., 1 H), 3,05-4,17 (m, 19 H), 4,58-5,06 (m, 2 H), 7,58-7,79 (m, 1 H), 8,72 (Br s, 1 H); LC/MS: C₂₅H₃₃F₃N₄O₄: m/z 511,5 (M+H).

Ejemplo 67

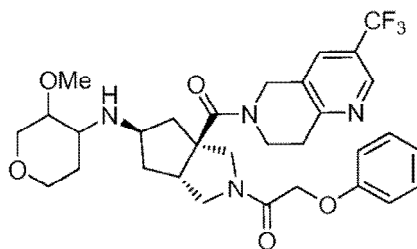
1-(3aR,5R,6aR)-5-(((3S*,4S*)-3-Metoxitetrahydro-2H-piran-4-ilo)amino)-3a-(3-(trifluorometilo)-5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naftiridina-6-carbonilo)hexahidropenta[c]pirrol-2(1H)-carboxamida[c]pirrol-2(1H)ilo)-3-fenilopropan-1-ona.



Preparado análogamente al Ejemplo 65. ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 1,54-1,91 (m, 5 H), 2,31 (br. s., 1 H), 2,46-2,60 (m, 2 H), 2,70 (br. s., 1 H), 2,87-4,15 (m, 21 H), 4,59-5,04 (m, 2 H), 7,17-7,33 (m, 5 H), 7,69 (br s, 1 H), 8,72 (br s, 1 H); LC/MS: C₃₂H₃₉F₃N₄O₄: m/z 601,3 (M+H).

Ejemplo 68

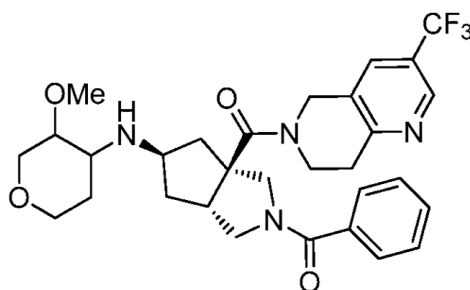
1-(3aR,5R,6aR)-5-(((3S*,4S*)-3-Metoxitetrahydro-2H-piran-4-ilo)amino)-3a-(3-(trifluorometilo)-5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naftiridina-6-carbonilo)hexahidropenta[c]pirrol-2(1H)ilo)-2-fenoxietanona



Preparado análogamente al Ejemplo 65. ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 1,49 1,92 (m, 5 H), 2,13-2,39 (m, 1 H), 2,67 (br s, 1 H), 3,04-4,10 (m, 19 H), 4,53-5,06 (m, 4 H), 6,82-7,04 (m, 3 H), 7,29 (t, $J = 7,6$ Hz, 2 H), 7,69 (br. s., 1 H), 8,72 (hr. s, 1 H); LC/MS: $\text{C}_{31}\text{H}_{37}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_5$: m/z 603,3 (M+H).

Ejemplo 69

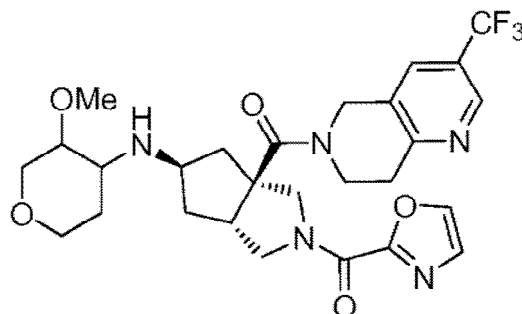
(3aR,5R,6aR)-5-(((3S*,4S*)-3-metoxitetrahidro-2H-piran-4-ilo)amino)-octahidrociclopenta[c]pirrol-3a-ilo)-(3-(trifluorometilo)-7,8-dihidro-1,6-naftiridina-6-(5H)ilo)metanona.



Preparado análogamente al Ejemplo 65. ^1H -RMN (400 MHz, CD_3OD): 1,79-2,32 (m, 5 H), 2,75-3,16 (m, 2 H), 3,25-4,20 (m, 17 H), 4,27 (dd, $J = 13,3, 5,5$ Hz, 2 H), 4,75-5,05 (m, 2 H), 7,49 (d, $J = 8,8$ Hz, 5 H), 8,56 (br s, 1 H), 9,05 (br s, 1 H); LC/MS: $\text{C}_{30}\text{H}_{35}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_4$: m/z 573 (M+H).

Ejemplo 70

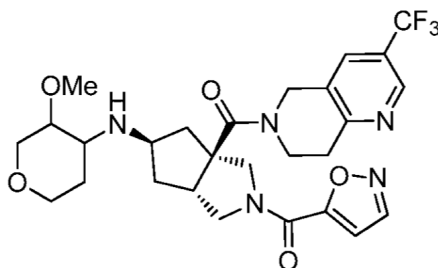
(3aR,5R,6aR)-5-(((3S*,4S*)-3-metoxitetrahidro-2H-piran-4-ilo)amino)-2-(oxazol-2-carbonilo)octahidrociclopenta[c]pirrol-3a-ilo)-(3-(trifluorometilo)-7,8-dihidro-1,6-naftiridina-6-(5H)ilo)metanona.



Preparado análogamente al Ejemplo 65. ^1H -RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 1,75-2,29 (m, 5 H), 2,86 (br. s., 1 H), 3,09-3,60 (m, 11 H), 3,79 (m, 1 H), 3,88-4,62 (m, 8 H), 4,80-4,90 (m, 2 H), 7,39 (s, 1 H), 7,97-8,15 (m, 2 H), 8,73 (s, 1 H); LC/MS: $\text{C}_{27}\text{H}_{32}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}_5$: m/z 564 (M+H).

Ejemplo 71

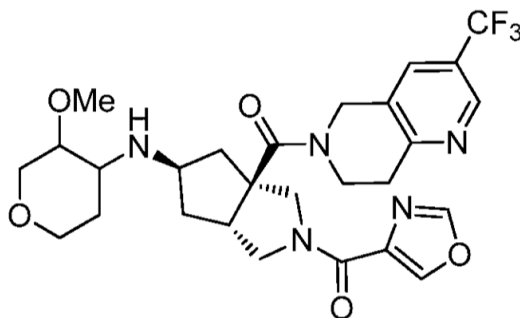
Isozaxol-5-ilo(3aR,5R,6aR)-5-(((3S*,4S*)-3-metoxitetrahydro-2H-piran-4-ilo)amino)-3a-(3-(trifluorometilo)-5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naftiridina-6-carbonilo)hexahidropenta[c]pirrol-2(1H)-carboxamida[c]pirrol-2(1H)ilo)metanona.



Preparado análogamente al Ejemplo 65. ¹H-RMN (400 MHz, CD₃OD): δ 1,80-2,35 (m, 5 H), 2,85-3,00 (m, 1 H), 3,22-3,85 (m, 11 H), 3,92-4,40 (m, 9 H), 4,84-5,05 (m, 2 H), 6,97 (d, J = 2,0 Hz, 1 H), 8,53 (d, J = 2,0 Hz, 2 H), 9,07 (br s, 1 H); LC/MS: C₂₇H₃₂F₃N₅O₅; m/z 564 (M+H).

Ejemplo 72

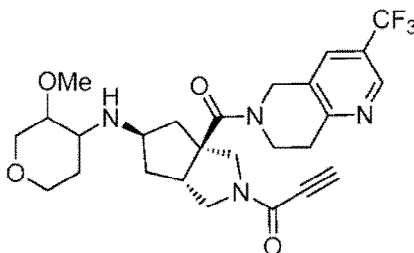
(3aR,5R,6aR)-5-(((3S*,4S*)-3-metoxitetrahydro-2H-piran-4-ilo)amino)-2-(oxazol-4-carbonilo)octahidrociclopenta[c]pirrol-3a-ilo)-(3-(trifluorometilo)-7,8dihidro-1,6-naftiridina-6(5H)ilo)metanona.



Preparado análogamente al Ejemplo 65. ¹H-RMN (400 MHz, CD₃OD): δ 1,84-2,38 (m, 5 H), 2,93 (dd, J = 13,8, 8,2 Hz, 1 H), 3,28-4,57 (m, 20 H), 4,88-5,12 (m, 2 H), 8,28 (s, 1 H), 8,47 (br s, 1 H), 8,65 (br s, 1 H), 9,09 (d, J = 16,6 Hz, 1 H); LC/MS: C₂₇H₃₂F₃N₅O₅; m/z 564 (M+H).

Ejemplo 73

1- (3aR,5R,6aR)-5-(((3S*,4S*)-3-metoxitetrahydro-2H-piran-4-ilo)amino)-3a-(3-(trifluorometilo)-5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naftiridina-6-carbonilo)hexahidropenta[c]pirrol-2(1H)-carboxamida[c]pirrol-2(1H)ilo)prop-2-in-1-ona



Paso A. *terc*-butilo ((3aR,5R,6aR)-2-propioiloil-3a-(3-(trifluorometilo)-5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naftiridina-6-carbonilo)octahidrociclopenta[c]pirrol-5-ilo)carbamato. A una solución del Intermedio 1 (91 mg, 0,2 mmol) en acetonitrilo (5 ml) se le añadió ácido propiónico (23,46 mg, 0,22 mmol), HOBT (27,06 mg, 0,2 mmol), TEA (22,29 mg, 0,22

mmol), y EDAC (42,22 mg, 0,22 mmol). La mezcla resultante se agitó a ta durante la noche. La reacción se inactivó mediante la adición de salmuera, se extrajo con EtOAc, se secó sobre Na_2SO_4 . La evaporación y purificación por cromatografía en columna (eluyente: 80% de EtOAc en hexanos a 100%) dio el producto. LC/MS: $\text{C}_{25}\text{H}_29\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_4$: m/z 507 (M+H).

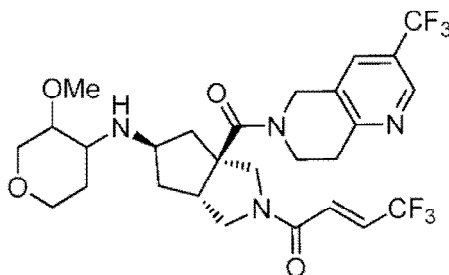
Paso B. 1-((3aR,SR,6aR)-5-amino-3a-(3-(trifluorometilo)-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridina-6-carbonilo)hexahidropenta[c]pirrol-2(1H)-carboxamidaciclopenta[c]pirrol-2(1H)ilo)prop-2-in-1-ona. El compuesto del título se prepara de forma análoga al paso B en el Ejemplo 13 como una sal de TFA. LC/MS: $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{FN}_4\text{O}_2$: m/z 407 (M+H).

Paso C. 1-(3aR,5R,6aR)-5-(((3S*,4S*)-3-metoxitetrahidro-2H-piran-4-ilo)amino)-3a-(3-(trifluorometilo)-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridina-6-carbonilo)hexahidropenta[c]pirrol-2(1H)-carboxamida[c]pirrol-2(1H)ilo)prop-2-in-1-ona. El compuesto del título se prepara de forma análoga al paso C en el Ejemplo 13. ^1H -RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 1,75-2,25 (m, 5 H), 2,83 (br s, 1 H), 3,08-4,33 (m, 21 H), 4,74-4,94 (m, 2 H), 8,06 (br s, 1 H), 8,72 (br s, 1 H); LC/MS: $\text{C}_{26}\text{H}_{31}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_4$: m/z 521 (M+H).

Los siguientes compuestos del título se sintetizaron usando un procedimiento similar:

Ejemplo 74

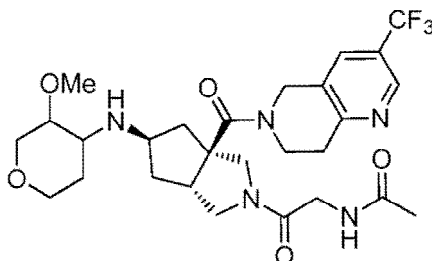
(E)-4,4,4-Trifluoro-1-((3aR,5R,6aR)-5-(((3S*,4S*)-3-metoxitetrahidro-2H-piran-4-ilo)amino)-3a-(3-(trifluorometilo)-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridina-6-carbonilo)hexahidropenta[c]pirrol-2(1H)-carboxamidaciclopenta[c]pirrol-2(1H)ilo) but-2-en-1-ona



Preparado análogamente al Ejemplo 73. ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 1,52-1,96 (m, 5 H), 2,37 (br. s., 1 H), 2,72 (br. s., 1 H), 3,09-3,60 (m, 10 H), 3,61-4,18 (m, 9 H), 4,58-5,08 (m, 2 H), 6,70-6,86 (m, 2 H), 7,60-7,77 (m, 1 H), 8,73 (br s, 1 H); LC/MS: $\text{C}_{77}\text{H}_{32}\text{F}_6\text{N}_4\text{O}_4$: m/z 591,2 (M+H).

Ejemplo 75

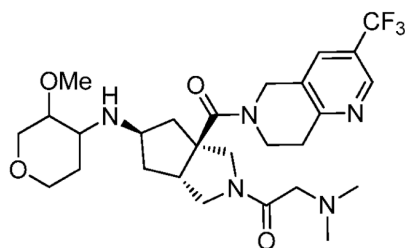
N(2-((3aR,5R,6aR)-5-(((3S*,4S*)-3-metoxitetrahidro-2H-piran-4-ilo)amino)-3a-(3-(trifluorometilo)-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridina-6-carbonilo)hexahidropenta[c]pirrol-2(1H)ilo)₂oxoetilo) acetamida



Preparado análogamente al Ejemplo 73. ^1H -RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 0,25 0,78 (m, 5 H), 1,22-1,42 (m, 1 H), 1,67-2,76 (m, 26 H), 3,29-3,52 (m, 2 H), 7,15 (br. s., 1 H), 7,59 (br. s., 1 H); LC/MS: $\text{C}_{27}\text{H}_6\text{F}_3\text{N}_5\text{O}_5$: m/z 568 (M+H).

Ejemplo 76

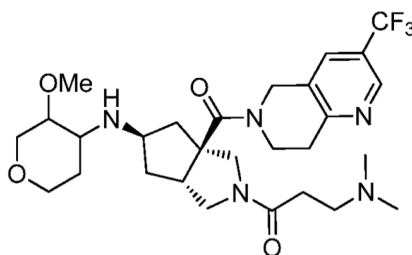
2-(Dimetilamino)-1-((3aR,5R,6aR)-5-(((3S*,4S*)-3-metoxitetrahidro-2H-piran-4-ilo)amino)-3a-(3-(trifluorometilo)-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridina-6-carbonilo)hexahidropenta[c]pirrol-2(1H)-carboxamidaciclopenta[c]pirrol-

2(1H)ilo)etanona

Preparado análogamente al Ejemplo 73. ¹H-RMN (400 MHz, CDOD): δ 0,27-0,81 (m, 5 H), 1,29 1,57 (m, 7 H), 1,67-3,03 (m, 22 H), 3,30-3,57 (m, 2 H), 7,00 (br. s., 1 H), 7,49 (d, J = 8,1 Hz, 1 H); LC/MS: C₂₇H₃₈F₃N₅O₄: m/z 554 (M+H).

Ejemplo 77

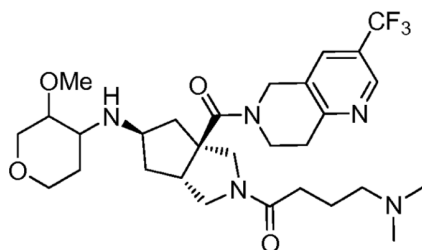
3-(Dimetilamino)-1-((3aR,5R,6aR)-5-(((3S*,4S*)-3-metoxitetrahidro-2H-piran-4-ilo)amino)-3a-(3-(trifluorometilo)-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridina-6-carbonilo)hexahidrociclopenta[c]pirrol-2(1H)ilo)propan-1-ona



Preparado análogamente al Ejemplo 73. ¹H-RMN (400 MHz, CDOD): δ 0,27-0,79 (m, 5 H), 1,23-2,81 (m, 31 H), 3,29-3,55 (m, 2 H), 7,07 (br s, 1 H), 7,53 (br s, 1 H); LC/MS: C₂₈H₄₀FN₅O₄: m/z 568 (M+H).

Ejemplo 78

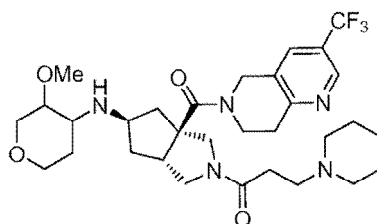
4-(Dimetilamino)-1-((3aR,5R,6aR)-5-(((3S,4S)-3-metoxitetrahidro-2H-piran-4-ilo)amino)-3a-(3-(trifluorometilo)-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridina-6-carbonilo)-hexahidro[c]pirrol-2(1H)ilo)-butan-1-ona



Preparado análogamente al Ejemplo 73. ¹H-RMN (400 MHz, CDOD): δ 1,89-2,33 (m, 5 H), 2,46-2,77 (m, 2 H), 2,89 (s, 7 H), 3,13-4,32 (m, 24 H), 4,94 5,08 (m, 2 H), 8,73 (br. s., 1 H), 9,16 (Br s, 1 H); LC/MS: C₂₉H₄₂F₃N₅O₄: m/z 582 (M+H).

Ejemplo 79

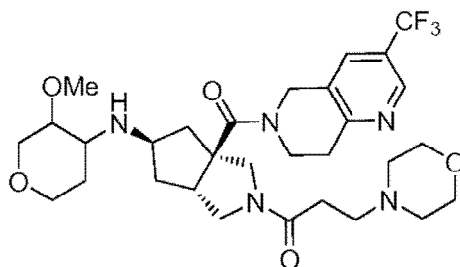
1-((3aR,5R,6aR)-5-(((3S,4S)-3-Metoxitetrahidro-2H-piran-4-ilo)amino)-3a-(3-(trifluorometilo)-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridina-6-carbonilo)hexahidropenta[c]pirrol-2(1H)-carboxamida[c]pirrol-2(1H)ilo)-3-(piperidina-1-ilo)propan-1-ona



Preparado análogamente al Ejemplo 73. ^1H -RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 1,53 (d, $J=12.5$ Hz, 1 H), 1,75-2,36 (m, 10 H), 2,81-3,14 (m, 5 H), 3,34-4,34 (m, 24 H), 5,01 (br. s., 2 H), 8,85 (br. s., 1 H), 9,22 (s, 1 H); LC/MS: $\text{C}_{31}\text{H}_{44}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}_4$: m/z 608 (M+H).

Ejemplo 80

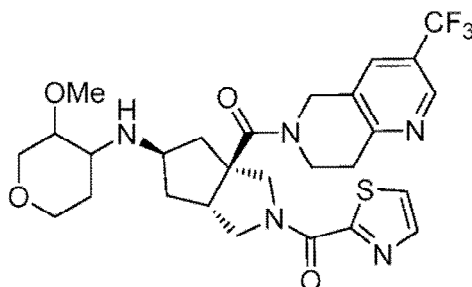
1-((3aR,5R,6aR)-5-(((3S,4S)-3-metoxitetrahidro-2H-piran-4y1)amino)-3a-(3-(trifluorometilo)-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridina-6-carbonilo)hexahidropenta[c]pirrol-2(1H)-carboxamida[c]pirrol-2(1H)ilo)-3-morfolinopropan-1-ona



Preparado análogamente al Ejemplo 73. ^1H -RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 1,82-2,35 (m, 5 H), 2,81-4,34 (m, 33 H), 4,97 (br s, 2 H), 8,70 (br s, 1 H), 9,14 (br s, 1 H); LC/MS: $\text{C}_{30}\text{H}_{42}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}_5$: m/z 610 (M+H).

Ejemplo 81

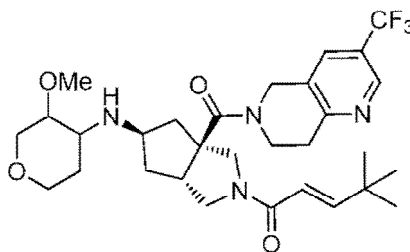
(3aR,5R,6aR)-5-(((3S*,4S*)-3-Metoxitetrahidro-2H-piran-4y1)amino)-2-(tiazol-2-carbonilo)octahidrociclopenta[c]pirrol-3a-ilo)-(3-(trifluorometilo)-7,8-dihidro-1,6-naftiridina-6(5H)ilo)metanona



Preparado análogamente al Ejemplo 73, mientras que PyBOP se utilizó en lugar de EDAC. ^1H -RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 1,78-2,05 (m, 2 H), 2,08-2,36 (m, 3 H), 2,81-2,98 (m, 1 H), 3,19-3,84 (m, 12 H), 3,91-4,31 (m, 7 H), 4,45-4,77 (m, 1 H), 4,84-5,06 (m, 2 H), 7,79-8,05 (m, 2 H), 8,50 (br. s., 1 H), 9,02 (d, $J=18.1$ Hz, 1 H); LC/MS: $\text{C}_{27}\text{H}_{32}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}_4\text{S}$: m/z 580 (M+H).

Ejemplo 82

(E)-1-(3aR,5R,6aR)-5-(((3S*,4S*)-3-Metoxitetrahydro-2H-piran-4y1)amino)-3a-(3-(trifluorometilo)-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridina-6-carbonilo)hexahidropenta[c]pirrol-2(LH)ilo)-4,4-dimetilopent-2-en-1-ona

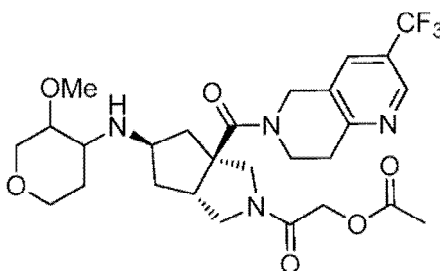


Preparado análogamente al paso A en el Ejemplo 65, utilizando el producto del Ejemplo 1 como material de partida. ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 1,08 (s, 9 H), 1,52-1,97 (m, 6 H), 2,36, (br s, 1 H.), 2,72 (br. s., 1 H), 3,08-4,20 (m, 18 H), 4,57-5,05 (m, 2 H), 5,95 (d, J15.4 Hz, 1 H), 6,93 (d, J = 15,4 Hz, 1 H), 7,70 (br s, 1 H), 8,72 (br s, 1 H); LC/MS: C₃₀H₄₁F₃N₄O₄: m/z 579,2 (M+H).

Los siguientes compuestos del título se sintetizaron usando un procedimiento similar:

Ejemplo 83

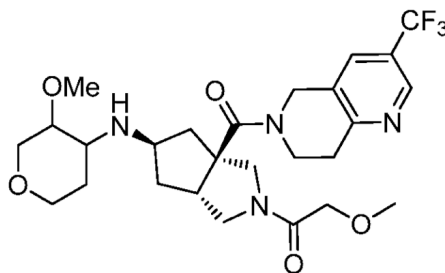
2-((3aR,5R,6aR)-5-(((3S*,4S*)-3-Metoxitetrahydro-2H-piran-4y1)amino)-3a-(3-(trifluorometilo)-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridina-6-carbonilo)hexahidropenta[c]pirrol-2(1H)-ilo)-acetato de oxoetilo



Preparado análogamente al Ejemplo 82. ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 1,51-2,01 (m, 5 H), 2,10-2,43 (m, 4 H), 2,45-2,84 (m, 2 H), 2,90-4,16 (m, 19 H), 4,49-5,04 (m, 3 H), 7,70 (br. s., 1 H), 8,72 (br s, 1 H); LC/MS: C₂₇H₃₅F₃N₄O₆: m/z 569,3 (M+H).

