

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 654 173**

51 Int. Cl.:

A61K 31/4375 (2006.01)

C07D 471/04 (2006.01)

A61P 31/18 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **14.02.2013 PCT/US2013/026082**

87 Fecha y número de publicación internacional: **22.08.2013 WO13123148**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.02.2013 E 13705712 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **18.10.2017 EP 2814490**

54 Título: **Inhibidores de la replicación del virus de la inmunodeficiencia humana**

30 Prioridad:

15.02.2012 US 201261599102 P

13.02.2013 US 201313766587

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

12.02.2018

73 Titular/es:

VIIV HEALTHCARE UK (NO.5) LIMITED (100.0%)
980 Great West Road
Brentford Middlesex TW8 9GS, GB

72 Inventor/es:

WALKER, MICHAEL, A.;
SORENSEN, MARGARET, E.;
NAIDU, B., NARASIMHULU;
PEESE, KEVIN;
JOHNSON, BARRY, L. y
PATEL, MANOJ

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 654 173 T3

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

DESCRIPCIÓN

Inhibidores de la replicación del virus de la inmunodeficiencia humana

5 Referencia cruzada con solicitudes relacionadas

La presente solicitud reivindica el beneficio de la Solicitud Provisional de Estados Unidos con No. de serie 61/599.102 presentada el 15 de febrero de 2012.

10 Antecedentes de la invención

La descripción se refiere en general a compuestos, composiciones y procedimientos para el tratamiento de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). La descripción proporciona nuevos inhibidores del VIH, composiciones farmacéuticas que contienen dichos compuestos, y procedimientos para usar estos compuestos en el tratamiento de la infección por VIH.

El virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) se ha identificado como el agente etiológico responsable del síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), una enfermedad mortal caracterizada por la destrucción del sistema inmune y la incapacidad para luchar contra las infecciones oportunistas que amenazan la vida. Las estadísticas recientes indican que al menos 33 millones de personas en todo el mundo están infectadas con el virus (ONUSIDA: Informe sobre la epidemia mundial de VIH/SIDA, diciembre de 1998). Además de la gran cantidad de personas ya infectadas, el virus continúa propagándose. Las estimaciones de 1998 apuntan a cerca de 6 millones de nuevas infecciones solo en ese año. En el mismo año hubo aproximadamente 2,5 millones de muertes asociadas con el VIH y el SIDA.

Actualmente existen varios fármacos antivirales disponibles para combatir la infección. Estos medicamentos se pueden dividir en clases con base en la proteína viral a la que se dirigen o en su modo de acción. En particular, saquinavir, indinavir, ritonavir, nelfinavir, atazanavir, darunavir, amprenavir, fosamprenavir, lopinavir y tipranavir son inhibidores competitivos de la aspartil proteasa expresada por el VIH. Zidovudina, didanosina, estavudina, lamivudina, zalcitabina, emtricitabina, tenofovir y abacavir son inhibidores nucleósidos/nucleótidos de la transcriptasa inversa que se comportan como imitadores del sustrato para detener la síntesis del ADNc viral. Los inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa nevirapina, delavirdina, efavirenz y etravirina inhiben la síntesis del ADNc viral a través de un mecanismo no competitivo. Enfuvirtide y maraviroc inhiben la entrada del virus en la célula huésped. Un inhibidor de la integrasa del VIH, raltegravir (MK-0518, Isentress®), también ha sido aprobado para su uso en pacientes con tratamiento experimentado, y está claro que esta clase de inhibidores es muy efectiva como parte de un régimen de combinación que contiene inhibidores del VIH de diferentes clases.

Usados solos, estos fármacos son eficaces para reducir la replicación viral: sin embargo, el efecto es solo temporal ya que el virus desarrolla fácilmente resistencia a todos los agentes conocidos usados como monoterapia. Sin embargo, la terapia de combinación ha demostrado ser muy efectiva tanto en la reducción del virus como en la supresión de la aparición de resistencia en varios pacientes. En los Estados Unidos, donde la terapia de combinación está ampliamente disponible, el número de muertes relacionadas con el VIH ha disminuido drásticamente (Palella, FJ; Delany, KM; Moorman, AC; Loveless, MO; Furher, J.; Satten, GA; Aschman, DJ Holmberg, SDN Engl. J. Med. 1998, 338, 853-860).

Desafortunadamente, no todos los pacientes responden y un gran número falla en esta terapia. De hecho, los estudios iniciales sugieren que aproximadamente el 30-50 % de los pacientes fracasan al menos con un fármaco en la combinación supresiva. El fracaso del tratamiento en la mayoría de los casos es causado por la aparición de resistencia viral. La resistencia viral a su vez es causada por la tasa de replicación del VIH-1 durante el curso de la infección combinada con la tasa de mutación viral relativamente alta asociada con la polimerasa viral y la falta de adherencia de las personas infectadas con el VIH al tomar sus medicamentos recetados. Claramente, existe una necesidad de nuevos agentes antivirales, preferiblemente con actividad contra virus que ya son resistentes a los fármacos actualmente aprobados. Otros factores importantes incluyen una mayor seguridad y un régimen de dosificación más conveniente que muchos de los medicamentos actualmente aprobados.

Se han descrito compuestos que inhiben la replicación del VIH. Véanse los documentos WO2007131350, WO2009062285, WO2009062288, WO2009062289 y WO2009062308.

La invención proporciona ventajas técnicas, por ejemplo, los compuestos son nuevos y son útiles en el tratamiento del VIH. Adicionalmente, los compuestos proporcionan ventajas para usos farmacéuticos, por ejemplo, con respecto a uno o más de sus mecanismos de acción, unión, eficacia de inhibición, selectividad objetivo, solubilidad, perfiles de seguridad o biodisponibilidad.

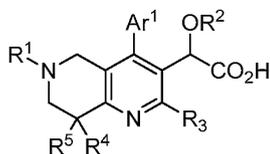
65

Descripción de la invención

La invención abarca compuestos de Fórmula I, que incluyen sales farmacéuticamente aceptables, sus composiciones farmacéuticas y su uso en la inhibición de la integrasa del VIH y en el tratamiento de las personas infectadas con VIH o SIDA.

5

Un aspecto de la invención es un compuesto de Fórmula I



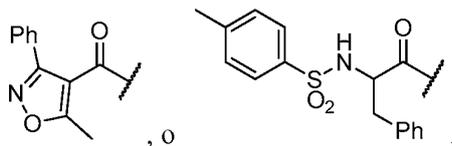
I

10 en la que:

R¹ es hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, haloalquilo, (Ar²)alquilo, (Ar²)cicloalquilo, Ar², alquilCO, cicloalquilCO, haloalquilCO, (Ar²)alquilCO, ((Ar²)cicloalquil)alquilCO, (Ar²)cicloalquilCO, Ar²CO, (Ar²)alquilCOCO, Ar²COCO, alquilCO₂, haloalquilCO₂, (Ar²)alquilCO₂, Ar²CO₂, alquilCONH, haloalquilCONH, (Ar²)alquilCONH, Ar²CONH, alquilSO₂, cicloalquilSO₂, haloalquilSO₂, y Ar²SO₂;

15

o R¹ es (PhCH₂O)PhCH₂CO,



20

R² es alquilo o haloalquilo;

R³ es alquilo;

25

R⁴ es hidrógeno o alquilo;

R⁵ es hidrógeno o alquilo;

30

Ar¹ es fenilo o cromanilo, y está sustituido con 0-3 sustituyentes seleccionados entre halo, alquilo, haloalquilo, alcoxi y haloalcoxi; y

Ar² es fenilo, bifenilo, o indolilo, y está sustituido con 0-3 sustituyentes seleccionados entre halo, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, halocicloalquilo, alcoxi y haloalcoxi;

35

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

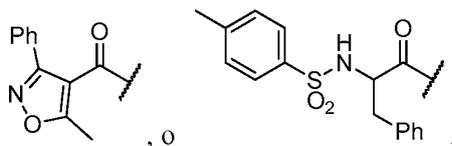
Otro aspecto de la invención es un compuesto de fórmula I en la que:

40

R¹ es hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, haloalquilo, (Ar²)alquilo, (Ar²)cicloalquilo, Ar², alquilCO, cicloalquilCO, haloalquilCO, (Ar²)alquilCO, (Ar²)cicloalquilCO, Ar²CO, (Ar²)alquilCOCO, Ar²COCO, alquilCO₂, haloalquilCO₂, (Ar²)alquilCO₂, Ar²CO₂, alquilCONH, haloalquilCONH, (Ar²)alquilCONH, Ar²CONH, alquilSO₂, cicloalquilSO₂, haloalquilSO₂, y Ar²SO₂;

45

o R¹ es (PhCH₂O)PhCH₂CO,



R² es alquilo o haloalquilo;

50

R³ es alquilo;

R⁴ es hidrógeno o alquilo;

R⁵ es hidrógeno o alquilo;

5 Ar¹ es fenilo o cromanilo, y está sustituido con 0-3 sustituyentes seleccionados entre halo, alquilo, haloalquilo, alcoxi y haloalcoxi; y

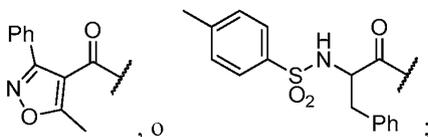
Ar² es fenilo, bifenilo o indolilo, y está sustituido con 0-3 sustituyentes seleccionados entre halo, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo y halocicloalquilo;

10 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Otro aspecto de la invención es un compuesto de fórmula I en la que:

15 R¹ es hidrógeno, (Ar²)alquilo, Ar², alquilCO, (Ar²)alquilCO, (Ar²)cicloalquilCO, Ar²CO, Ar²COCO, alquilO₂C, ((Ar²)alcoxiCO, (Ar²)alquilNHCO, y alquilSO₂;

o R¹ es (PhCH₂O)PhCH₂CO,



R² es alquilo;

R³ es alquilo;

25 R⁴ es hidrógeno o alquilo;

R⁵ es hidrógeno o alquilo;

30 Ar¹ es fenilo o cromanilo, y está sustituido con 0-3 sustituyentes seleccionados entre halo, alquilo, haloalquilo, alcoxi y haloalcoxi; y

Ar² es fenilo, bifenilo o indolilo, y está sustituido con 0-3 sustituyentes seleccionados entre halo, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo y halocicloalquilo;

35 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

40 Otro aspecto de la invención es un compuesto de fórmula I en la que: R¹ es hidrógeno, (Ar²)alquilo, Ar², alquilCO, (Ar²)alquilCO, (Ar²)cicloalquilCO, Ar²CO, Ar²COCO, alquilO₂C, ((Ar²)alcoxiCO, (Ar²)alquilNHCO, y alquilSO₂; R² es alquilo; R³ es alquilo; R⁴ es hidrógeno o alquilo; R⁵ es hidrógeno o alquilo; Ar¹ es fenilo sustituido con 0-3 sustituyentes halo o alquilo; y Ar² es fenilo, bifenilo o indolilo, y está sustituido con 0-3 sustituyentes halo; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

45 Otro aspecto de la invención es un compuesto de fórmula I en la que R¹ es hidrógeno, (Ar²)alquilo, Ar², alquilCO, (Ar²)alquilCO, (Ar²)cicloalquilCO, Ar²CO, Ar²COCO, alquilO₂C, ((Ar²)alcoxiCO, (Ar²)alquilNHCO, y alquilSO₂.

Otro aspecto de la invención es un compuesto de fórmula I en la que R² es alquilo.

Otro aspecto de la invención es un compuesto de fórmula I en la que R³ es alquilo.

50 Otro aspecto de la invención es un compuesto de fórmula I en la que R⁴ es hidrógeno o alquilo.

Otro aspecto de la invención es un compuesto de fórmula I en la que R⁵ es hidrógeno o alquilo.

55 Otro aspecto de la invención es un compuesto de fórmula I en la que Ar¹ es fenilo sustituido con 0-3 sustituyentes halo.

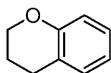
Otro aspecto de la invención es un compuesto de fórmula I en la que Ar² es fenilo, bifenilo o indolilo, y está sustituido con 0-3 sustituyentes halo.

60 Para un compuesto de Fórmula I, el alcance de cualquier instancia de un sustituyente variable, incluyendo R¹, R², R³, R⁴, R⁵, Ar¹, y Ar², se puede usar independientemente con el alcance de cualquier otra instancia de un

sustituyente variable. Como tal, la invención incluye combinaciones de los diferentes aspectos.

A menos que se especifique lo contrario, estos términos tienen los siguientes significados. "Halo" significa flúor, cloro, bromo o yodo. "Alquilo" significa un grupo alquilo lineal o ramificado compuesto de 1 a 6 carbonos. "Alqueno" significa un grupo alquilo lineal o ramificado compuesto de 2 a 6 carbonos con al menos un doble enlace. "Alquino" significa un grupo alquilo lineal o ramificado compuesto de 2 a 6 carbonos con al menos un triple enlace. "Cicloalquilo" significa un sistema de anillo monocíclico compuesto de 3 a 7 carbonos. "Haloalquilo" y "haloalcoxi" incluyen todos los isómeros halogenados de monohalo hasta perhalo. Los términos con una fracción hidrocarbonada (por ejemplo, alcoxi) incluyen isómeros lineales y ramificados para la porción de hidrocarburo. Los términos parentéticos y multiparentéticos están destinados a clarificar las relaciones de enlace con los expertos en la materia. Por ejemplo, un término tal como ((R)alquilo) significa un sustituyente alquilo adicionalmente sustituido con el sustituyente R.

"Croman" significa



La invención incluye todas las formas de sal farmacéuticamente aceptables de los compuestos. Las sales farmacéuticamente aceptables son aquellas en las que las contraiones no contribuyen significativamente a la actividad fisiológica o a la toxicidad de los compuestos y, como tales, funcionan como equivalentes farmacológicos. Estas sales se pueden preparar de acuerdo con técnicas orgánicas comunes que emplean reactivos disponibles comercialmente. Algunas formas de sales aniónicas incluyen acetato, acitrato, besilato, bromuro, cloruro, citrato, fumarato, glucuronato, bromhidrato, clorhidrato, yodhidrato, yoduro, lactato, maleato, mesilato, nitrato, pamoato, fosfato, succinato, sulfato, tartrato, tosilato y xinafoato. Algunas formas de sales catiónicas incluyen amonio, aluminio, benzatina, bismuto, calcio, colina, dietilamina, dietanolamina, litio, magnesio, meglumina, 4-fenilciclohexilamina, piperazina, potasio, sodio, trometamina y zinc.

Algunos de los compuestos de la invención existen en formas estereoisoméricas. La invención incluye todas las formas estereoisoméricas de los compuestos que incluyen enantiómeros y diastereómeros. Los procedimientos para preparar y separar estereoisómeros son conocidos en la técnica. La invención incluye todas las formas tautoméricas de los compuestos. La invención incluye atropisómeros e isómeros rotacionales.

La invención pretende incluir todos los isótopos de átomos que aparecen en los presentes compuestos. Los isótopos incluyen aquellos átomos que tienen el mismo número atómico pero diferentes números de masa. A modo de ejemplo general y sin limitación, los isótopos de hidrógeno incluyen deuterio y tritio. Los isótopos de carbono incluyen ^{13}C y ^{14}C . Los compuestos marcados isotópicamente de la invención se pueden preparar generalmente por técnicas convencionales conocidas por los expertos en la técnica o por procesos análogos a los descritos en la presente memoria, usando un reactivo apropiado marcado isotópicamente en lugar del reactivo no marcado que se emplea de otro modo. Dichos compuestos pueden tener una variedad de usos potenciales, por ejemplo, como patrones y reactivos para determinar la actividad biológica. En el caso de los isótopos estables, tales compuestos pueden tener el potencial de modificar favorablemente las propiedades biológicas, farmacológicas o farmacocinéticas.

Procedimientos Biológicos

Inhibición de la replicación del VIH. Se construyó un virus NL-RLuc recombinante en el que se reemplazó una sección del gen nef de NL4-3 por el gen de luciferasa de *Renilla*. El virus NL-RLuc se preparó por cotransfección de dos plásmidos, pNLRLuc y pVSVenv. El pNLRLuc contiene el ADN de NL-RLuc clonado en pUC18 en el sitio *PvuII*, mientras que el pVSVenv contiene el gen de la proteína VSV G unida a un promotor LTR. Las transfecciones se realizaron en una proporción de 1:3 de pNLRLuc con respecto a pVSVenv en células 293T usando el kit LipofectAMINE PLUS de Invitrogen (Carlsbad, CA) de acuerdo con el fabricante, y el virus de pseudotipo generado se tituló en células MT-2. Para los análisis de susceptibilidad, el virus titulado se usó para infectar células MT-2 en presencia de un compuesto, y después de 5 días de incubación, las células se procesaron y se cuantificaron para el crecimiento del virus mediante la cantidad de luciferasa expresada. Esto proporciona un procedimiento simple y fácil para cuantificar la extensión del crecimiento del virus y, en consecuencia, la actividad antiviral de los compuestos de prueba. La luciferasa se cuantificó usando el kit Dual Luciferase de Promega (Madison, WI).

La susceptibilidad de los virus a los compuestos se determinó por incubación en presencia de diluciones en serie del compuesto. La concentración efectiva del 50 % (EC_{50}) se calculó usando la forma exponencial de la ecuación del efecto mediano donde $(\text{Fa}) = 1/[1 + (\text{ED}_{50}/\text{concentración del fármaco})^m]$ (Johnson VA, Byington RT. Infectivity Assay. En Techniques in HIV Research, ed. Aldovini A, Walker BD., 71-76, Nueva York, Stockton Press, 1990). La actividad antiviral de los compuestos se evaluó en tres condiciones de suero, 10 % de FBS, 15 mg/ml de albúmina de suero humano/10 % de FBS o 40 % de suero humano/5 % de FBS, y se usaron los resultados de al menos 2 experimentos para calcular los valores de EC_{50} . Los resultados se muestran en la Tabla 1.

ES 2 654 173 T3

Ejemplo	EC ₅₀ μM
Ejemplo 2	10,020
Ejemplo 3	6,788
Ejemplo 4	3,161
Ejemplo 5	5,134
Ejemplo 6	0,185
Ejemplo 7	7,538
Ejemplo 8	6,717
Ejemplo 9	6,708
Ejemplo 10	0,777
Ejemplo 11	4,122
Ejemplo 12	7,128
Ejemplo 13	2,012
Ejemplo 14	10,190
Ejemplo 15	2,091
Ejemplo 16	6,925
Ejemplo 17	4,604
Ejemplo 18	2,016
Ejemplo 19	0,226
Ejemplo 20	13,460
Ejemplo 21	0,295
Ejemplo 22	2,647
Ejemplo 23	2,083
Ejemplo 24	0,240
Ejemplo 25	1,916
Ejemplo 26	1,643
Ejemplo 27	0,499
Ejemplo 28	0,335
Ejemplo 29	0,010
Ejemplo 30	0,323
Ejemplo 31	0,466
Ejemplo 32	2,298
Ejemplo 33	0,017
Ejemplo 34	0,012
Ejemplo 35	0,003
Ejemplo 36	0,052
Ejemplo 37	0,069
Ejemplo 38	0,543
Ejemplo 39	0,137
Ejemplo 40	0,002
Ejemplo 41	0,150
Ejemplo 42	0,007
Ejemplo 43	0,029
Ejemplo 44	0,003
Ejemplo 45	0,004
Ejemplo 46	0,139
Ejemplo 47	0,002
Ejemplo 48	0,002
Ejemplo 49	0,004
Ejemplo 50	0,005
Ejemplo 51	0,001
Ejemplo 52	0,002
Ejemplo 53	0,002
Ejemplo 54	0,002
Ejemplo 55	0,001

Composición farmacéutica y procedimientos de uso

5 Los compuestos de esta invención inhiben la replicación del VIH. Por consiguiente, otro aspecto de la invención es

un procedimiento para tratar la infección por VIH en un paciente humano que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, con un vehículo farmacéuticamente aceptable.

5 Otro aspecto de la invención es el uso de un compuesto de fórmula I en la fabricación de un medicamento para el tratamiento del SIDA o infección por VIH.

10 Otro aspecto de la invención es un procedimiento para tratar la infección por VIH en un paciente humano que comprende la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, con una cantidad terapéuticamente efectiva de al menos otro agente utilizado para el tratamiento del SIDA o infección por VIH seleccionado del grupo que consiste en inhibidores nucleósidos de la transcriptasa inversa del VIH, inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa del VIH, inhibidores de la proteasa del VIH, inhibidores de la fusión del VIH, inhibidores del VIH, inhibidores del CCR5, inhibidores del CXCR4, inhibidores de la maduración o gemación, e inhibidores de la integrasa del VIH.

15 Otro aspecto de la invención es un procedimiento en el que el agente es un inhibidor nucleósido de la transcriptasa inversa del VIH.

20 Otro aspecto de la invención es un procedimiento en el que el inhibidor nucleósido de la transcriptasa inversa del VIH se selecciona del grupo que consiste en abacavir, didanosina, emtricitabina, lamivudina, estavudina, tenofovir, zalcitabina y zidovudina, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

25 Otro aspecto de la invención es un procedimiento en el que el agente es un inhibidor no nucleósido de transcriptasa inversa de VIH.

Otro aspecto de la invención es un procedimiento en el que el inhibidor no nucleósido de transcriptasa inversa de VIH se selecciona del grupo que consiste en delavirdina, efavirenz y nevirapina, o una de sus formas farmacéuticamente aceptables.

30 Otro aspecto de la invención es un procedimiento en el que el agente es un inhibidor de la proteasa del VIH.

Otro aspecto de la invención es un procedimiento en el que el inhibidor de la proteasa del VIH se selecciona del grupo que consiste en amprenavir, atazanavir, indinavir, lopinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir y fosamprenavir, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

35 Otro aspecto de la invención es un procedimiento en el que el agente es un inhibidor de la fusión del VIH.

Otro aspecto de la invención es un procedimiento en el que el inhibidor de fusión del VIH es enfuvirtida o T-1249, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

40 Otro aspecto de la invención es un procedimiento en el que el agente es un inhibidor de unión al VIH.

Otro aspecto de la invención es un procedimiento en el que el agente es un inhibidor del CCR5.

45 Otro aspecto de la invención es un procedimiento en el que el inhibidor del CCR5 se selecciona del grupo que consiste en Sch-C, Sch-D, TAK-220, PRO-140 y UK-427,857, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

50 Otro aspecto de la invención es un procedimiento en el que el agente es un inhibidor del CXCR4.

Otro aspecto de la invención es un procedimiento en el que el inhibidor del CXCR4 es AMD-3100, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

55 Otro aspecto de la invención es un procedimiento en el que el agente es un inhibidor de la maduración o la gemación del VIH.

Otro aspecto de la invención es un procedimiento en el que el inhibidor de gemación o maduración es PA-457, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

60 Otro aspecto de la invención es un procedimiento en el que el agente es un inhibidor de la integrasa del VIH.

Otro aspecto de la invención es una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, con al menos otro agente usado para el tratamiento del SIDA o infección por VIH seleccionado del grupo que consiste en inhibidores nucleósidos de la transcriptasa inversa del VIH, inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa del VIH, inhibidores del VIH, inhibidores de la fusión del VIH, inhibidores de la unión del VIH, inhibidores del CCR5, inhibidores del CXCR4,

inhibidores de la gemación o maduración del VIH e inhibidores de la integrasa del VIH, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

5 Otro aspecto de la invención es la composición en la que el agente es un inhibidor nucleósido de transcriptasa inversa del VIH.

Otro aspecto de la invención es la composición en la que el inhibidor nucleósido de la transcriptasa del VIH se selecciona del grupo que consiste en abacavir, didanosina, emtricitabina, lamivudina, estavudina, tenofovir, zalcitabina y zidovudina, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

10 Otro aspecto de la invención es la composición en la que el agente es un inhibidor no nucleósido de transcriptasa inversa de VIH.

15 Otro aspecto de la invención es la composición en la que el inhibidor no nucleósido de transcriptasa inversa de VIH se selecciona del grupo que consiste en delavirdina, efavirenz y nevirapina, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Otro aspecto de la invención es la composición en la que el agente es un inhibidor de la proteasa del VIH.

20 Otro aspecto de la invención es la composición en la que el inhibidor de la proteasa del VIH se selecciona del grupo que consiste en amprenavir, atazanavir, indinavir, lopinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir y fosamprenavir, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

25 Otro aspecto de la invención es la composición en la que el agente es un inhibidor de la fusión del VIH.

Otro aspecto de la invención es el procedimiento de composición en el que el inhibidor de la fusión del VIH es enfuvirtida o T-1249, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

30 Otro aspecto de la invención es la composición en la que el agente es un inhibidor de unión al VIH.

Otro aspecto de la invención es la composición en la que el agente es un inhibidor del CCR5.

35 Otro aspecto de la invención es la composición en la que el inhibidor del CCR5 se selecciona del grupo que consiste en Sch-C, Sch-D, TAK-220, PRO-140 y UK-427,857, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Otro aspecto de la invención es un procedimiento en el que el agente es un inhibidor del CXCR4.

40 Otro aspecto de la invención es un procedimiento en el que el inhibidor del CXCR4 es AMD-3100 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Otro aspecto de la invención es la composición en la que el agente es un inhibidor de la maduración o la gemación del VIH.

45 Otro aspecto de la invención es la composición en la que el inhibidor de gemación o maduración es PA-457, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Otro aspecto de la invención es la composición en la que el agente es un inhibidor de la integrasa del VIH.

50 "Combinación", "coadministración", "concurrente" y términos similares que se refieren a la administración de un compuesto de Fórmula I con al menos un agente anti-VIH significan que los componentes son parte de una terapia antirretroviral combinada o una terapia antirretroviral altamente activa (HAART) como lo entienden los facultativos en el campo del SIDA y la infección por el VIH.

55 "Terapéuticamente eficaz" significa la cantidad de agente requerida para proporcionar un beneficio significativo para el paciente tal como lo entienden los facultativos en el campo del SIDA y la infección por VIH. En general, los objetivos del tratamiento son la supresión de la carga viral, la restauración y la preservación de la función inmunológica, la mejora de la calidad de vida y la reducción de la morbilidad y la mortalidad relacionadas con el VIH.

60 "Paciente" significa una persona infectada con el virus VIH y adecuada para terapia tal como lo entienden los facultativos en el campo del SIDA y la infección por VIH.

"Tratamiento", "terapia", "régimen", "infección por VIH", "ARC", "SIDA" y términos relacionados se usan tal como lo entienden los facultativos en el campo del SIDA y la infección por VIH.

65 Los compuestos de esta invención se administran generalmente como composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula I o su sal farmacéuticamente

aceptable y un vehículo farmacéuticamente aceptable y pueden contener excipientes convencionales. Una cantidad terapéuticamente efectiva es la que se necesita para proporcionar un beneficio significativo para el paciente. Vehículos farmacéuticamente aceptables son aquellos vehículos convencionalmente conocidos que tienen perfiles de seguridad aceptables. Las composiciones abarcan todas las formas sólidas y líquidas comunes, incluidas las cápsulas, comprimidos, grageas y polvos, así como suspensiones líquidas, jarabes, elixires y soluciones. Las composiciones se preparan usando técnicas de formulación comunes, y los excipientes convencionales (tales como agentes de unión y humectación) y vehículos (tales como agua y alcoholes) se usan generalmente para las composiciones. Véase, por ejemplo, Remington's Pharmaceutical Sciences, 17^a edición, Mack Publishing Company, Easton, PA (1985).

Las composiciones sólidas se formulan normalmente en unidades de dosificación y se prefieren las composiciones que proporcionan desde aproximadamente 1 a 1.000 mg del ingrediente activo por dosis. Algunos ejemplos de dosis son 1 mg, 10 mg, 100 mg, 250 mg, 500 mg y 1.000 mg. Generalmente, otros agentes antirretrovirales estarán presentes en un intervalo unitario similar a los agentes de esa clase utilizados clínicamente. Típicamente, esto es 0,25-1.000 mg/unidad.

Las composiciones líquidas están habitualmente en intervalos unitarios de dosificación. En general, la composición líquida estará en un intervalo de dosificación unitaria de 1-100 mg/ml. Algunos ejemplos de dosificaciones son 1 mg/ml, 10 mg/ml, 25 mg/ml, 50 mg/ml y 100 mg/ml. Generalmente, otros agentes antirretrovirales estarán presentes en un intervalo unitario similar a los agentes de esa clase utilizados clínicamente. Típicamente, esto es 1-100 mg/ml.

La invención abarca todos los modos de administración convencionales; se prefieren los procedimientos oral y parenteral. Generalmente, el régimen de dosificación será similar a otros agentes antirretrovirales usados clínicamente. Típicamente, la dosis diaria será de 1-100 mg/kg de peso corporal por día. En general, se requiere más compuesto por vía oral y menos por vía parenteral. Sin embargo, el régimen de dosificación específico será determinado por un médico que utilice un criterio médico sólido.

La invención también abarca procedimientos en los que el compuesto se administra en terapia de combinación. Es decir, el compuesto se puede usar junto con, pero de forma separada, de otros agentes útiles en el tratamiento del SIDA y la infección por VIH. Algunos de estos agentes incluyen inhibidores de la unión al VIH, inhibidores del CCR5, inhibidores del CXCR4, inhibidores de la fusión celular del VIH, inhibidores de la integrasa del VIH, inhibidores de la transcriptasa inversa del VIH, inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos del VIH, inhibidores nucleósidos de la proteasa del VIH, inhibidores de la gemación y maduración, inmunomoduladores y antiinfecciosos. En estos procedimientos de combinación, el compuesto de Fórmula I generalmente se administrará en una dosis diaria de 1-100 mg/kg de peso corporal en conjunto con otros agentes. Los otros agentes generalmente se administrarán en las cantidades utilizadas terapéuticamente. Sin embargo, el régimen de dosificación específico será determinado por un médico que utilice un criterio médico sólido.

Procedimientos sintéticos

Los compuestos de esta invención se pueden preparar mediante diversos procedimientos conocidos en la técnica que incluyen los de los siguientes esquemas y en la sección de realizaciones específicas. La numeración de la estructura y la numeración variable que se muestran en los esquemas sintéticos son distintas de, y no deben confundirse con, la estructura o numeración variable en las reivindicaciones o el resto de la memoria descriptiva. Las variables en los esquemas están destinadas solo a ilustrar cómo elaborar algunos de los compuestos de esta invención.

La descripción no se limita a los ejemplos ilustrativos anteriores y los ejemplos se deben considerar en todos los aspectos como ilustrativos y no restrictivos, haciendo referencia a las reivindicaciones adjuntas, en lugar de a los ejemplos anteriores, y todos los cambios que entran en el significado y el intervalo de equivalencia de las reivindicaciones, por lo tanto, están destinados a ser abarcados.

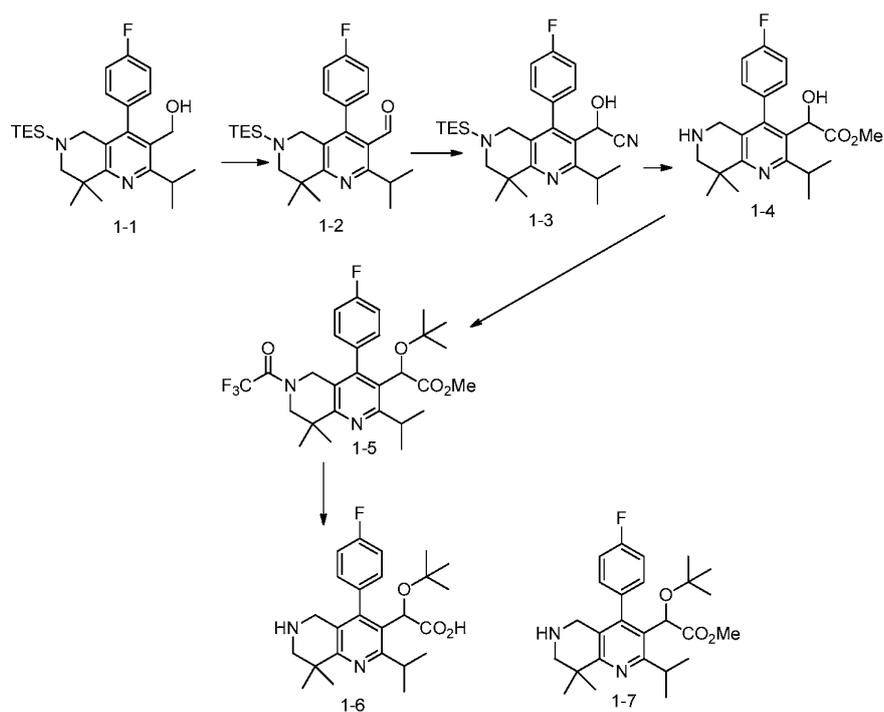
Las abreviaturas utilizadas en los esquemas generalmente siguen las convenciones usadas en la técnica. Las abreviaturas químicas usadas en la especificación y los ejemplos se definen como sigue: "NaHMDS" para bis(trimetilsilil)amida de sodio; "DMF" para N,N-dimetilformamida; "MeOH" para metanol; "NBS" para N-bromosuccinimida; "Ar" para arilo; "TFA" para ácido trifluoroacético; "LAH" para hidruro de litio y aluminio; "BOC" para t-butoxicarbonato, "DMSO" para dimetilsulfóxido; "h" por horas; "rt" para temperatura ambiente o tiempo de retención (el contexto dictará); "min" para minutos; "EtOAc" para acetato de etilo; "THF" para tetrahidrofurano; "EDTA" para ácido etilendiaminotetraacético; "Et₂O" para éter dietílico; "DMAP" para 4-dimetilaminopiridina; "DCE" para 1,2-dicloroetano; "ACN" para acetonitrilo; "DME" para 1,2-dimetoxietano; "HOBt" para hidrato de 1-hidroxibenzotriazol; "DIEA" para diisopropiletilamina, "Nf" para CF₃(CF₂)₃SO₂-; y "TMOF" para trimetilortoformiato.

Las abreviaturas como se usan en este documento, se definen de la siguiente manera: "1 x" para una vez, "2 x" para dos veces, "3x" para tres veces, "°C" para grados Celsius, "eq" para equivalente o equivalentes, "g" para gramo o gramos, "mg" para miligramo o miligramos, "l" para litro o litros, "ml" para mililitro o mililitros, "μl" para microlitro o microlitros, "N" para normal, "M" para molar, "mmol" para milimol o milimoles, "min" para minuto o minutos, "h" para

hora u horas, "rt" para temperatura ambiente, "RT" para tiempo de retención, "atm" para atmósfera, "psi" para libras por pulgada cuadrada, "conc." para concentrado, "sat" o "sat'd" para saturado, "PM" para peso molecular, "pf" para punto de fusión, "ee" para exceso enantiomérico, "MS" o "Espec. Mas." para espectrometría de masas, "ESI" para espectroscopía de masas de ionización por electroaspersión, "HR" para alta resolución, "HRMS" para espectrometría de masas de alta resolución, "LCMS" para cromatografía líquida con espectrometría de masas, "HPLC" para cromatografía líquida de alta resolución, "RP HPLC" para HPLC de fase inversa, "TLC" o "tlc" para cromatografía en capa fina, "RMN" para espectroscopía de resonancia magnética nuclear, "¹H" para protón, "δ" para delta, "s" para singlete, "d" para doblete, "t" para triplete, "q" para cuarteto, "m" para multiplete, "br" para ancho, "Hz" para hercio, y "α", "β", "R", "S", "E" y "Z" son designaciones estereoquímicas familiares para un experto en la técnica.

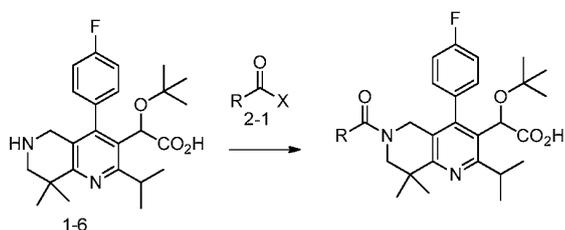
El esquema 1 muestra las síntesis de compuestos intermedios avanzados 1-4, 1-6 y 1-7. La síntesis del compuesto intermedio 1-1 se ha descrito previamente (US-2007/0249583). Este compuesto intermedio se puede oxidar al aldehído correspondiente (1-2) usando TPAP catalítico (perrutenato de tetrapropilamonio) y NMO (N-óxido de N-metilmorfolina). El aldehído puede tratarse con TMSCN y ZnI₂ para producir cianhidrina (1-3) que puede transformarse adicionalmente en un compuesto intermedio avanzado 1-4 después de la hidrólisis del nitrilo con el éster metílico correspondiente y la eliminación del grupo carbonato de trimetilsililo usando una solución metanólica de HCl. La reacción de 1-4 con anhídrido trifluoroacético puede formar la trifluoroacetil amida correspondiente mientras que el tratamiento con acetato de terc-butilo y ácido perclórico puede introducir el grupo éter terc-butílico de 1-5. El compuesto intermedio avanzados 1-6 se puede sintetizar mediante hidrólisis de la trifluoroacetil amida y el éster metílico. Los compuestos intermedios 1-6 se pueden derivar de la hidrólisis selectiva del trifluoro acetamida.

Esquema 1



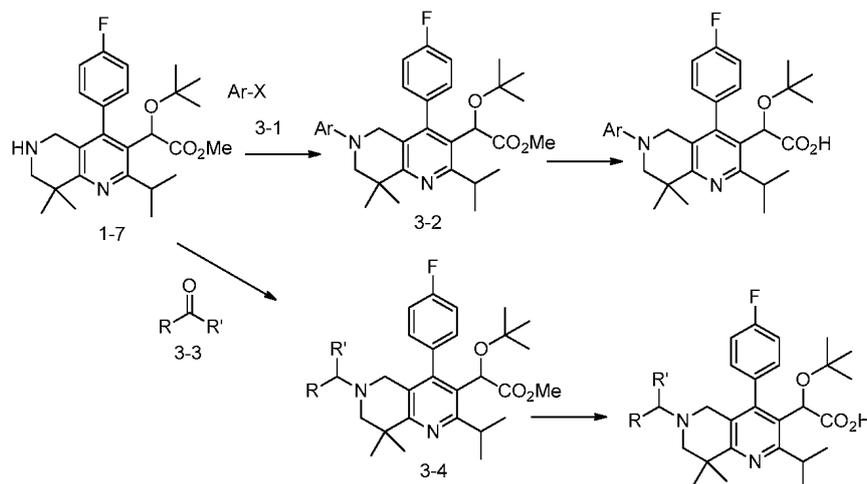
El esquema 2 muestra la conversión de los compuestos intermedios 1-6 de la presente invención. Los compuestos intermedios 1-6 se pueden amidar directamente en condiciones estándar usando cloruros de ácido carboxílico, anhídridos de ácido carboxílico y otros derivados de ácido carboxílico activados (2-1 en el Esquema 2).

Esquema 2



Los compuestos intermedios 1-7 se pueden acoplar con ésteres de arilborinato ($X = B(OH)_2$, 3-1 en el Esquema 3) para formar el compuesto intermedio 3-2. Los expertos en la técnica reconocerán que la reacción de acoplamiento no está limitada a arilborinatos, sino que también podría aplicarse a otros grupos salientes. Alternativamente, la aminación reductiva se puede usar para unir aldehído y cetonas (3-3) a 1-7 para proporcionar el compuesto intermedio 3-4. Los compuestos intermedios 3-2 y 3-4 proporcionan los ácidos carboxílicos correspondientes en condiciones de hidrólisis de éster.

Esquema 3



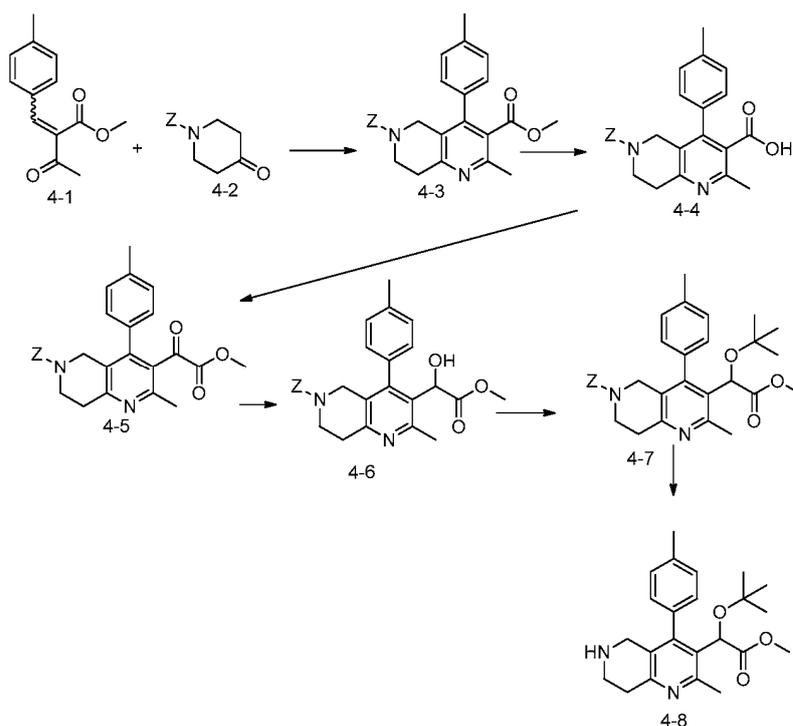
10

15

Como se muestra en el Esquema 4, el compuesto intermedio 4-3 puede sintetizarse usando un procedimiento similar al descrito en el documento US2007/0249583. Tras la hidrólisis del éster, se puede producir el compuesto 4-4 que se puede convertir en el correspondiente éster de ácido alfa-cetocarboxílico 4-5 usando un procedimiento de la bibliografía (J. Am. Chem. Soc. 2008, 4253). La reducción del grupo alfa-cetona de 4-5 para producir alfa-hidroxiácido 4-6 seguido de la formación del éter terc-butílico puede proporcionar el compuesto intermedio 4-7. El grupo protector de nitrógeno puede eliminarse en condiciones estándar para formar el compuesto intermedio avanzado 4-8.

20

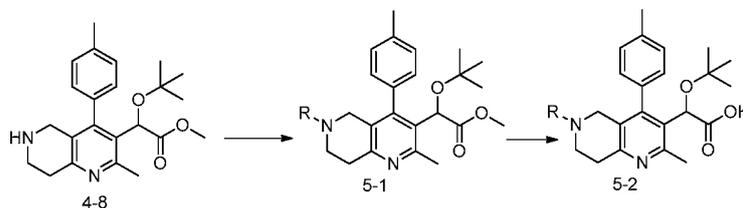
Esquema 4



El Esquema 5 muestra una conversión del compuesto intermedio 4-8 en compuestos de esta invención usando

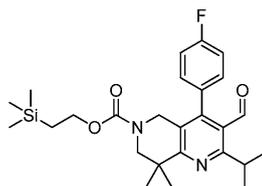
procedimientos similares a los descritos en el Esquema 3.