Ejemplo 84

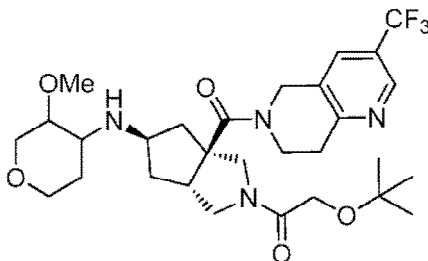
2-Metoxi-1-((3aR,5R,6aR)-5-(((3S,4S)-3-metoxitetrahydro-2H-piran-4-ilo)amino)-3a-(3-(trifluorometilo)-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridina-6-carbonilo)hexahidropenta[c]pirrol-2(1H)-carboxamidaciclopenta[c]pirrol-2(1H)ilo)etanona



Preparado análogamente al Ejemplo 82. ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 1,53-1,93 (m, 5 H), 2,14-2,83 (m, 4 H), 3,02-4,17 (m, 22 H), 4,58-5,07 (m, 2 H), 7,70 (br. s, 1 H), 8,72 (br. s, 1 H); LC/MS: C₂₆H₃₅F₃N₄O₅: m/z 541,3 (M+H).

Ejemplo 85

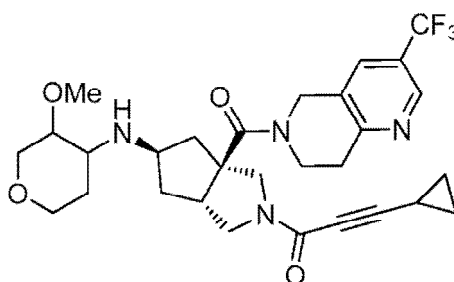
2-(*tert*-Butoxi)-1-((3aR,5R,6aR)-5-(((3S*,4S*)-3-metoxitetrahydro-2H-piran-4-ilo)amino)-3a-(3-(trifluorometilo)-5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naftiridina-6-carbonilo)hexahidrociclopenta[c]pirrol-2(1H)ilo)etanona



Preparado análogamente al Ejemplo 82. ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 1,13-1,32 (m, 9 H), 1,55-1,95 (m, 6 H), 2,33 (br. s., 1 H), 2,72 (br. s., 1 H), 3,07-3,57 (m, 10 H), 3,67-4,13 (m, 10 H), 4,61-5,04 (m, 2 H), 7,69 (br s, 1 H), 8,72 (br s, 1 H); LC/MS: C₂₉H₄₁F₃N₄O₅: m/z 583,3 (M+H).

Ejemplo 86

3-Ciclopropilo-1-((3aR,5R,6aR)-5-(((3S*,4S*)-3-metoxitetrahydro-2H-piran-4-ilo)amino)-3a-(3-(trifluorometilo)-5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naftiridina-6-carbonilo)hexahidrociclopenta[c]pirrol-2(1H)ilo)prop-2-in-1-ona.

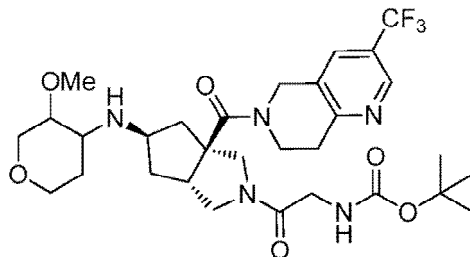


Preparado análogamente al paso A en el Ejemplo 73. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): 0,78-0,99 (m, 4 H), 1,31-1,53 (m, 2 H), 1,58-2,44 (m, 6 H), 2,80-4,19 (m, 19 H), 4,72-4,98 (m, 2 H), 7,64-7,78 (m, 1 H), 8,71 (br. s, 1 H); LC/MS: C₂₉H₃₅F₃N₄O₄: m/z 561,3 (M+H).

Los siguientes se sintetizaron usando un procedimiento similar:

Ejemplo 87

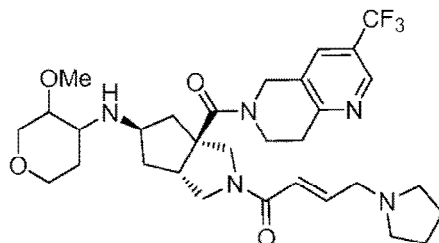
***tert*-Butilo 2-((3aR,5R,6aR)-5-(((3S*,4S*)-3-metoxitetrahydro-2H-piran-4-ilo)amino)-3a-(3-(trifluorometilo)-5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naftiridina-6-carbonilo)hexahidropenta[c]pirrol-2(1H)-2(1H)ilo)-2-oxoetilo)carbamato**



Preparado análogamente al Ejemplo 82. LC/MS: C₃₀H₄₂F₃N₅O₆: m/z 626,2 (M+H).

Ejemplo 88

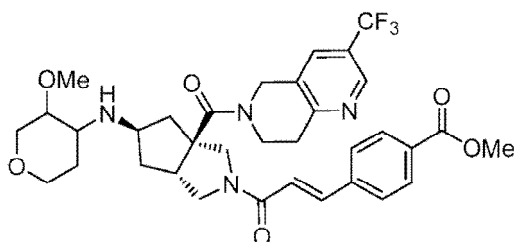
(E)-1-((3aR,5R,6aR)-5-(((3S*,4S*)-3-metoxitetrahydro-2H-piran-4-ilo)amino)-3a-(3-(trifluorometilo)-5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naftiridina-6-carbonilo)hexahidrociclopenta[c]pirrol-2(1H)-ilo)-4-(pirrolidina-1-ilo)but-2-en-1-ona.



Preparado análogamente al Ejemplo 82. ^1H -RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 1,76-2,27 (m, 8 H), 2,85 (s, 1 H), 3,06-4,08 (m, 26 H), 4,25 (m, 1 H), 4,78-5,00 (m, 2 H), 6,68-6,79 (m, 2 H), 8,06 (br s, 1 H), 8,73 (br s, 1 H); LC/MS: $\text{C}_{31}\text{H}_{42}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}_4$: m/z 606 (M+H).

Intermedio 7

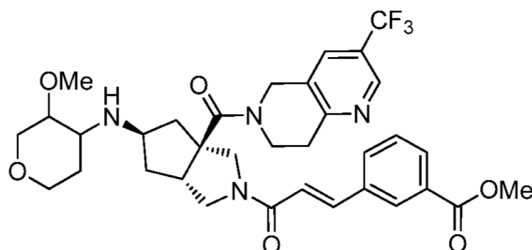
(E)-3-(4-metoxifenilo)-1-((3aR,5R,6aR)-5-((3-metoxitetrahydro-2H-piran-4-ilo)amino)-3a-(3-(trifluorometilo)-5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naftiridina-6-carbonilo)hexahidropenta[c]pirrol-2(1H)-carboxamidaciclopenta[c]pirrol-2(1H)ilo)prop-2-en-1-ona



Preparado análogamente al Ejemplo 73. LC/MS: $C_{35}H_{40}F_3N_3O_6$: m/z 656 (M+H).

Intermedio 8

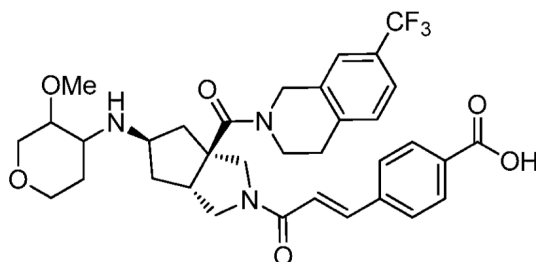
(E)-3-(3-metoxifenilo)-1-((3aR,5R,6aR)-5-((3-Metoxitetrahydro-2H-piran-4-ilo)amino)-3a-(3-(trifluorometilo)-5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naftiridina-6-carbonilo)hexahidropenta[c]pirrol-2(1H)-carboxamidaciclopenta[c]pirrol-2(1H)ilo)prop-2-en-1-ona



Preparado análogamente al Ejemplo 73. LC/MS: $C_{35}H_{40}F_3N_3O_6$: m/z 656 (M+H).

Ejemplo 89

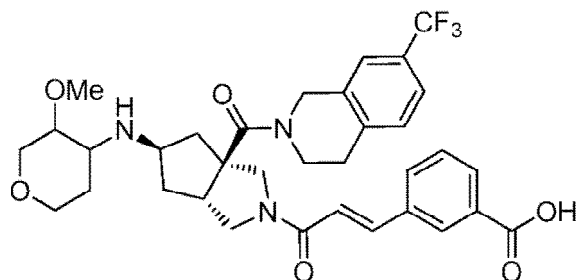
4-((E)-1-((3aR,5R,6aR)-5-((3S*,4S*)-3-metoxitetrahydro-2H-piran-4-ilo)amino)-3a-(7-(trifluorometilo)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolina-2-carbonilo)hexahidropenta[c]pirrol-2(1H)ilo)-3-oxoprop-1-en-1-ilo)ácido benzoico



A una solución de Intermedio 7 (120 mg, 0,183 mmol) en metanol (20 mL) se añadió una solución acuosa 0,1 M LiOH (2 ml). La mezcla se calentó a reflux suave durante 5 h. Después de enfriarse a ta, el disolvente se eliminó por evaporación y el residuo se purificó por HPLC para dar un sólido TFA, que después se convierte en una sal de HCl mediante la adición en una solución acuosa de HCl y evaporando a sequedad durante tres ciclos. 1H -RMN (400 MHz, CD_3OD): 1,81 (m, 1 H), 1,89-2,29 (m, 4 H), 2,84 (m, 1 H), 3,05 (m, 2 H), 3,23-3,59 (m, 10 H), 3,64-4,13 (m, 8 H), 4,28 (m, 1 H), 4,75-4,96 (m, 2 H), 7,09 (d, J = 16 Hz, 1 H), 7,41 (d, J = 6,8 Hz, 1 H), 7,73 (m, 5 H), 8,04 (d, J = 7,8 Hz, 2 H); LC/MS: $C_{34}H_{38}F_3N_3O_6$: m/z 642 (M+H).

Ejemplo 90

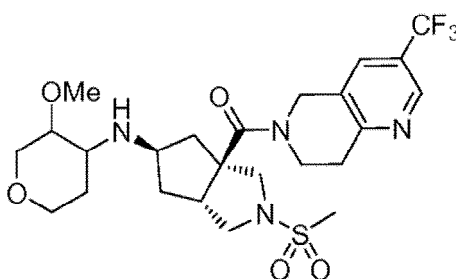
3-((E)-1-((3aR,5R,6aR)-5-((3S*,4S*)-3-metoxitetrahydro-2H-piran-4-ilo)amino)-3a-(7-(trifluorometilo)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolina-2-carbonilo)hexahidropenta[c]pirrol-2(1H)ilo)-3-oxoprop-1-en-1-ilo)ácido benzoico



El compuesto del título se preparó análogamente al Ejemplo 89 usando el Intermedio 8. ¹H-RMN (400 MHz, CD₃OD): δ 1,74-2,30 (m, 5 H), 2,79-2,94 (m, 1 H), 3,05 (m, 2 H), 3,26-4,37 (m, 19 H), 4,70-4,97 (m, 2 H), 7,03 (d, J = 15,4 Hz, 1 H), 7,40 (d, J = 6,8 Hz, 1 H), 7,45-7,75 (m, 4 H), 7,86 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 8,04 (d, J = 7,8 Hz, 1 H), 8,25 (s, 1 H); LC/MS: C₃₄H₃₈F₃N₃O₆: m/z 642 (M+H).

Ejemplo 91

((3aR,5R,6aR)-5-(((3S*,4S*)-3-metoxitetrahydro-2H-piran-4-ilo)amino)-2-(Metilsulfonilo)octahidrociclopenta[c]pirrol-3a-ilo)-(3-(trifluorometilo)-7,8dihidro-1,6-naftiridina-6(5H)ilo)metanona



Paso A. *terc*-butilo ((3aR,5R,6aR)-2-(metilsulfonilo)-3a-(3-(trifluorometilo)-5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naftiridina-6-carbonilo)octahidrociclopenta[c]pirrol-5-ilo)carbamato.

A una solución de Intermedio 1 (0,11 g, 0,242 mmol) y TEA (0,0344 ml, 0,247 mmol) en DCM (3 ml) a 0°C se añadió cloruro de metanosulfonilo (0,0188 ml, 0,242 mol). La mezcla se agitó a 0°C durante 30 mm y a ta durante una noche. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de salmuera, se extrajo con DCM, se secó sobre Na₂SO₄. La purificación por CombiFlash (eluyente: 60% de EtOAc en hexanos) dio el producto como un gel de color amarillo. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 1,14-1,55 (m, 9 H), 1,67-2,16 (m, 4 H), 2,27-2,47 (m, 1 H), 2,76-2,94 (m, 1 H), 3,06-3,93 (m, 10 H), 4,25 (d, J = 5,1 Hz, 1 H), 4,54-5,01 (m, 3 H), 7,73 (s, 1 H), 8,72 (s, 1 H); LC/MS: C₂₃H₃₁F₃N₄O₅S: m/z 555,5 (m+Na).

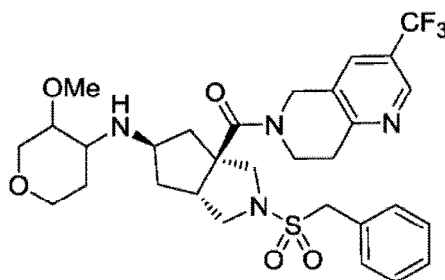
Paso B. ((3aR,5R,6aR)-5-Amino-2-(metilsulfonilo)octahidrociclopenta[c]pirrol-3a-ilo)-(3-(trifluorometilo)-7,8-dihidro-1,6-naftiridina-6(5H)ilo)metanona. El compuesto del título se preparó análogamente al Paso B en el Ejemplo 13 como una sal de TFA. LC/MS: C₁₈H₂₃F₃N₄O₃S: m/z 433,5 (M+H).

Paso C. ((3aR,5R,6aR)-5-(((3S*,4S*)-3-Metoxitetrahydro-2H-piran-4-ilo)amino)-2-(metilsulfonilo)octahidrociclopenta[c]pirrol-3a-ilo)-(3-(trifluorometilo)-7,8-dihidro-1,6-naftiridina-6(5H)ilo)metanona. Se preparó el compuesto del título de modo análogo al paso C en el Ejemplo 13. ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): 1,51-2,04 (m, 5 H), 2,16-2,43 (m, 2 H), 2,53-2,88 (m, 6 H), 3,05-4,32 (m, 16 H), 4,65-5,01 (m, 2 H), 7,70 (s, 1 H), 8,73 (br s, 1 H); LC/MS: C₂₄H₃₃F₃N₄O₅S: m/z 547,5 (M+H).

Los siguientes compuestos del título se sintetizaron usando un procedimiento similar:

Ejemplo 92

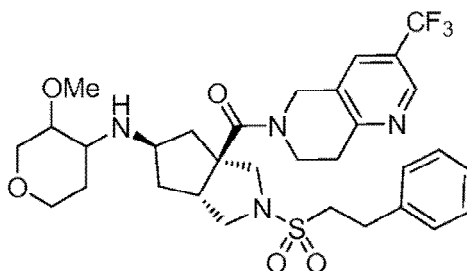
((3aR,5R,6aR)-2-(Bencilsulfonilo)-5-(((3S*,4S*)-3-Metoxitetrahydro-2H-piran-4-ilo)amino)octahidrociclopenta[c]pirrol-3a-ilo)-(3-(trifluorometilo)-7,8-dihidro-1,6-naftiridina-6(5H)ilo)metanona.



El compuesto del título se preparó análogamente al Ejemplo 91. ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 1,54-1,88 (m, 5 H), 2,18 (br. s, 1 H), 2,71 (br. s, 2 H), 2,83-3,14 (m, 3 H), 3,19-3,96 (m, 14 H), 3,99-4,12 (m, 1 H), 4,16-4,35 (m, 2 H), 4,45-4,96 (m, 2 H), 7,09-7,42 (m, 5 H), 7,70 (br s, 1 H), 8,74 (s, 1 H); LC/MS: C₃₀H₃₇F₃N₄O₅S: m/z 623,2 (M+H).

5 Ejemplo 93

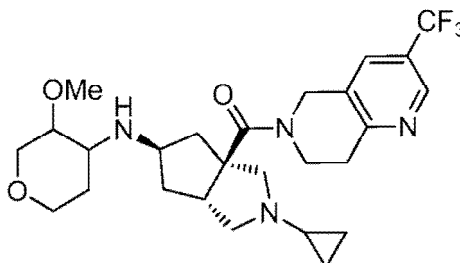
((3aR,5R,6aR)-5-(((3S*,4S*)-3-Metoxitetrahydro-2H-piran-4-ilo)amino)-2-(fenetilsulfonilo)octahidrociclopenta[c]pirrol-3a-ilo)-(3-(trifluorometilo)-7,8-dihidro-1,6-naftiridina-6(5H)-ilo)metanona



El compuesto del título se preparó análogamente al Ejemplo 91. ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): 1,59 1,98 (m, 5 H), 2,31 (d, J = 6,6 Hz, 2 H), 2,75 (br. s., 1 H), 3,04-4,13 (m, 22 H), 4,63-4,92 (m, 2 H), 7,16-7,32 (m, 5 H), 7,69 (s, 1 H), 8,72 (s, 1 H); LC/MS: C₃₁H₃₉F₃N₄O₅S: m/z 637,3 (M+H).

Ejemplo 94

((3aR,5R,6aR)-2-Ciclopropilo-5-(((3S*,4S*)-3-metoxitetrahydro-2H-piran-4-ilo)amino)octahidrociclopenta[c]pirrol-3a-ilo)-(3-(trifluorometilo)-7,8-dihidro-1,6-naftiridina-6(5H)ilo)metanona



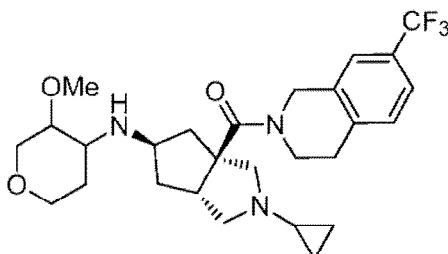
Paso A. *terc*-Butilo ((3aR,5R,6aR)-2-ciclopropilo-3a-(3-(trifluorometilo)-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridina-6-carbonilo)octahidrociclopenta[c]pirrol-5-ilo)carbamato. Una solución del Intermedio 1 (0,1213 g, 0,267 mmol) en metanol (2 mL) se añadió (1-etoxiciclopropoxi)-trimetilsilano (0,0813 mL, 0,4 mol), cianoborohidruro de sodio (70,62 mg, 1,068 mmol) y ácido acético (0,153 mL, 2,669 mmol). La mezcla se calentó a reflujo durante la noche. La mezcla de reacción se inactivó por adición de solución acuosa saturada de NaHCO₃, se extrajo con EtOAc, y se secó sobre Na₂SO₄. La purificación mediante CombiFlash (eluyente: 5% de metanol en DCM) dio el producto como un gel incoloro. ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): 0,39 (d, J=6,1 Hz, 4 H), 1,31-1,46 (m, 11 H), 1,65-1,98 (m, 3 H), 2,15-2,31 (m, 1 H), 2,55 (dd, J = 9,0, 3,2 Hz, 1 H), 2,66-2,81 (m, 2 H), 2,94-3,19 (m, 3 H), 3,61 (br. s., 1 H), 3,77-3,92 (m, 1 H), 4,20 (d, J=6,1 Hz, 1 H), 4,64-4,84 (m, 3 H), 7,70 (s, 1 H), 8,70 (br s, 1 H); LC/MS: C₂₅H₃₃F₃N₄O₃: m/z 495,2 (M+H).

Paso B. ((3aR,5R,6aR)-5-Amino-2-ciclopropilooctahidrociclopenta[c]pirrol-3a-ilo)-(3-(trifluorometilo)-7,8-dihidro-1,6-naftiridina-6(5H)ilo)metanona. El compuesto de título se preparó análogamente al paso B en el Ejemplo 13 como una sal de TFA. LC/MS: C₂₀H₂₅F₃N₄O: m/z 395,2 (M+H).

Paso C. ((3aR,5R,6aR)-2-Ciclopropilo-5-(((3S*,4S*)-3-metoxitetrahydro-2H-piran-4-ilo)amino)octahidrociclopenta[c]pirrol-3a-ilo)-(3-(trifluorometilo)-7,8-dihidro-1,6-naftiridina-6(5H)ilo)metanona. El compuesto del título se prepara de forma análoga al paso C en el Ejemplo 13. ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 0,26-0,47 (m, 4 H), 0,98-1,10 (m, 1 H), 1,46-1,80 (m, 6 H), 2,16 (br. s., 1 H), 2,43-4,15 (m, 19 H), 4,79 (br. s., 2 H), 7,69 (br. s., 1 H), 8,70 (br. s., 1 H); LC/MS: C₂₆H₃₅F₃N₄O₃: m/z 509,2 (M+H).

Ejemplo 95

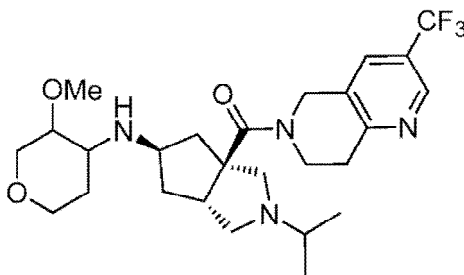
((3aR,5R,6aR)-2-Ciclopropilo-5-(((3S*,4S*)-3-metoxitetrahydro-2H-piran-4-ilo)amino)octahidrociclopenta[c]pirrol-3a-ilo)-3-(trifluorometilo)-3,4-dihidroisoquinolina-2(1H)-ilo)metanona



El compuesto del título se preparó análogamente al Ejemplo 94. ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): 0,19-0,40 (m, 4 H), 1,38-1,78 (m, 7 H), 2,05 (br. s., 1 H), 2,39 (dt, J = 9,0, 4,4 Hz, 1 H), 2,60-2,91 (m, 6H), 3.123.44 (m, 7H), 3,52-4,01 (m, 5H), 4,66 (br. s., 2H), 7,13-7,23 (m, 1 H), 7,25-7,41 (m, 2 H); LC/MS: C₂₇H₆F₃N₃O₃: m/z 508,3 (M+H).

Ejemplo 96

((3aR,5R,6aR)-2-Isopropilo-5-(((3S*,4S*)-3-metoxitetrahydro-2H-piran-4-ilo)amino)octahidrociclopenta[c]pirrol-3a-ilo)-(3-(trifluorometilo)-7,8-dihidro-1,6-naftiridina-6(5H)-ilo)metanona



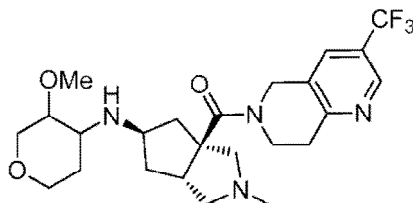
Paso A. *terc*-Butilo ((3aR,5R,6aR)-2-Isopropilo-3a-(3-(trifluorometilo)-5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naftiridina-6-carbonilo)octahidrociclopenta[c]pirrol-5-ilo)carbamato. Una mezcla del Intermedio 1 (0,11 g, 0,242 mmol) y acetona (19,5 tL, 0,266 mmol) en DCM (2 ml) se agitó a ta durante 20 mm, seguido de adición de NaBH (OAc)-3- (076,9 mg, 0,363 mmol). La mezcla se agitó a ta durante una noche y se inactivó por adición de solución acuosa saturada de NaHCO₃, se extrajo con DCM, se secó sobre Na₂SO₄. La purificación mediante CombiFlash (eluyente: 8% de MeOH en DCM) dio el producto como un gel incoloro. ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 0,95-1,12 (m, 6H), 1,31-1,47 (m, 9H), 1,68-1,78 (m, enfermo), 1,78-1,99 (m, 2H), 2,20-2,39 (m, 2H), 2,46-2,74 (m, 3 H), 2,93 (br. s., 1 H), 3,12 (br. s., 2 H), 3,61 (br. s., 1 H), 3,85 (br. s., 2 H), 4,25 (d, J=6,1 Hz, 1 H), 4,58-4,93 (m, 3 H), 7,70 (s, 1 H), 8,71 (s, 1 H); LC/MS: C₂₅H₃₅F₃N₄O₃: m/z 497,2 (M+H).

Paso B. ((3aR,5R,6aR)-5-amino-2-Isopropilooctahidrociclopenta[c]pirrol-3a-ilo)-(3-(trifluorometilo)-7,8-dihidro-1,6-naftiridina-6(5H)ilo)metanona. El compuesto del título se preparó análogamente al paso B en el Ejemplo 93 como una sal de TFA. LC/MS: C₂₀H₂₇F₃N₄O: m/z 397,2 (M+H).

Paso C. ((3aR,5R,6aR)-2-Isopropilo-5-(((3S*,4S*)-3-metoxitetrahydro-2H-piran-4-ilo)amino)octahidrociclopenta[c]pirrol-3a-ilo)-(3-(trifluorometilo)-7,8-dihidro-1,6-naftiridina-6(5H)ilo)metanona. El compuesto del título se preparó de forma análoga al paso C en el Ejemplo 93 como un gel incoloro. ¹H-RMN (400 MHz, CDC1): δ 0,93-1,14 (m, 6 H), 1,52-1,87 (m, 5 H), 2,12-2,41 (m, 3 H), 2,49-2,88 (m, 5 H), 3,02-3,67 (m, 10 H), 3,75-4,13 (m, 4 H), 4,80 (br s, 2 H), 7,69 (br s, 1 H), 8,70 (s, 1 H); LC/MS: C₂₆H₃₇F₃N₄O₃: m/z 511,2 (M+H).

Ejemplo 97

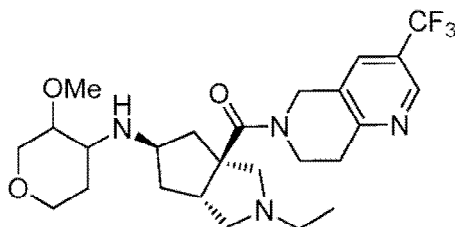
((3aR,5R,6aR)-2-Isopropilo-5-(((3S*,4S*)-3-Metoxitetrahydro-2H-piran-4-ilo)amino)-2-metilooctahidrociclopenta[c]pirrol-3a-ilo)-(3-(trifluorometilo)-7,8-dihidro-1,6-naftiridina-6(5H)ilo)metanona.



El compuesto del título se preparó análogamente al Ejemplo 96. ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 1,49 1,88 (m, 5 H), 2,15-2,42 (m, 5H), 2,56-2,85 (m, 5 H), 2,93-3,58 (m, 9 H), 3,62-4,12 (m, 5 H), 4,78 (br s, 2 H), 7,69 (br s, 1 H), 8,70 (br s, 1 H); LC/MS: $\text{C}_{24}\text{H}_{33}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_3$: m/z 483,3 (M+H).

Ejemplo 98

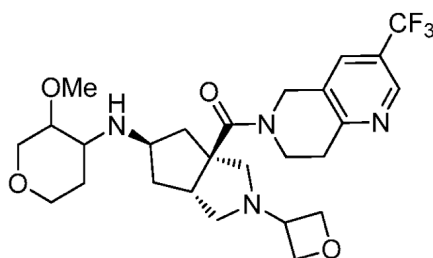
((3aR,5R,6aR)-2-Etilo-5-(((3S*,4S*)-3-Metoxitetrahydro-2H-piran-4-ilo)amino)octahidrociclopenta[c]pirrol-3a-ilo)(3-(trifluorometilo)-7,8-dihidro-1,6-naftiridina-6(5H)ilo)metanona.



El compuesto del título se preparó análogamente al Ejemplo 96. ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3): 0,98-1,21 (m, 3 H), 1,48-1,97 (m, 5 H), 2,12-2,53 (m, 4 H), 2,58-2,92 (m, 4 H), 3,04-4,21 (m, 15 H), 4,79 (br. s., 2 H), 7,69 (br s, 1 H), 8,71 (br s, 1 H); LC/MS: $\text{C}_{25}\text{H}_{35}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_3$: m/z 497,2 (M+H).

Ejemplo 99

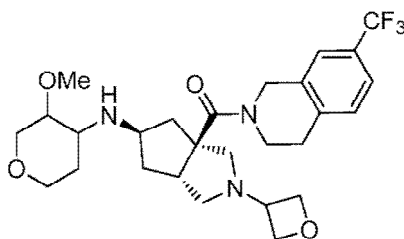
((3aR,5R,6aR)-2-Etilo-5-(((3S*,4S*)-3-Metoxitetrahydro-2H-piran-4-ilo)amino)-2-(oxetan-3-ilo)octahidrociclopenta[c]pirrol-3a-ilo)-(3-(trifluorometilo)-7,8-dihidro-1,6naftiridina-6(5H)ilo)metanona



El compuesto del título se preparó análogamente al Ejemplo 96. ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3): 3-1,54-1,89 (m, 5 H), 1,91-2,32 (m, 2 H), 2,32-2,46 (m, 1 H), 2,48-2,67 (m, 2 H), 2,67-3,21 (m, 4 H), 3,21-4,12 (m, 13 H), 4,50-5,00 (m, 6 H), 7,71 (s, 1 H), 8,71 (s, 1 H); LC/MS: $\text{C}_{26}\text{H}_{35}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_4$: m/z 525,3 (M+H).

Ejemplo 100

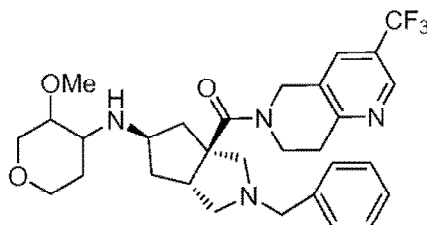
((3aR,5R,6aR)-2-Etilo-5-(((3S*,4S*)-3-Metoxitetrahydro-2H-piran-4-ilo)amino)-2-(oxetan-3-ilo)octahidrociclopenta[c]pirrol-3a-ilo)-(7-(trifluorometilo)-3,4-dihidroisoquinolina-2-(1H)-ilo)metanona.



El compuesto del título se preparó análogamente al Ejemplo 96. ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 1,51-1,93 (m, 6 H), 2,11-2,26 (m, 1 H), 2,342.45 (m, 1 H), 2,48-2,62 (m, 2 H), 2,78 (d, J=8.8 Hz, 2 H), 2,92 (br. s., 2 H), 3,16-3,45 (m, 6 H), 3,47-3,62 (m, 2 H), 3,62-3,83 (m, 3 H), 3,85-4,00 (m, 1 H), 3,99-4,09 (m, 1 H), 4,48-4,95 (m, 6 H), 7,22-7,30 (m, 1 H), 7,34-7,51 (m, 2 H); LC/MS: C₂₇H₃₆F₃N₃O₄: m/z 524,3 (M+H).

Ejemplo 101

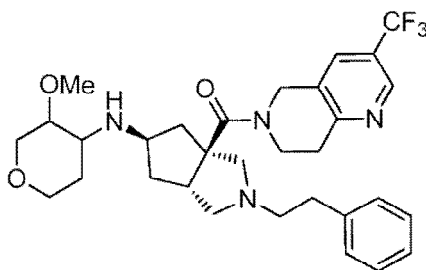
((3aR,5R,6aR)-2-Bencilo-5-(((3S*,4S*)-3-Metoxitetrahydro-2H-piran-4-ilo)amino)octahidrociclopenta[c]pirrol-3a-ilo)-(3-(trifluorometilo)-7,8-dihidro-1,6-naftiridina-6(5H)ilo)metanona.



El compuesto del título se preparó análogamente al Ejemplo 96. ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 1,47-2,06 (m, 6 H), 2,21 (d, J = 5,8 Hz, 1 H), 2,39-2,68 (m, 3 H), 2,71-2,90 (m, 2 H), 2,93-3,18 (m, 2H), 3,23-3,73 (m, 1OH), 3,74-4,01 (m, 3H), 4,02-4,16 (m, 1 H), 4,76 (br. s., 2 H), 7,18-7,37 (m, 5 H), 7,66 (br s, 1 H), 8,70 (br s, 1 H); LC/MS: C₃₀H₃₇F₃N₄O₃: m/z 559,2 (M+H).

Ejemplo 102

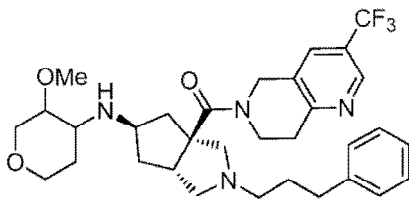
((3aR,5R,6aR)-5-(((3S*,4S*)-3-Metoxitetrahydro-2H-piran-4-ilo)amino)-2-fenetiloctahidrociclopenta[c]pirrol-3a-ilo)-(3-(trifluorometilo)-7,8-dihidro-1,6-naftiridina-6(5H)-ilo)metanona.



El compuesto del título se preparó análogamente al Ejemplo 96. ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 1,53-1,90 (m, 5 H), 2,18 (br. s., 1 H), 2,30-2,96 (m, 10 H), 2,96-3,71 (m, 10 H), 3,76-4,22 (m, 4 H), 4,76 (br. s, 2 H), 7,13-7,32 (m, 5 H), 7,66 (br s, 1 H), 8,69 (br s, 1 H); LC/MS: C₃₁H₃₉F₃N₄O₃: m/z 573,3 (M+H).

Ejemplo 103

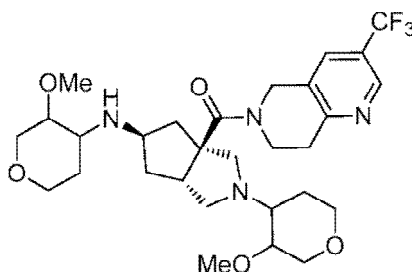
((3aR,5R,6aR)-5-(((3S*,4S*)-3-Metoxitetrahydro-2H-piran-4-ilo)amino)-2-(3-fenilpropilo)octahidrociclopenta[c]pirrol-3a-ilo)-(3-(trifluorometilo)-7,8-dihidro-1,6-naftiridina-6(5H)-ilo)metanona.



El compuesto del título se preparó análogamente al Ejemplo 96. ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): 1,52-1,90 (m, 8 H), 2,20 (br. s., 1 H), 2,30-2,49 (m, 3 H), 2,49-2,69 (m, 4 H), 2,78 (d, J = 3,5 Hz, 2 H), 3,00-3,16 (m, 2 H), 3,20-3,41 (m, 6 H), 3,50-3,71 (m, 2 H), 3,79-4,13 (m, 4 H), 4,78 (br. s., 2 H), 7,15-7,32 (m, 5 H), 7,68 (s, 1 H), 8,70 (s, 1 H); LC/MS: C₃₂H₄₁F₃N₄O₃: m/z 587,2 (M+H).

Ejemplo 104

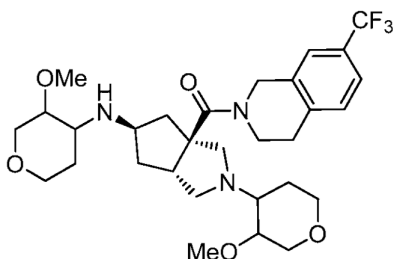
((3aR,5R,6aR)-2-(((3S*,4S*)-3-Metoxitetrahidro-2H-piran-4-ilo)-5-(((3S*,4S*)-3-Metoxitetrahidro-2H-piran-4-ilo)amino)octahidrociclopenta[c]pirrol-3a-ilo)-(3-(trifluorometilo)-7,8-dihidro-1,6-naftiridina-6(5H)-ilo)metanona.



El compuesto del título se preparó análogamente al Ejemplo 96, una mezcla de al menos cuatro diastereoisómeros. ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 1,36-2,07 (m, 8 H), 2,14-2,38 (m, 2 H), 2,45-2,60 (m, 1 H), 2,67-3,20 (m, 6 H), 3,23-3,69 (m, 14 H), 3,82-4,16 (m, 6 H), 4,68-4,96 (M, 2 H), 7,71 (d, J = 4,8 Hz, 1 H), 8,70 (s, 1 H); LC/MS: C₂₉H₄₁F₃N₄O₅: m/z 583,3 (M+H).

Ejemplo 105

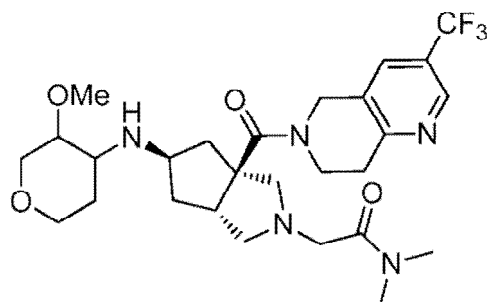
((3aR,5R,6aR)-2-(((3S*,4S*)-3-Metoxitetrahidro-2H-piran-4-ilo)-5-(((3S*,4S*)-3-metoxitetrahidro-2H-piran-4-ilo)amino)octahidrociclopental[c]pirrol-3a-ilo)-(7-(trifluorometilo)-3,4-dihidroisoquinolina-2(1H)-ilo)metanona.



El compuesto del título se preparó análogamente al Ejemplo 96, una mezcla de al menos cuatro diastereoisómeros. ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 1,48-2,05 (m, 8 H), 2,20 (dd, J = 11,2,4,9 Hz, 2 H), 2,45-2,59 (m, 1 H), 2,65-3,05 (m, 6 H), 3,20-4,16 (m, 20 H), 4,73 (br s, 2 H), 7,20-7,30 (m, 1 H), 7,33-7,50 (m, 2 H); LC/MS: C₃₀H₄₂F₃N₃O₅: m/z 582,2 (M+H).

Ejemplo 106

2-((3aR,5R,6aR)-2-(((3S*,4S*)-3-Metoxitetrahidro-2H-piran-4-ilo)amino)-3a-(3-(trifluorometilo)-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridina-6-carbonilo)hexahidropenta[c]pirrol-2(1H)-carboxamidaciclopenta[c]pirrol-2(1H)-ilo)-N,N-dimetilacetamida



Paso A. 2-((3aR,5R,6aR)-5-((*tert*-butoxicarbonilo)amino)-3a-(3-(trifluorometilo)-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridina-6-carbonilo)hexahidropenta[c]pirrol-2(1H)-carboxamidaciclopenta[c]pirrol-2(1H)-ilo)ácido acético. Se añadió una solución del Intermedio **1** (0,22 g, 0,484 mmol), monohidrato de ácido glioxílico (0,136 g, 1,452 mmol) y tamices moleculares 4Å (0,8 g) en DCM (8 ml) a 0°C NaBH(OAc)₃ (0,216 g, 0,968 mol). La mezcla se agitó a 0°C durante 30 mm y a ta durante una noche. La reacción se inactivó por adición de solución saturada de NaHCO₃, se separó, se extrajo con DCM, y se secó sobre Na₂SO₄. El producto en bruto se obtuvo por evaporación. LC/MS: C₂₄H₃₁F₃N₄O₅: m/z 513,3 (M+H).

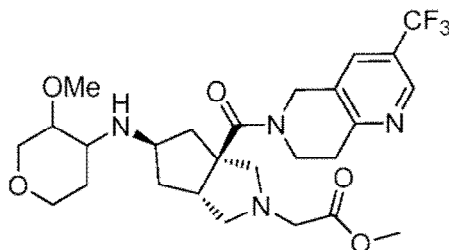
Paso B. *tert*-butilo ((3aR,5R,6aR)-2-(2-(dimetilamino)-2-oxoetilo)-3a-(3-(trifluorometilo)-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridina-6-carbonilo)octahidrociclopenta[c]pirrol-5-ilo)carbamato. Una solución del producto del paso A (37 mg, 0,072 mmol), dimetilamina (0,0433 mL, 0,0866 mmol, 2 M en THF), EDAC (18 mg, 0,0938 mmol), HOBT (19,51 mg, 0,144 mmol) y DIPEA (0,0252 mL, 0,144 mmol) en DMF (3 ml) se agitó a ta durante el fin de semana. La reacción se inactivó mediante la adición de salmuera, se extrajo con EtOAc, se secó sobre Na₂SO₄ y se purificó mediante CombiFlash (eluyente: 8% de metanol en DCM) para dar el producto como un gel de color amarillento. ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): 1,29 1,43 (m, 9 H), 1,75-2,09 (m, 4 H), 2,20-2,35 (m, 1H), 2,55-2,71 (m, 3 H), 2,86-3,00 (m, 4 H), 3,05-3,22-(m, 6 H), 3,60-3,93 (m, 2 H), 4,25 (d, J = 5,6 Hz, 1 H), 4,59-4,92-(m, 3 H), 7,70 (s, 1 H), 8,70 (s, 1 H); LC/MS: C₂₆H₃₆F₃N₅O₄: m/z 540,3 (M+H).

Paso C. 2-((3aR,5R,6aR)-5-Amino-3a-(3-(trifluorometilo)-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridina-6-carbonilo)hexahidropenta[c]pirrol-2(1H)-carboxamidaciclopenta[c]pirrol-2(1JF)-ilo)-N,N-dimetilacetamida. El compuesto del título se preparó de forma análoga al paso B en el Ejemplo 13 como una sal de TFA. LC/MS: C₂₁H₂₈F₃N₅O₂: m/z 440,2 (M+H).

Paso D. 3a-(3-(trifluorometilo)-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridina-6-carbonilo)hexahidropenta[c]pirrol-2(1H)-carboxamidaciclopenta[c]pirrol-2(1H)-ilo)-N,N-dimetilacetamida. El compuesto del título se preparó de forma análoga al paso C en el Ejemplo 13 como un gel incoloro. ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): 1,54-1,87 (m, 9H), 2,23 (br s, 1 H), 2,52-2,86 (m, 9H), 2,94 (s, 3 H), 3,04 (s, 3 H), 3,06-3,44 (m, 11 H), 3,48-3,59 (m, 1 H), 3,68 (d, J = 4,8 Hz, 1 H), 3,73-3,97 (m, 3 H), 4,00-4,09 (m, 1 H), 4,77 (br s, 2 H), 7,69 (s, 1 H), 8,70 (s, 1 H); LC/MS: C₂₇H₃₈F₃N₅O₄: m/z 554,5 (M+H).

Ejemplo 107

Metilo 2-((3aR,5R,6aR)-2-(((3S*,4S*)-3-metoxitetrahidro-2H-piran-4-ilo)amino)-3a-(3-(trifluorometilo)-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridina-6-carbonilo)hexahidropenta[c]pirrol-2(1H)-carboxamidaciclopenta[c]pirrol-2(1H)-ilo)acetato



Paso A. Metilo 2-((3aR,5R,6aR)-5-((*tert*-butoxicarbonilo)amino)-3a-(3-(trifluorometilo)-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridina-6-carbonilo)hexahidropenta[c]pirrol-2(1H)-carboxamidaciclopenta[c]pirrol-2(1H)-ilo)acetato. Una solución del producto del paso A en el Ejemplo 106 (52 mg, 0,101 mmol) en metanol (4 ml) se trató con (trimetilsililo) diazometano (2 M en hexanos, 0,304 mL, 0,609 mmol), y la mezcla resultante se agitó a ta durante la noche. Después de la eliminación del disolvente, el residuo se purificó mediante CombiFlash (eluyente: EtOAc) para dar el producto como un gel incoloro. ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): 1,31-1,46 (m, 9 H), 1,64-2,05 (m, 3 H), 2,29, 2,62-(dd, J

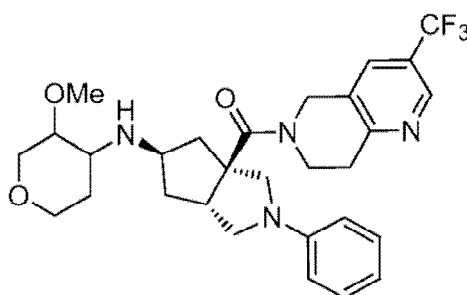
= 8,6, 3,0 Hz, 1 (br s, 1 H). H), 2,67-2,84 (m, 2 H), 3,01-3,19 (m, 3 H), 3,20-3,37 (m, 2 H), 3,58-3,95 (m, 6 H), 4,24 (br. s., 1 H), 4,53-4,94 (m, 3 H), 7,70 (s, 1 H), 8,71 (s, 1 H); LC/MS: $C_{25}H_{33}F_3N_4O_5$: m/z 527,2-(M+H).

Paso B. Metilo 2-((3aR,5R,6aR)-5-amino-3a-(3-(trifluorometilo)-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridina-6-carbonilo)hexahidropenta[c]pirrol-2(1H)-carboxamidaciclopenta[c]pirrol-2(1H)-ilo)acetato. El compuesto de título se preparó análogamente al paso B en el Ejemplo 13 como una sal de TFA. LC/MS: $C_{20}H_{25}F_3N_4O_3$: m/z 427,2-(M+H).

Paso C. Metilo 2-((3aR,5R,6aR)-2-(((3S*,4S*)-3-metoxitetrahidro-2H-piran-4-ilo)amino)-3a-(3-(trifluorometilo)-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridina-6-carbonilo)hexahidropenta[c]pirrol-2(1H)-carboxamidaciclopenta[c]pirrol-2(1H)-ilo)acetato. El compuesto del título se prepara de forma análoga al paso C en el Ejemplo 13 como un gel incoloro. 1H -RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 1,85-2,08 (m, 3 H), 2,19-2,45 (m, 2 H), 2,49-2,82-(m, 4 H), 3,06-3,49 (m, 12 H), 3,56-3,75 (m, 5 H), 3,80-4,06 (m, 4 H), 4,17 (d, J = 13,1 Hz, 1 H), 4,70-5,00 (m, 2 H), 7,73 (br. s., 1 H), 8,70 (br. s, 1 H).; LC/MS: $C_{26}H_{35}F_3N_4O_5$: m/z 541,5 (M+H).