Esquema 5



5

Compuesto intermedio 1



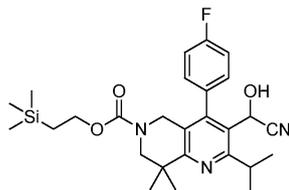
10

15

20

4-(4-fluorofenil)-3-formil-2-isopropil-8,8-dimetil-7,8-dihidro-1,6-naftiridin-6(5H)-carboxilato de 2-(trimetilsilil)etilo. A una mezcla agitada de 4-(4-fluorofenil)-3-(hidroximetil)-2-isopropil-8,8-dimetil-7,8-dihidro-1,6-naftiridin-6(5H)-carboxilato de 2-(trimetilsilil)etilo (4,73 g, 10 mmol), N-óxido de N-metilmorfolina (1,29 g, 11,00 mmol) y tamices moleculares 4 Å (2 g) en CH_2Cl_2 (100 ml) se le añadió perrutenato de tetrapropilamonio (0,09 g, 0,25 mmol) a rt. Después de 5 h, la mezcla de reacción se diluyó con hexanos (100 ml), se filtró a través de un tapón de gel de sílice usando Et_2O /hexanos 1:1 (500 ml) y se concentró a presión reducida para proporcionar 4-(4-fluorofenil)-3-formil-2-isopropil-8,8-dimetil-7,8-dihidro-1,6-naftiridin-6(5H)-carboxilato de 2-(trimetilsilil)etilo (4,28 g, 91 % de rendimiento) como un sólido pastoso de color amarillo pálido. RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ ppm: 9,79 (1 H, s), 7,18 (4 H, d, $J = 6,4$ Hz), 4,24 (2 H, br. s.), 4,16 (2 H, t, $J = 8,1$ Hz), 3,54 (2 H, br. s.), 1,36 (6 H, s), 1,28 (6 H, d, $J = 6,7$ Hz), 1,22 - 1,27 (1 H, m), 0,93 - 1,05 (1 H, m), 0,84 - 0,93 (1 H, m), 0,02 (9 H, br. s.). LCMS (M+H) calculado para $\text{C}_{26}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{O}_3\text{Si}$: 471,25; encontrado: 471,3.

Compuesto intermedio 2



25

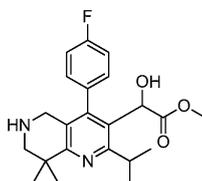
30

35

3-(ciano(hidroxi)metil)-4-(4-fluorofenil)-2-isopropil-8,8-dimetil-7,8-dihidro-1,6-naftiridin-6(5H)-carboxilato de 2-(trimetilsilil)etilo. Una mezcla de 4-(4-fluorofenil)-3-formil-2-isopropil-8,8-dimetil-7,8-dihidro-1,6-naftiridin-6(5H)-carboxilato de 2-(trimetilsilil)etilo (compuesto intermedio 1) (4,28 g, 9,09 mmol), cianuro de trimetilsililo (1,46 ml, 10,91 mmol) y yoduro de zinc (0,145 g, 0,455 mmol) en CH_2Cl_2 (5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 h. Se añadió MeOH (100 ml) y la reacción se agitó durante 22 horas a temperatura ambiente. Se añadió cianuro de trimetilsililo adicional (2 ml) y la agitación continuó a temperatura ambiente durante 24 h. Se añadió HCl 1 M (10 ml) y se continuó la agitación durante 24 h. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se recogió en Et_2O (200 ml), se lavó con NaHCO_3 saturado (50 ml), agua (25 ml), salmuera (25 ml), se secó (Na_2SO_4), se filtró y el disolvente se eliminó para producir 3-(ciano(hidroxi)metil)-4-(4-fluorofenil)-2-isopropil-8,8-dimetil-7,8-dihidro-1,6-naftiridin-6(5H)-carboxilato de 2-(trimetilsilil)etilo (4,16 g) como un polvo color marrón contaminado con aproximadamente el 20 % de material de partida. Este fue utilizado en la próxima etapa sin purificación adicional.

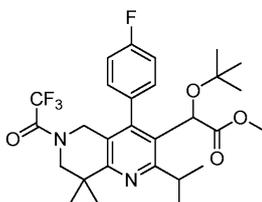
Compuesto intermedio 3

40



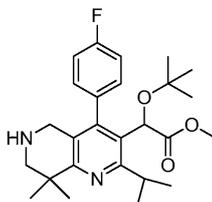
2-(4-(4-fluorofenil)-2-isopropil-8,8-dimetil-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-il)-2-hidroxiacetato de metilo. Una solución de 3-(ciano(hidroxi)metil)-4-(4-fluorofenil)-2-isopropil-8,8-dimetil-7,8-dihidro-1,6-naftiridin-6(5H)-carboxilato de 2-(trimetilsilil)etilo (compuesto intermedio 2) (2,05 g, 3,30 mmol) en MeOH anhidro (30 ml) se saturó con HCl gaseoso burbujeándolo a través de la mezcla de reacción a 0 °C. La mezcla se calentó lentamente a temperatura ambiente durante 4 h y se dejó reposar durante 68 h en un matraz sellado (tapón de caucho). Se añadió HCl concentrado (1 ml) a la mezcla que luego se agitó a reflujo durante 24 h. La reacción se enfrió y el disolvente se eliminó para proporcionar un residuo amarillo que se purificó mediante cromatografía líquida presión media en fase inversa, eluyendo con 30-60 % de MeOH/H₂O para proporcionar 2-(4-(4-fluorofenil)-2-isopropil-8,8-dimetil-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-il)-2-hidroxiacetato 2 HCl (1,14 g, 76 % de rendimiento). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9,34 (1 H, br. s.), 9,20 (1 H, br. s.), 7,37 - 7,45 (2 H, m), 7,24 - 7,34 (2 H, m), 6,10 (1 H, br. s.), 4,87 (1 H, s), 3,65 - 3,80 (2 H, m), 3,58 (3 H, s), 3,26 - 3,36 (3 H, m), 1,43 (3 H, s), 1,40 (3 H, s), 1,23 (3 H, d, J = 6,4 Hz), 1,07 (3 H, d, J = 6,7 Hz). LCMS (M+H) calculado para C₂₂H₂₈FN₂O₃: 387,21; encontrado: 387,3. Contaminado con aproximadamente 10 % de 2-(4-(4-fluorofenil)-2-isopropil-8,8-dimetil-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-il)-2-hidroxiacetamida.

15 Compuesto intermedio 4



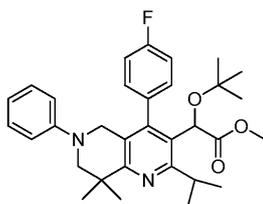
2-terc-Butoxi-2-(4-(4-fluorofenil)-2-isopropil-8,8-dimetil-6-(2,2,2-trifluoroacetil)-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-il)acetato de metilo. A una solución agitada de 2-(4-(4-fluorofenil)-2-isopropil-8,8-dimetil-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-il)-2-hidroxiacetato de metilo 2 HCl (compuesto intermedio 3) (0,230 g, 0,50 mmol) y Et₃N (0,139 ml, 1,0 mmol) en CH₂Cl₂ (5 ml) se le añadió anhídrido trifluoroacético (0,078 ml, 0,55 mmol) a temperatura ambiente. Después de 2 h, la mezcla de reacción se diluyó con Et₂O (50 ml), se lavó con NaHCO₃ saturado (25 ml), salmuera (25 ml), se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró para proporcionar un sólido blanco. A una solución del sólido en CH₂Cl₂ (10 ml) y acetato de terc-butilo (2,03 ml, 15,0 mmol) se le añadió ácido perclórico al 70 % (0,13 ml, 1,5 mmol) a temperatura ambiente y la solución se agitó durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con Et₂O (50 ml), se lavó con NaHCO₃ saturado (2 x 25 ml) y salmuera (25 ml), se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró para proporcionar un residuo amarillo que se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida en una columna de gel de sílice usando 5-35 % de EtOAc/Hexanos como eluyente para proporcionar 2-terc-butoxi-2-(4-(4-fluorofenil)-2-isopropil-8,8-dimetil-6-(2,2,2-trifluoroacetil)-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-il)acetato de metilo (0,15 g, 55 % de rendimiento). RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,10 - 7,23 (4 H, m), 4,80 (1 H, s), 4,33 - 4,03 (2 H, m), 3,69 (3 H, s), 3,48 - 3,65 (3 H, m), 1,34 - 1,41 (6 H, m), 1,30 (3 H, d, J = 6,7 Hz), 1,26 (3 H, d, J = 6,4 Hz), 0,95 - 0,99 (9 H, m). LCMS (M+H) calculado para C₂₈H₃₅FN₂O₄: 539,25; encontrado: 539,3.

35 Compuesto intermedio 5



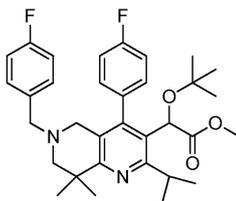
2-Tert-butoxi-2-(4-(4-fluorofenil)-2-isopropil-8,8-dimetil-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-ilo)acetato de metilo. Una mezcla de 2-terc-butoxi-2-(4-(4-fluorofenil)-2-isopropil-8,8-dimetil-6-(2,2,2-trifluoroacetil)-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-il)acetato de metilo (compuesto intermedio 4) (0,250 g, 0,464 mmol) y K₂CO₃ (0,064 g, 0,464 mmol) en MeOH se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. La reacción se diluyó con Et₂O (50 ml), se lavó con agua (10 ml) y salmuera (10 ml), se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró para producir un residuo amarillo pálido que se purificó por HPLC preparativa de fase inversa, eluyendo con MeCN/H₂O, para proporcionar 2-terc-butoxi-2-(4-(4-fluorofenil)-2-isopropil-8,8-dimetil-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-il)acetato de metilo (0,171 g, 57 % de rendimiento) como un sólido blanco. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,28 - 7,32 (1 H, m), 7,15 - 7,20 (1 H, m), 7,13 (2 H, d, J = 6,7 Hz), 4,79 (1 H, s), 3,75 (1 H, d, J = 16,2 Hz), 3,69 (3 H, s), 3,48 (1 H, quin, J = 6,6 Hz), 3,42 (1 H, d, J = 16,5 Hz), 2,94 - 3,05 (2 H, m), 2,17 (1 H, br. s.), 1,39 (6 H, s), 1,26 (3 H, d, J = 6,4 Hz), 1,09 (3 H, d, J = 6,7 Hz), 0,95 (9 H, s). LCMS (M+H) calculado para C₂₆H₃₆FN₂O₃: 443,2; encontrado: 433,3.

50 Compuesto intermedio 6



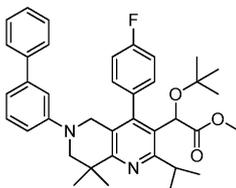
2-tert-Butoxi-2-(4-(4-fluorofenil)-2-isopropil-8,8-dimetil-6-fenil-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-il)acetato de metilo. Una mezcla de $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ (8,21 mg, 0,045 mmol) y piridina (3,66 μl , 0,045 mmol) en CH_2Cl_2 (0,5 ml) se agitó durante 5 minutos. A esto se añadieron 2-tert-butoxi-2-(4-(4-fluorofenil)-2-isopropil-8,8-dimetil-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-il)acetato de metilo (compuesto intermedio 5) (10 mg, 0,023 mmol), ácido fenilborónico (5,51 mg, 0,045 mmol) y 17 mg de tamices moleculares. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente al aire durante 17 h. La mezcla se adsorbió directamente sobre gel de sílice y se purificó por cromatografía ultrarrápida (Biotage; 0 %-50 % de EtOAc/hexano). RMN ^1H (500MHz, CDCl_3) δ ppm 7,38 (ddd, $J = 8,4, 5,8, 2,3$ Hz, 1H), 7,27 - 7,16 (m, 5H), 6,87 - 6,73 (m, 3H), 4,86 (s, 1H), 3,94 (d, $J = 15,6$ Hz, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,69 (d, $J = 15,6$ Hz, 1H), 3,55 (dt, $J = 13,0, 6,4$ Hz, 1H), 3,44 - 3,34 (m, 1H), 3,28 (d, $J = 12,5$ Hz, 1H), 1,49 (d, $J = 3,7$ Hz, 6H), 1,33 (d, $J = 6,1$ Hz, 3H), 1,17 (d, $J = 6,7$ Hz, 3H), 1,01 (s, 9H). RMN ^{19}F (500MHz, CDCl_3) δ ppm -113,64. LCMS (M+H) calculado para $\text{C}_{32}\text{H}_{40}\text{FN}_2\text{O}_3$: 519,30; encontrado: 519,45.

15 Compuesto intermedio 7



2-Tert-butoxi-2-(6-(4-fluorobencil)-4-(4-fluorofenil)-2-isopropil-8,8-dimetil-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-il)acetato de metilo. Una mezcla de 2-tert-butoxi-2-(4-(4-fluorofenil)-2-isopropil-8,8-dimetil-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-il)acetato de metilo (compuesto intermedio 5) (20 mg, 0,045 mmol) y 4-fluorobenzaldehído (0,048 ml, 0,452 mmol) se agitó en CH_2Cl_2 (1 ml) a 0°C durante 45 minutos. Se añadió AcOH (2,59 μl , 0,045 mmol) seguido de $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (9,58 mg, 0,045 mmol). Después de agitar a 0°C durante 5 minutos adicionales, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 22 h. Se añadieron $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (9,58 mg, 0,045 mmol) y AcOH (2,59 μl , 0,045 mmol) adicionales y la mezcla se agitó durante 1 h más. La mezcla se inactivó con NaHCO_3 saturado y el producto se extrajo con CH_2Cl_2 , se secó (Na_2SO_4), se filtró y se adsorbió sobre gel de sílice. El producto se purificó por cromatografía ultrarrápida (Biotage; 0 %-50 % de EtOAc/hexano) para producir 2-tert-butoxi-2-(6-(4-fluorobencil)-4-(4-fluorofenil)-2-isopropil-8,8-dimetil-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-il)acetato de metilo (14,7 mg, 47 % de rendimiento) como un aceite incoloro. RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ ppm 7,34 (ddd, $J = 2,14, 5,72, 8,32$ Hz, 1H), 7,24 - 7,28 (m, 2H), 7,14 - 7,20 (m, 2H), 7,06 - 7,14 (m, 1H), 6,99 (t, $J = 8,70$ Hz, 2H), 4,83 (s, 1H), 3,71 (s, 3H), 3,45 - 3,60 (m, 2H), 3,40 (d, $J = 13,43$ Hz, 1H), 3,23 (d, $J = 15,26$ Hz, 1H), 3,06 (d, $J = 15,26$ Hz, 1H), 2,50 (d, $J = 10,99$ Hz, 1H), 2,34 (d, $J = 11,29$ Hz, 1H), 1,33 (d, $J = 2,44$ Hz, 6H), 1,28 (s, 3H), 1,11 (d, $J = 6,71$ Hz, 3H), 0,98 (s, 9H). RMN ^{19}F (500 MHz, CDCl_3) δ ppm -114,17, -116,52. LCMS (M+H) calculado para $\text{C}_{33}\text{H}_{41}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_3$: 551,30; encontrado: 551,4. Por medio de RMN.

35 Compuesto intermedio 8

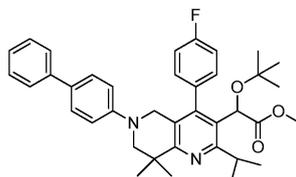


2-(6([1,1'-bifenil]-3-il)-4-(4-fluorofenil)-2-isopropil-8,8-dimetil-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-il)-2-(tert-butoxi)acetato de metilo. Una mezcla de $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ (16 mg, 0,09 mmol) y piridina (7 μl , 0,09 mmol) en CH_2Cl_2 (1 ml) se agitó durante 5 min. A esto se añadieron 2(tert-butoxi)-2-(4-(4-fluorofenil)-2-isopropil-8,8-dimetil-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridina de metilo-3-il)acetato de metilo (compuesto intermedio 5) (20 mg, 0,045 mmol), ácido [1,1'-bifenil]-3-ilborónico (17,9 mg, 0,09 mmol) y 34 mg de tamices moleculares. La mezcla resultante se agitó, descubierta, a temperatura ambiente durante 21 h. La mezcla se adsorbió directamente sobre gel de sílice y se purificó por cromatografía ultrarrápida en columna (Biotage; 0 %-50 % de EtOAc/hexano) para producir 2-(6([1,1'-bifenil]-3-il)-4-(4-fluorofenil)-2-isopropil-8,8-dimetil-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-il)-2-(tert-butoxi)acetato de metilo (10 mg, 37 % de rendimiento) como un sólido blanco. RMN ^1H (500MHz, CDCl_3) δ ppm 7,58 - 7,52 (m, 2H), 7,41 - 7,35 (m, 2H),

7,35 - 7,30 (m, 1H), 7,27 - 7,16 (m, 3H), 7,08 - 6,99 (m, 2H), 6,79 - 6,70 (m, 1H), 4,88 (s, 1H), 4,01 (d, $J = 15,6$ Hz, 1H), 3,75 (d, $J = 15,9$ Hz, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,56 (dt, $J = 13,1, 6,6$ Hz, 1H), 3,49 - 3,41 (m, 1H), 3,38 - 3,30 (m, 1H), 1,59 (s, 1H), 1,51 (d, $J = 4,0$ Hz, 6H), 1,35 (s, 3H), 1,17 (d, $J = 6,7$ Hz, 3H), 1,02 (s, 9H). RMN ^{19}F (500MHz, CDCl_3) δ ppm -113,64. LCMS (M+H) calculado para $\text{C}_{38}\text{H}_{44}\text{FN}_2\text{O}_3$: 595,33; encontrado: 595,4.

5

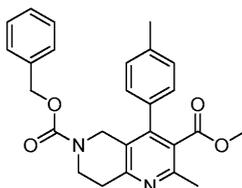
Compuesto intermedio 9



10 2-(6-([1,1'-bifenil]-4-il)-4-(4-fluorofenil)-2-isopropil-8,8-dimetil-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-il)-2-(terc-butoxi)acetato de metilo. Una mezcla de $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ (16,42 mg, 0,090 mmol) y piridina (7 μl , 0,09 mmol) en CH_2Cl_2 (1 ml) se agitó durante 5 minutos. A esta se le añadieron 2-(terc-butoxi)-2-(4-(4-fluorofenil)-2-isopropil-8,8-dimetil-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-il)acetato de metilo (compuesto intermedio 5) (20 mg, 0,045 mmol), ácido 4-bifenilborónico (17,90 mg, 0,09 mmol) y 34 mg de tamices moleculares. Después de agitar sin cubrir durante 18 h, la mezcla se adsorbió directamente sobre gel de sílice y se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (Biotage; 0 %-50 % de EtOAc/hexano) para producir 2-(6-([1,1'-bifenil]-4-il)-4-(4-fluorofenil)-2-isopropil-8,8-dimetil-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-il)-2-(terc-butoxi)acetato de metilo (22,7 mg, 84 % de rendimiento) como un aceite incoloro. LCMS (M+H) calculado para $\text{C}_{38}\text{H}_{44}\text{FN}_2\text{O}_3$: 595,33; encontrado: 595,4. RMN ^{19}F (500 MHz, Metanol d_4) δ ppm: -113,055.

20

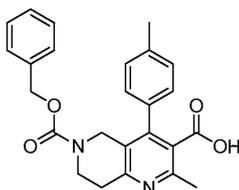
Compuesto intermedio 10



25 2-Metil-4-(p-tolil)-7,8-dihidro-1,6-naftiridin-3,6(5H)-dicarboxilato de 6-bencil-3-metilo. Una solución de LiHMDS 1 N (THF) (4,72 ml, 4,72 mmol) en THF (3 ml) se enfrió a -78 °C. Se añadió gota a gota una solución de 4-oxopiperidina-1-carboxilato de bencilo (1,0 g, 4,29 mmol) en THF (3,00 ml) durante varios minutos, mientras se mantenía la temperatura interna por debajo de -55 °C. Después de agitar durante 10 minutos a -78 °C, la solución se dejó calentar a -20 °C y se agitó durante 15 min antes de enfriar a -78 °C de nuevo. Se añadió una solución fría (-78 °C) de 2-(4-metilbencilideno)-3-oxobutanoato de metilo (0,936 g, 4,29 mmol) en THF (1,5 ml) mediante una cánula y la solución amarilla resultante se agitó a -40 °C por 3 h. La reacción se inactivó con AcOH (1,227 ml, 21,44 mmol) y se calentó a temperatura ambiente. Se le añadió agua y la fase acuosa se extrajo 3 veces con EtOAc. Las fases orgánicas se combinaron y se lavaron con salmuera, se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron para producir el producto de adición de Michael como un aceite marrón (LCMS $[\text{M}+1] = 452,4$). El aceite se recogió en EtOH (12 ml) y se agitó con NH_4OAc (2,64 g, 34,3 mmol) y ácido p-toluenosulfónico monohidratado (0,041 g, 0,214 mmol) a 80 °C. Después de 70 h, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se concentró para proporcionar el compuesto intermedio de dihidropiridina como un aceite ámbar espeso. Al residuo disuelto en CH_2Cl_2 (20 ml) se le añadió nitrato de diamonio de Cerio (IV) (4,70 g, 8,57 mmol) y $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$ (0,330 ml, 4,29 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas. La mezcla se lavó con agua y la fase acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (2x). Las fracciones orgánicas se combinaron y se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron. El aceite marrón se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (Biotage; 0 %-100 % de EtOAc/hexano) para producir 2-metil-4-(p-tolil)-7,8-dihidro-1,6-naftiridin-3,6(5H)-dicarboxilato de 6-bencil-3-metilo (1,2536 g, 67 % de rendimiento) como un aceite ámbar. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 7,34 (d, $J = 4,40$ Hz, 5H), 7,22 (d, $J = 7,82$ Hz, 2H), 7,07 (d, $J = 7,83$ Hz, 2H), 5,13 (s, 2H), 4,36 (s, 2H), 3,82 (t, $J = 5,99$ Hz, 2H), 3,54 (s, 3H), 3,07 (br. s., 2H), 2,57 (s, 3H), 2,41 (s, 3H). LCMS (M+H) calculado para $\text{C}_{26}\text{H}_{27}\text{N}_2\text{O}_4$: 431,19; encontrado: 431,4.