Ejemplo 108

((3aR,5R,6aR)-2-(((3S*,4S*)-3-metoxitetrahidro-2H-piran-4-ilo)amino)-2-feniloctahidrociclopenta[c]pirrol-3a-ilo)-(3-(trifluorometilo)-7,8-dihidro-1,6-naftiridina-6(5H)-ilo)metanona



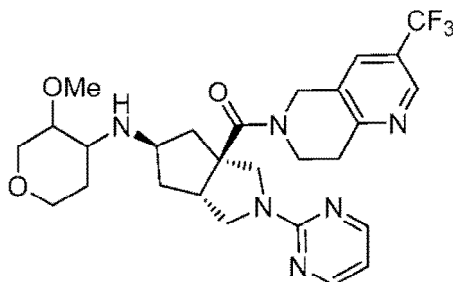
Paso A. terc-butilo ((3aR,5R,6aR)-2-fenilo-3a-(3-(trifluorometilo)-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridina-6-carbonilo)octahidrociclopenta[c]pirrol-5-ilo)carbamato. Una mezcla del Intermedio 1 (133 mg, 0,293 mmol), 2,6-lutidina (28,91 mg, 0,27 mmol), ácido mirístico (11,6 mg, 0,051 mmol), ácido fenilborónico (52 mg, 0,427 mmol) y acetato de cobre (52 mg, 0,287 mmol) en tolueno (6 ml) se agitó a ta durante 2 días y se diluyó con tolueno (25 mL), se filtró. El filtrado se lavó con solución saturada de $NaHCO_3$, salmuera y se secó sobre Na_2SO_4 . La filtración y evaporación a sequedad dieron el producto crudo como un aceite claro. LC/MS: $C_{28}H_{33}F_3N_4O_3$: m/z 531 (M+H).

Paso B. ((3aR,5R,6aR)-5-amino-2-feniloctahidrociclopenta[c]pirrol-3a-ilo)-(3-(trifluorometilo)-7,8-dihidro-1,6-naftiridina-6(5H)-ilo)metanona. El compuesto del título se preparó análogamente al paso B en el Ejemplo 13 como una sal de TFA. LC/MS: $C_{23}H_{25}F_3N_4O$: m/z 431 (M+H).

Paso C. ((3aR,5R,6aR)-2-(((3S*,4S*)-3-metoxitetrahidro-2H-piran-4-ilo)amino)-2-feniloctahidrociclopenta[c]pirrol-3a-ilo)-(3-(trifluorometilo)-7,8-dihidro-1,6-naftiridina-6(5H)-ilo)metanona. El compuesto del título se preparó de forma análoga al paso C en el Ejemplo 13 como un gel incoloro. 1H -RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 1,80, 1,89-2,32 (m, 4 H), 2,76 (br. s, 1 H), 3,08-3,59 (m, 16 H), (br s, 1 H). 3,76-4,08 (m, 5 H), 4,25 (d, J=13.2 Hz, 1 H), 6,66-6,81 (m, 3 H), 7,19 (t, J=7.9 Hz, 2 H), 8,05 (s, 1 H), 8,72-(s, 1 H); LC/MS: $C_{29}H_{35}F_3N_4O_3$: m/z 545 (M+H).

Ejemplo 109

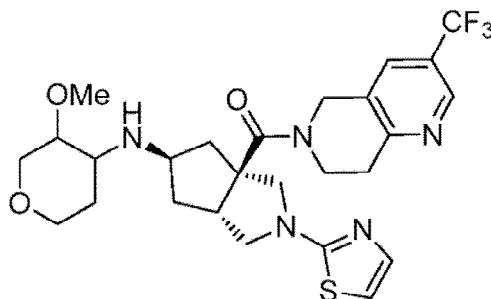
((3aR,5R,6aR)-2-(((3S*,4S*)-3-metoxitetrahidro-2H-piran-4-ilo)amino)-2-feniloctahidro-ciclopenta[c]pirrol-3a-ilo)-(3-(trifluorometilo)-7,8-dihidro-1,6-naftiridina-6(5H)-ilo)metanona



Una mezcla del Ejemplo 1 (32 mg, 0,0554 mmol), 2-bromopirimidina (13,9 mg, 0,0831 mmol) en TEA (0,0385 mL, 0,277 mmol) y EtOH (2 mL) en un tubo sellado se calentó a 90°C durante la noche. Después de la eliminación del disolvente por evaporación, el residuo se purificó mediante CombiFlash (eluyente: 5% 7N NH₃ en metanol en DCM) para dar el producto como un gel incoloro. ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 1,55-2,01 (m, 5 H), 2,39 (br s, 1 H.), 2,73 (m, 2 H), 3,05-3,67 (m, 11 H), 3,77-4,12-(m, 7 H), 4,63-5,00 (m, 2 H), 6,53-(t, J = 4,7 Hz, 1 H), 7,70 (s, 1 H), 8,31 (d, J4.5 Hz, 2 H), 8,72 (br s, 1 H); LC/MS: C₂₇H₃₃F₃N₆O₃: m/z 547,2-(M+H).

Ejemplo 110

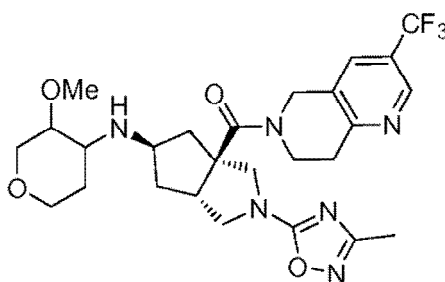
((3aR,5R,6aR)-2-(((3S*,4S*)-3-metoxitetrahydro-2H-piran-4-ilo)amino)-2-ilo)octahidrociclopenta[c]pirrol-3a-ilo)-(3-(trifluorometilo)-7,8-dihidro-1,6-naftiridina-6(5H)-ilo)metanona



Una mezcla del Ejemplo 1 (HCl sal, 32 mg, 0,0554 mmol), 2-bromotiazol (13,62 mg, 0,0831 mmol), TEA (0,0385 mL, 0,277 mmol) y fluoruro de potasio (1,61 mg, 0,0277 mmol) en etanol (1 mL) en un tubo sellado se calentó a 90°C durante 6 días. Después del tratamiento acuoso, el residuo se purificó mediante CombiFlash (eluyente: 5% de metanol en DCM) para dar el producto. ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 1,50-1,93 (m, 5 H), 2,12-2,47 (m, 2 H), 2,65-2,80 (m, 2 H), 3,03-4,19 (m, 17 H), 4,64-5,01 (m, 2 H), 6,55 (d, J=3,5 Hz, 1 H), 7,20 (d, J = 3,5 Hz, 1 H), 7,69 (br. s., 1 H), 8,71 (d, J = 5,1 Hz, 1 H); LC/MS: C₂₆H₃₂F₃N₅O₃S: m/z 552,2-(M+H).

Ejemplo 111

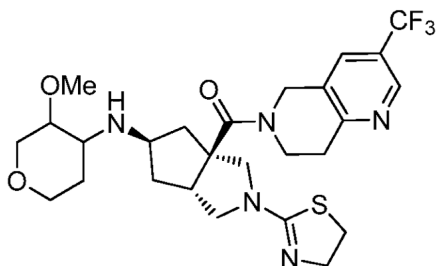
((3aR,5R,6aR)-2-(((3S*,4S*)-3-metoxitetrahydro-2H-piran-4-ilo)amino)-2-(3-metilo-1,2,4-oxadiazol-5-ilo)octahidrociclopenta[c]pirrol-3a-ilo)-(3-(trifluorometilo)-7,8-dihidro-1,6-naftiridina-6(5H)-ilo)metanona.



Una mezcla de 3-metilo-1,2,4-oxadiazol-5-(4H)-ona (21,36 mg, 0,213 mmol), DIPEA (0,184 mL, 1,067 mmol) y PyBrOP (99,5 mg, 0,213 mmol) en 1,4-dioxano (3 mL) se agitó a 50°C durante 1 h, seguido de la adición del Ejemplo 1 (sal de HCl, 50 mg, 0,107 mmol). La mezcla resultante se agitó a 50°C durante la noche. Después del tratamiento acuoso, el residuo se purificó mediante CombiFlash (eluyente: 6% 7N NH₃ en metanol en DCM) para dar el producto. ¹H-RMN (400 MHz, CD₃OD): 1,55-1,96 (m, 8 H), 2,12-2,27-(s, 3 H), 2,30-2,45 (m, 1 H), 2,74 (d, J = 1,0 Hz, 1 H), 3,11-3,56 (m, 10 H), 3,77-3,97 (m, 5 H), 4,01-4,13 (m, 1 H), 4,65-5,02-(m, 2 H), 7,70 (s, 1 H), 8,73 (s, 1 H); LC/MS: C₂₆H₃₃F₃N₆O₄: m/z 551 (M+H).

Ejemplo 112

((3aR,5R,6aR)-2-(((3S*,4S*)-3-metoxitetrahydro-2H-piran-4-ilo)amino)octahidrociclopenta[c]pirrol-3a-ilo)-(3-(trifluorometilo)-7,8-dihidro-1,6-naftiridina-6(5H)-ilo)metanona



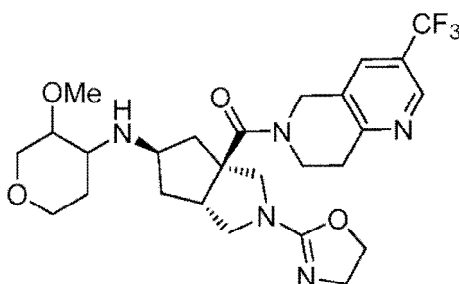
Paso A. *tert*-Butilo ((3aR,5R,6aR)-2-(4,5-dihidrotiazol-2-ilo)-3a-(3-(trifluorometilo)-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridina-6-carbonilo)octahidrociclopenta[c]pirrol-5-ilo)carbamato. A una solución de Intermedio 1 (0.114mg, 0,251 mmol) y TEA (253 mg, 2,503 mmol) en DCM (5 ml) se añadió isotiocianato de 2-bromoetilo (50 mg, 0,301 mmol). La mezcla se agitó a ta durante una noche. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de salmuera, se extrajo con DCM, se secó sobre Na_2SO_4 . La filtración y evaporación a sequedad dieron el producto como un sólido de color tostado. LC/MS: $\text{C}_{25}\text{H}_{32}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}_3\text{S}$: m/z 540 (M+H).

Paso B. ((3aR,5R,6aR)-5-Amino-2-(4,5-dihidrotiazol-2-ilo)octahidrociclopenta[c]pirrol-3a-ilo)-(3-(trifluorometilo)-7,8-dihidro-1,6-naftiridina-6(5H)-ilo)metanona ditrifluoroacetato. El compuesto del título se prepara de forma análoga al paso B en el Ejemplo 13 como una sal de TFA. LC/MS: $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{F}_3\text{N}_5\text{OS}$: m/z 440 (M+H).

Paso C. ((3aR,5R,6aR)-5-Amino-2-(4,5-dihidrotiazol-2-ilo)-5-(((3S*,4S*)-3-metoxitetrahidro-2H-piran-4-ilo)amino)octahidrociclopenta[c]pirrol-3a-ilo)-(3-(trifluorometilo)-7,8-dihidro-1,6-naftiridina-6(5H)-ilo)metanona. El compuesto del título se prepara de forma análoga al paso C en el Ejemplo 13 como un gel de color amarillo. ^1H -RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 1,80-2,02-(m, 2 H), 2,09-2,36 (m, 3 H), 2,94-3,17 (m, 1 H), 3,21-3,75 (m, 13 H), 3,80-4,32-(m, 11 H), 4,85-5,05 (m, 2 H), 8,55 (br s, 1 H), 9,03 (br s, 1 H); LC/MS: $\text{C}_{26}\text{H}_{34}\text{F}_3\text{N}_5\text{OS}$: m/z 554 (M+H).

Ejemplo 113

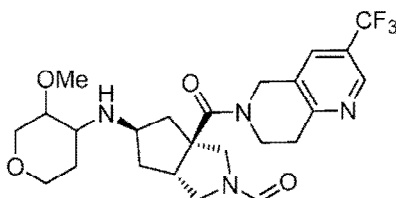
((3aR,5R,6aR)-2-(4,5-dihidrotiazol-2-ilo)-5-(((3S*,4S*)-3-metoxitetrahidro-2H-piran-4-ilo)amino)octahidrociclopenta[c]pirrol-3a-ilo)-(3-(trifluorometilo)-7,8-dihidro-1,6-naftiridina-6(5H)-ilo)metanona



El compuesto del título se preparó análogamente al Ejemplo 112 durante el uso de isocianato 2-bromoetilo en lugar de isotiocianato de 2-bromoetilo en el paso A; el producto se aisló como una sal blanca. ^1H -RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 1,82-2,01 (m, 2 H), 2,06-2,38 (m, 3 H), 2,79-3,16 (m, 1 H), 3,23-4,30 (m, 23 H), 4,78-5,12-(m, 2 H), 8,77 (br s, 1 H), 9,10 9,24 (m, 1 H); LC/MS: $\text{C}_{26}\text{H}_{34}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}_4$: m/z 538 (M+H).

Ejemplo 114

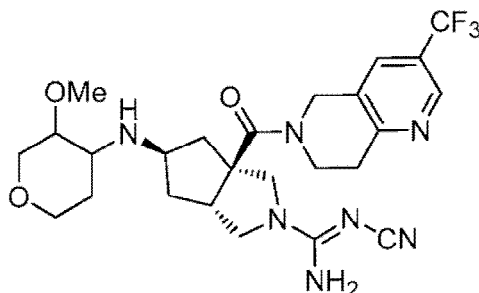
((3aR,5R,6aR)-5-(((3S*,4S*)-3-Metoxitetrahidro-2H-piran-4-ilo)amino)-3a-(3-(trifluorometilo)-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridina-6-carbonilo)hexahidropenta [c]pirrol-2(1H)-carbaldehida.



Una mezcla del Ejemplo 1 (70,28 mg, 0,15 mmol) en formiato de etilo (1 ml) en un tubo sellado se calentó a 70°C durante la noche. Después de enfriarse a TA, la mezcla se concentró y se purificó por CombiFlash (eluyente: 8% de metanol en DCM) dio el producto como un gel de color amarillento. ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): 1,50-1,97 (m, 5 H), 2,28 (br s, 1 H), 2,72 (br s, 1 H), 2,92-3,51 (m, 11 H), 3,59-4,16 (m, 8 H), 4,61-5,02 (m, 2 H), 7,70, 8,08-8,24 (m, 1 H), 8,73 (br s, 1 H) (hr s, 1 H); LC/MS: C₂₄H₃₁F₃N₄O₄: m/z 497,2 (M+H).

Ejemplo 115

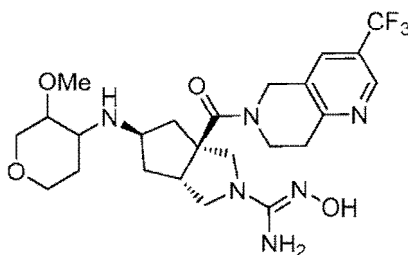
((3aR,5R,6aR,E)-N'-Ciano-5-(((3S*,4S*)-3-metoxitetrahydro-2H-piran-4-ilo)amino)-3a-(3-(trifluorometilo)-5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naftiridina-6-carbonilo)hexahidropenta[c]pirrol-2(1H) carboximidamida.



Una mezcla del Ejemplo 1 (hC1 sal, 50 mg, 0,0865 mmol), dicianamida de sodio (10,32 mg, 0,116 mmol) en 5% de agua en i-PrOH (1,2 mL) en un tubo sellado se purgó con Ar y se calentó a 120°C durante 5 h. Después de enfriarse a ta, la mezcla se diluyó con DCM, se filtró y se evaporó. El residuo se purificó mediante CombiFlash (eluyente: 10% 7NNH₃ en metanol en DCM) para dar el producto como un gel incoloro. ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 1,54-1,92 (m, 5 H), 2,37 (br s, 1 H.), 2,71 (br s, 1 H), 3,07-4,23 (m, 19 H), 4,66-4,96 (m, 2 H), 5,80 (m, 2 H), 7,73 (s, 1 H), 8,71 (br s, 1 H); LC/MS: C₂₅H₃₂F₃N₇O₃: m/z 536,2 (M+H).

Ejemplo 116

((3aR,5R,6aR,E)-N'-Hidroxi-5-(((3S*,4S*)-3-metoxitetrahydro-2H-piran-4-ilo)amino)-3a-(3-(trifluorometilo)-5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naftiridina-6-carbonilo)hexahidrociclopenta[c]pirrol-2(1H)-carboximidamida



Paso A. *terc*-Butilo ((3aR,5R,6aR)-2-((E)-N'-Hidroxicarbamimidoil)-3a-(3-(trifluorometilo)-5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naftiridina-6-carbonilo)octahidrociclopenta[c]pirrol-5-ilo)carbamato. Una mezcla del producto del paso A del Ejemplo 2 (0,12 g, 0,25 mmol), clorhidrato de hidroxilamina (43,48 mg, 0,626 mmol) y TEA (0,087 mL, 0,626 mmol) en etanol (1,2 ml) en un tubo sellado en Ar se calentó a 80°C durante la noche. Después de la eliminación del disolvente, el residuo se repartió entre EtOAc y salmuera, se separó, se secó sobre Na₂SO₄. La purificación mediante CombiFlash (eluyente: 8% de metanol en DCM) dio el producto como un sólido blanco. ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 1,30-1,45 (m, 9 H), 1,70-1,99 (m, 3 H), 2,38, 3,09 (d, J=9,3 Hz, 3 h (br s, 1 H.)), 3,28-3,54 (m, 3 H), 3,65-3,89 (m, 3 H), 4,23 (d, J = 5,1 Hz, 1 H), 4,44-4,93 (m, 5 H), 7,72 (br. s., 1 H), 8,69 (s, 1 H); LC/MS: C₂₃H₃₁F₃N₆O₄: m/z 513 (M+H).

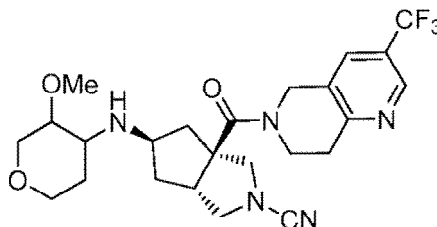
Paso B. (3aR,5R,6aR,E)-5-Amino-N'-hidroxi-3a-(3-(trifluorometilo)-5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naftiridina-6-carbonilo)hexahidrociclopenta[c]pirrol-2(1H)-carboximidamida. El compuesto del título se prepara de forma análoga al paso B en el Ejemplo 13 como sal de TFA. LC/MS: C₁₈H₂₃F₃N₆O₂: m/z 413,0 (M+H).

Paso C. ((3aR,5R,6aR,E)-N'-Hidroxi-5-(((3S*,4S*)-3-metoxitetrahydro-2H-piran-4-ilo)amino)-3a-(3-(trifluorometilo)-5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naftiridina-6-carbonilo)hexahidropenta[c]pirrol-2(1H)-carboxamida[c]pirrol-2(1H) carboximidamida. El compuesto del título se preparó de forma análoga al paso C en el Ejemplo 13 como un gel incoloro. ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 1,53-1,91 (m, 6 H), 2,28 (br. s., 1 H), 2,73 (br. s., 1 H), 2,95-3,58 (m, 14 H), 3,67-3,98 (m, 4 H), 4,00-4,14 (m, 1 H), 4,39 (br s, 2 H), 4,63-4,95 (m, 2 H), 7,69 (s, 1 H),

8,70 (s, 1 H); LC/MS: $C_{24}H_{33}F_3N_6O_4$: m/z 527,2-(M+H).

Ejemplo 117

(3aR,5R,6aR)-5-(((3S*,4S*)-3-Metoxitetrahydro-2H-piran-4-ilo)amino)-3a-(3-(trifluorometilo)-5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naftiridina-6-carbonilo)hexahidropenta[c]pirrol-2(1H)-carboxamidacíclopenta[c]pirrol-2(1H)carbonitrilo

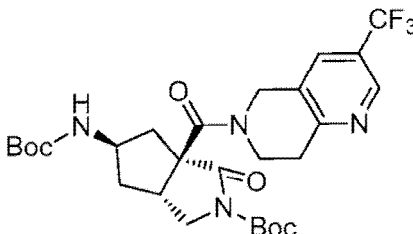


Se añadió una mezcla del Ejemplo 1 (0,05 g, 0,107 mmol) y carbonato de potasio (17,7 mg, 0,128 mmol) en acetonitrilo (1 ml) con bromuro de cianógeno (5 M en acetonitrilo, 0,0213 mL, 0,107 mmol) y se agitó a ta durante una noche. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante CombiFlash (eluyente: 8% de metanol en DCM), dando el Ejemplo 117 como un gel incoloro.

1H -RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 1,15-1,87 (m, 5 H), 2,22-2,38 (m, 2 H), 2,73, (br s, 1 H) 3,06-4,22-(m, 18 H), 4,73 (br s, 2 H), 7,70 (br s, 1 H), 8,73 (br s, 1 H); LC/MS: $C_{24}H_{30}F_3N_5O_3$: m/z 494,2-(M+H).

Intermedio 9

(3aR,5R,6aS) de terc-butilo 5-((terc-butoxicarbonilo)amino)-1-oxo-6a-(3-(trifluorometilo)-5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naftiridina-6-carbonilo)hexahidropenta[c]pirrol-2(1H)-carboxamida[c]pirrol-2(1H)-carboxilato



Paso A. (3aR,5R,6aR)-2-terc-Butilo 3a-metilo 5-((terc-butoxicarbonilo)amino)hexahidrociclopenta[c]pirrol-2,3a(1H)dicarboxilato. Una solución del producto del Paso D en el Intermedio 1 (1,314 g, 4,62 mmol), TEA (3 mL, 21,583 mmol) y dicarbonato de di-tert-butilo (1,559 g, 6,93 mmol) en DCM (30 ml) se agitó a ta durante una noche. La reacción se inactivó por adición de ácido clorhídrico acuoso 0,5 N. La fase orgánica se lavó con solución saturada de $NaHCO_3$, salmuera, y se secó sobre Na_2SO_4 . La purificación mediante CombiFlash (eluyente: 20% de EtOAc en hexanos a 40%) dio el producto como un gel incoloro. 1H -RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 1,36-1,55 (m, 18 H), 1,83-1,98 (m, 2 H), 2,07-2,21 (m, 2 H), 2,96 (br s, 1 H.), 3,23, (br. s., 2 H), 3,49-3,67 (m, 1 H), 3,74 (s, 3 H), 3,81-3,95 (m, 1 H), 4,23 (d, J = 6,1 Hz, 1 H), 4,85 (br s, 1 H); LC MS: $C_{19}H_{32}N_2O_6$: m/z 791 (2M+H).