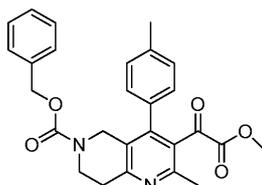
45

Compuesto intermedio 11



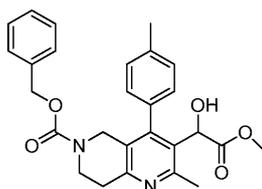
Ácido 6-((benciloxi)carbonil)-2-metil-4-(p-tolil)-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-carboxílico. Una mezcla de 2-metil-4-(p-tolil)-7,8-dihidro-1,6-naftiridin-3,6 (5H)-dicarboxilato de 6-bencil-3-metilo (compuesto intermedio 10) (0,482 g, 1,12 mmol) y cloruro de litio (0,475 g, 11,19 mmol) en 2,6-lutadina (10 ml) y DMSO (10,00 ml) se agitó a 130 °C durante 2 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc para eliminar el material de partida sin reaccionar y las impurezas. La fase acuosa se acidificó con HCl 1 N y se extrajo con EtOAc (2x) y luego con CH₂Cl₂. Los extractos orgánicos se combinaron, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron para proporcionar ácido 6-((benciloxi)carbonil)-2-metil-4-(p-tolil)-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-carboxílico (74,2 mg, 15 % de rendimiento) como un aceite ámbar. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,33 (br. s., 4H), 7,24 (d, J = 7,83 Hz, 3H), 7,13 (d, J = 7,58 Hz, 2H), 5,11 (s, 2H), 4,36 (s, 2H), 3,78 (t, J = 5,62 Hz, 2H), 3,30 (br. s., 2H), 2,80 (br. s., 3H), 2,38 (s, 3H). LCMS (M+H) calculado para C₂₅H₂₅N₂O₄: 417,18; encontrado: 417,4.

Compuesto intermedio 12



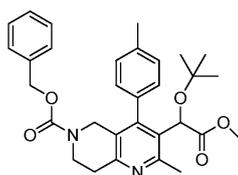
3-(2-metoxi-2-oxoacetil)-2-metil-4-(p-tolil)-7,8-dihidro-1,6-naftiridin-6(5H)-carboxilato de bencilo. A una suspensión de ácido 6-((benciloxi)carbonil)-2-metil-4-(p-tolil)-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-carboxílico (compuesto intermedio 9) (0,1240 g, 0,298 mmol) en CH₂Cl₂ con DMF (2 ml) se le añadió cloruro de oxalilo 2 M (CH₂Cl₂) (0,298 ml, 0,595 mmol) y la solución se agitó a temperatura ambiente. Después de 1 h, la mezcla se concentró y formó un azeótropo con tolueno 3 veces para eliminar el cloruro de oxalilo que no había reaccionado. El residuo se recogió en CH₂Cl₂ (2,0 ml). Se añadieron iPr₂NEt (0,156 ml, 0,893 mmol) y 1-(cianometil)tetrahidro-1H-tiofen-1-io, sal de bromuro (0,081 g, 0,387 mmol) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 20 h. La mezcla se lavó con agua, luego se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró para producir un aceite ámbar. El aceite se disolvió en MeOH (4 ml). Se le añadió una solución de oxona (0,366 g, 0,595 mmol) disuelta en agua (1,5 ml). La suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El metanol se concentró, se eliminó al vacío y la solución restante se extrajo con EtOAc (3x). Las capas orgánicas se combinaron y se lavaron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron. El residuo marrón resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida (Biotage; 0 %-100 % de EtOAc/hexano) para proporcionar 3-(2-metoxi-2-oxoacetil)-2-metil-4-(p-tolil)-7,8-dihidro-1,6-naftiridin-6(5H)-carboxilato de bencilo (0,063 g, 32 % de rendimiento) como un aceite incoloro. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,14 - 7,51 (m, 7H), 6,92 - 7,11 (m, 2H), 5,13 (br. s., 2H), 4,28 - 4,52 (m, 2H), 3,44 (s, 3H), 3,25 - 3,38 (m, 2H), 3,11 (br. s., 2H), 2,50 - 2,63 (m, 3H), 2,41 (s, 3H). LCMS (M+H) calculado para C₂₇H₂₇N₂O₅: 459,19; encontrado: 459,3.

Compuesto intermedio 13



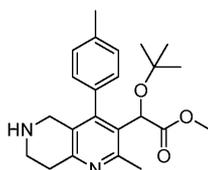
3-(1-hidroxi-2-metoxi-2-oxoetil)-2-metil-4-(p-tolil)-7,8-dihidro-1,6-naftiridin-6 (5H)-carboxilato de bencilo. Una solución de 3-(2-metoxi-2-oxoacetil)-2-metil-4-(p-tolil)-7,8-dihidro-1,6-naftiridin-6 (5H)-carboxilato de bencilo (2,53 g, 5,52 mmol) (compuesto intermedio 10) y 1M (tolueno) R-5,5-difenil-2-metil-3,4-propano-1,3,2-oxazaborlidina (2,21 ml, 2,21 mmol) en tolueno (100 ml) se enfrió a -35 °C. Se añadió gota a gota catecolborano (50 % en peso en tolueno) (1,65 ml, 7,73 mmol) y se agitó la solución a -35 °C durante 30 minutos y luego a -15 °C durante 2 horas. La reacción se diluyó con EtOAc y se agitó vigorosamente con Na₂CO₃ saturado durante 1 hora. La fase orgánica se lavó dos veces con Na₂CO₃ saturado, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. El aceite resultante se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (Biotage; 0 %-100 % de EtOAc/hexano) para proporcionar 3-(1-hidroxi-2-metoxi-2-oxoetil)-2-metil-4-(p-tolil)-7,8-dihidro-1,6-naftiridin-6(5H)-carboxilato de bencilo (1,29 g, 50 % de rendimiento) como una espuma blanca. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,20 - 7,49 (m, 7H), 7,08 (t, J = 8,68 Hz, 2H), 5,11 (d, J = 15,65 Hz, 3H), 4,22 (br. s., 2H), 3,67 - 3,89 (m, 5H), 3,14 (d, J = 2,45 Hz, 1H), 2,99 - 3,11 (m, 2H), 2,55 (s, 3H), 2,43 (s, 3H). LCMS (M+H) calculado para C₂₇H₂₉N₂O₅: 461,20; encontrado: 461,0.

Compuesto intermedio 14



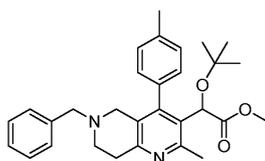
5 3-(1-(terc-butoxi)-2-metoxi-2-oxoetil)-2-metil-4-(p-tolil)-7,8-dihidro-1,6-naftiridin-6(5H)-carboxilato de bencilo. A una solución de 3-(1-hidroxi-2-metoxi-2-oxoetil)-2-metil-4-(p-tolil)-7,8-dihidro-1,6-naftiridin-6(5H)-carboxilato de bencilo (compuesto intermedio 11) (0,10 g, 0,217 mmol) en CH_2Cl_2 (3 ml) se le añadió acetato de terc-butilo (2,05 ml, 15,2 mmol) seguido de HClO_4 (0,056 ml, 0,651 mmol). El matraz se selló y se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 h. La reacción se inactivó con NaHCO_3 acuoso saturado (desprendimiento de gas). La fase orgánica se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida en columna (Biotage; 0 %-30 % de EtOAc/hexanos). Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se concentraron para producir 3-(1-(terc-butoxi)-2-metoxi-2-oxoetil)-2-metil-4-(p-tolil)-7,8-dihidro-1,6-naftiridin-6(5H)-carboxilato (82,4 mg, 72 % de rendimiento) como un aceite incoloro. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 7,01 - 7,78 (m, 9H), 5,13 (s, 2H), 4,97 (s, 1H), 4,29 - 4,32 (m, 1H), 4,05 - 4,10 (m, 1H), 3,78 - 3,81 (m, 2H), 3,71 (s, 3H), 3,06 (bs, 2H), 2,64 (s, 3H), 2,45 (s, 3H) 0,99 (s, 9H). LCMS (M+H) calculado para $\text{C}_{31}\text{H}_{37}\text{N}_2\text{O}_5$: 517,27; encontrado: 517,4.

15 Compuesto intermedio 15



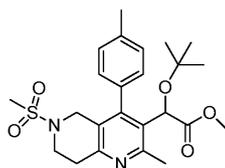
20 2-(terc-butoxi)-2-(2-metil-4-(p-tolil)-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-il)acetato de metilo. A una solución de 3-(1-(terc-butoxi)-2-metoxi-2-oxoetil)-2-metil-4-(p-tolil)-7,8-dihidro-1,6-naftiridin-6(5H)-carboxilato de bencilo (compuesto intermedio 12) (0,100 g, 0,194 mmol) en CH_2Cl_2 (2 ml) y metanol (2 ml) se le añadió Pd/C al 10 % (10,30 mg, 9,68 μmol) seguido de HCl (0,024 ml, 0,290 mmol). La mezcla se agitó bajo atmósfera de H_2 (344.738 Pa) durante 3 h. Se añadió Celite y la mezcla se filtró sobre Celite enjuagando con MeOH. La concentración produjo un residuo que luego se disolvió en MeOH y se volvió a filtrar y luego se concentró. El residuo se trituró con Et_2O y los sólidos se recogieron por filtración para producir 2-(terc-butoxi)-2-(2-metil-4-(p-tolil)-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-il)acetato de metilo 2HCl como un sólido blanco. RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7,44 (t, $J = 8,44$ Hz, 2H), 7,24 (dd, $J = 6,85, 18,34$ Hz, 2H), 5,08 (s, 1H), 4,10 - 4,26 (m, 1H), 3,70 - 3,85 (m, 4H), 3,57 - 3,70 (m, 2H), 3,21 - 3,31 (m, 2H), 2,66 (s, 3H), 2,47 (s, 3H), 0,99 (s, 9H). LCMS (M+H) calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{31}\text{N}_2\text{O}_3$: 383,21; encontrado: 383,1.

30 Compuesto intermedio 16



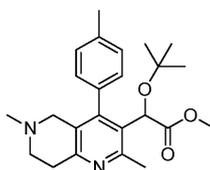
35 2-(6-bencil-2-metil-4-(p-tolil)-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-il)-2-(terc-butoxi)acetato de metilo. A una solución de 2-(terc-butoxi)-2-(2-metil-4-(p-tolil)-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-il)acetato de metilo, 2HCl (compuesto intermedio 13) (0,042 g, 100 μmol) en acetonitrilo (2,5 ml) se le añadió BnBr (0,014 ml, 120 μmol) seguido de $i\text{Pr}_2\text{NEt}$ (0,052 ml, 300 μmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente. Después de 1,5 h, la mezcla se lavó con agua y la fase orgánica se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró para proporcionar 2-(6-bencil-2-metil-4-(p-tolil)-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-il)-2-(terc-butoxi)acetato de metilo (0,048 g, 102 % de rendimiento) en forma de un aceite incoloro. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 7,39 - 7,45 (m, 1H), 7,25 - 7,32 (m, 5H), 7,23 (d, $J = 7,58$ Hz, 1H), 7,14-7,21 (m, 1H), 7,05 (dd, $J = 1,71, 7,82$ Hz, 1H), 4,96 (s, 1H), 3,70 (s, 3H), 3,44 - 3,66 (m, 2H), 3,12 - 3,41 (m, 2H), 2,96 - 3,08 (m, 2H), 2,63 - 2,85 (m, 2H), 2,62 (s, 3H), 2,44 (s, 3H), 0,98 (s, 9H). LCMS (M+H) calculado para $\text{C}_{30}\text{H}_{37}\text{N}_2\text{O}_3$: 473,28; encontrado: 473,4.

45 Compuesto intermedio 17



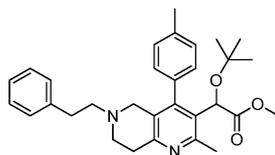
5 2-(terc-Butoxi)-2-(2-metil-6(metilsulfonil)-4-(p-tolil)-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-il)acetato de metilo. A una solución de 2-(terc-butoxi)-2-(2-metil-4-(p-tolil)-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-il)acetato de metilo, HCl (compuesto intermedio 13) (0,042 g, 100 μ mol) en CH_2Cl_2 (2 ml) se le añadió Et_3N (0,049 ml, 350 μ mol) y la solución se enfrió a 0 $^\circ\text{C}$. Se añadió cloruro de metanosulfonilo (7,74 μ l, 100 μ mol) y la mezcla se agitó a 0 $^\circ\text{C}$. Después de 1,5 h, la reacción se inactivó con NaHCO_3 acuoso saturado. La fase orgánica se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró para proporcionar 2-(terc-butoxi)-2-(2-metil-6-(metilsulfonil)-4-(p-tolil)-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-il)acetato de metilo (0,052 g, 113 % de rendimiento) en forma de un aceite incoloro que cristalizó al dejarlo en reposo. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 7,22 - 7,35 (m, 2H), 7,16 (dd, $J = 1,83, 7,70$ Hz, 1H), 7,04 (dd, $J = 1,71, 7,58$ Hz, 1H), 4,93 (s, 1H), 4,11 (d, $J = 16,14$ Hz, 1H), 3,84 (d, $J = 16,14$ Hz, 1H), 3,70 (s, 3H), 3,51 - 3,69 (m, 2H), 3,15 (t, $J = 5,99$ Hz, 2H), 2,76 (s, 3H), 2,62 (s, 3H), 2,44 (s, 3H), 0,98 (s, 9H). LCMS (M+H) calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{33}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$: 461,21; encontrado: 461,3.

15 Compuesto intermedio 18



20 2-(terc-Butoxi)-2-(2,6-dimetil-4-(p-tolil)-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-il)acetato de metilo. A una solución de 2-(terc-butoxi)-2-(2-metil-4-(p-tolil)-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-il)acetato de metilo, HCl (compuesto intermedio 13) (0,042 g, 0,10 mmol) en THF (1 ml) se le añadieron formaldehído al 37 % (H_2O) (0,011 ml, 0,150 mmol), ácido acético (0,333 ml) y $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (0,033 g, 0,150 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla se concentró y se purificó por HPLC preparativa (CH_3CN al 10 %/ H_2O al 90 %/ NH_4OAc al 0,1 %, Sunfire 30 x 100 mm, C18, 5 μ m). La concentración de las fracciones que contenían el producto produjo 2-(terc-butoxi)-2-(2,6-dimetil-4-(p-tolil)-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-il)acetato de metilo (0,040 g, rendimiento del 101 %) como una pasta blanca.

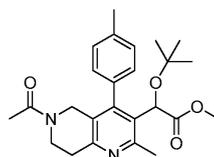
25 Compuesto intermedio 19



30 2-(terc-Butoxi)-2-(2-metil-6 fenetil-4-(p-tolil)-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-ilo)acetato de metilo. A una solución de 2-(terc-butoxi)-2-(2-metil-4-(p-tolil)-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-il)acetato de metilo, HCl (compuesto intermedio 13) (0,030 g, 0,072 mmol) en THF (0,716 ml) se le añadieron 2-feniletanal (0,014 ml), ácido acético (0,239 ml) y NaHCO_3 (0,024 g, 0,107 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla se concentró y purificó por HPLC preparativa (10 % de MeOH /90 % de H_2O /0,1 % de $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$, Phenomonex 30 x 100 mm, C18, 5 μ m).

35 Compuesto intermedio 20

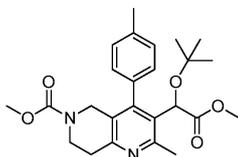
40



45 2-(6-acetil-2-metil-4-(p-tolil)-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-il)-2-(terc-butoxi)acetato de metilo. A una solución de 2-(terc-butoxi)-2-(2-metil-4-(p-tolil)-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-il)acetato de metilo, HCl (compuesto intermedio 13) (0,040 g, 0,095 mmol) en CH_2Cl_2 (2 ml) se le añadió $i\text{Pr}_2\text{NEt}$ (0,050 ml, 0,286 mmol) seguido de cloruro de acetilo (7,47 μ l, 0,105 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió cloruro de acetilo adicional (7,47 μ l, 0,105 mmol) junto con $i\text{Pr}_2\text{NEt}$ (0,050 ml, 0,286 mmol) y la mezcla se agitó durante 6 h

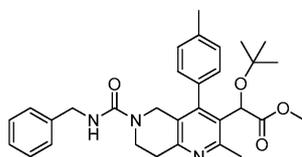
adicionales. La mezcla se lavó con agua y la fase orgánica se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró para producir 2-(6-acetil-2-metil-4-(p-tolil)-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-il)-2-(terc-butoxi)acetato de metilo crudo como un aceite marrón que se utilizó sin purificación adicional.

5 Compuesto intermedio 21



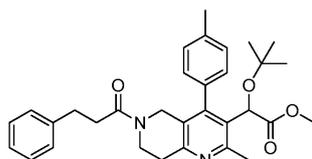
10 3-(1-(Terc-butoxi)-2-metoxi-2-oxoetil)-2-metil-4-(p-tolil)-7,8-dihidro-1,6-naftiridin-6(5H)-carboxilato de metilo. A una solución de 2-(terc-butoxi)-2-(2-metil-4-(p-tolil)-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-il)acetato de metilo, HCl (compuesto intermedio 13) (0,040 g, 0,095 mmol) en THF (2 ml) se le añadió Et_3N (0,032 ml, 0,229 mmol) y carbonoclorhidrato de metilo (10,83 mg, 0,115 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla se lavó con agua y la fase orgánica se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró. El residuo crudo se utilizó tal cual.

15 Compuesto intermedio 22



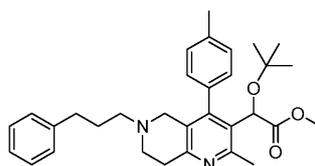
20 2-(6-(Bencilcarbamoil)-2-metil-4-(p-tolil)-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-il)-2-(terc-butoxi)acetato de metilo. A una solución de 2-(terc-butoxi)-2-(2-metil-4-(p-tolil)-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-il)acetato de metilo, HCl (compuesto intermedio 13) (0,03 g, 0,072 mmol) en CH_2Cl_2 (2 ml) se le añadió Et_3N (0,040 ml, 0,286 mmol) seguido de (metil isocianato)benzeno (9,66 μl , 0,079 mmol) y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. La mezcla de reacción se lavó con NaHCO_3 acuoso saturado y la fase orgánica se concentró para producir 2-(6-(bencilcarbamoil)-2-metil-4-(p-tolil)-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-il)-2-(terc-butoxi)acetato de metilo como un aceite incoloro. LCMS (M+H) calculado para $\text{C}_{31}\text{H}_{38}\text{N}_3\text{O}_4$: 516,28; encontrado: 516,3. El producto se utilizó sin purificación adicional.

Compuesto intermedio 23



30 2-(terc-Butoxi)-2-(2-metil-6-(3-fenilpropanoil)-4-(p-tolil)-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-il)acetato de metilo. A una solución de 2-(terc-butoxi)-2-(2-metil-4-(p-tolil)-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-il)acetato de metilo, HCl (compuesto intermedio 13) (0,03 g, 0,072 mmol) en CH_2Cl_2 (2 ml) se le añadió $i\text{Pr}_2\text{NEt}$ (0,038 ml, 0,215 mmol) seguido de cloruro de 3-fenilpropanoil (0,013 g, 0,079 mmol) y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. La mezcla de reacción se lavó con NaHCO_3 acuoso saturado y la fase orgánica se concentró para producir 2-(terc-butoxi)-2-(2-metil-6-(3-fenilpropanoil)-4-(p-tolil)-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-il)acetato de metilo como un aceite incoloro. LCMS (M+H) calculado para $\text{C}_{32}\text{H}_{39}\text{FN}_2\text{O}_4$: 515,29; encontrado: 515,4. El producto se utilizó sin purificación adicional.

40 Compuesto intermedio 24

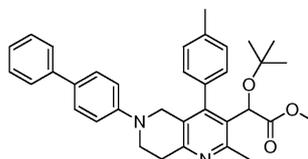


45 2-(terc-Butoxi)-2-(2-metil-6-(3-fenilpropil)-4-(p-tolil)-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-il)acetato de metilo. A una solución de 2-(terc-butoxi)-2-(2-metil-4-(p-tolil)-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-il)acetato de metilo, HCl (compuesto intermedio 13) (0,03 g, 0,072 mmol) en acetonitrilo (2 ml) se le añadió K_2CO_3 (0,022 g, 0,158 mmol) seguido de (3-

cloropropil)benceno (10,25 μ l, 0,072 mmol). La mezcla resultante se agitó a 75 °C durante 48 h. La mezcla se concentró y el residuo se repartió entre EtOAc y agua. La fracción orgánica se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró para producir 2-(terc-butoxi)-2-(2-metil-6-(3-fenilpropil)-4-(p-tolil)-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-il)acetato de metilo como un aceite incoloro que se utilizó sin purificación adicional.

5

Compuesto intermedio 25



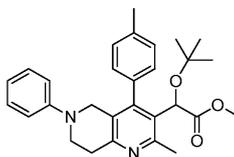
10 2-(6-([1,1'-bifenil]-4-il)-2-metil-4-(p-tolil)-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-il)-2-(terc-butoxi)acetato de metilo. Se añadió una solución de 2-(terc-butoxi)-2-(2-metil-4-(p-tolil)-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-il)acetato de metilo, HCl (compuesto intermedio 13) (0,040 g, 0,095 mmol), Et_3N (0,013 ml, 0,095 mmol) y 4-bromo-1,1'-bifenilo (0,032 ml, 0,191 mmol) a una mezcla de complejo de trisdibencilidenaetona-dipaladio cloroformo (4,94 mg, 4,77 μ mol), 2-diciclohexilfosfino-2',6'-dimetoxi-1,1'-bifenilo (S-Phos) (3,92 mg, 9,55 μ mol) y t-butóxido de sodio (0,018 g, 0,191 mmol) en un matraz seco, lavado con N_2 . La mezcla resultante se agitó a 110 °C durante 4 h, luego se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con agua. La fase orgánica se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró para proporcionar 2-(6-([1,1'-bifenil]-4-il)-2-metil-4-(p-tolil)-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-il)-2-(terc-butoxi)acetato de metilo (0,035 g, 68 % de rendimiento) como un aceite amarillo. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 7,50 - 7,60 (m, 2H), 7,44 (t, $J = 7,46$ Hz, 2H), 7,21 - 7,40 (m, 5H), 7,14 (dd, $J = 1,71, 7,83$ Hz, 1H), 6,98 - 7,08 (m, 2H), 6,79 (dd, $J = 1,96, 8,31$ Hz, 1H), 5,01 (s, 1H), 4,11 (d, $J = 16,38$ Hz, 1H), 3,86 (d, $J = 16,38$ Hz, 1H), 3,58 - 3,82 (m, 5H), 3,19 (q, $J = 5,79$ Hz, 2H), 2,65 (s, 3H), 2,48 (s, 3H), 1,01 (s, 9H). LCMS (M+H) calculado para $\text{C}_{35}\text{H}_{39}\text{N}_2\text{O}_3$: 535,29; encontrado: 535,1.

15

20

Compuesto intermedio 26

25



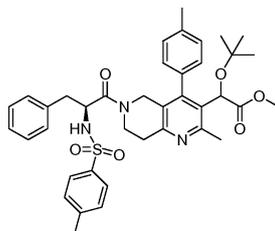
2-(terc-butoxi)-2-(2-metil-6-fenil-4-(p-tolil)-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-il)acetato de metilo. Se añadió una solución de 2-(terc-butoxi)-2-(2-metil-4-(p-tolil)-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-il)acetato de metilo, HCl (compuesto intermedio 13) (0,040 g, 0,095 mmol), Et_3N (0,013 ml, 0,095 mmol) y bromobenceno (0,020 ml, 0,191 mmol) a una mezcla de complejo de trisdibencilidenaetona-dipaladio cloroformo (4,94 mg, 4,77 μ mol), 2-diciclohexilfosfino-2',6'-dimetoxi-1,1'-bifenilo (S-Phos) (3,92 mg, 9,55 μ mol) y t-butóxido de sodio (0,018 g, 0,191 mmol) en un matraz seco, lavado con N_2 . La mezcla resultante se agitó a 110 °C durante 4 h, luego se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con agua. La fase orgánica se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró para proporcionar 2-(terc-butoxi)-2-(2-metil-6-fenil-4-(p-tolil)-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-il)acetato de metilo (0,0507 g, 116 % de rendimiento) como un aceite amarillo. El material se utilizó sin purificación. LCMS (M+H) calculado para $\text{C}_{29}\text{H}_{35}\text{N}_2\text{O}_3$: 459,26; encontrado: 459,1.

30

35

Compuesto intermedio 27

40



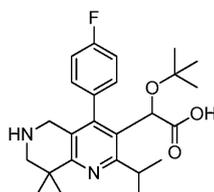
2-(terc-butoxi)-2-(2-metil-6-(2-(4-metilfenilsulfonamido)-3-fenilpropanoil)-4-(p-tolil)-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-il)acetato de metilo. A una solución de ácido 2-(4-metilfenilsulfonamido)-3-fenilpropanoico (0,038 g, 0,119 mmol) e $i\text{Pr}_2\text{NEt}$ (0,083 ml, 0,477 mmol) en DMF (2 ml) se le añadió O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio hexafluorofosfato (HATU) (0,054 g, 0,143 mmol) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. A esto se le añadió 2-(terc-butoxi)-2-(2-metil-4-(p-tolil)-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-il)acetato de metilo, HCl (compuesto intermedio 13) (0,05 g, 0,119 mmol) y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. Se añadió hexafluorofosfato adicional de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HATU) (0,054 g,

45

0,143 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró para producir 2-(terc-butoxi)-2-(2-metil-6-(2-(4-metilfenilsulfonamido)-3-fenilpropanoilo)-4-(p-tolil)-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-il) acetato de metilo como un aceite amarillo. El producto se utilizó sin purificación adicional.

5

Ejemplo 1

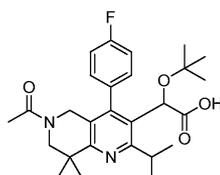


10 Ácido 2-terc-butoxi-2-(4-(4-fluorofenil)-2-isopropil-8,8-dimetil-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-il)acético. Una solución de 2-terc-butoxi-2-(4-(4-fluorofenil)-2-isopropil-8,8-dimetil-6-(2,2,2-trifluoroacetil)-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-il)acetato de metilo (compuesto intermedio 4) (0,483 g, 0,897 mmol) y NaOH 1 N (4,48 ml) en MeOH (10 ml) se agitó a temperatura ambiente durante la noche (15 h) y luego 8 h a reflujo. Después de enfriar, el producto se purificó por HPLC preparativa (CH₃CN/H₂O, 10 mmol de NH₄OAc) para proporcionar el ácido 2-terc-butoxi-2-(4-(4-fluorofenil)-2-isopropil-8,8-dimetil-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-il)acético (0,126 g, 31 % de rendimiento). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7,37 (2 H, d, J = 6,7 Hz), 7,31 (2 H, d, J = 6,7 Hz), 4,67 (1 H, s), 3,59 (1 H, d, J = 16,2 Hz), 3,51 - 3,57 (1 H, m), 3,33 (2 H, br. s.), 3,10 (1 H, d, J = 16,2 Hz), 2,72 - 2,82 (2 H, m), 1,28 (6 H, s), 1,19 (3 H, d, J = 6,4 Hz), 1,07 (3 H, d, J = 6,7 Hz), 0,87 (9 H, s). LCMS (M+H) calculado para C₂₅H₃₄FN₂O₃: 429,26; encontrado: 429,3.

15

20

Ejemplo 2

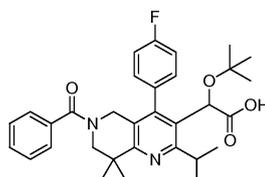


25 Ácido 2-(6-acetil-4-(4-fluorofenil)-2-isopropil-8,8-dimetil-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-il)-2-terc-butoxiacético. A una solución agitada de ácido 2-terc-butoxi-2-(4-(4-fluorofenil)-2-isopropil-8,8-dimetil-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-il)acético (ejemplo 1) (0,012 g, 0,028 mmol) y Et₃N (0,139 ml, 1 mmol) en CH₂Cl₂ (5 ml) se le añadió Ac₂O (0,026 ml, 0,280 mmol) a temperatura ambiente. Después de 3 horas, la mezcla de reacción se concentró y se purificó por HPLC preparativa (MeCN/H₂O/NH₄OAc) para proporcionar ácido 2-(6-acetil-4-(4-fluorofenil)-2-isopropil-8,8-dimetil-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-il)-2-terc-butoxiacético (0,011 g, 76 % de rendimiento) como un polvo blanco y una mezcla de rotámeros. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,41 - 7,54 (1 H, m), 7,11 - 7,23 (3 H, m), 4,91 (1 H, br. s.), 4,49 (0,7 H, d, J = 17,4 Hz), 4,28 (0,3 H, d, J = 16,5 Hz), 4,08 (0,7 H, d, J = 17,7 Hz), 3,93 (0,3 H, d, J = 16,8 Hz), 3,39 - 3,52 (2 H, m), 3,15 - 3,27 (1 H, m), 2,15 (2 H, s), 1,95 (1 H, s), 1,27 - 1,39 (9 H, m), 1,15 (3 H, d, J = 5,5 Hz), 0,90 (3 H, s), 1,00 (6 H, s). LCMS (M+H) calculado para C₂₇H₃₆FN₂O₄: 471,27; encontrado: 471,3.

30

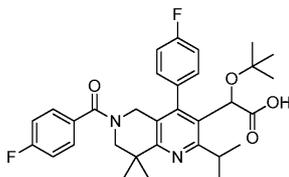
35

Ejemplo 3

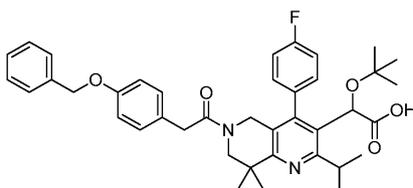


40 Ácido 2-(6-benzoil-4-(4-fluorofenil)-2-isopropil-8,8-dimetil-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-il)-2-terc-butoxiacético. A una mezcla turbia agitada de ácido 2-terc-butoxi-2-(4-(4-fluorofenil)-2-isopropil-8,8-dimetil-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-il)acético (ejemplo 1) (0,0105 g, 0,025 mmol) y Et₃N (0,017 ml, 0,123 mmol) en CH₂Cl₂ (2 ml) se le añadió cloruro de benzoilo (8,53 μl, 0,074 mmol) a temperatura ambiente. Después de 3 h, la mezcla de reacción se concentró y se purificó por HPLC preparativa (MeCN/H₂O/NH₄OAc) para proporcionar ácido 2-(6-benzoil-4-(4-fluorofenil)-2-isopropil-8,8-dimetil-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-il)-2-terc-butoxiacético (0,0102 g, 77 % de rendimiento) como un polvo blanco. RMN ¹H (500 MHz, CD₃OD) δ ppm 6,94 - 7,58 (9 H, m), 4,79 (1 H, br. s.), 4,59 (0,5 H, d, J = 17,4 Hz), 4,40 (0,5 H, d, J = 17,7 Hz), 4,30 (0,5 H, d, J = 16,5 Hz), 4,00 (0,5 H, d, J = 12,5 Hz), 3,92 (0,5 H, d, J = 16,5 Hz), 3,77 (0,5 H, d, J = 12,8 Hz), 3,54 - 3,64 (2 H, m), 1,43 (3 H, d, J = 19,2 Hz), 1,12 - 1,35 (9 H, m), 0,98 (4 H, br. s.), 0,94 (5 H, br. s.). LCMS (M+H) calculado para C₃₂H₃₈FN₂O₄: 533,28; encontrado: 533,4.

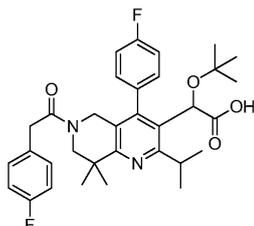
45

Ejemplo 4

- 5 Ácido 2-terc-Butoxi-2-(6-(4-fluorobenzoi)-4-(4-fluorofenil)-2-isopropil-8,8-dimetil-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3il)acético. A una mezcla turbia agitada de ácido 2-terc-butoxi-2-(4-(4-fluorofenil)-2-isopropil-8,8-dimetil-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-il)acético (ejemplo 1) (0,0103 g, 0,024 mmol) y Et₃N (0,017 ml, 0,120 mmol) en CH₂Cl₂ (2 ml) se le añadió cloruro de 4-fluorobenzoi (8,52 µl, 0,072 mmol) a temperatura ambiente. Después de 3 h, la mezcla de reacción se concentró y se purificó por HPLC preparativa (MeCN/H₂O/NH₄OAc) para proporcionar ácido
- 10 2-terc-butoxi-2-(6-(4-fluorobenzoi)-4-(4-fluorofenil)-2-isopropil-8,8-dimetil-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3il)acético (0,0104 g, 77 % de rendimiento) como un polvo blanco. RMN ¹H (500 MHz, CD₃OD) δ ppm 6,98 - 7,59 (8 H, m), 4,75 - 4,87 (1 H, br. s.), 4,57 (0,5 H, d, J = 17,7 Hz), 4,40 (0,5 H, d, J = 17,7 Hz), 4,31 (0,5 H, d, J = 17,7 Hz), 4,02 (0,5 H, d, J = 11,6 Hz), 3,92 (0,5 H, d, J = 15,3 Hz), 3,73 (0,5 H, d, J = 12,5 Hz), 3,53 - 3,78 (2 H, m), 1,37 - 1,48 (3 H, m), 1,19 - 1,35 (6 H, m), 1,15 (3 H, d, J = 6,1 Hz), 0,96 (9 H, br. s.). LCMS (M+H) calculado para C₃₂H₃₇FN₂O₄: 551,27; encontrado: 551,4.
- 15

Ejemplo 5

- 20 Ácido 2-(6-(2-(4-(benciloxi)fenil)acetil)-4-(4-fluorofenil)-2-isopropil-8,8-dimetil-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-il)-2-terc-butoxiacético. A una solución agitada de 2-(4-(4-fluorofenil)-2-isopropil-8,8-dimetil-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-il)-2-hidroxiacetato de metilo, 2 HCl (compuesto intermedio 3) (0,05 g, 0,109 mmol) e iPr₂NEt (0,095 ml, 0,544 mmol) en CH₂Cl₂ (5 ml) se le añadió cloruro de 2-(4-(benciloxi)fenil)acetilo (0,028 g, 0,109 mmol) a temperatura ambiente. Después de 2 h, la mezcla de reacción se recogió en Et₂O (25 ml), se lavó con NaHCO₃ saturado (25 ml), salmuera (25 ml), se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró para proporcionar una pasta marrón.
- 25 A una solución agitada de este producto material y acetato de terc-butilo (0,441 ml, 3,27 mmol) en CH₂Cl₂ (3 ml) se le añadió ácido perclórico al 70 % (0,028 ml, 0,327 mmol) a temperatura ambiente. Después de 2 h, la mezcla de reacción se diluyó con Et₂O (30 ml), se lavó con NaHCO₃ saturado (10 ml), salmuera (10 ml), se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró para proporcionar un sólido blanco que se usó en la siguiente etapa sin purificación. Una solución del sólido y NaOH 1 N (0,44 ml) en MeOH (2 ml) se agitó a 70 °C durante 20 h. La mezcla se enfrió y se purificó por HPLC preparativa (MeCN/H₂O/NH₄OAc) para proporcionar el ácido 2-(6-(2-(4-(benciloxi)fenil)acetil)-4-(4-fluorofenil)-2-isopropil-8,8-dimetil-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-il)-2-terc-butoxiacético (0,0216 g, 28,9 % de rendimiento); RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,29 - 7,44 (5 H, m), 7,04 - 7,22 (4 H, m), 6,91 (2 H, d, J = 8,5 Hz), 6,79 - 6,86 (2 H, m), 5,03 (2 H, s), 4,86 - 4,97 (1 H, m), 4,48 - 4,61 (1 H, m), 4,01 - 4,11 (1 H, m), 3,88 (1 H, d, J = 16,8 Hz), 3,71 (1 H, s), 3,51 - 3,57 (1 H, m), 3,43 - 3,50 (1 H, m), 3,14 - 3,21 (1 H, m), 1,32 (3 H, d, J = 7,6 Hz), 1,27 - 1,31 (6 H, m), 1,16 (3H, d, J = 5,2 Hz), 0,99 (9 H, s). LCMS (M+H) calculado para C₄₀H₄₆FN₂O₅: 653,34; encontrado: 653,3.
- 30
- 35

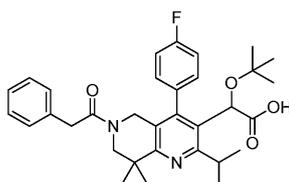
Ejemplo 6

- 45 Ácido 2-terc-butoxi-2-(4-(4-fluorofenil)-6-(2-(4-fluorofenil)acetil)-2-isopropil-8,8-dimetil-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3il)acético. A una solución de ácido 2-terc-butoxi-2-(4-(4-fluorofenil)-2-isopropil-8,8-dimetil-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-ilo)acético (ejemplo 1) (10,1 mg, 0,024 mmol) en CH₂Cl₂ (5 ml) se le añadió Et₃N (9,85 µl, 0,071 mmol) seguido de cloruro de 2-(4-fluorofenil)acetilo (6,10 mg, 0,035 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura

ambiente. (La mezcla se convirtió en una solución clara e incolora en 30 min.) Después de 3 h, el disolvente se eliminó y el residuo se recogió en MeOH/DMF y se purificó por HPLC preparativa (10 % de AcCN/90 % de H₂O/0,1 % de NH₄OAc, Sunfire 19 x 100 mm, C18, 5 µm). Las fracciones que contenían el producto se concentraron para eliminar el disolvente orgánico y el precipitado resultante se aisló por filtración y se lavó con agua para producir el ácido

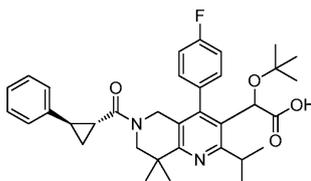
2-terc-butoxi-2-(4-(4-fluorofenil)-6-(2-(4-fluorofenil))acetil)-2-isopropil-8,8-dimetil-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-il)acético (1,6 mg, rendimiento del 11,78 %) como un sólido blanco. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 7,13 - 7,53 (5 H, m), 6,88 - 7,09 (3 H, m), 4,80 - 4,88 (1 H, m), 4,32 - 4,46 (0,5 H, m), 4,18 - 4,32 (1 H, m), 3,97 (0,5 H, d, *J* = 16,56 Hz), 3,79 - 3,92 (1,5 H, m), 3,55 - 3,68 (3 H, m), 3,52 (0,5 H, d, *J* = 13,05 Hz), 1,37 (3 H, d, *J* = 6,53 Hz), 1,32 (3 H, d, *J* = 7,53 Hz), 1,27 (3 H, dd, *J* = 6,27, 5,02 Hz), 1,15 (3 H, dd, *J* = 6,53, 4,77 Hz), 0,91 - 1,06 (9 H, m). RMN ¹⁹F (400 MHz, CD₃OD) δ ppm -114,90, -115,19, -117,98, -118,41. LCMS (M+H) calculado para C₃₃H₃₉F₂N₂O₄: 565,28; encontrado: 565,4.

Ejemplo 7



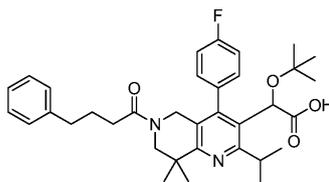
Ácido 2-terc-butoxi-2-(4-(4-fluorofenil)-2-isopropil-8,8-dimetil-6-(2-fenilacetil)-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-il)acético. A una solución de ácido 2-terc-butoxi-2-(4-(4-fluorofenil)-2-isopropil-8,8-dimetil-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-ilo)acético (ejemplo 1) (9,2 mg, 0,021 mmol) en CH₂Cl₂ (5 ml) se le añadió Et₃N (8,98 µl, 0,064 mmol) seguido de cloruro de 2-fenilacetilo (4,26 µl, 0,032 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente. (La mezcla se convirtió en una solución clara e incolora en 30 min.) Después de 3 h, el disolvente se eliminó y el residuo se recogió en MeOH/DMF y se purificó por HPLC preparativa (10 % de AcCN/90 % de H₂O/0,1 % de NH₄OAc, Sunfire 19 x 100 mm, C18, 5 µm). El producto se disolvió en MeOH y se volvió a purificar por HPLC preparativa (10 % de AcCN/90 % de H₂O/0,1 % de NH₄OAc, Sunfire 19 x 100 mm, C18, 5 µm) para producir el ácido 2-terc-butoxi-2-(4-(4-fluorofenil)-2-isopropil-8,8-dimetil-6-(2-fenilacetil)-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-il)acético (1,3 mg, 10 % de rendimiento) como un sólido blanco. RMN ¹H (500 MHz, CD₃OD) δ ppm 7,38 - 7,60 (1 H, m), 7,00 - 7,40 (7 H, m), 6,97 (1 H, d, *J* = 7,02 Hz), 4,75 - 4,85 (1 H, m), 4,35 - 4,47 (0,5 H, m), 4,17 - 4,34 (1 H, m), 3,98 (0,5 H, d, *J* = 16,48 Hz), 3,77 - 3,93 (1,5 H, m), 3,57 - 3,77 (3 H, m), 3,53 (0,5 H, d, *J* = 13,12 Hz), 1,22 - 1,42 (9 H, m), 1,11 - 1,22 (3 H, m), 0,87 - 1,04 (9 H, m). LCMS (M+H) calculado para C₃₃H₄₀FN₂O₄: 547,29; encontrado: 547,4.

Ejemplo 8



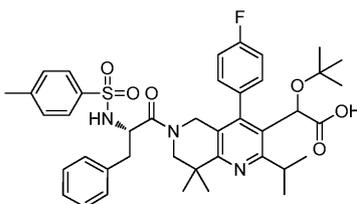
Ácido 2-terc-butoxi-2-(4-(4-fluorofenil)-2-isopropil-8,8-dimetil-6-((1R,2R)-2-fenilciclopropanocarbonilo)-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-il)acético. A una solución de ácido 2-terc-butoxi-2-(4-(4-fluorofenil)-2-isopropil-8,8-dimetil-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-il)acético (ejemplo 1) (10 mg, 0,023 mmol) en CH₂Cl₂ (5 ml) se le añadió Et₃N (0,020 ml, 0,140 mmol) y la mezcla se enfrió a 0 °C. A esto se le añadió cloruro de (1R,2R)-2-fenilciclopropanocarbonilo (10 µl, 0,07 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente (la mezcla se convirtió en una solución incolora transparente a lo largo del tiempo). Después de 1 h, se añadieron 0,5 ml de MeOH y la mezcla se concentró bajo una corriente de aire, se recogió en MeOH y se purificó mediante HPLC preparativa (10 % de AcCN/90 % de H₂O/0,1 % de CF₃CO₂H, Sunfire 19 x 100 mm, C18, 5 µm). Las fracciones que contenían el producto se combinaron, se concentraron para eliminar el disolvente orgánico y el precipitado resultante se aisló por filtración para producir el ácido 2-terc-butoxi-2-(4-(4-fluorofenil)-2-isopropil-8,8-dimetil-6-((1R,2R)-2-fenil ciclopropanocarbonil)-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-il)acético (5,5 mg, 39 % de rendimiento) como un sólido blanco. RMN ¹H (500 MHz, CD₃OD) δ ppm 6,61 - 7,66 (9 H, m), 4,70 - 4,87 (1 H, m), 4,09 - 4,63 (2 H, m), 3,40 - 4,02 (3 H, m), 2,24 - 2,49 (1 H, m), 2,06 - 2,23 (1 H, m), 1,80 - 1,96 (1 H, m), 1,45 - 1,76 (1 H, m), 1,20 - 1,45 (10 H, m), 1,11 - 1,19 (3 H, m), 0,86 - 1,03 (8 H, m). RMN ¹⁹F (500 MHz, CD₃OD) δ ppm -115,29, -115,86. LCMS (M+H) calculado para C₁₂H₄₂FN₂O₄: 573,31; encontrado: 573,08.