Paso B. (3aR,5R,6aR)-2-terc-Butilo 3a-metilo 5-((terc-butoxicarbonilo)amino)-3-oxohexahidrociclopenta[c]pirrol-2,3a(1H)dicarboxilato y (3aR,5R,6aR)-2-terc-butilo 3a-metilo 5-((terc-butoxicarbonilo)amino)-1-oxohexahidrociclopenta[c]pirrol-2,3a(1H)dicarboxilato. A una solución del producto del paso A (0,17 g, 0,442 mmol) en ACN-(0,5 ml) se añadió $RuCl_3$ (1,834 mg, 0,00884 mmol), seguido de una solución de bromato sódico (0,1 g, 0,663 mmol) en agua (1,2 ml). La mezcla bifásica resultante se agitó a ta durante 12 h. La mezcla se diluyó con EtOAc y la fase orgánica se lavó con $Na_2S_2O_3$, salmuera, y se secó sobre Na_2SO_4 . La purificación mediante CombiFlash (eluyente: 20% de EtOAc en hexanos a 30%) dio una mezcla de dos isómeros como un gel incoloro. LC/MS: $C_{19}H_{30}N_2O_7$: m/z 819,2 (2M+H).

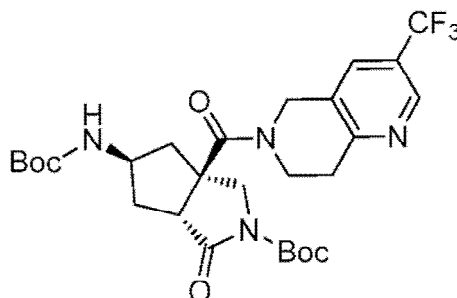
Paso C. (3aR,5R,6aR)-2-(terc-butoxicarbonilo)-5-((terc-butoxicarbonilo)amino)-3-oxooctahidrociclopenta[c]pirrol-3a-ácido carboxílico y (3aR,5R,6aR)-2-(terc-butoxicarbonilo)-5-((terc-butoxicarbonilo)-1-oxooctahidrociclopenta[c]pirrol-3a-ácido carboxílico. Una solución de los productos del paso B (0,46 g, 1,154 mmol) en THF (0,6 ml) y metanol (0,6 ml) se añadió una solución 6 N KOH (0,577 mL, 3,463 ml). La mezcla se agitó a ta durante 4 h. Después de la concentración, el residuo se acidificó mediante una solución

enfriada en ácido clorhídrico, se extrajo con EtOAc, y se secó sobre Na₂SO₄. La filtración y evaporación a sequedad dieron el producto bruto como una mezcla. LC/MS: C₁₈H₂₈N₂O₇: m/z 569,β-(2M+H-2Boc).

Paso D. (3aR, 5R, 6aS) de *tert*-Butilo 5-((*tert*-butoxicarbonilo)amino)-1-oxo-6a-(3-(trifluorometilo)-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridina-6-carbonilo)hexahidropenta[c]pirrol-2(1H)-carboxamidaciclopenta[c]pirrol-2(1LL)-carboxilato y (3aR,5R,6aR) *tert*-Butilo 5-((*tert*-butoxicarbonilo)amino)-1-oxo-3a-(3-(trifluorometilo)-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridina-6-carbonilo)hexahidropenta[c]pirrol-2(1H)-carboxamidaciclopenta[c]pirrol-2(1H)-carboxilato. A una solución de los productos del paso C (0,37 g, 0,962 mmol) y 3-(trifluorometilo) dihidrocloruro 5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridina (0,318 g, 1,155 mmol) en DMF (5 ml) se añadió DIPEA (1,327 mL, 7,7 mmol), EDAC (0,24 g, 1,251 mol) y HOBt (0,26 g, 1,925 mmol). La mezcla resultante se agitó a ta durante una noche. La reacción se inactivó mediante la adición de salmuera, se extrajo con EtOAc, y se secó sobre Na₂SO₄. La evaporación y purificación por cromatografía en columna (eluyente: 40% de EtOAc en hexanos a 60%) dio el Intermedio **9** (menos fracción polar) como un gel incoloro y el Intermedio **10** (fracción polar). Espectro de **9**: ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 1,35 (Br s, 9 H), 1,46-1,58 (m, 9 H), 1,84 (dt, J = 13,1, 9,0 Hz, 1 H), 2,00-2,19 (m, 1 H), 2,49 (dd, J = 12,1,6,3 Hz, 2 H), 3,17 (br. s., 2 H), 3,76-4,20 (m, 6 H), 4,52-5,02-(m, 3 H), 7,72 (br s, 1 H), 8,73 (br s, 1 H); LC/MS: C₂₇H₃₅F₃N₄O₆: m/z 469,2 (M-Boc).

Intermedio 10

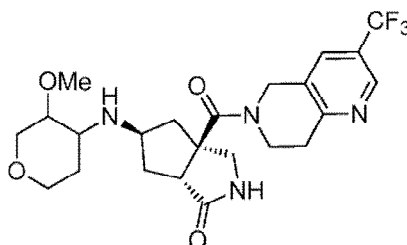
(3aR,5R,6aR)-*tert*-butilo 5-((*tert*-butoxicarbonilo)amino)-1-oxo-3a-(3-(trifluorometilo)-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridina-6-carbonilo)hexahidropenta[c]pirrol-2(1H)-carboxamidaciclopenta[c]pirrol-2(1H)



El compuesto del título se preparó como se describe en el procedimiento de RMN Intermedio 9.'(400 MHz, CDCl₃): δ 1,30-1,45 (m, 18 H), 1,84 (s, 1 H), 2,21-2,37 (m, 1 H), 2,52-2,67 (m, 1 H), 3,03-3,45 (m, 3 H), 3,56-3,98 (m, 1 H), 4,02-4,34 (m, 3 H), 4,52-4,64 (m, 1 H), 4,80-4,95 (m, 2 H), 5,10 (br s, 1 H), 7,69 (br s, 1 H), 8,70 (br s, 1 H); LC/MS: C₂₇H₃₅F₃N₄O₆: m/z 469,2-(MBOC).

Ejemplo 118

(3aR,5R,6aR)-5-(((3S*,4S*)-3-Metoxitetrahidro-2H-piran-4-ilo)amino)-3a-(3-(trifluorometilo)-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridina-6-carbonilo)hexahidrociclopenta[c]pirrol-1-(2H)-ona



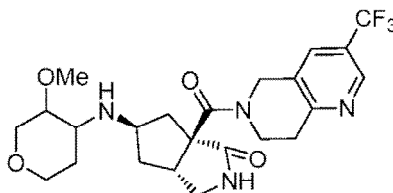
Paso A. (3aR,5R,6aR)-5-amino-3a-(3-(trifluorometilo)-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridina-6-carbonilo)hexahidropenta[c]pirrol-2(1H)-carboxamidaciclopenta[c]pirrol-2(1H)ona. El compuesto del título se preparó a partir del Intermedio **10** de manera análoga al paso B en el Ejemplo 13 como una sal de TFA. LC/MS: C₁₇H₁₉F₃N₄O₂: m/z 369,2-(M+H).

Paso B. (3aR,5R,6aR)-5-(((3S*,4S*)-3-Metoxitetrahidro-2H-piran-4-ilo)amino)-3a-(3-(trifluorometilo)-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridina-6-carbonilo)hexahidrociclopenta[c]pirrol-1-(2H)ona. El compuesto del título se prepara de forma análoga al paso C en el Ejemplo 13. ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 1,25 (s, 2 H), 1,63 (Br s, 5 H), 2,23 (t, J

= 5,3 Hz, 1 H), 2,82 (br. s., 1 H), 3,04-3,74 (m, 13 H), 3,89-4,31 (m, 5 H), 7,59 (s, 1 H), 8,68 (br. s., 1 H); LC/MS: $C_{29}H_{29}F_3N_4O_4$; m/z 483,3 (M+H).

Ejemplo 119

(3aR,5R,6aR)-5-(((3S*,4S*)-3-Metoxitetrahidro-2H-piran-4-ilo)amino)-3a-(3-(trifluorometilo)-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridina-6-carbonilo)hexahidropenta[c]pirrol-1-(2H)ona.



El compuesto del título se preparó a partir del Intermedio **9** análogamente al Ejemplo 118. 1H -RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 1,58-1,77 (m, 4 H), 1,91-2,05 (m, 1 H), 2,32-2,47 (m, 2 H), 2,69-2,84 (m, 1 H), 3,08-3,45 (m, 9 H), 3,53 (d, $J = 9,1$ Hz, 1 H), 3,67-4,18 (m, 6 H), 4,80 (br. s., 2 H), 6,54 (d, $J_{13.6}$ Hz, 1 H), 7,70 (br s, 1 H), 8,73 (br s, 1 H); LC/MS: $C_{29}H_{29}F_3N_4O_4$; m/z 483,3 (M+H).

Ejemplo 120: DATOS BIOLÓGICOS IN VITRO

Los compuestos de la invención se sometieron a diversos ensayos biológicos representativos. Los resultados de estas pruebas están se destina a ilustrar la invención de una manera no limitante. El ensayo de unión del receptor de MCP-1 en células THP-1, Las células THP-1 de la línea celular de monocitos humanos se obtuvieron de la American Type Culture Collection (Manassas, Va., EE.UU.). Las células THP-1 se cultivaron en RPMI-1640 (RPMI: medio de cultivo de células medias de Roswell Park Memorial Institute) suplementado con suero bovino fetal al 10% en una atmósfera de CO_2 al 5% humidificada a $37^\circ C$. La densidad celular se mantuvo entre $0,5 \times 10^6$ células/mL.

THP-1-(células se incubaron con MCP-1 marcada con $0,5$ nM ^{125}I (Perkin-Elmer Life Sciences, Inc. Boston, Mass.) En presencia de concentraciones variables de MCP-1 no marcada (R&D Systems, Minneapolis, Minn.) o compuesto de ensayo durante 2 horas a $30^\circ C$. en una placa de 96 pocillos. Las células se recogieron a continuación en una placa de filtro, se secaron, y se añadieron $20 \mu L$ de Microscint 20 a cada pocillo. Las placas se contaron en un TopCount NXT, Microplate Scintillation & Luminescence Counter (Perkin-Elmer Life Sciences, Inc. de Boston, Mass.). Los valores blancos (sólo tampón) se restaron de todos los valores y los valores tratados con fármaco se compararon con los valores tratados con portador. $1 \mu M$ de MCP-1 fría se utilizó para la unión no específica.

Los valores de IC_{50} para la inhibición de unión de MCP-1 a CCR2 se obtuvieron para los compuestos de ensayo de la invención.

ejemplo	MCP1B_v3 CI50 (μM)
1	0.78
2	0.06
3	0.03
4	0.04
5	1.35
6	0.01
7	5.06
8	0.17
9	0.19
10	0.32
11	0.32
12	0.10

13	0.08
14	0.41
15	0.11
16	0.47
17	0.06
18	0.41
19	0.38
20	
21	0.22
22	0.42
23	0.28
24	0.05
25	0.09
26	0.20
27	0.03
28	0.25
29	0.03
30	0.09
31	0.08
32	0.13
33	0.41
34	0.05
35	0.06
36	0.56
37	0.15
38	0.04
39	0.01
41	0.01
42	0.03
43	0.03
44	0.08
45	0.07
46	0.03
47	0.03
48	0.08
49	0.01
50	0.03
51	0.14
52	0.13
53	0.20
54	0.15
55	0.01
56	0.12
57	2.03

58	0.20
59	0.22
60	0.10
61	0.39
62	0.06
63	0.05
64	0.04
65	0.03
66	0.40
67	0.11
68	0.13
69	0.15
70	0.08
71	0.16
72	0.03
73	0.36
74	
75	0.17
76	0.16
77	0.23
78	0.23
79	0.50
80	0.23
81	0.04
82	No Data
83	No Data
84	No Data
85	No Data
86	0.09
87	0.36
88	0.04
89	0.01
90	0.01
91	0.61
92	1.10
93	0.98
94	0.18
95	0.03
96	1.22
97	0.30
98	0.63
99	0.13
100	0.03
101	0.37

5	102	1.00
	103	1.00
	104	1.98
10	105	0.12
	106	2.80
	107	1.10
	108	0.12
15	109	1.30
	110	0.15
	111	0.27
20	112	3.66
	113	0.10
	114	0.37
25	115	0.04
	116	1.80
	117	5.40
30	118	22.78
	119	12.01

Ejemplo 121: Animales.

Ratón knockout CCR2 / ratones knockin CCR2 humano se generan usando clones de células madre embrionarias 129Sv/Evbrd dirigidas inyectadas en ratones C57BL/6. La expresión de la transcripción *hCCR2* se confirmó por reacción en cadena de transcripción-polimerasa inversa cuantitativa realizada en el bazo y el ARN total de la sangre de ratones knockin *hCCR2* homocigóticos. Retrocruzamiento en antecedentes genéticos C573L/6 continuó hasta la octava generación. Los ratones transgénicos que están alojados en una instalación de temperatura controlada específica libre de patógenos, que mantuvo un ciclo de 12 horas de luz/12 horas de oscuridad. Los ratones tienen libre acceso a agua y comida. Los procedimientos experimentales se llevaron a cabo de acuerdo con las normas institucionales para el cuidado de animales y son aprobados por el comité de los institutos de cuidado de los animales y el uso.

Ejemplo 122: Ensayo de migración de células murino *in vivo*.

Los animales se dosifican por vía oral con portadores o antagonistas CCR2 a 3, 10 y 30 mg/kg bid. Los animales se someten a la anestesia y la laparotomía. Un bucle distal del intestino delgado (5 cm de longitud) se introduce suavemente sobre una gasa estéril húmeda. MCP-1 sintética humana (1 mg/100 ml de PBS estéril) o PBS solo se administra gota a gota a la serosa del bucle introducido. Un nudo de sutura se coloca en el mesenterio para marcar el terminal de la zona tratada. Veinticuatro horas más tarde, el animal se sacrificó y se eliminó el segmento de intestino, más la región adyacente. El tejido se abrió a lo largo del borde mesentérico, se aplanó y la mucosa se eliminó. La capa de músculo restante se fija brevemente en EtOH al 100% y después se tiñó utilizando reactivo Harker-Yates para detectar células inmunes que contienen mieloperoxidasa. A las 10 mpk, P.O. bid, un compuesto se considera eficaz si la inhibición de la migración de las células alcanza el 30% en comparación con los animales con vehículo.

Ejemplo 123: Peritonitis inducida por tiolicolato en ratones.

Los animales se dosifican por vía oral con portadores o antagonistas CCR2 a 3, 10, 30 y 100 mg/kg bid). Una hora más tarde, los animales se inyectaron intraperitonealmente con tioglicolato estéril (25 mL/kg, ip, Sigma) para la inducción de peritonitis. Los animales se trataron por vía oral dos veces al día con antagonistas de portadores o CCR2. En el punto de tiempo de 72 horas, las cavidades peritoneales se lavaron con 10 mL de solución salina estéril. El recuento total de células en el fluido de lavado peritoneal se realizan usando una diferenciación de microscopio y la célula se lleva a cabo utilizando el análisis de citospina después de tinción de Giemsa (Hema Tek

2000). El porcentaje de inhibición de la peritonitis inducida por tioglicolato se calcula comparando el cambio en el número de leucocitos de los ratones tratados con antagonistas CCR2 a los ratones con vehículo.

Ejemplo 124: Reclutamiento de monocitos inducido por MCP-1 en las vías respiratorias de los ratones.

Los animales se trataron por vía oral con portadores o antagonistas de CCR2 a los 3, 10, y 30 mg/kg po bid). Una hora más tarde, los animales se dosificaron intranasalmente con 4 µg de MCP-1 en solución salina estéril. Los animales se trataron por vía oral dos veces al día con portadores o antagonistas de CCR2. Después de 48 h, los ratones se sacrificaron mediante inyección intraperitoneal de solución de anestesia (sodio pentobarbital). Todo el lavado broncoalveolar (BAL) se realiza utilizando 1,4 ml de PBS que contenía icecold 3 MLVI EDTA. El recuento total de células en el líquido de lavado BAL se realizan usando un microscopio y la diferenciación celular se lleva a cabo utilizando el análisis de citospina después de tinción de Giemsa (Hema Tek 2000). El porcentaje de inhibición se calcula comparando el cambio en el número de recuentos de leucocitos totales (incluyendo monocitos/macrófagos y linfocitos) de ratones tratados con compuesto a los ratones con vehículo. Los compuestos se consideran eficaces si el porcentaje de inhibición alcanza el 30%.

Ejemplo 125: La obesidad inducida por dieta alta en grasas y la resistencia a la insulina en ratones.

La obesidad es inducida por una dieta alta en grasas que derivó aproximadamente 60% de calorías de lípidos (D-12492; Research Diets Inc.) en los animales durante 10-24 semanas a la edad de 7 semanas. Antes de la edad de 7 semanas, los animales son alimentados con una dieta de gránulos estándar, en la que 5% de las calorías se proporcionaron en forma de grasa. Animales obesos fueron asignados al azar por el peso corporal y la masa grasa. Los animales obesos son tratados por vía oral con antagonistas de portadores o CCR2 a los 3, 10 y 30 mg/kg, po bid. El peso corporal y la ingesta de alimentos y se ayunaban niveles de glucosa en sangre monitorizados. La masa corporal se determinó mediante un analizador de RMN (Burker Minispec). La prueba de tolerancia a la insulina se lleva a cabo en animales que se ayunaron durante 3 horas. Después de una inyección de bolo intraperitoneal de insulina humana recombinante (1,5 U/kg), las concentraciones de glucosa en sangre se miden usando un glucómetro antes y 15, 30, 45, 10 60, 90 y 120 minutos después de la inyección. Las pruebas de tolerancia de glucosa se llevaron a cabo después de ayunas de una noche (17 horas). Las concentraciones de glucosa en sangre se miden antes y después de 15, 30, 60, 90, 120 minutos después de una dosis oral de glucosa disuelta en agua (1g/kg). El análisis del gasto energético se controló mediante un sistema completo monitor de animales de laboratorio. Después del tratamiento de 40 días con antagonistas de portadores o CCR2, los animales se sacrificaron por asfixia de CO₂. El porcentaje de pérdida de peso se calcula mediante la comparación de los cambios de peso corporal de los ratones tratados con compuestos con los ratones tratados con vehículo.

Ejemplo 126: Modelo de ratón de asma alérgica. Los animales se sensibilizan mediante inyección intraperitoneal de 10 µg de albúmina de huevo de pollo (OVA) absorbida a 1 mg Imject® en 100 µL con fosfato salino (PBS) en los días 0 y 5. Los animales de control recibieron PBS ip. Animales inmunizados por OVA fueron desafiados por inhalación de 0,5% aerosol OVA durante 10 minutos por un nebulizador ultrasónico en los días 12, 16 y 20. Los animales de control fueron desafiados con PBS de manera similar. Los animales sensibilizados por OVA reciben portador (0,5% Methocel) o antagonistas de CCR2 por vía oral a los 3, 10, 30 25 mg/kg dos veces al día desde los días 9-20 y una vez al día en el día 21, 2 horas antes del sacrificio. Dexamethason (5 mg/kg) y Montelukast (1 mg/kg) se administran por vía oral una vez al día. En el día 21, 2 horas después de la última dosis de compuestos CCR2, la reactividad bronquial a la metacolina en aerosol se mide usando un pletismógrafo de todo el cuerpo Buxco. En el día 21, los animales se sacrifican. El fluido de lavado broncoalveolar se recoge (1 ml) y células totales contadas. El número de eosinófilos, linfocitos, monocitos y neutrófilos se determinan usando análisis de citoespin después de tinción de Giemsa (Hema Tek 2000). El porcentaje de inhibición de recuento de leucocitos BAL total (y recuento de eosinófilos) se calcula por la comparación de los ratones tratados con el compuesto con ratones con vehículo. Los compuestos se consideran eficaces si la inhibición alcanza el 30%.

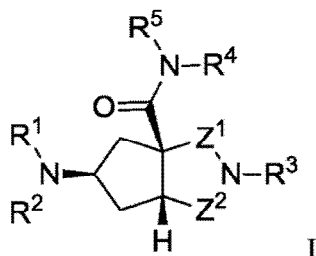
Ejemplo 127: Formulación Oral - Ejemplo profético

Como una realización específica de una composición oral, 100 mg del compuesto preparado como en cualquiera de los Ejemplos 1 a 119 se formulan con suficiente lactosa finamente dividida para proporcionar una cantidad total de 580 a 590 mg para llenar una cápsula de gel dura de tamaño O.

Mientras que la memoria descriptiva anterior enseña los principios de la presente invención, con ejemplos proporcionados para el propósito de ilustración, se entenderá que la práctica de la invención abarca todas las variaciones habituales, adaptaciones y/o modificaciones que caigan dentro del alcance de las siguientes reivindicaciones.