Ejemplo 9



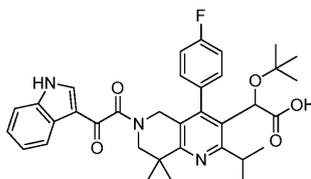
Ácido 2-terc-butoxi-2-(4-(4-fluorofenil)-2-isopropil-8,8-dimetil-6-(4-fenilbutanoil)-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-il)acético. A una solución de ácido 2-terc-butoxi-2-(4-(4-fluorofenil)-2-isopropil-8,8-dimetil-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-il)acético (ejemplo 1) (10 mg, 0,023 mmol) en CH_2Cl_2 (5 ml) se le añadió Et_3N (0,020 ml, 0,140 mmol) y la mezcla resultante se enfrió a 0 °C. A esto se le añadió cloruro de 4-fenilbutanoilo (12,79 mg, 0,070 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente (la mezcla se convirtió en una solución incolora transparente a lo largo del tiempo). Después de 1 h, se añadieron 0,5 ml de MeOH y la mezcla se concentró bajo una corriente de aire, se recogió en MeOH y se purificó mediante HPLC preparativa (10 % de AcCN/90 % de H_2O /0,1 % de $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$, Sunfire 19 x 100 mm, C18, 5 μm). Las fracciones que contenían el producto se combinaron, se concentraron para eliminar el disolvente orgánico y el precipitado resultante se aisló por filtración para producir ácido 2-terc-butoxi-2-(4-(4-fluorofenil)-2-isopropil-8,8-dimetil-6-(4-fenilbutanoil)-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-il)acético (7,7 mg, 55 % de rendimiento). RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7,41 - 7,57 (1 H, m), 7,12 - 7,40 (7 H, m), 7,02 - 7,12 (1 H, m), 4,88 (1 H, s), 4,29 - 4,42 (1 H, m), 4,15 - 4,29 (0,5 H, m), 3,80 - 4,06 (1 H, m), 3,44 - 3,70 (2,5 H, m), 2,67 (1 H, t, $J = 7,53$ Hz), 2,57 (0,5 H, t, $J = 7,40$ Hz), 2,34 - 2,53 (2 H, m), 2,20 (0,5 H, t, $J = 7,53$ Hz), 1,74 - 1,98 (2 H, m), 1,23 - 1,42 (9 H, m), 1,16 (3 H, dd, $J = 6,65, 4,39$ Hz), 0,88 - 1,09 (9 H, m). RMN ^{19}F (400 MHz, CD_3OD) δ ppm -114,74, -115,22. LCMS (M+H) calculado para $\text{C}_{35}\text{H}_{44}\text{FN}_2\text{O}_4$: 575,32; encontrado: 575,02.

Ejemplo 10



Ácido 2-terc-butoxi-2-(4-(4-fluorofenil)-2-isopropil-8,8-dimetil-6-(2-(4-metilfenilsulfonamido)-3-fenilpropanoil)-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-il)acético. A una solución de ácido 2-terc-butoxi-2-(4-(4-fluorofenil)-2-isopropil-8,8-dimetil-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-il)acético (ejemplo 1) (10 mg, 0,023 mmol) en CH_2Cl_2 (5 ml) se le añadió Et_3N (0,020 ml, 0,140 mmol) y la mezcla resultante se enfrió a 0 °C. A esto se le añadió cloruro de 2-(4-metilfenilsulfonamido)-3-fenilpropanoilo (23,65 mg, 0,070 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente (la mezcla se convirtió en una solución incolora transparente a lo largo del tiempo). Después de 1 h, se añadieron 0,5 ml de MeOH y la mezcla se concentró en una corriente de aire y se recogió en MeOH y se purificó por HPLC preparativa (10 % de AcCN/90 % de H_2O /0,1 % de NH_4OAc , Sunfire 19 x 100 mm, C18, Columna de 5 μm). Las fracciones que contenían el producto se concentraron para eliminar el disolvente orgánico y el precipitado resultante se recogió por filtración para producir ácido 2-terc-butoxi-2-(4-(4-fluorofenil)-2-isopropil-8,8-dimetil-6-(2-(4-metilfenilsulfonamido)-3-fenilpropanoil)-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-il)acético (3,7 mg, 21 % de rendimiento) como un sólido blanco. RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7,56 - 7,80 (1 H, m), 6,91 - 7,57 (12 H, m), 6,71 - 6,92 (1 H, m), 4,85 (1 H, s), 3,99 - 4,26 (1 H, m), 3,78 - 4,00 (0,5 H, m), 3,46 - 3,77 (1,5 H, m), 3,36 - 3,46 (2 H, m), 3,13 - 3,28 (1 H, m), 2,60 - 2,87 (2 H, m), 2,11 - 2,50 (3 H, m), 0,85 - 1,46 (21 H, m). RMN ^{19}F (400 MHz, CD_3OD) δ ppm -114,16, -115,11, -117,98, -118,41. LCMS (M+H) calculado para $\text{C}_{41}\text{H}_{49}\text{FN}_3\text{O}_6$: 730,33; encontrado: 730,03.

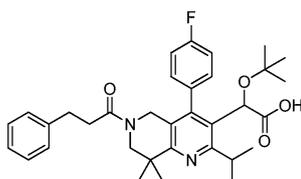
Ejemplo 11



Ácido 2-(6-(2-(1H-Indol-3-il)-2-oxoacetil)-4-(4-fluorofenil)-2-isopropil-8,8-dimetil-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-il)-2-terc-butoxiacético. A una solución de ácido 2-terc-butoxi-2-(4-(4-fluorofenil)-2-isopropil-8,8-dimetil-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-il)acético (ejemplo 1) (10 mg, 0,023 mmol) en CH_2Cl_2 (5 ml) se le añadió Et_3N (0,020 ml, 0,140 mmol) y la mezcla resultante se enfrió a 0 °C. A esto se le añadió cloruro de 2-(1H-indol-3-il)-2-oxoacetilo (14,5 mg, 0,070 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente (la mezcla se convirtió en una solución incolora transparente a lo largo del tiempo). Después de 1 h, se añadieron 0,5 ml de MeOH y la mezcla se concentró en una corriente de aire, se recogió en MeOH y se purificó por HPLC preparativa (10 % de AcCN/90 % de H_2O /0,1 % de

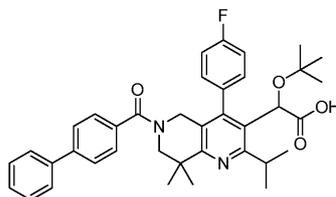
NH₄OAc, Sunfire 19 x 100 mm, C18, Columna de 5 µm). El producto se volvió a purificar por HPLC preparativa (10 % de AcCN/90 % de H₂O/0,1 % de NH₄OAc, Sunfire 19 x 100 mm, C18, columna de 5 µm). Las fracciones que contenían el producto se combinaron, se concentraron para eliminar el disolvente orgánico y el precipitado resultante se recogió por filtración para producir ácido 2-(6-(2-(1H-indol-3-il)-2-oxoacetil)-4-(4-fluorofenil)-2-isopropil-8,8-dimetil-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-il)-2-terc-butoxiacético (2,4 mg, 16 % de rendimiento) como un sólido blanco. RMN ¹H (500 MHz, CD₃OD) δ ppm 8,24 (0,5 H, d, J = 5,80 Hz), 8,13 (0,5 H, d, J = 7,32 Hz), 8,05 (0,5 H, s), 7,82 (0,5 H, s), 7,48 - 7,68 (2 H, m), 7,24 - 7,48 (4 H, m), 7,09 (0,5 H, t, J = 5,80 Hz), 6,80 - 6,92 (0,5 H, m), 6,71 - 6,80 (0,5 H, m), 6,59 - 6,71 (0,5 H, m), 4,72 (0,5 H, s), 4,58 (0,5 H, d, J = 18,01 Hz), 4,37 (1 H, dd, J = 17,24, 8,09 Hz), 3,96 (0,5 H, d, J = 16,79 Hz), 3,77 - 3,93 (1 H, m), 3,55 - 3,72 (2,5 H, m), 1,49 (3 H, d, J = 7,02 Hz), 1,23 - 1,38 (6 H, m), 1,17 (3 H, t, J = 5,80 Hz), 0,85 - 1,05 (9 H, m). RMN ¹⁹F (500 MHz, CD₃OD) δ ppm -115,51. LCMS (M+H) calculado para C₃₅H₃₉FN₃O₅: 600,28; encontrado: 600,3.

Ejemplo 12



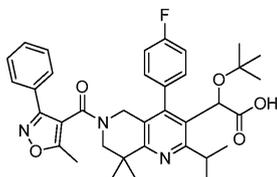
Ácido 2-terc-butoxi-2-(4-(4-fluorofenil)-2-isopropil-8,8-dimetil-6-(3-fenilpropanoil)-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-il)acético. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 7,49 - 7,63 (1 H, m), 7,07 - 7,41 (7 H, m), 7,02 (1 H, d, J = 7,03 Hz), 4,83 (1 H, d, J = 5,02 Hz), 4,17 - 4,42 (1,5 H, m), 3,81 - 4,05 (1 H, m), 3,54 - 3,72 (1,5 H, m), 3,43 - 3,54 (1 H, m), 2,87 - 2,98 (1 H, m), 2,68 - 2,87 (2 H, m), 2,38 - 2,62 (1 H, m), 1,35 (3 H, s), 1,24 - 1,31 (6 H, m), 1,16 (3 H, dd, J = 6,53, 2,76 Hz), 0,97 (9 H, s). RMN ¹⁹F (400 MHz, CD₃OD) δ ppm -115,02, -115,42. LCMS (M+H) calculado para C₃₄H₄₂FN₂O₄: 561,30; encontrado: 561,08.

Ejemplo 13



Ácido 2-(6-(bifenil-carbonil)-4-(4-fluorofenil)-2-isopropil-8,8-dimetil-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-ilo)-2-terc-butoxiacético. RMN ¹H (500 MHz, CD₃OD) δ ppm 7,60 - 7,81 (4 H, m), 7,21 - 7,60 (8 H, m), 6,89 - 7,17 (1 H, m), 4,84 (1 H, br. s.), 4,54 - 4,73 (0,5 H, m), 4,40 - 4,54 (0,5 H, m), 4,26 - 4,41 (0,5 H, m), 3,91 - 4,20 (1 H, m), 3,82 (0,5 H, d, J = 10,99 Hz), 3,54 - 3,77 (2 H, m), 1,39 - 1,54 (3 H, m), 1,22 - 1,40 (6 H, m), 1,18 (3 H, d, J = 5,19 Hz), 0,95 - 1,07 (9 H, m). RMN ¹⁹F (500 MHz, CD₃OD) δ ppm -115,44, -78,04. LCMS (M+H) calculado para C₃₈H₄₂FN₂O₄: 609,31; encontrado: 609,5.

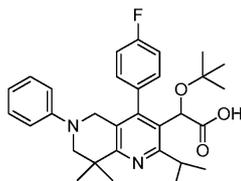
Ejemplo 14



Ácido 2-terc-butoxi-2-(4-(4-fluorofenil)-2-isopropil-8,8-dimetil-6-(5-metil-3-fenilisoxazol-4-carbonil)-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-il)acético. A una solución de ácido 2-terc-butoxi-2-(4-(4-fluorofenil)-2-isopropil-8,8-dimetil-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-ilo)acético (6,9 mg, 0,016 mmol) en CH₂Cl₂ (2 ml) se le añadió cloruro de oxalilo (0,042 ml, 0,483 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente. Después de agitar a temperatura ambiente durante una noche, se le añadió cloruro de oxalilo adicional (0,042 ml, 0,483 mmol) junto con DMF catalítica y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La solución se concentró y el sólido se recogió en CH₂Cl₂ (1 ml) y se le añadió a una mezcla de ácido 2-terc-butoxi-2-(4-(4-fluorofenil)-2-isopropil-8,8-dimetil-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-il)acético (6,9 mg, 0,016 mmol) en CH₂Cl₂ (5 ml) y Et₃N (0,022 ml, 0,161 mmol) que se enfrió a 0 °C. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se añadió 1 ml de MeOH y la solución se concentró. El residuo se recogió en CH₃CN y se purificó por HPLC preparativa (10 % de CH₃CN/90 % de H₂O/0,1 % de NH₄OAc, Sunfire 19 x 100 mm, C18, columna de 5 µm). La fracción que contenía el producto se concentró para

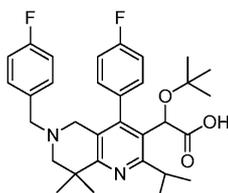
producir un sólido blanco que se volvió a purificar por HPLC preparativa (10 % de CH₃CN/90 % de H₂O/0,1 % de CF₃CO₂H, Sunfire 19 x 150 mm, C18, columna de 5 μm). Se obtuvo 2-terc-butoxi-2-(4-(4-fluorofenil)-2-isopropil-8,8-dimetil-6-(5-metil-3-fenilisoazol-4-carbonil)-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-il)acético, 2 CF₃CO₂H (2,4 mg, 16 % de rendimiento) como un sólido blanco. RMN ¹H (500 MHz, CD₃OD) δ ppm 7,65 (1 H, dd, *J* = 7,48, 1,98 Hz), 6,97 - 7,57 (8 H, m), 4,84 - 4,88 (1 H, m), 3,80 - 4,83 (2,5 H, m), 3,48 - 3,81 (2,5 H, m), 2,29 - 2,52 (3 H, m), 1,21 - 1,38 (9 H, m), 1,14 (3 H, d, *J* = 7,02 Hz), 0,91 - 1,03 (9 H, m). RMN ¹⁹F (500 MHz, CD₃OD) δ ppm -114,87, -77,39. LCMS (M+H) calculado para C₃₆H₄₁FN₃O₅: 614,30; encontrado: 614,08.

Ejemplo 15



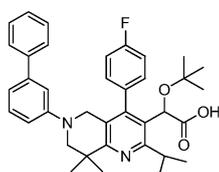
Ácido 2-terc-butoxi-2-(4-(4-fluorofenil)-2-isopropil-8,8-dimetil-6-fenil-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-il)acético. Una mezcla de 2-terc-butoxi-2-(4-(4-fluorofenil)-2-isopropil-8,8-dimetil-6-fenil-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-il)acetato de metilo (compuesto intermedio 6) (5,0 mg, 9,64 μmol) e hidróxido de litio monohidrato (1,214 mg, 0,029 mmol) en 1,5 ml de MeOH/H₂O 4:1 se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Se añadió NaOH 1 N (0,2 ml) y la reacción se agitó a 70 °C durante 16 h. La mezcla se purificó por HPLC preparativa (10 % de CH₃CN/90 % de H₂O/0,1 % de CF₃CO₂H, Xterra 19 x 100 mm, C18, columna de 5 μm). La fracción que contenía el producto se concentró para eliminar el disolvente orgánico y el precipitado resultante se recogió por filtración para producir ácido 2-terc-butoxi-2-(4-(4-fluorofenil)-2-isopropil-8,8-dimetil-6-fenil-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-il)acético, CF₃CO₂H (1,4 mg, 22 % de rendimiento) como un sólido amarillo pálido. RMN ¹H (400MHz, CD₃OD) δ ppm 7,52 (ddd, *J* = 8,0, 5,5, 2,3 Hz, 1H), 7,45 - 7,37 (m, 1H), 7,36 - 7,24 (m, 2H), 7,23 - 7,14 (m, 2H), 6,82 - 6,73 (m, 3H), 3,99 (d, *J* = 15,6 Hz, 1H), 3,68 - 3,56 (m, 2H), 3,45 - 3,38 (m, 1,5H), 3,30 - 3,23 (m, 1,5H), 1,46 (d, *J* = 5,0 Hz, 6H), 1,31 (d, *J* = 3,8 Hz, 3H), 1,19 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H), 1,01 (s, 9H). RMN ¹⁹F (400MHz, CD₃OD) δ ppm -115,19, -76,98. LCMS (M+H) calculado para C₃₁H₃₈FN₂O₃: 505,28; encontrado: 505,4.

Ejemplo 16



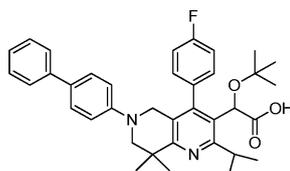
Ácido 2-terc-butoxi-2-(6-(4-fluorobencil)-4-(4-fluorofenil)-2-isopropil-8,8-dimetil-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-il)acético. Una solución de 2-terc-butoxi-2-(6-(4-fluorobencil)-4-(4-fluorofenil)-2-isopropil-8,8-dimetil-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-il)acetato de metilo (compuesto intermedio 7) (11,56 mg, 0,021 mmol) y NaOH 1 N (0,21 ml) en MeOH (1 ml) se agitó a 70 °C. Después de agitar durante 16 h a 70 °C, se le añadió LiOH-H₂O (1,2 mg) y la mezcla y la agitación continuaron durante 2 h adicionales. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se purificó por HPLC preparativa (10 % de CH₃CN/90 % de H₂O/0,1 % de CF₃CO₂H, Xterra 19 x 100 mm, C18, columna de 5 μm). Las fracciones que contenían el producto se concentraron para eliminar el disolvente orgánico y el precipitado resultante se recogió por filtración para producir ácido 2-terc-butoxi-2-(6-(4-fluorobencil)-4-(4-fluorofenil)-2-isopropil-8,8-dimetil-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-il)acético, 2 CF₃CO₂H (3,4 mg, rendimiento del 19 %) como un sólido blanco. RMN ¹H (400MHz, CD₃OD) δ ppm 7,55 - 7,46 (m, 1H), 7,42 (dd, *J* = 8,5, 5,3 Hz, 2H), 7,37 - 7,23 (m, 3H), 7,16 (t, *J* = 8,7 Hz, 2H), 4,28 - 3,89 (m, 3H), 3,67 - 3,52 (m, 1,5H), 3,47 - 3,37 (m, 1,5H), 1,44 (d, *J* = 10,5 Hz, 6H), 1,29 (d, *J* = 6,5 Hz, 3H), 1,16 (d, *J* = 6,5 Hz, 3H), 0,97 (s, 9H). RMN ¹⁹F (400MHz, CD₃OD) δ ppm -76,94, -114,26. LCMS (M+H) calculado para C₃₂H₃₉F₂N₂O₃: 537,29; encontrado: 537,4.

Ejemplo 17



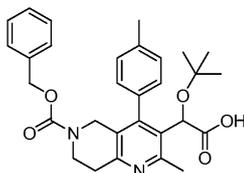
Ácido 2-(6-([1,1'-bifenil]-3-il)-4-(4-fluorofenil)-2-isopropil-8,8-dimetil-5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naftiridin-3-il)-2-(terc-butoxi)acético. Una mezcla de 2-(6-([1,1'-bifenil]-3-il)-4-(4-fluorofenil)-2-isopropil-8,8-dimetil-5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naftiridin-3-il)-2-(terc-butoxi)acetato de metilo (compuesto intermedio 8) (10 mg, 0,017 mmol), hidróxido de litio monohidrato (2,12 mg, 0,05 mmol) y NaOH 1N (0,17 ml) se agitaron a 70 °C durante 16 h. La mezcla se filtró luego y se purificó por HPLC preparativa (10 % de CH₃CN/90 % de H₂O/0,1 % de CF₃CO₂H, Xterra 19 x 100 mm, C18, columna de 5 μm) para producir ácido 2-(6-([1,1'-bifenil]-3-il)-4-(4-fluorofenil)-2-isopropil-8,8-dimetil-5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naftiridin-3-il)-2-(terc-butilo)acético (4,2 mg, 41 % de rendimiento) como un sólido blanco. RMN ¹H (500MHz, CD₃OD) δ ppm 7,62 - 7,47 (m, 3H), 7,46 - 7,38 (m, 3H), 7,38 - 7,29 (m, 3H), 7,26 (t, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,02 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 6,96 (s, 1H), 6,77 (dd, *J* = 8,2, 1,5 Hz, 1H), 4,92 (d, br. s., 1H), 4,07 (d, *J* = 15,6 Hz, 1H), 3,71 (d, *J* = 15,6 Hz, 1H), 3,63 (dt, *J* = 12,8, 6,4 Hz, 1H), 3,49 (d, *J* = 12,5 Hz, 1H), 3,37 (br. s., 1H), 1,48 (d, *J* = 3,7 Hz, 6H), 1,32 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H), 1,20 (d, *J* = 6,7 Hz, 3H), 1,01 (s, 9H). RMN ¹⁹F (500MHz, CD₃OD) δ ppm -115,74. LCMS (M+H) calculado para C₃₇H₄₂FN₂O₃: 581,3; encontrado: 581,5.