Reivindicaciones

1. Los compuestos de Fórmula I

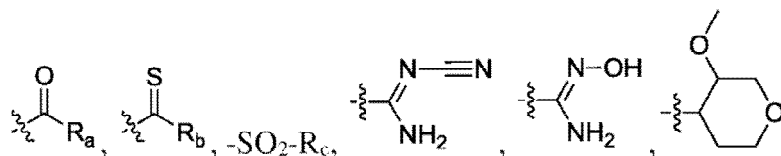


en donde

R^1 es $C_{(1-4)}$ alquiloOC $_{(1-4)}$ alquilo, ciclohexilo, o tetrahidropiraniilo, en el que dichos ciclohexilo o tetrahidropiraniilo pueden estar opcionalmente sustituidos con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en: OC $_{(1-4)}$ alquilo, OH, CH₂CH₃, -CN, NH₂, NH(CH₃), N(CH₃)₂, o OCF₃;

R^2 es H, C(S)NHCH₂CH(CH₃)₂, o C(S)NHCH₃;

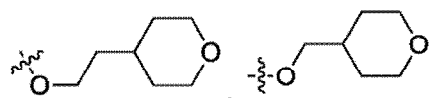
R^3 es



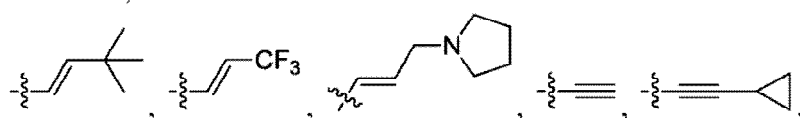
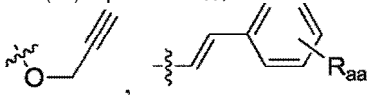
H, -CN, $C_{(1-4)}$ alquilo, $C_{(1-4)}$ alquiloNA¹A², $C_{(1-3)}$ alquiloC(O)NA¹A², $C_{(3-6)}$ cicloalquilo, oxetan-3-ilo, -(CH₂)_nPh-R_{aa}, -C $_{(1-4)}$ alquiloCO₂C $_{(1-4)}$ alquilo, 4,5 dthidro tiazolilo, 4,5 dihidro oxazolilo, tiazolilo, oxazolilo, pirimidinilo, piridilo, pirazilo, furilo, o 3-metilo 1,2,4 oxadiazol-5-ilo; en el que dicho 4,5 dthidro tiazolilo, 4,5 dihidro oxazolilo, tiazolilo, oxazolilo, pirimidinilo, piridilo, pirazilo, y el furilo puede estar opcionalmente sustituido con hasta dos sustituyentes seleccionados independientemente de R_{aa}.

n es 0,1,2, o 3;

R_a es H, NA¹A², NHCH₂CH₂NA₁A₂, $C_{(1-4)}$ alquiloNA¹A², OC $_{(1-4)}$ alquiloNA¹A², $C_{(1-6)}$ alquilo, OC $_{(1-6)}$ alquilo, -CN, CH₂CH₂Ph, -CH₂OPh, CH₂OC(O)C $_{(1-4)}$ alquilo, CH₂OC $_{(1-4)}$ alquilo, CH₂NHBoc, OCH₂CH=CH₂, OCH₂CH₂CF₃, OCH₂CH₂C(CH₃)-2-OH, OCH₂CH₂OC $_{(1-4)}$ alquilo, -OCH₂CH₂CN, OPhR_{aa},



-OC $_{(1-4)}$ alquilo-PhR_{aa},



fenilo-R_{aa}, oxazol-2-ilo, oxazol-4-ilo, isoxazol-5-ilo, o tiazol-2-ilo;

R_{aa} es H, OC $_{(1-4)}$ alquilo, OCF₃, CO₂H, Cl, Br, F o CN;

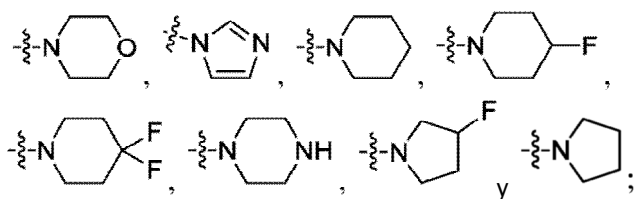
R_b es NA¹A²;

R_c es NA¹A², CH₂Ph, CH₂CH₂Ph, o alquilo $C_{(1-4)}$;

A¹ es H, $C_{(1-6)}$ alquilo, PhR_{aa}, C(O)CH₃, CH₂PhR, o $C_{(1-4)}$ alquiloOC $_{(1-4)}$ alquilo;

A² es, $C_{(1-6)}$ alquilo; o

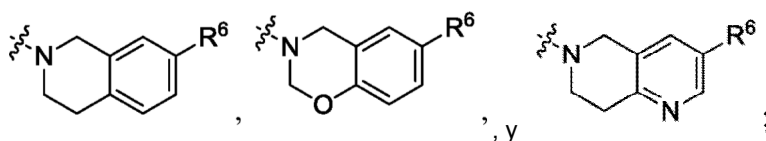
A¹ y A² se pueden tomar juntos con el nitrógeno al que están unidos para formar un anillo seleccionado del grupo que consiste en:



R^4 es CH_2Ph , en el que dicho pH está opcionalmente sustituido con hasta dos grupos seleccionados de CF_3 , OCF_3 , y F;

R^5 es H; o

R^4 y R^5 se toman juntos con su nitrógeno unido para formar un par de anillos fusionado seleccionado de entre el grupo que consiste en:



R^6 es CF_3 , o OCF_3 ;

Z^1 es CH_2 o $\text{C}=\text{O}$;

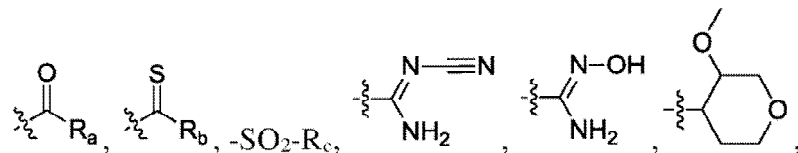
Z^2 es CH_2 o Z^2 pueden ser $\text{C}=\text{O}$, siempre que Z^1 y Z^2 no son ambos simultáneamente $\text{C}=\text{O}$;

y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

2. Un compuesto de la reivindicación 1, en donde:

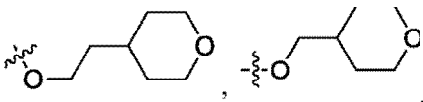
R^1 es $\text{C}_{(1-4)}$ alquilo OCH_3 , ciclohexilo, 1-metoxi ciclohex-2-ilo, tetrahidropiran-4-ilo, o 3- $\text{C}_{(1-4)}$ tetrahidropiran-4-ilo alcoxi; tetrahidropiran-4-ilo;

R^3 es

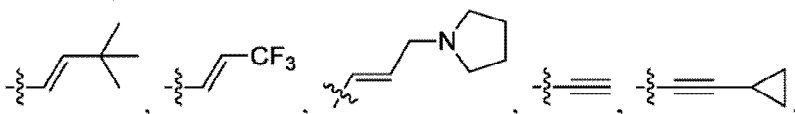
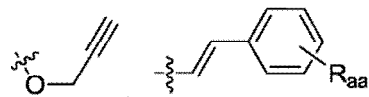


H, $-\text{CN}$, $\text{C}_{(1-4)}$ alquilo, $\text{C}_{(1-4)}$ alquilo NA^1A^2 , $\text{C}_{(1-3)}\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{C}_{(1-2)}\text{alquilo})_2$, $\text{C}_{(3-6)}$ cicloalquilo, oxetan-3-ilo, $-(\text{CH}_2)_n\text{Ph}$, $\text{C}_{(1-4)}$ alquilo $\text{CO}_2\text{C}_{(1-4)}$ alquilo, 4,5 tiazolilo dihidro, 4,5 oxazolilo dihidro, tiazolilo, oxazolilo, pirimidinilo, piridilo, pirazilo, furilo, o 3-metilo 1,2,4 oxadiazol-5-ilo;

R_a es H, NA^1A^2 , $\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{NA}^1\text{A}^2$, $\text{C}_{(1-4)}$ alquilo NA^1A^2 , $\text{OC}_{(1-4)}$ alquilo NA^1A^2 , $\text{C}_{(1-6)}$ alquilo, $\text{OC}_{(1-6)}$ alquilo, $-\text{CN}$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Ph}$, CH_2OPh , $\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{C}_{(1-4)}$ alquilo, $\text{CH}_2\text{OC}_{(1-4)}$ alquilo, CH_2NHBoc , $-\text{OCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CF}_3$, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{-OH}$, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OC}_{(1-4)}$ alquilo, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CN}$, $-\text{OPh}$,



$\text{OC}_{(1-4)}$ alquilo-Ph- R_{aa} ,



fenilo, oxazol-2-ilo, oxazol-4-ilo, isoxazol-5-ilo, o tiazol-2-ilo;

R_{aa} es H, $\text{OC}_{(1-4)}$ alquilo, CO_2H , Cl, Br, F o CN;

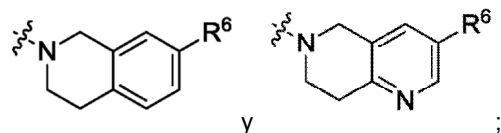
R_c es NH_2 , NHCH_2Ph , CH_2Ph , $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Ph}$, o $\text{C}_{(1-4)}$ alquilo;

R^4 es CH_2Ph , en el que dicho pH está opcionalmente sustituido con hasta dos grupos seleccionados de CF_3 , OCF_3 ,

y F;

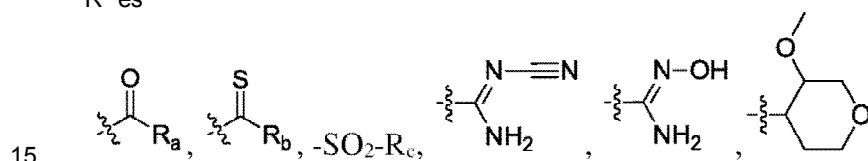
 R^5 es H; o R^4 y R^5 se toman juntos con su nitrógeno unido para formar un par de anillos fusionado seleccionado de entre el grupo que consiste en:

5



y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

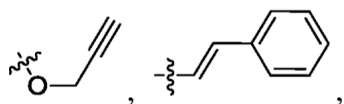
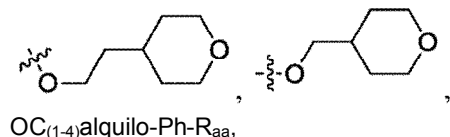
10 3. Un compuesto de la reivindicación 2, en donde:

 R^1 es $C_{(1-4)}$ alquiloOCH₃, $3C_{(1-4)}$ alcoxi tetrahidropiran-4-ilo, o tetrahidropiran-4-ilo; R^3 esH, -CN, $C_{(1-4)}$ alquilo, $C_{(1-3)}$ C(O)N($C_{(1-2)}$ alquilo)₂, $C_{(3-6)}$ cicloalquilo, oxetan-3-ilo, $-(CH_2)_n$ Ph, $-C_{(1-4)}$ alquiloCO₂ $C_{(1-4)}$ alquilo, 4,5 dihidro tiazolilo, 4,5 dihidro oxazolilo, tiazolilo, oxazolilo, pirimidinilo, piridilo, pirazilo, furilo, o 3-metilo 1,2,4 oxadiazol-5-ilo;

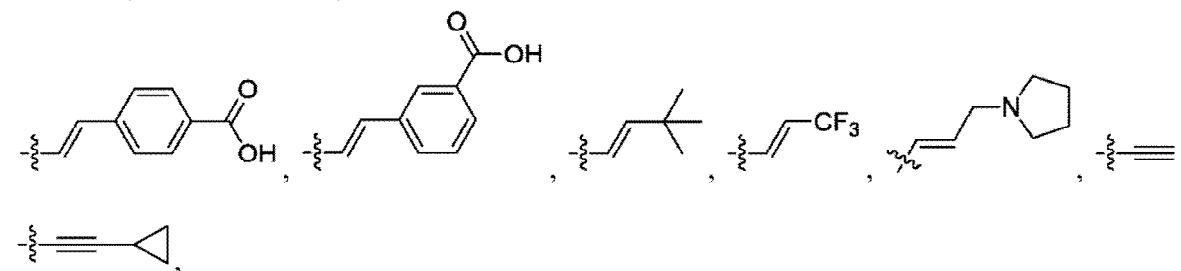
20

 R_a es H, NA^1A^2 , $NHCH_2CH_2NA^1A^2$, $C_{(1-4)}$ alquilo NA^1A^2 , $OC_{(1-4)}$ alquilo NA^1A^2 , $C_{(1-6)}$ alquilo, $OC_{(1-6)}$ alquilo, -CN, -CH₂CH₂Ph, -CH₂OPh, -CH₂OC(O) $C_{(1-4)}$ alquilo, -CH₂OC($C_{(1-4)}$)alquilo, -CH₂NHBoc, OCH₂CH=CH₂, -OCH₂CH₂CF₃, -OCH₂CH₂C(CH₃)-2-OH, -OCH₂CH₂OCH₃, -OCH₂CH₂CN, -OPh

25



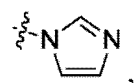
30



fenilo, oxazol-2-ilo, oxazol-4-ilo, isoxazol-5-ilo, o tiazol-2-ilo;

 R_{aa} es H, $OC_{(1-4)}$ alquilo, o CN;

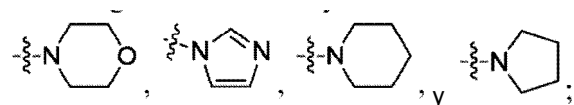
35

 R_b es

40

NH₂, NHCH₃, NHCH₂Ph, o NHCH₂CH(CH₃)-2-; R_c es NH₂, NHCH₂Ph, CH₂Ph, CH₂CH₂Ph, o CH₃; A^1 es H, $C_{(1-6)}$ alquilo, Ph, o C(O)CH₃, CH₂Ph, $C_{(1-4)}$ alquiloOC($C_{(1-4)}$)alquilo; A^2 es H $C_{(1-6)}$ alquilo; o

A¹ y A² se pueden tomar juntos con el nitrógeno al que están unidos para formar un anillo seleccionado del grupo que consiste en:

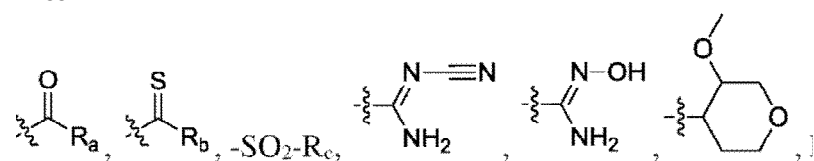


5

y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

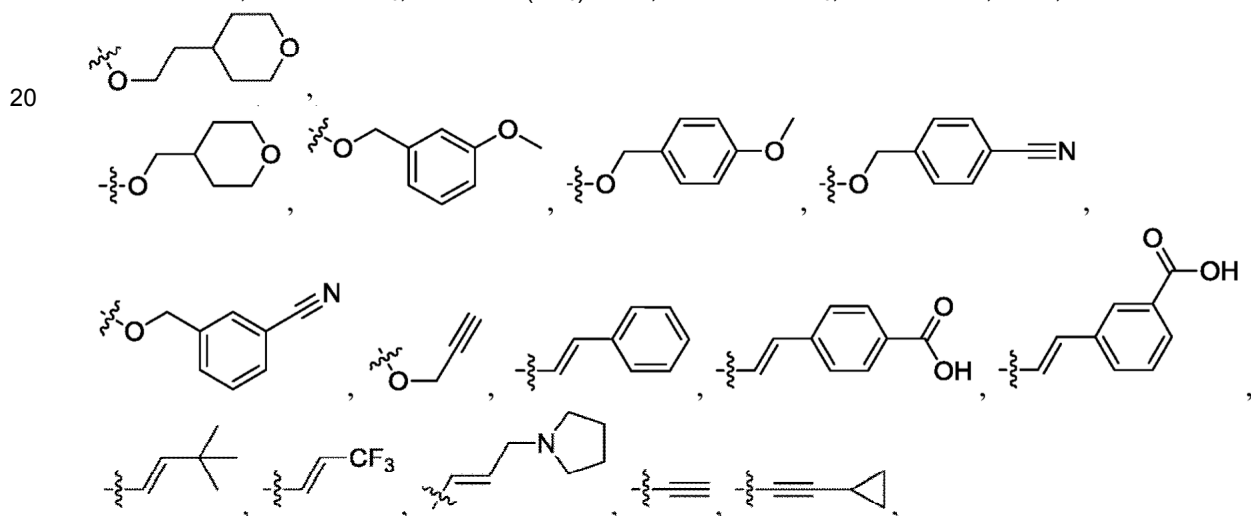
4. Un compuesto de la reivindicación 3, en donde:

10 R¹ es CH₂CH₂OCH₃, 3-C₍₁₋₄₎alcoxi tetrahidropiran-4-ilo, o tetrahidropiran-4-ilo;
R³ es



15 H, -CN, C₍₁₋₄₎alquilo, -C₍₁₋₃₎alquiloC(O) N(C₍₁₋₂₎alquilo)₂, ciclopropilo, ciclobutano, oxetan-3-ilo, (CH₂)_nPh, -C₍₁₋₄₎alquiloCO₂C₍₁₋₄₎alquilo, 4,5 dihidro tiazol-2-ilo, 4,5 dihidro oxazol-2-ilo, tiazol-2-ilo, pirimidina-2-ilo, o 3-metilo 1,2,4 oxadiazol-5-ilo;

R_a es H, NA¹A², NHCH₂CH₂NA¹A², C₍₁₋₄₎alquiloNA¹A², OC₍₁₋₄₎alquiloNA¹A², C₍₁₋₆₎alquilo, OC₍₁₋₆₎alquilo, -CN, CH₂CH₂Ph, CH₂OPh, CH₂NHBoc, OCH₂Ph, CH₂OC(O)C₍₁₋₄₎alquilo, CH₂OC₍₁₋₄₎alquilo, OCH₂PhCN, OCH₂PhOCH₃, OCH₂CH=CH₂, OCH₂CH₂CF₃, -CH₂CH₂C(CH₃)₂-OH, OCH₂CH₂OCH₃, OCH₂CH₂CN, -OPh,

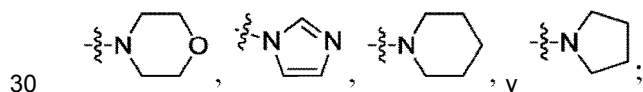


fenilo, oxazol-2-ilo, oxazol-4-ilo, isoxazol-5-ilo, o tiazol-2-ilo;

25 A^1 es H, $C_{(1-6)}$ alquilo, Ph, o $C(O)CH_3$, CH_2Ph , $C_{(1-4)}$ alquiloOC $_{(1-4)}$ alquilo;

A² es, C₍₁₋₆₎alquilo; o

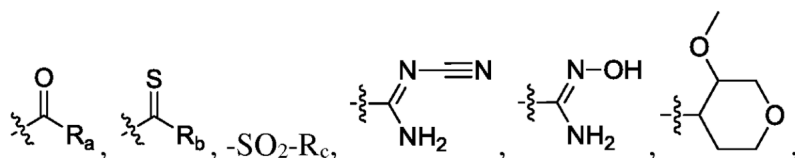
A¹ y A² se pueden tomar juntos con el nitrógeno al que están unidos para formar un anillo seleccionado del grupo que consiste en:



y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

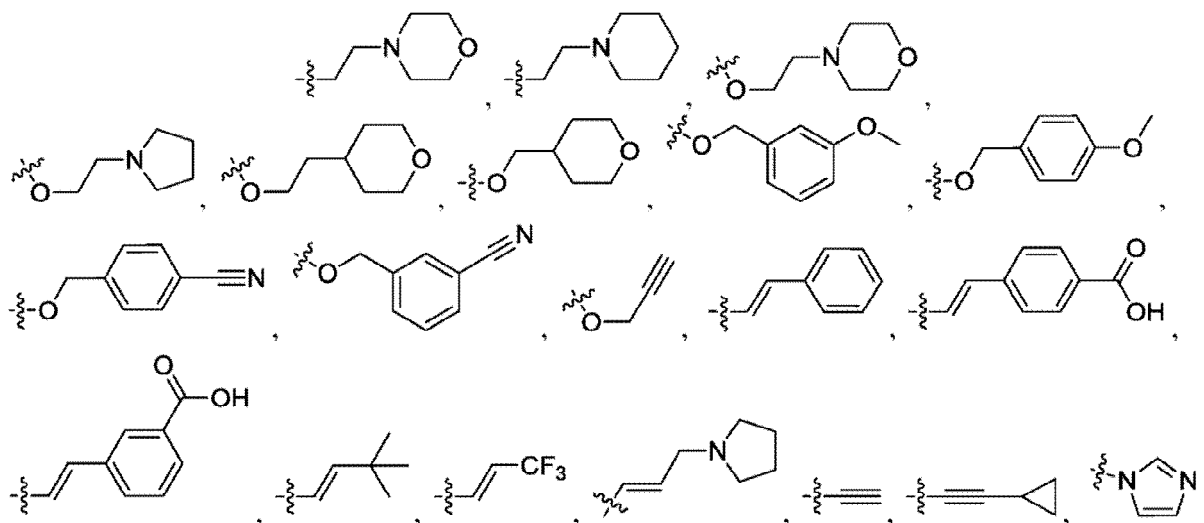
5. Un compuesto de la reivindicación 4, en donde:

35 R¹ es CH₂CH₂OCH₃, 3-C₍₁₋₂₎tetrahidropiran-4-ilo alcoxi, o tetrahidropiran-4-ilo;
R³ es

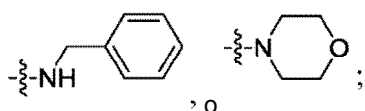


H, -CN, C₍₁₋₃₎alquilo, -CH₂C(O)-N(CH₃)-2-, ciclopropilo, oxetan-3-ilo, (CH₂)_nPh, -CH₂CO₂CH₃, 4,5 dthidro tiazol-2-ilo, 5-4,5 oxazol-2-ilo dihidro, tiazol-2-ilo, pirimidina-2-ilo, o 3-metilo 1,2,4 oxadiazol-5-ilo;

R_a es H, NH₂, NHCH₃, N(CH₃)₂, NHCH₂CH(CH₃)₂, NHCH(CH₃)₂, NHCH₂C(CH₃)₃, NHCH₂CH₂OCH₃, NHCH₂CH₂morfolinilo, NHPh, NHCH₂Ph, CH₂CH₂N(CH₃)₂, CH₂CH₂CH₂N(CH₃)₂, -CN, CH₃, CH₂CH₂Ph, CH₂OPh, CH₂OC(O)CH₃, CH₂OCH₃, CH₂OC(CH₃)₃, CH₂NHC(O)CH₃, CH₂N(CH₃)₂, CH₂NHBoc, OCH₃, OCH₂C(CH₃)₃, -OCH₂CH(CH₃)₂, -OCH₂CH₂CH₃, -OCH₂Ph, -OCH₂PhCN, -OCH₂PhOCH₃, -OCH₂CH=CH₂, -OCH₂CH₂CF₃, -OCH₂CH₂C(CH₃)₂-OH, -OCH₂CH₂OCH₃, -OCH₂CH₂CN, -OCH₂CH₂N(C₍₁₋₂₎alquilo)₂, -OCH₂CH₂NHC(O)CH₃, -OPh,



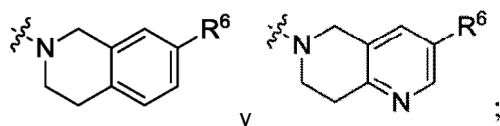
fenilo, oxazol-2-ilo, oxazol-4-ilo, isoxazol-5-ilo, tiazol-2ilo.



R⁴ es 1,3-bis(trifluorometilo)benc-5-ilo, 1-fluoro-3-(trifluorometilo)benc-5-ilo, o 1-(trifluorometilo)benc-5-ilo;

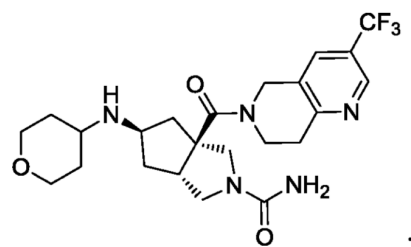
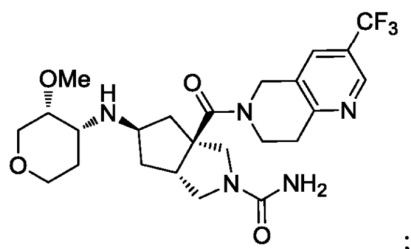
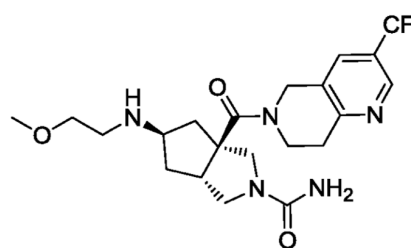
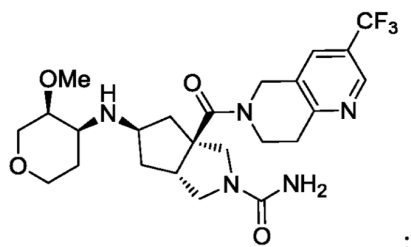
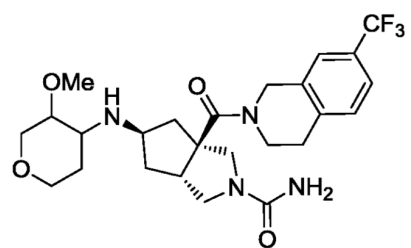
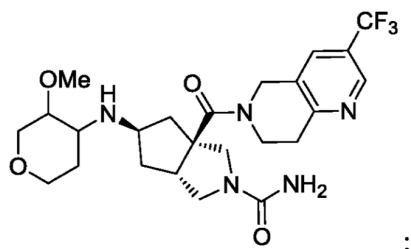
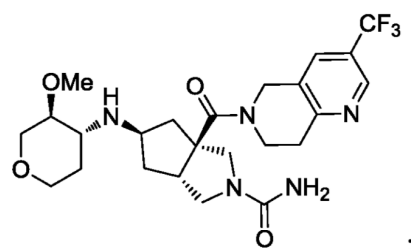
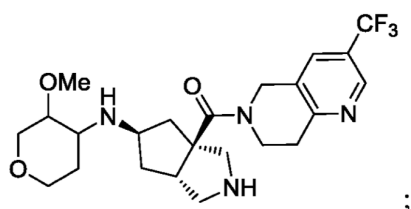
R⁵ es H; o

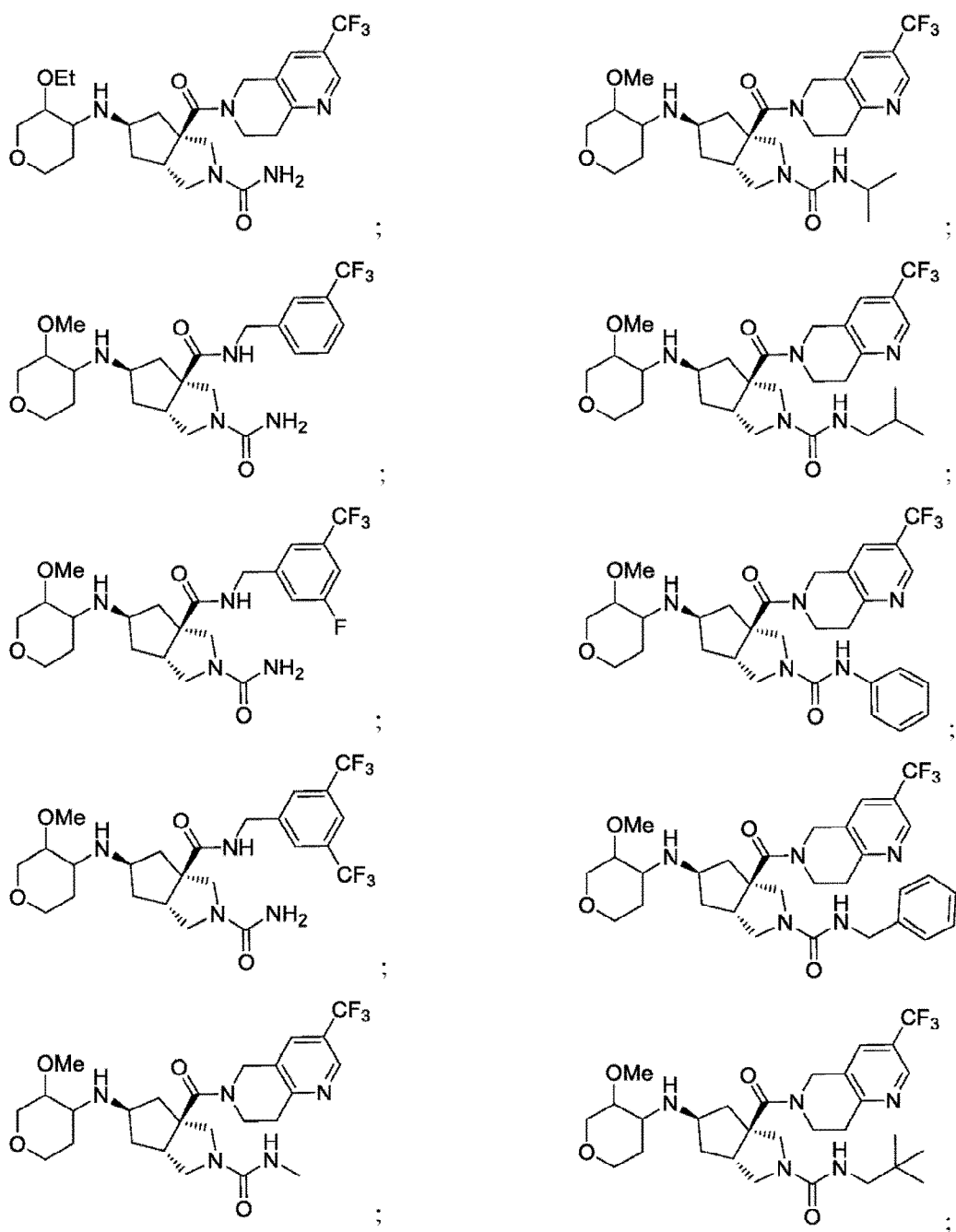
R⁴ y R⁵ se toman juntos con su nitrógeno unido para formar un par de anillos fusionado seleccionado de entre el grupo que consiste en:

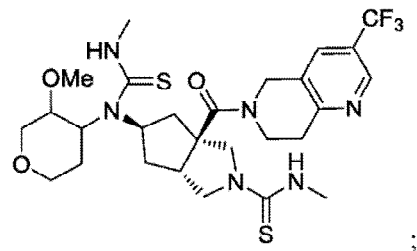
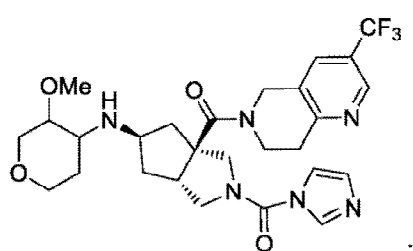
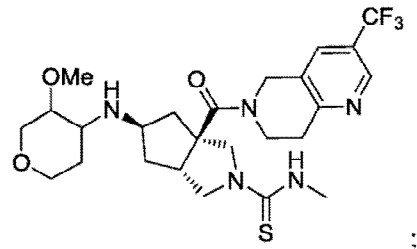
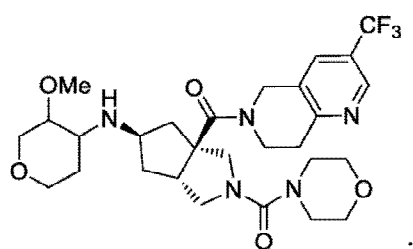
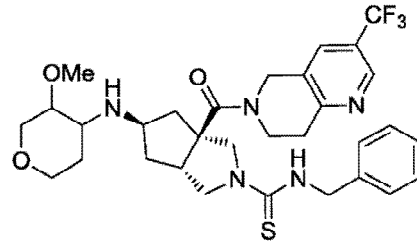
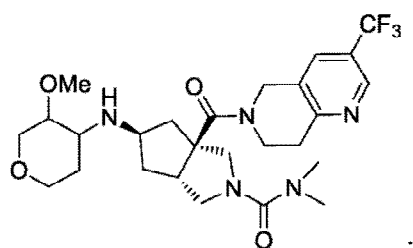
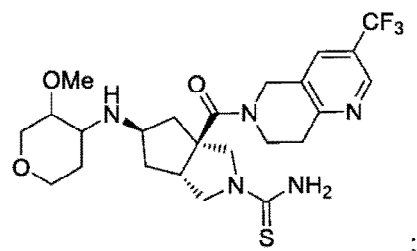
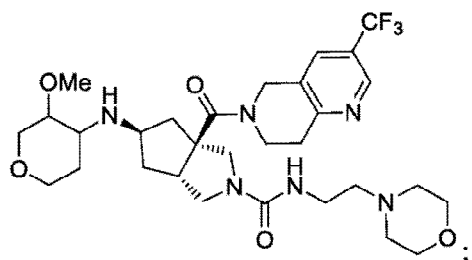
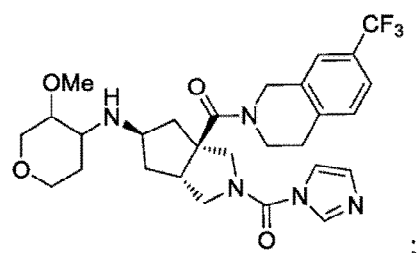
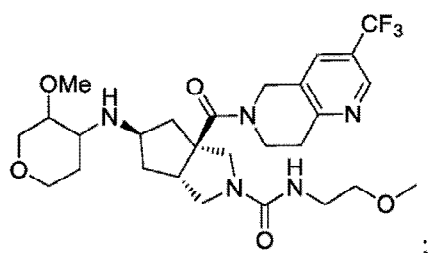


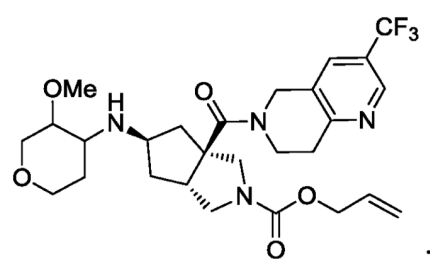
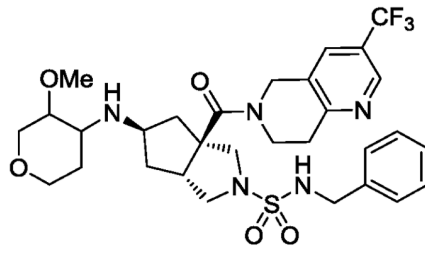
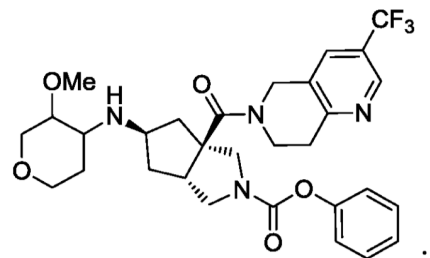
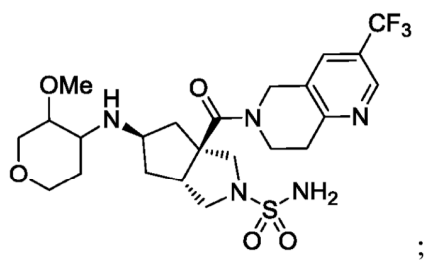
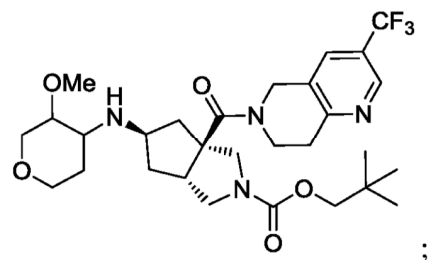
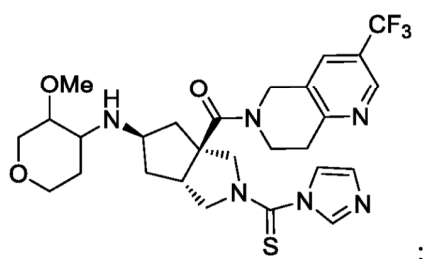
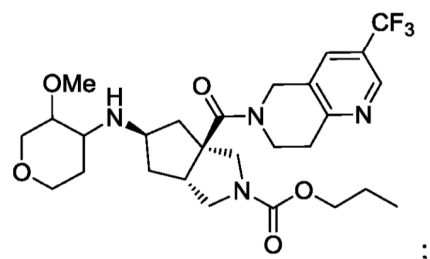
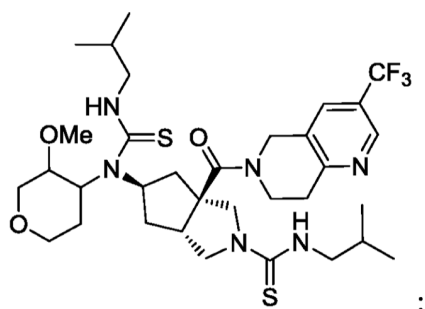
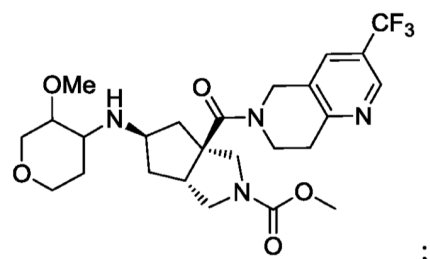
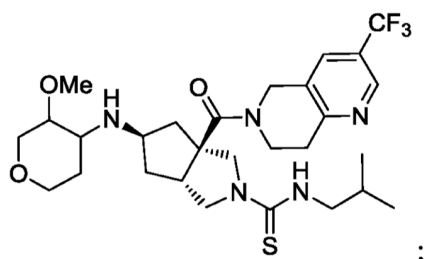
y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

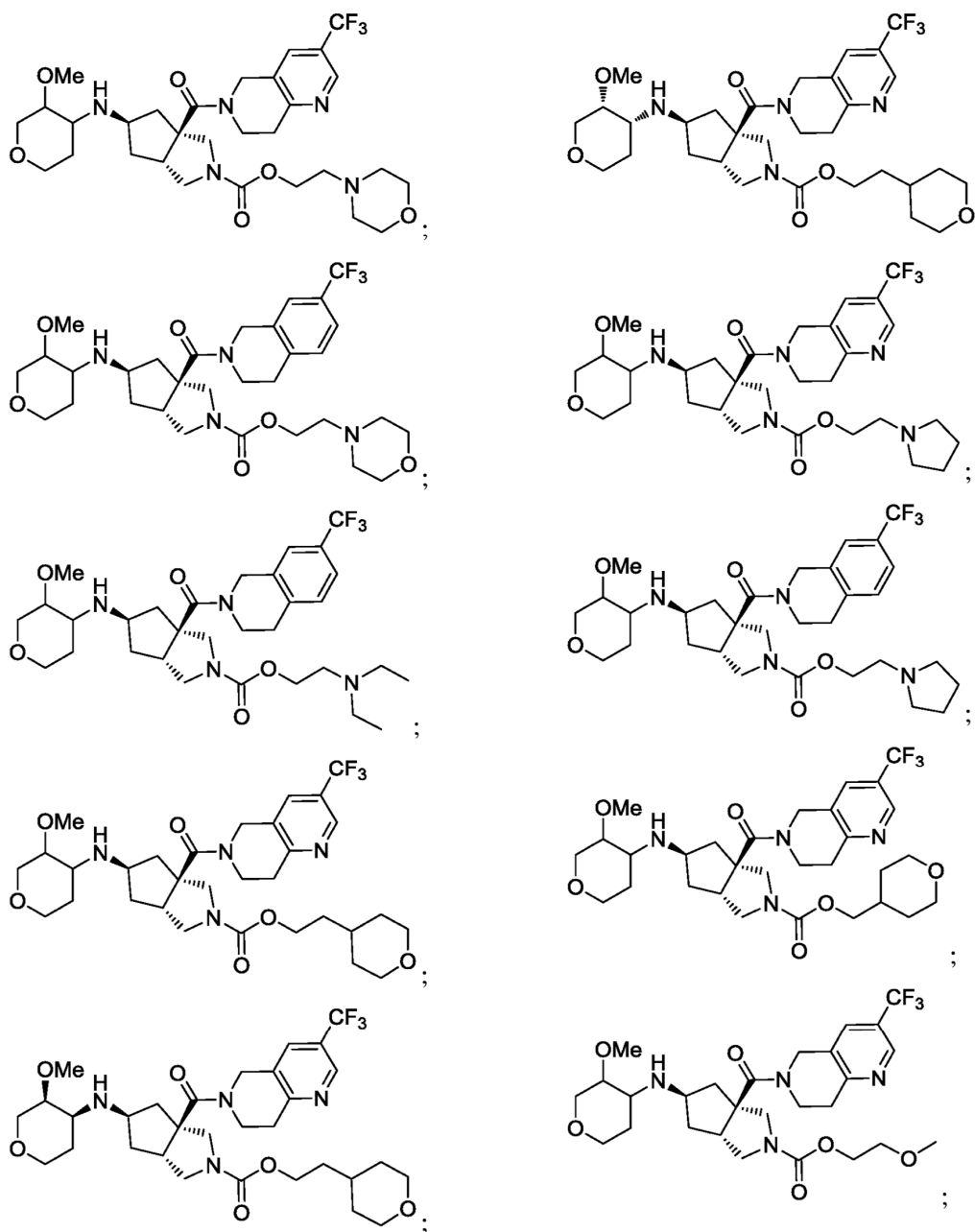
6. Un compuesto de la reivindicación 1, seleccionado del grupo que consiste en:

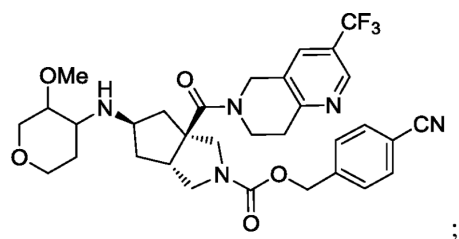
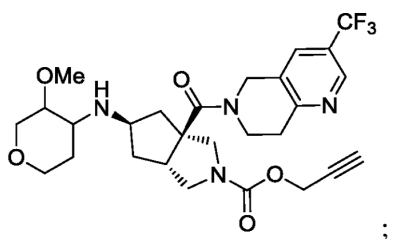
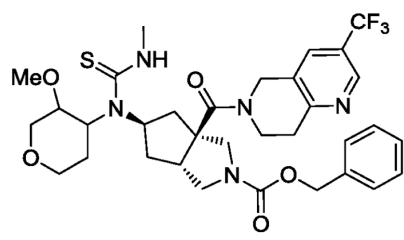
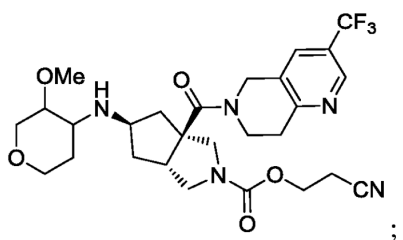
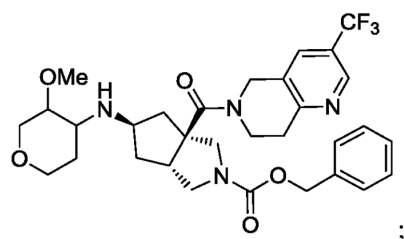
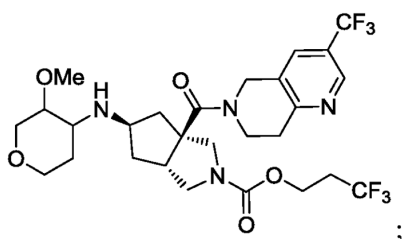
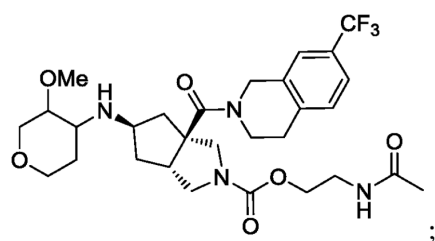
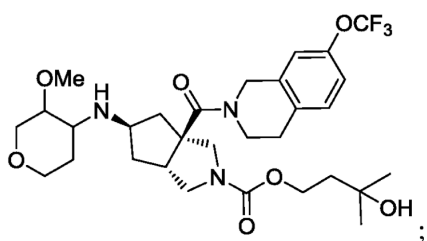
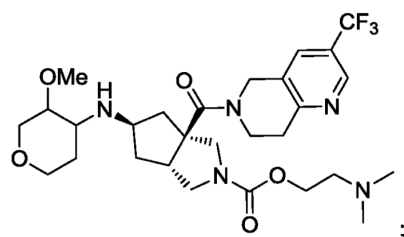
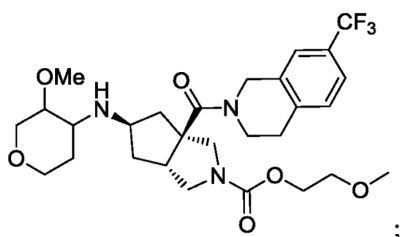


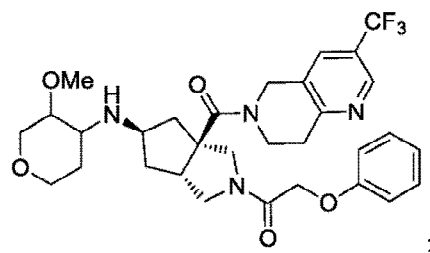
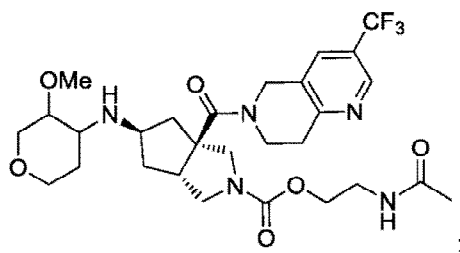
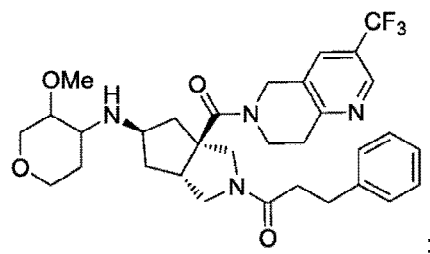
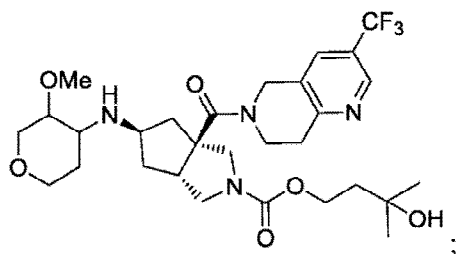
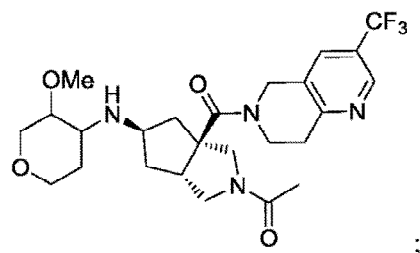
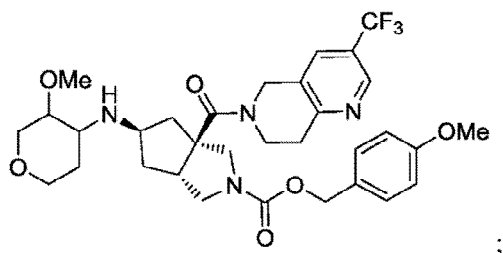
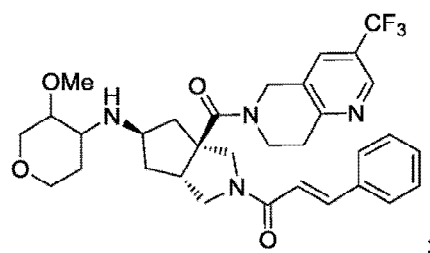
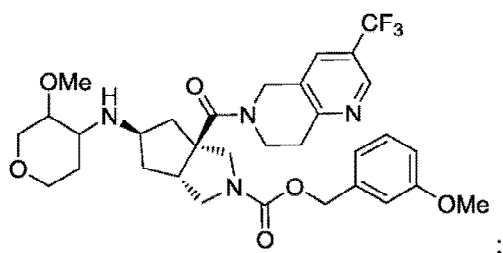
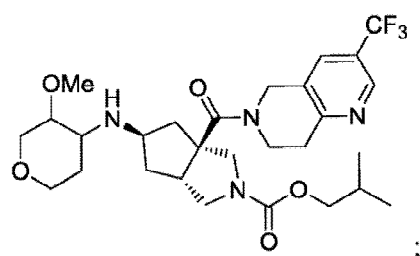
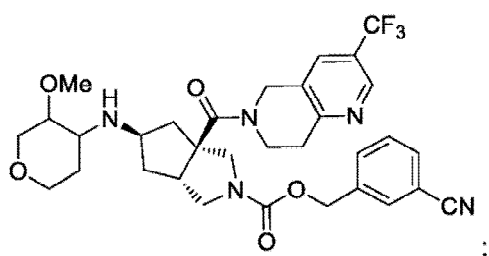