Ejemplo 18



Ácido 2-(6-([1,1'-bifenil]-4-il)-4-(4-fluorofenil)-2-isopropil-8,8-dimetil-5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naftiridin-3-il)-2-(terc-butoxi)acético. RMN ¹H (400MHz, CD₃OD) δ ppm 7,94 - 7,78 (m, 1H), 7,55 (s, 2H), 7,48 (s, 2H), 7,42 - 7,32 (m, 3H), 7,30 - 7,20 (m, 3H), 6,84 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 4,74 (s, 1H), 4,10 (d, *J* = 15,3 Hz, 1H), 3,87 - 3,76 (m, 1H), 3,71 (d, *J* = 15,1 Hz, 1H), 3,52 - 3,44 (m, 2H), 1,45 (d, *J* = 14,8 Hz, 6H), 1,30 (br. s., 3H), 1,24 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H), 0,97 (s, 9H). RMN ¹⁹F (400MHz, CD₃OD) δ ppm -116,29. LCMS (M+H) calculado para C₃₇H₄₂FN₂O₃: 581,31; encontrado: 581,38.

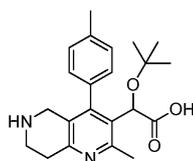
Ejemplo 19



Ácido 2-(6-((benciloxi)carbonil)-2-metil-4-(p-tolil)-5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naftiridin-3-il)-2-(terc-butoxi)acético. Una solución de 3-(1-(terc-butoxi)-2-metoxi-2-oxoetil)-2-metil-4-(p-tolil)-7,8-dihidro-1,6-naftiridin-6(5H)-carboxilato de bencilo (compuesto intermedio 14) (25 mg, 0,048 mmol) en MeOH (1,5 ml) con NaOH 1N (0,48 ml) se agitó a 65 °C durante 1 h, luego a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se diluyó con agua y EtOAc, luego se neutralizó con HCl 1 N (0,48 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se concentró.

El residuo se purificó por HPLC preparativa (10 % de MeOH/90 % de H₂O/0,1 % de CF₃CO₂H, Phenomenex-LUNA 21,1 x 100 mm, C18, columna de 5 μm). Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se eliminó el MeOH y la solución acuosa restante se liofilizó para proporcionar el ácido 2-(6-((benciloxi)carbonil)-2-metil-4-(p-tolil)-5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naftiridin-3-il)-2-(terc-butoxi)acético (20,6 mg, 81 % de rendimiento) como un polvo blanco. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,29 - 7,59 (m, 8H), 7,05 (br. s., 1H), 5,13 (br. s., 2H), 5,03 (s, 1H), 4,44 (d, *J* = 18,10 Hz, 1H), 4,13 (d, *J* = 18,10 Hz, 1H), 3,22 - 3,47 (m, 2H), 2,85 (s, 3H), 2,48 (s, 3H), 1,01 (s, 9H). LCMS (M+H) calculado para C₃₀H₃₅N₂O₅: 503,25; encontrado: 503,1.

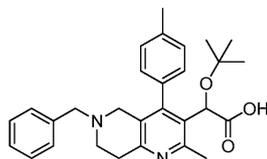
Ejemplo 20



Ácido 2-(terc-butoxi)-2-(2-metil-4-(p-tolil)-5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naftiridin-3-il)acético. A una solución de 2-(terc-butoxi)-2-(2-metil-4-(p-tolil)-5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naftiridin-3-il)acetato de metilo, HCl (compuesto intermedio 15) (0,020 g, 0,048 mmol) en dioxano (2 ml) se le añadió NaOH 1 N (0,48 ml) y la mezcla se agitó a 65 °C durante 3 h. La mezcla se neutralizó con HCl 1 N y se concentró. El material crudo se purificó por LC/MS preparativa con las siguientes condiciones: Columna: Waters XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 μm; Columna de protección: Waters XBridge C18, 19 x 10 mm, partículas de 5 μm; Fase móvil A: agua con acetato de amonio 20 mM; Fase móvil

B: metanol:agua 95:5 con acetato de amonio 20 mM; Gradiente: 25-65 % B durante 40 minutos, luego una retención de 5 minutos a 100 % de B; Flujo: 20 ml/min. Las fracciones que contienen el producto deseado se combinaron y secaron por evaporación centrífuga. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7,23 - 7,33 (m, 3H), 7,09 (d, *J* = 7,63 Hz, 1H), 4,71 (s, 1H), 3,62 (d, *J* = 16,17 Hz, 2H), 3,14 (d, *J* = 16,17 Hz, 2H), 2,77 - 2,85 (m, 2H), 2,47 (s, 3H), 2,39 (s, 3H), 0,86 (s, 9H). LCMS (M+H) calculado para C₂₂H₂₉N₂O₃: 369,21; encontrado: 369,1.

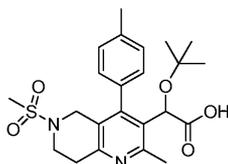
Ejemplo 21



10 Ácido 2-(6-bencil-2-metil-4-(p-tolil)-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-il)-2-(terc-butoxi)acético. A una solución de 2-(6-bencil-2-metil-4-(p-tolil)-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-il)-2-(terc-metil)butoxiacetato de metilo (compuesto intermedio 16) (47,3 mg, 100 μmol) en dioxano (3 ml) se le añadió NaOH 1 N (1,0 ml) y la mezcla se agitó a 70 °C durante 1 h. La mezcla se inactivó con 1 ml de HCl 1N y se concentró. El material crudo se purificó por LC/MS preparativa con las siguientes condiciones: Columna: Waters XBridge C18, 19 x 150 mm, partículas de 5 μm; Columna de protección: Waters XBridge C18, 19 x 10 mm, partículas de 5 μm; Fase móvil A: agua con acetato de amonio 20 mM; Fase móvil B: metanol:agua 95:5 con acetato de amonio 20 mM; Gradiente: 60-100 % B durante 30 minutos, luego una retención de 5 minutos al 100 % de B; Flujo: 20 ml/min. Las fracciones que contienen el producto deseado se combinaron y secaron por evaporación centrífuga para proporcionar ácido 2-(6-bencil-2-metil-4-(p-tolil)-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-il)-2-(terc-butoxi)acético (29,9 mg, 65 % de rendimiento). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7,20 - 7,35 (m, 7H), 7,17 (d, *J* = 7,63 Hz, 1H), 7,09 (dd, *J* = 1,53, 7,63 Hz, 1H), 4,77 (s, 1H), 3,44 - 3,58 (m, 2H), 3,30 (br. s., 1H), 2,99 (d, *J* = 15,56 Hz, 1H), 2,81 - 2,89 (m, 2H), 2,75 (td, *J* = 5,49, 10,99 Hz, 1H), 2,56 - 2,65 (m, 1H), 2,48 (s, 3H), 2,37 (s, 3H), 0,87 (s, 9H). LCMS (M+H) calculado para C₂₉H₃₅N₂O₃: 459,26; encontrado: 459,3.

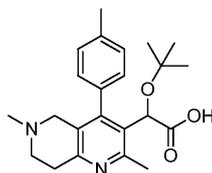
25

Ejemplo 22



30 Ácido 2-(terc-butoxi)-2-(2-metil-6-(metilsulfonil)-4-(p-tolil)-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-il)acético. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7,36 (dd, *J* = 7,93, 15,56 Hz, 2H), 7,27 (d, *J* = 7,63 Hz, 1H), 7,17 (dd, *J* = 1,68, 7,78 Hz, 1H), 4,75 (s, 1H), 4,11 (d, *J* = 15,56 Hz, 1H), 3,69 (d, *J* = 15,56 Hz, 1H), 3,56 (td, *J* = 5,65, 11,90 Hz, 1H), 3,40 - 3,47 (m, 1H), 3,00 (t, *J* = 5,95 Hz, 2H), 2,86 (s, 3H), 2,52 (d, *J* = 1,83 Hz, 3H), 2,41 (s, 3H), 0,87 (s, 9H). LCMS (M+H) calculado para C₂₃H₃₁N₂O₅: 447,19; encontrado: 447,3.

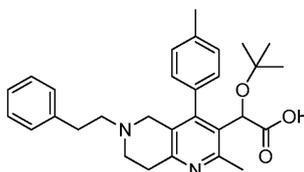
Ejemplo 23



40 Ácido 2-(terc-butoxi)-2-(2,6-dimetil-4-(p-tolil)-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-il)acético. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7,32 (dd, *J* = 7,93, 15,56 Hz, 2H), 7,24 (d, *J* = 7,32 Hz, 1H), 7,12 (dd, *J* = 1,53, 7,63 Hz, 1H), 4,73 (s, 1H), 3,16 (s, 1H), 2,77 - 2,95 (m, 2H), 2,68 - 2,77 (m, 1H), 2,54 - 2,60 (m, 1H), 2,48 (s, 3H), 2,39 (s, 3H), 2,21 (s, 3H), 0,86 (s, 9H). LCMS (M+H) calculado para C₂₃H₃₁N₂O₃: 383,23; encontrado: 383,3.

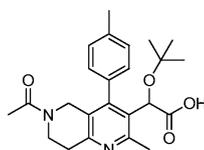
Ejemplo 24

45



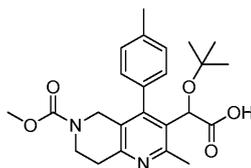
Ácido 2-(terc-butoxi)-2-(2-metil-6-fenil-4-(p-tolil)-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-il)acético. A una solución de 2-(terc-butoxi)-2-(2-metil-6-fenil-4-(p-tolil)-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-il)acetato de metilo (compuesto intermedio 19) (34,1 mg, 0,070 mmol) en dioxano (1 ml) se le añadió NaOH 1N (0,700 ml) y la reacción se agitó a 75 °C. Después de 1 h, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se neutralizó con 0,7 ml de HCl 1 M y luego se concentró. El material crudo se purificó por LC/MS preparativa con las siguientes condiciones: Columna: Waters XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; Columna de protección: Waters XBridge C18, 19 x 10 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: agua con acetato de amonio 20 mM; Fase móvil B: acetonitrilo:agua 95:5: con acetato de amonio 20 mM; Gradiente: 30-100 % de B durante 12 minutos, luego una retención de 5 minutos al 100 % de B; Flujo: 20 ml/min. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y secaron por evaporación centrífuga. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7,29 - 7,38 (m, 2H), 7,21 - 7,26 (m, 2H), 7,09 - 7,21 (m, 5H), 4,77 (s, 1H), 3,26 (s, 1H), 2,95 (d, J = 14,95 Hz, 1H), 2,88 (br. s., 3H), 2,62 - 2,76 (m, 3H), 2,58 (d, J = 7,02 Hz, 2H), 2,48 (s, 3H), 2,40 (s, 3H), 0,87 (s, 9H). LCMS (M+H) calculado para C₃₀H₃₇N₂O₃: 473,28; encontrado: 473,1.

Ejemplo 25



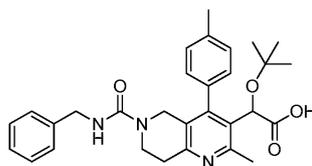
Ácido 2-(6-acetil-2-metil-4-(p-tolil)-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-il)-2-(terc-butoxi)acético. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7,36 (dd, J = 7,48, 16,02 Hz, 2H), 7,10 - 7,29 (m, 2H), 4,74 - 4,85 (m, 1H), 3,57 - 3,84 (m, 2H), 2,79 - 3,02 (m, 2H), 2,54 - 2,68 (m, 2H), 2,50 (br. s., 3H), 2,42 (s, 3H), 1,81 - 2,08 (m, 3H), 0,82 - 0,93 (m, 9H). LCMS (M+H) calculado para C₂₄H₃₁N₂O₄: 411,22; encontrado: 411,1.

Ejemplo 26



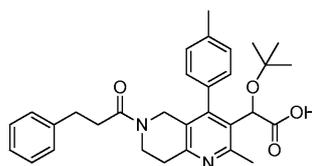
Ácido 2-(terc-butoxi)-2-(6-(metoxicarbonil)-2-metil-4-(p-tolil)-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-il)acético. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7,21 - 7,43 (m, 3H), 7,15 (d, J = 7,93 Hz, 1H), 4,73 (br. s., 1H), 4,14 - 4,34 (m, 1H), 3,87 - 3,99 (m, 1H), 3,67 - 3,82 (m, 1H), 3,56 (br. s., 4H), 2,87 (t, J = 5,80 Hz, 2H), 2,49 (s, 3H), 2,41 (s, 3H), 0,86 (s, 9H). LCMS (M+H) calculado para C₂₄H₃₁N₂O₅: 427,22; encontrado: 427,3.

Ejemplo 27



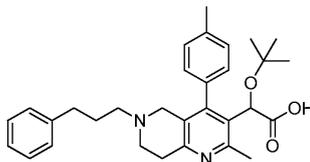
Ácido 2-(6-(bencilcarbamoil)-2-metil-4-(p-tolil)-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-il)-2-(terc-butoxi)acético. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7,11 - 7,41 (m, 10H), 4,78 (s, 1H), 4,11 - 4,24 (m, 3H), 3,98 (d, J = 17,09 Hz, 1H), 3,71 - 3,81 (m, 1H), 3,50 - 3,63 (m, 1H), 2,80 - 2,96 (m, 2H), 2,49 (s, 3H), 2,40 (s, 3H), 0,87 (s, 9H). LCMS (M+H) calculado para C₃₀H₃₆N₃O₄: 502,27; encontrado: 502,3.

Ejemplo 28



Ácido 2-(terc-butoxi)-2-(2-metil-6-(3-fenilpropanoil)-4-(p-tolil)-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-il)acético. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7,11 - 7,42 (m, 8H), 7,04 (d, J = 7,32 Hz, 1H), 4,71 - 4,83 (m, 1H), 3,87 - 4,38 (m, 2H), 3,74 - 3,84 (m, 1H), 3,59 - 3,73 (m, 1H), 2,59 - 2,97 (m, 6H), 2,49 (s, 3H), 2,39 - 2,43 (m, 3H), 0,87 (s, 9H). LCMS (M+H) calculado para C₃₁H₃₆N₂O₄: 501,27; encontrado: 501,3.

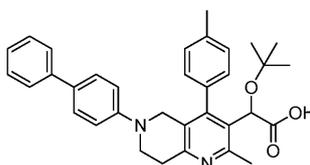
Ejemplo 29



5 Ácido 2-(terc-butoxi)-2-(2-metil-6-(3-fenilpropil)-4-(p-tolil)-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-il)acético. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7,35 (d, *J* = 7,93 Hz, 1H), 7,30 (d, *J* = 7,63 Hz, 1H), 7,19 - 7,28 (m, 3H), 7,09 - 7,18 (m, 4H), 4,76 (s, 1H), 3,20 (d, *J* = 15,56 Hz, 1H), 2,83 - 2,94 (m, 3H), 2,79 (td, *J* = 5,15, 10,76 Hz, 1H), 2,56 - 2,64 (m, 1H), 2,54 (br. s., 2H), 2,48 (s, 3H), 2,39 (s, 3H), 2,32 (t, *J* = 6,71 Hz, 2H), 1,63 (quin, *J* = 7,32 Hz, 2H), 0,87 (s, 9H). LCMS (M+H) calculado para C₃₁H₃₉N₂O₃: 487,29; encontrado: 487,1.

10

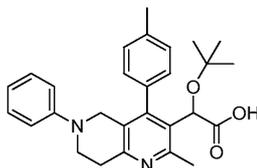
Ejemplo 30



15 Ácido 2-(6-([1,1'-bifenil]-4-il)-2-metil-4-(p-tolil)-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-il)-2-(terc-butoxi)acético. RMN ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7,53 (d, *J* = 7,63 Hz, 2H), 7,46 (t, *J* = 7,63 Hz, 2H), 7,33 - 7,43 (m, 3H), 7,22 - 7,33 (m, 3H), 7,01 (d, *J* = 7,63 Hz, 1H), 6,92 (s, 1H), 6,77 (dd, *J* = 2,14, 8,24 Hz, 1H), 4,85 (s, 1H), 4,15 (d, *J* = 16,17 Hz, 1H), 3,78 - 3,86 (m, 1H), 3,75 (d, *J* = 16,48 Hz, 1H), 3,66 (td, *J* = 6,48, 13,28 Hz, 1H), 2,93 - 3,03 (m, 2H), 2,47 - 2,50 (m, 3H), 2,43 (s, 3H), 0,90 (s, 9H). LCMS (M+H) calculado para C₃₄H₃₆N₂O₃: 521,28; encontrado: 521,1.

20

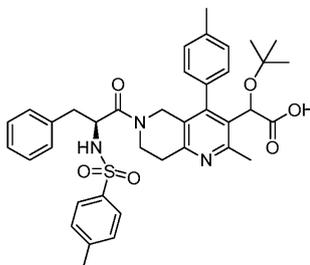
Ejemplo 31



25 Ácido 2-(terc-butoxi)-2-(2-metil-6-fenil-4-(p-tolil)-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-il)acético. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7,38 (dd, *J* = 7,63, 14,95 Hz, 2H), 7,29 (d, *J* = 7,63 Hz, 1H), 7,24 (d, *J* = 7,63 Hz, 1H), 7,17 (t, *J* = 7,93 Hz, 2H), 6,66 - 6,82 (m, 3H), 4,80 (s, 1H), 4,07 (d, *J* = 16,17 Hz, 1H), 3,63 - 3,73 (m, 2H), 3,55 (td, *J* = 6,33, 12,97 Hz, 1H), 2,96 (br. s., 2H), 2,50 (s, 3H), 2,43 (s, 3H), 0,89 (s, 9H). LCMS (M+H) calculado para C₂₈H₃₃N₂O₃: 445,24; encontrado: 445,2.

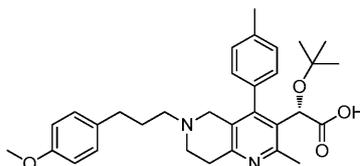
30

Ejemplo 32



35 Ácido 2-(terc-butoxi)-2-(2-metil-6-(2-(4-metilfenilsulfonamido)-3-fenilpropanoilo)-4-(p-tolil)-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-il)acético. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 6,86 - 7,55 (m, 13H), 6,72 (d, *J* = 7,02 Hz, 1H), 4,77 (br. s., 1H), 4,43 (t, *J* = 7,17 Hz, 0,5H), 3,90 - 4,00 (m, 0,5H), 3,72 - 3,89 (m, 1H), 3,48 - 3,68 (m, 2H), 3,15 - 3,26 (m, 1H), 2,59 - 2,87 (m, 2H), 2,36 - 2,48 (m, 5H), 2,35 (s, 3H), 2,22 (s, 3H), 0,81 - 0,98 (m, 9H). LCMS (M+H) calculado para C₃₈H₄₄N₃O₆S: 670,29; encontrado: 670,3.

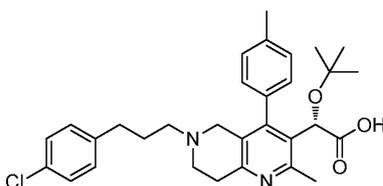
40

Ejemplo 33

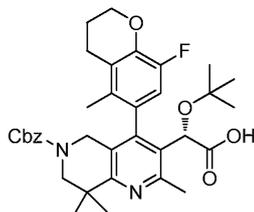
5 Ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-(6-(3-(4-metoxifenil)propil)-2-metil-4-(p-tolil)-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-il)acético.
 RMN ¹H (500MHz, DMSO-d₆) δ 7,47 - 7,26 (m), 7,20 (d, J = 7,3 Hz), 7,13 (d, J = 7,6 Hz), 7,03 (d, J = 8,5 Hz), 6,81 (d, J = 8,5 Hz), 4,77 (s), 3,72 (s), 3, m (s), 3,21 (s), 3,02 - 2,82 (m), 2,77 (m), 2,51 - 2,43 (m), 2,40 (s), 2,30 (t, J = 6,6 Hz), 1,92, 1,63 - 1,44 (m), 0,88 (s).

Ejemplo 34

10

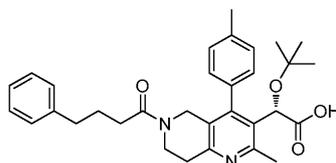


15 Ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-(6-(3-(4-clorofenil)propil)-2-metil-4-(p-tolil)-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-il)acético.
 RMN ¹H (500MHz, DMSO-d₆) δ 7,37 - 7,28 (m), 7,23 - 7,11 (m), 4,77 (s), 3,18 (m), 3,21 (m), 2,92 - 2,83 (m), 2,54 (m), 2,48 (s), 2,40 (s), 2,30 (t, J = 7,2 Hz), 1,62 (m), 0,88 (s).

Ejemplo 35

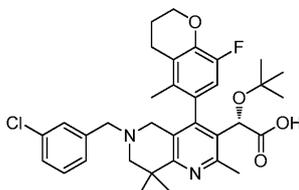
20 Ácido (2S)-2-(6-((benciloxi)carbonil)-4-(8-fluoro-5-metilcroman-6-il)-2,8,8-trimetil-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-il)-
 2-(terc-butoxi)acético. RMN ¹H (400MHz, CDCl₃) δ 7,43 - 7,30 (m, 5H), 6,67 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 5,20 - 5,08 (m, 2H),
 5,01 (s, 1H), 4,29 (br. s., 2H), 4,22 - 3,96 (m, 2H), 3,55 - 3,48 (m, 2H), 2,69 (br. s., 1H), 2,64 (s, 3H), 2,18 - 2,06 (m,
 3H), 1,90 (br. s., 2H), 1,80 (br. s., 1H), 1,34 (br. s., 6H), 1,17 (s, 9H). LCMS (M+H) = 605,4.

25

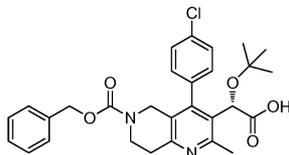
Ejemplo 36

30 Ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-(2-metil-6-(4-fenilbutanoil)-4-(p-tolil)-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-il)acético. RMN ¹H
 (500MHz, DMSO-d₆) δ 7,35 (d, J = 7,9 Hz), 7,38 (d, J = 7,6 Hz), 7,30 - 7,15 (m), 7,08 (m), 4,82 - 4,78 (m), 4,18 - 4,13
 (m), 3,80 - 3,60 (m), 2,91 (m), 2,58 (t, J = 7,8 Hz), 2,53 - 2,47 (m), 2,45 - 2,30 (m), 2,20 (m), 1,81 - 1,63 (m), 1,3 (m)
 0,91(s) - 0,84 (s).