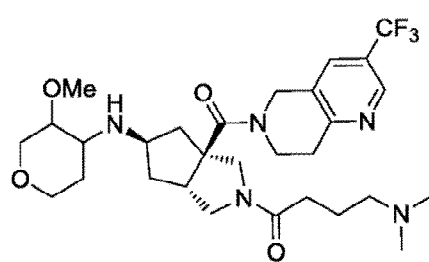
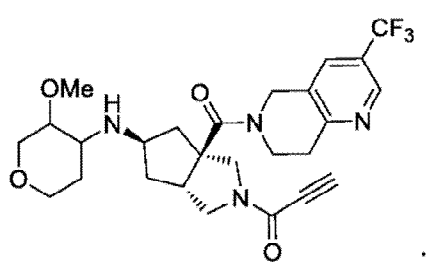
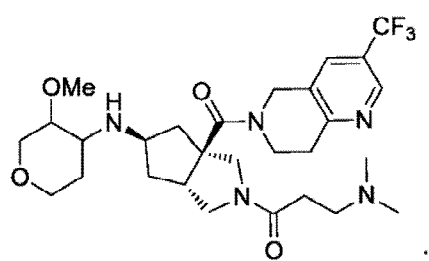
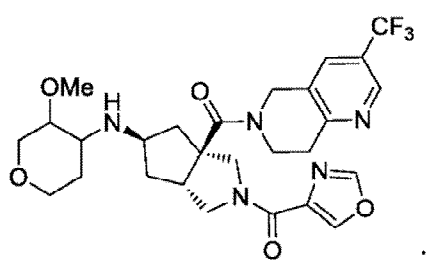
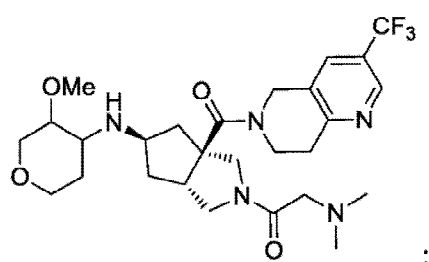
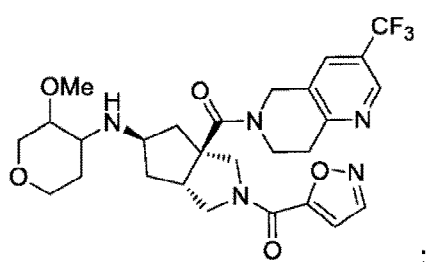
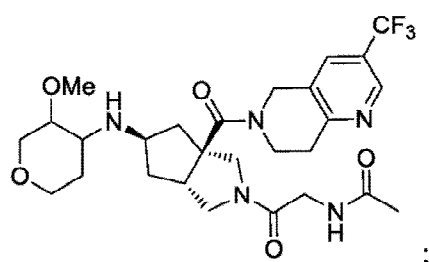
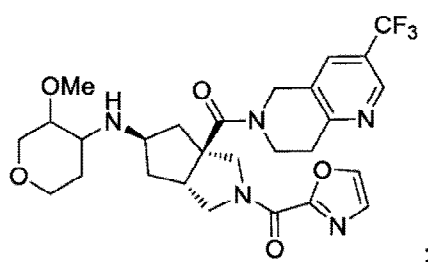
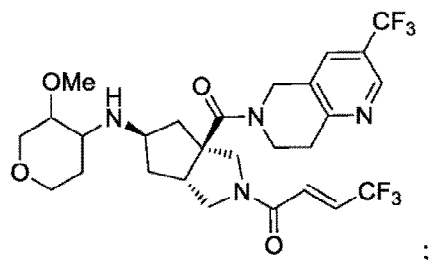
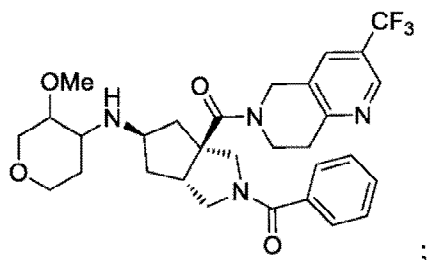


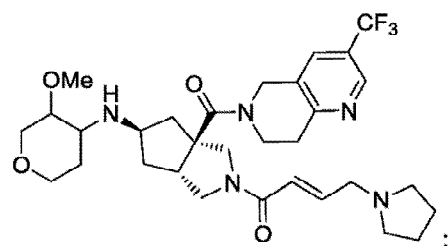
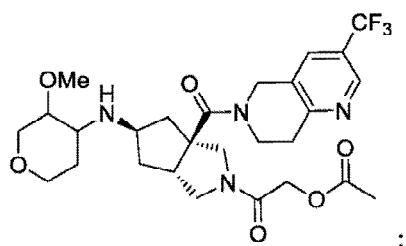
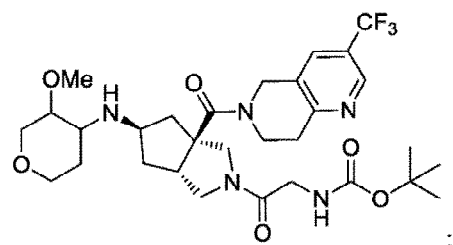
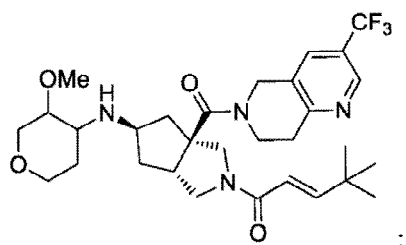
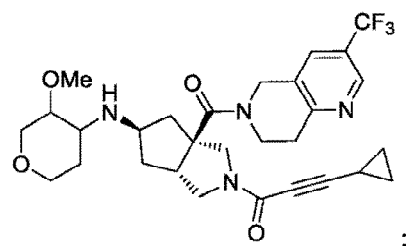
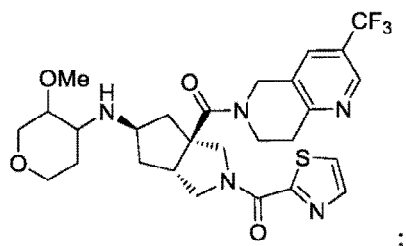
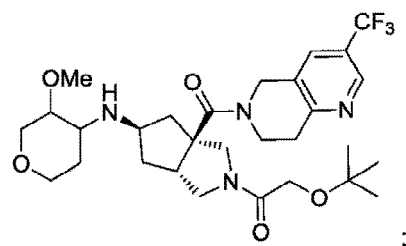
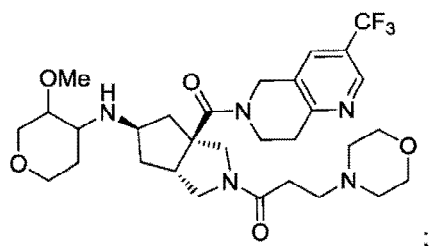
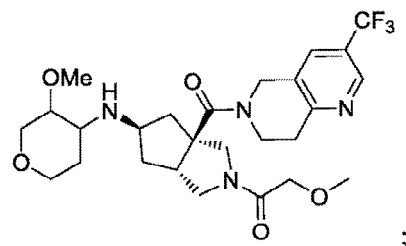
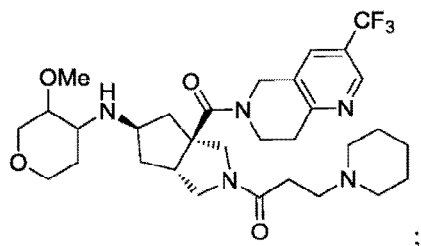


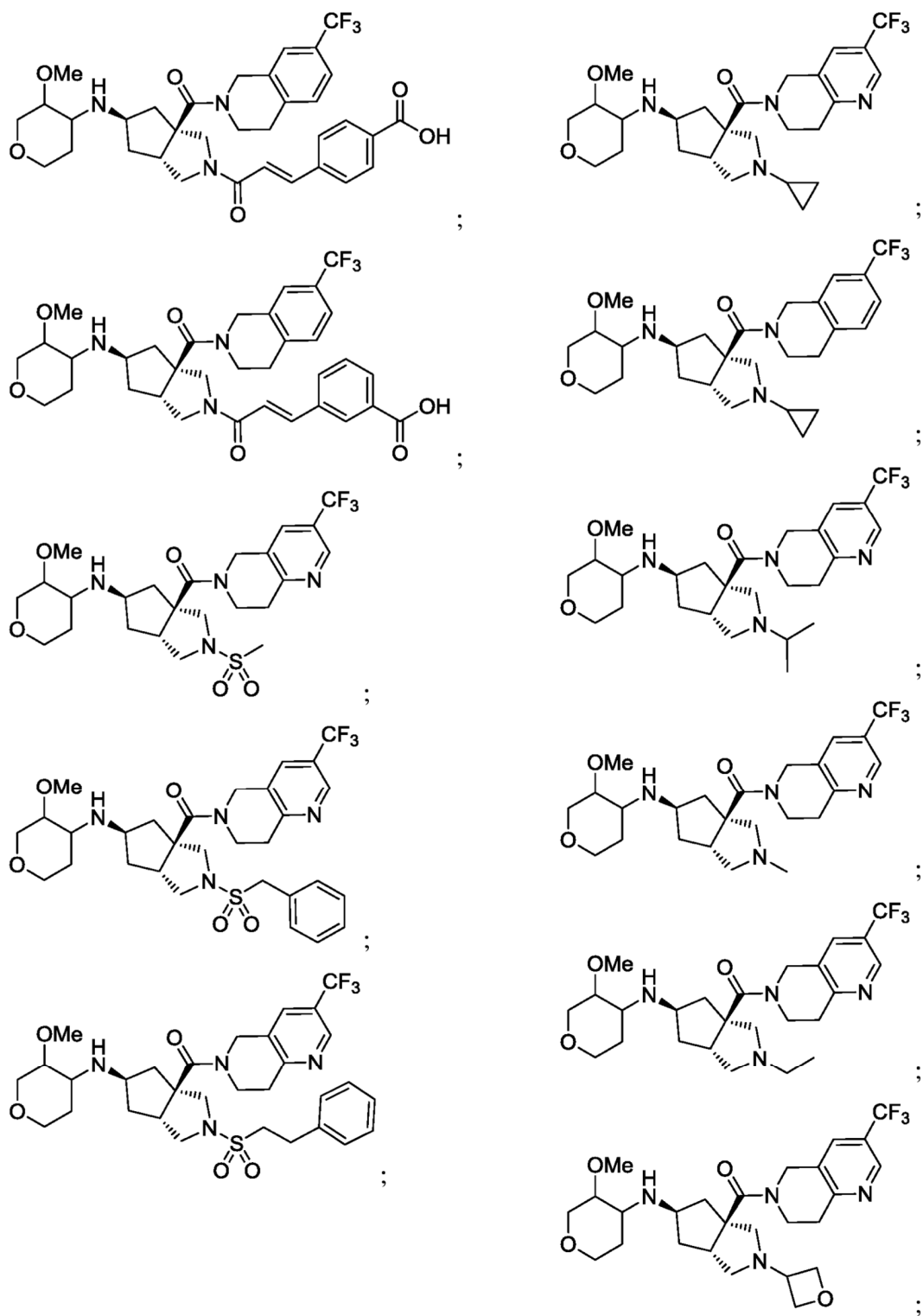


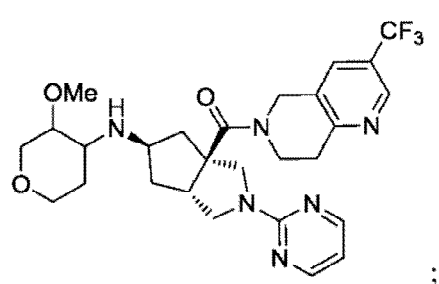
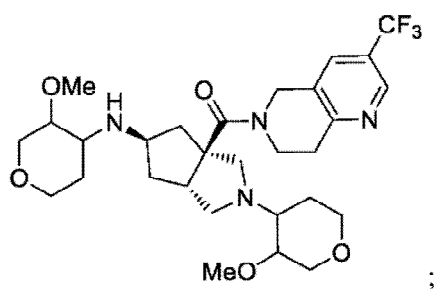
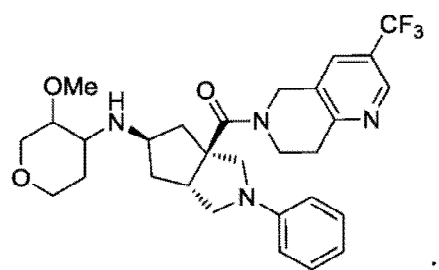
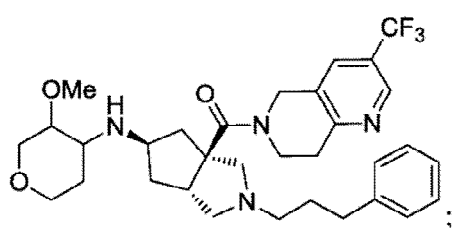
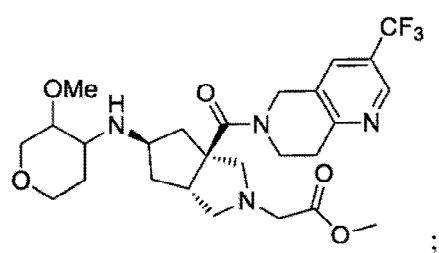
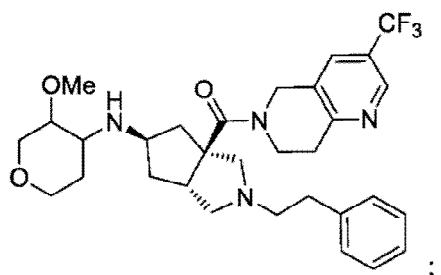
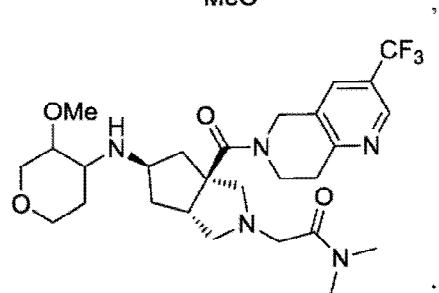
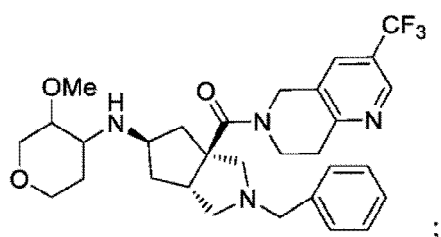
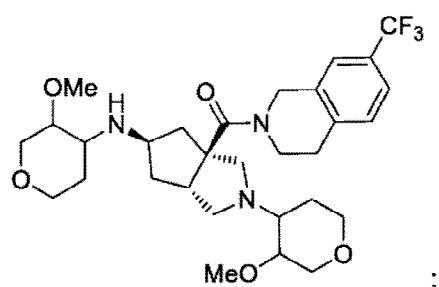
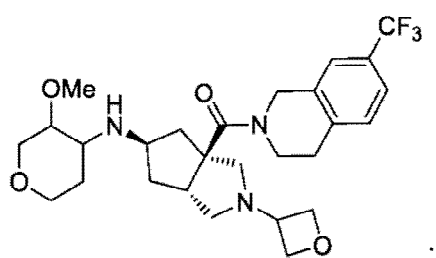


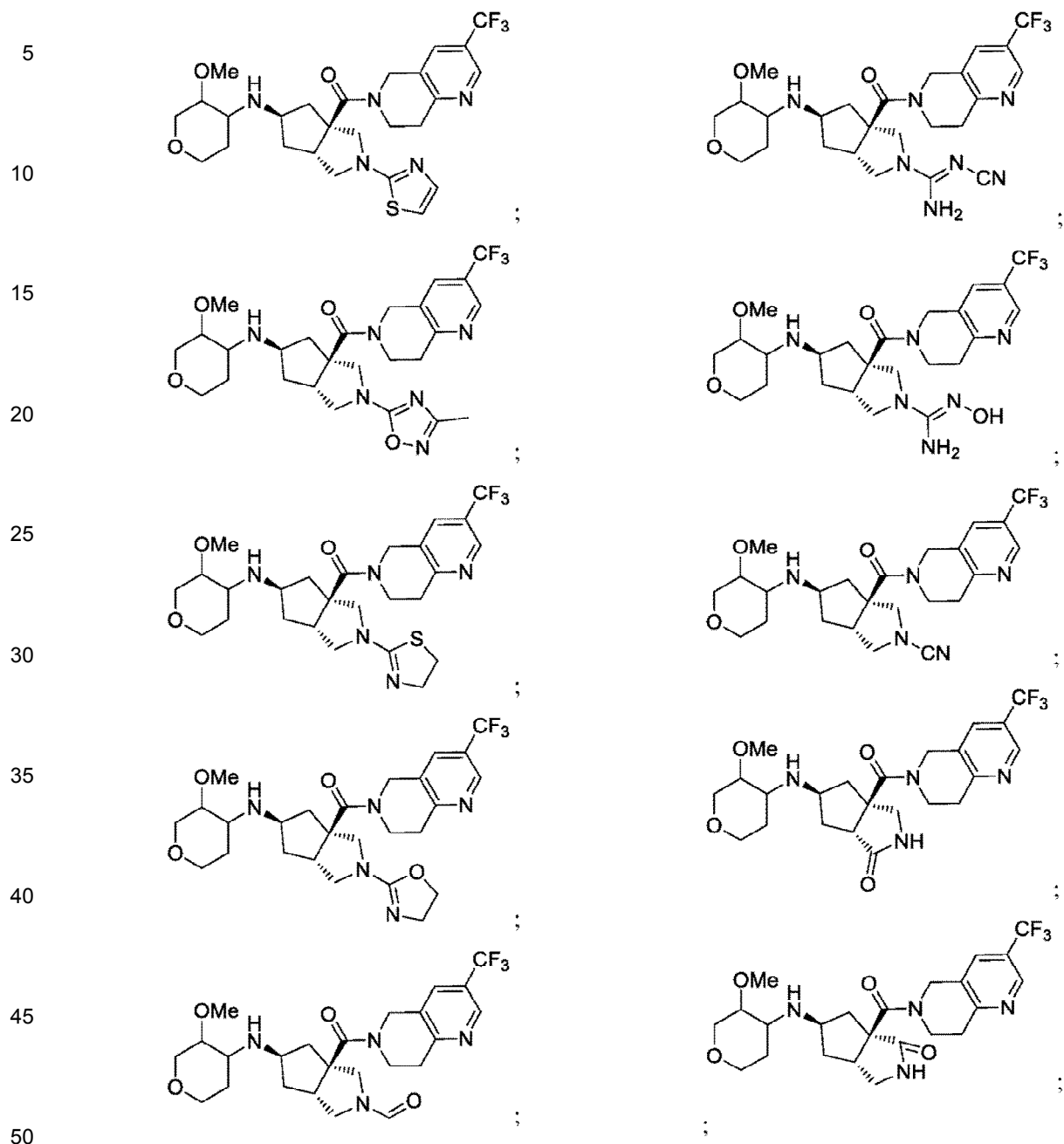












y y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

7. Una composición farmacéutica, que comprende un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 y un portador farmacéuticamente aceptable.

8. La composición farmacéutica de la reivindicación 7, en la que la composición farmacéutica se hace mezclando el compuesto y portador farmacéuticamente aceptable.

9. Un procedimiento para fabricar la composición farmacéutica de la reivindicación 7, comprendiendo dicho procedimiento la mezcla del compuesto y portador farmacéuticamente aceptable.

10. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 para uso en un método para prevenir, tratar o mejorar un síndrome, trastorno o enfermedad, en donde dicho síndrome, trastorno o enfermedad se selecciona del grupo constituido por: enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), trastornos oftálmicos, uveítis, aterosclerosis, artritis reumatoide, psoriasis, artritis psoriásica, dermatitis atópica, esclerosis múltiple, enfermedad de

- Crohn, colitis ulcerosa, nefritis, rechazo de aloinjertos de órgano, pulmón fibroide, insuficiencia renal, diabetes de tipo I, diabetes de tipo II, complicaciones diabéticas, nefropatía diabética, retinopatía diabética, retinitis diabética, microangiopatía diabética, sobrepeso, obesidad, resistencia a la insulina asociada a la obesidad, el síndrome metabólico, la tuberculosis, la sarcoidosis, estafilococia invasiva, inflamación después de la cirugía de cataratas,
- 5 rinitis alérgica, conjuntivitis alérgica, urticaria crónica, asma, asma alérgica, enfermedades periodontales, periodonitis, gingivitis, enfermedad de las encías, cardiomiopatías diastólicas, infarto de miocardio, miocarditis, insuficiencia cardíaca crónica, angioestenosis, restenosis, trastornos de reperfusión, aneurisma de aorta abdominal, glomerulonefritis, tumores sólidos y cánceres, leucemia linfocítica crónica, leucemia mielocítica crónica, mieloma múltiple, mieloma maligno, enfermedad de Hodgkin y carcinomas de vejiga, mama, cuello uterino, colon, pulmón,
- 10 próstata o estómago y trastornos neuroinflamatorios crónicos, incluyendo, pero no limitado a, enfermedad de Alzheimer, apoplejía isquémica, lesión de la médula espinal, lesión por aplastamiento del nervio y lesión cerebral traumática, en la que dicho método comprende la administración a un sujeto en necesidad de una cantidad eficaz de dicho compuesto.
- 15 **11.** Un compuesto reivindicación para uso en el método de prevenir, tratar o mejorar un síndrome, trastorno o enfermedad según la reivindicación 10, en el que dicho síndrome, trastorno o enfermedad se selecciona del grupo que consiste en: diabetes de tipo I, diabetes de tipo II, complicaciones diabéticas, nefropatía diabética, retinopatía diabética, retinitis diabética, microangiopatía diabética, obesidad, resistencia a la insulina asociada a la obesidad, síndrome metabólico, el asma y el asma alérgico, en el que dicho método comprende la administración a un sujeto
- 20 en necesidad del mismo de una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto.
- 12.** Un compuesto de la reivindicación para uso en el método de tratamiento de un trastorno de acuerdo con la reivindicación 10 seleccionado del grupo que consiste en diabetes de tipo II, la obesidad y el asma, en el que dicho método comprende la administración a un sujeto en necesidad del mismo de una cantidad terapéuticamente eficaz
- 25 del compuesto.