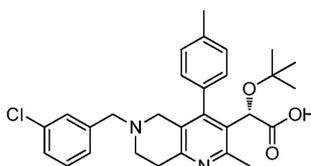
35

Ejemplo 37

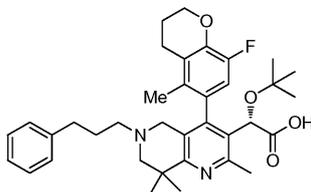
Ácido (2S)-2-(terc-butoxi)-2-(6-(3-clorobencil)-4-(8-fluoro-5-metilcroman-6-il)-2,8,8-trimetil-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-il)acético. RMN ¹H (400MHz, CLOROFORMO-d) δ 7,31 (s, 1H), 7,25 - 7,17 (m, 3H), 6,65 (d, J = 11,3 Hz, 1H), 5,00 (s, 1H), 4,28 (t, J = 5,3 Hz, 2H), 3,60 (d, J = 13,6 Hz, 1H), 3,37 (d, J = 13,6 Hz, 1H), 3,03 (d, J = 15,3 Hz, 1H), 2,91 (d, J = 15,3 Hz, 1H), 2,73 - 2,54 (m, 6H), 2,18 - 2,06 (m, 3H), 1,80 (s, 3H), 1,37 (s, 3H), 1,32 (s, 3H), 1,16 (s, 9H). LCMS (M+H) = 595,3.

Ejemplo 38

10 Ácido (S)-2-(6-((benciloxi)carbonil)-4-(4-clorofenil)-2-metil-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-il)-2-(terc-butoxi)acético. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ: 7,51 - 7,72 (m, 2H), 7,27 - 7,44 (m, 6H), 7,17 (br. s., 1H), 4,97 - 5,13 (m, 2H), 4,71 (br. s., 1H), 4,14 - 4,33 (m, 1H), 3,92 - 4,05 (m, 1H), 3,57 - 3,85 (m, 2H), 2,91 (t, J = 5,95 Hz, 2H), 2,52, (s, 3 bajo el pico del disolvente), 0,90 (s, 9H). LCMS (M+H) calculado para C₂₉H₃₂C₁N₂O₅: 523,2; encontrado: 523,1.

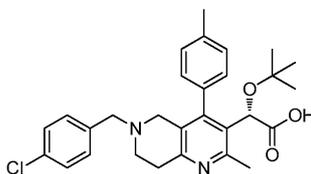
Ejemplo 39

20 Ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-(6-(3-clorobencil)-2-metil-4-(p-tolil)-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-il)acético. RMN ¹H (MeOD) δ: 7,24 - 7,32 (m, 4H), 7,14 - 7,23 (m, 3H), 7,08 (dd, J = 7,8, 1,7 Hz, 1H), 4,92 (s, 1H), 3,68 - 3,80 (m, 2H), 3,50 - 3,56 (m, 2H), 3,02 - 3,17 (m, 4H), 2,63 (s, 3H), 2,44 (s, 3H), 0,95 (s, 9H).

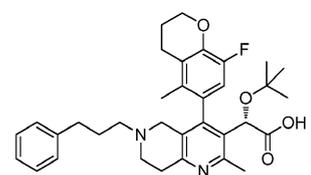
Ejemplo 40

25 Ácido (2S)-2-(terc-butoxi)-2-(4-(8-fluoro-5-metilcroman-6-il)-2,8,8-trimetil-6-(3-fenilpropil)-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-il)acético. RMN ¹H (500MHz, CLOROFORMO-d) δ 7,31 - 7,24 (m, 2H), 7,23 - 7,15 (m, 3H), 6,69 (d, J = 11,5 Hz, 1H), 4,98 (br. s., 1H), 4,32 - 4,27 (m, 2H), 3,09 (d, J = 15,4 Hz, 1H), 2,86 (d, J = 15,3 Hz, 1H), 2,74 - 2,64 (m, 4H), 2,63 (s, 3H), 2,54 - 2,48 (m, 1H), 2,45 - 2,30 (m, 2H), 2,18 - 2,11 (m, 3H), 1,88 (s, 3H), 1,84 - 1,74 (m, 2H), 1,39 (d, J = 6,5 Hz, 6H), 1,16 (s, 9H). LCMS (M+H) = 589,5.

30

Ejemplo 41

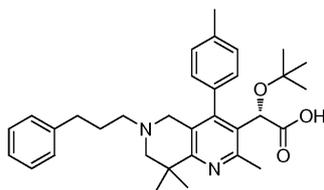
35 Ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-(6-(4-clorobencil)-2-metil-4-(p-tolil)-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-il)acético. RMN ¹H (MeOD) δ: 7,24 - 7,31 (m, 1H), 7,14 (s, 1H), 7,07 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 3,71 - 3,88 (m, 2H), 3,55 (d, J = 15,4 Hz, 1H), 3,02 - 3,24 (m, 4H), 2,93 - 3,01 (m, 1H), 2,62 (s, 3H), 2,46 (s, 3H), 0,93 - 0,97 (m, 9H).

Ejemplo 42

40

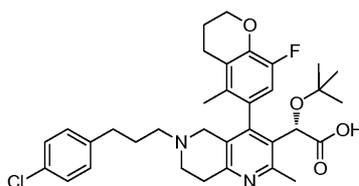
Ácido (2S)-2-(terc-butoxi)-2-((R)-4-(8-fluoro-5-metilcroman-6-il)-2-metil-6-(3-fenilpropil)-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-il)acético. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7,28 - 7,24 (m, *J* = 7,6 Hz, 2H), 7,19 - 7,13 (m, *J* = 8,2 Hz, 3H), 6,71 (d, *J* = 11,0 Hz, 1H), 4,20 (t, *J* = 5,2 Hz, 2H), 2,93 - 2,86 (m, *J* = 5,5 Hz, 3H), 2,73 - 2,64 (m, *J* = 3,7, 1,6, 1,6 Hz, 4H), 2,58 - 2,53 (m, 2H), 2,43 - 2,40 (m, 2H), 2,39 - 2,32 (m, 4H), 2,02 (dd, *J* = 6,7, 4,6 Hz, 2H), 1,79 (s, 3H), 1,70 - 1,63 (m, *J* = 6,4 Hz, 2H); LCMS (ESI, M+1): 561,5.

Ejemplo 43



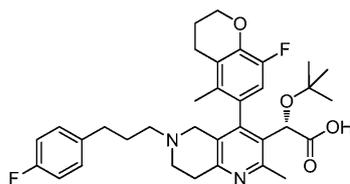
Ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-(2,8,8-trimetil-6-(3-fenilpropil)-4-(p-tolil)-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-il)acético. RMN ¹H (500MHz, DMSO-d₆) δ 7,35 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,30 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,28 - 7,23 (m, 2H), 7,21 - 7,17 (m, 1H), 7,16 - 7,10 (m, 4H), 4,77 (s, 1H), 3,17 (d, *J* = 15,3 Hz, 1H), 2,88 (d, *J* = 15,3 Hz, 1H), 2,61 - 2,53 (m, 3H), 2,39 (s, 3H), 2,35 (d, *J* = 11,3 Hz, 1H), 2,27 (t, *J* = 6,7 Hz, 2H), 1,64 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H), 1,30 (s, 3H), 1,33 (s, 3H), 0,88 (s, 9H). LCMS (M+H) = 515,5.

Ejemplo 44



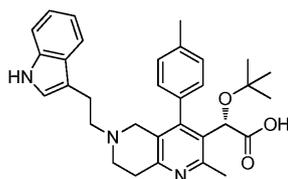
Ácido (2S)-2-(terc-butoxi)-2-(6-(3-(4-clorofenil)propil)-(R)-4-(8-fluoro-5-metilcroman-6-il)-2-metil-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-il)acético. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7,96 - 7,92 (m, 1H), 7,27 (d, *J* = 7,9 Hz, 2H), 7,15 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 6,65 (d, *J* = 11,3 Hz, 1H), 4,69 (s, 1H), 4,18 (t, *J* = 4,6 Hz, 2H), 2,96 (d, *J* = 15,3 Hz, 1H), 2,88 - 2,77 (m, 3H), 2,70 - 2,58 (m, 4H), 2,53 (s, 3H), 2,28 (t, *J* = 6,6 Hz, 2H), 2,00 (d, *J* = 5,2 Hz, 2H), 1,72 (s, 3H), 1,66 - 1,58 (m, 2H), 0,99 (s, 9H); LCMS (ESI, M+1): 595,6.

Ejemplo 45

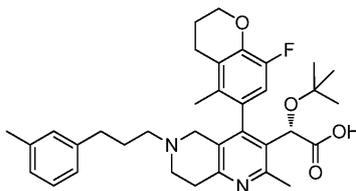


Ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-((R)-4-(8-fluoro-5-metilcroman-6-il)-6-(3-(4-fluorofenil)propil)-2-metil-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-il)acético. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7,20 - 7,15 (m, *J* = 8,5, 5,8 Hz, 2H), 7,09 - 7,04 (m, 2H), 6,69 (d, *J* = 11,3 Hz, 1H), 4,72 (s, 1H), 4,21 (t, *J* = 5,2 Hz, 2H), 2,98 (d, *J* = 15,0 Hz, 1H), 2,90 - 2,85 (m, 2H), 2,82 (d, *J* = 15,3 Hz, 1H), 2,72 - 2,63 (m, 4H), 2,56 - 2,53 (m, 4H), 2,31 (t, *J* = 7,0 Hz, 2H), 2,06 - 1,99 (m, *J* = 5,2 Hz, 2H), 1,75 (s, 3H), 1,64 (quin, *J* = 7,4 Hz, 2H), 1,02 (s, 9H); LCMS (ESI, M+1): 579,4.

Ejemplo 46

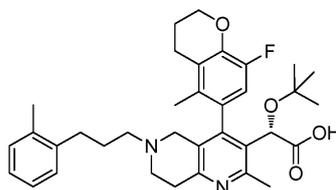


Ácido (S)-2-(6-(2-(1H-indol-3-il)etil)-2-metil-4-(p-tolil)-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-il)-2-(terc-butoxi)acético. RMN ¹H (500MHz, DMSO-d₆) δ 10,74 (s, 1H), 7,39 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,35 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,31 (d, *J* = 7,9 Hz, 2H), 7,20 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 7,14 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,09 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 7,04 (t, *J* = 7,2 Hz, 1H), 6,98 - 6,87 (m, 1H), 4,79 (s, 1H), 3,31 (br. s., 1H), 3,02 (d, *J* = 15,3 Hz, 1H), 2,96 - 2,85 (m, 3H), 2,83 - 2,68 (m, 3H), 2,67 - 2,59 (m, 2H), 2,49 (s, 3H), 2,40 (s, 3H), 0,88 (s, 9H). LCMS (M+H) calculado para C₃₂H₃₈N₃O₃: 512,29; encontrado: 512,2.

Ejemplo 47

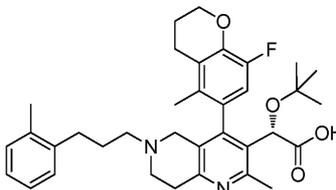
Ácido (2S)-2-(terc-butoxi)-2-((R)-4-(8-fluoro-5-metilcroman-6-il)-2-metil-6-(3-(m-tolil)propilo)-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-il)acético. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 6,86 (t, *J* = 7,5 Hz, 1H), 6,73 - 6,66 (m, 2H), 6,63 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 6,39 (d, *J* = 11,3 Hz, 1H), 4,43 (s, 1H), 3,92 (br. s., 2H), 2,72 (d, *J* = 15,0 Hz, 1H), 2,64 - 2,54 (m, 3H), 2,42 (br. s., 2H), 2,37 (br. s., 2H), 2,30 - 2,27 (m, 3H), 2,25 (br. s., 3H), 2,24 - 2,20 (m, 2H), 2,04 (t, *J* = 6,7 Hz, 2H), 1,98 (s, 3H), 1,74 (d, *J* = 5,2 Hz, 2H), 1,48 (s, 3H), 1,39 - 1,32 (m, *J* = 6,9, 6,9 Hz, 2H), 0,74 (s, 9H); LCMS (ESI, M+1): 575,6.

10

Ejemplo 48

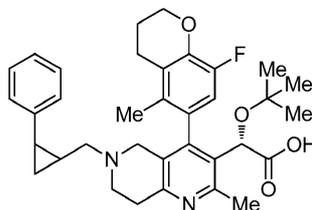
Ácido (2S)-2-(terc-butoxi)-2-((R)-4-(8-fluoro-5-metilcroman-6-il)-2-metil-6-(3-(o-tolil)propilo)-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-il)acético. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 6,87 - 6,76 (m, 4H), 6,40 (d, *J* = 11,3 Hz, 1H), 4,42 (s, 1H), 3,94 (br. s., 2H), 2,74 (d, *J* = 15,6 Hz, 1H), 2,64 (s, 1H), 2,63 - 2,54 (m, 3H), 2,48 (s, 1H), 2,46 - 2,33 (m, 3H), 2,10 (t, *J* = 6,6 Hz, 2H), 1,94 (s, 3H), 1,76 (d, *J* = 4,6 Hz, 2H), 1,50 (s, 3H), 1,36 - 1,28 (m, *J* = 6,7 Hz, 2H), 0,75 (s, 9H); LCMS (ESI, M+1): 575,6.

15

Ejemplo 49

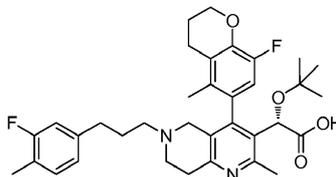
Ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-((R)-4-(8-fluoro-5-metilcroman-6-il)-6-(3-(3-fluorofenil)propil)-2-metil-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-il)acético. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,28 (dd, *J* = 7,9, 7,0 Hz, 1H), 6,97 (d, *J* = 11,0 Hz, 3H), 6,66 (d, *J* = 11,9 Hz, 1H), 4,69 (s, 1H), 4,19 (t, *J* = 4,9 Hz, 3H), 2,96 (d, *J* = 15,9 Hz, 2H), 2,89 - 2,80 (m, 4H), 2,65 (dd, *J* = 18,9, 11,3 Hz, 3H), 2,58 - 2,53 (m, 6H), 2,30 (t, *J* = 6,7 Hz, 2H), 2,01 (d, *J* = 5,5 Hz, 2H), 1,74 (s, 3H), 1,69 - 1,60 (m, 2H), 1,00 (s, 9H); LCMS (ESI, M+1): 579,6.

25

Ejemplo 50

30

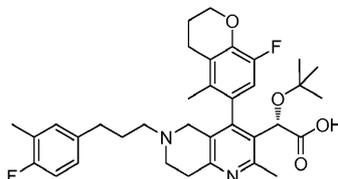
Ácido (2S)-2-(terc-butoxi)-2-((R)-4-(8-fluoro-5-metilcroman-6-il)-2-metil-6-((2-fenilciclopropil)metil)-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-il)acético, mezcla diastereomérica 1:1. LCMS (ESI, M+1): 573,6.

Ejemplo 51

35

5 Ácido (2S)-2-(terc-butoxi)-2-(6-(3-(3-fluoro-4-metilfenil)propil)-(R)-4-(8-fluoro-5-metil-3,4,4-a,5-tetrahidro-2H-cromen-6-il)-2-metil-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-il)acético. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,96 (s, 1H), 7,03 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 6,97 (d, *J* = 9,2 Hz, 2H), 6,66 (d, *J* = 11,3 Hz, 1H), 4,68 (s, 1H), 4,20 (t, *J* = 4,9 Hz, 2H), 2,98 (d, *J* = 15,3 Hz, 1H), 2,89 - 2,79 (m, 3H), 2,72 - 2,60 (m, 4H), 2,54 (s, 3H), 2,30 (t, *J* = 6,7 Hz, 2H), 2,18 (s, 3H), 2,06 - 1,97 (m, *J* = 5,2 Hz, 2H), 1,75 (s, 3H), 1,62 (quin, *J* = 7,1 Hz, 2H), 1,01 (s, 9H); LCMS (ESI, M+1): 593,6.

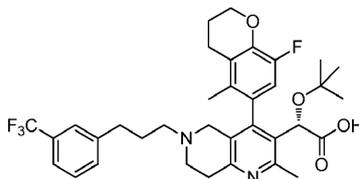
Ejemplo 52



10 Ácido (2S)-2-(terc-butoxi)-2-(6-(3-(4-fluoro-3-metilfenil)propil)-(R)-4-(8-fluoro-5-metilcroman-6-ilo)-2-metil-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-il)acético. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,98 - 7,90 (m, 1H), 7,12 (t, *J* = 8,1 Hz, 1H), 6,88 (d, *J* = 11,3 Hz, 1H), 6,84 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 6,64 (d, *J* = 11,3 Hz, 1H), 4,67 (s, 1H), 4,18 (t, *J* = 4,9 Hz, 2H), 2,97 - 2,92 (m, 1H), 2,85 (d, *J* = 4,3 Hz, 2H), 2,83 - 2,78 (m, 1H), 2,69 - 2,59 (m, 4H), 2,53 (s, 3H), 2,27 (t, *J* = 6,6 Hz, 2H), 2,16 (s, 3H), 2,00 (d, *J* = 5,2 Hz, 2H), 1,73 (s, 3H), 1,61 (quin, *J* = 6,9 Hz, 2H), 0,99 (s, 9H); LCMS (ESI, M+1): 593,6.

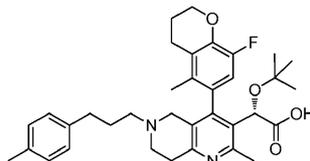
15

Ejemplo 53



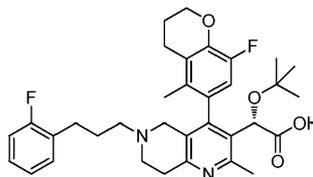
20 Ácido (2S)-2-(terc-butoxi)-2-((R)-4-(8fluoro-5-metil-3,4,4a,5-tetrahidro-2H-cromen-6-il)-2-metilo-6-(3-(3-(trifluorometil)fenil)propil)-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-il)acético. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,96 - 7,92 (m, 1H), 7,55 - 7,42 (m, 4H), 6,64 (d, *J* = 11,0 Hz, 1H), 4,69 (s, 1H), 4,18 (t, *J* = 4,6 Hz, 2H), 2,97 (d, *J* = 15,3 Hz, 1H), 2,88 - 2,78 (m, 3H), 2,71 - 2,58 (m, 6H), 2,30 (t, *J* = 6,7 Hz, 2H), 1,99 (dd, *J* = 5,8, 4,9 Hz, 2H), 1,72 (s, 3H), 1,66 (t, *J* = 7,0 Hz, 2H), 0,99 (s, 9H); LCMS (ESI, M+1): 629,6.

Ejemplo 54



30 Ácido (2S)-2-(terc-butoxi)-2-(4-(8-fluoro-5-metilcroman-6-il)-2-metil-6-(3-(p-tolil)propil)-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-il)acético. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,96 (s, 1H), 7,06 - 7,02 (m, 2H), 7,02 - 6,98 (m, 2H), 6,66 (d, *J* = 11,3 Hz, 1H), 4,69 (s, 1H), 4,20 (t, *J* = 5,0 Hz, 2H), 2,96 (d, *J* = 15,3 Hz, 1H), 2,89 - 2,79 (m, 3H), 2,70 - 2,61 (m, 4H), 2,54 (s, 3H), 2,49 - 2,45 (m, 2H), 2,29 (t, *J* = 6,7 Hz, 2H), 2,25 (s, 3H), 2,02 (q, *J* = 5,5 Hz, 2H), 1,75 (s, 3H), 1,61 (quin, *J* = 7,1 Hz, 2H), 1,01 (s, 9H); LCMS (ESI, M+1): 575,6.

Ejemplo 55



35 Ácido (2S)-2-(terc-butoxi)-2-((R)-4-(8-fluoro-5-metilcroman-6-il)-6-(3-(2-fluorofenil)propil)-2-metil-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-il)acético. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,96 (s, 1H), 7,28 (dd, *J* = 9,2, 7,3 Hz, 1H), 7,01 - 6,93 (m, 3H), 6,66 (d, *J* = 11,3 Hz, 1H), 4,69 (s, 1H), 4,19 (t, *J* = 4,9 Hz, 2H), 2,97 (d, *J* = 15,3 Hz, 1H), 2,88 - 2,79 (m, 3H), 2,68 (t, *J* = 5,6 Hz, 2H), 2,66 - 2,61 (m, 2H), 2,59 - 2,53 (m, 5H), 2,30 (t, *J* = 6,6 Hz, 2H), 2,01 (d, *J* = 4,9 Hz, 2H), 1,75 (s, 3H), 1,65 (quin, *J* = 7,2 Hz, 2H), 1,01 (s, 9H); LCMS (ESI, M+1): 579,6.

40

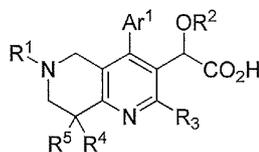
Será evidente para un experto en la técnica que la presente divulgación no se limita a los ejemplos ilustrativos anteriores, y que puede incorporarse en otras formas específicas sin apartarse de los atributos esenciales de la

misma. Por lo tanto, se desea que los ejemplos se consideren en todos los aspectos como ilustrativos y no restrictivos, haciendo referencia a las reivindicaciones adjuntas, en lugar de a los ejemplos anteriores, y todos los cambios que entran dentro del significado e intervalo de las reivindicaciones están por tanto destinados a ser abarcados por las mismas.

5

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Fórmula I

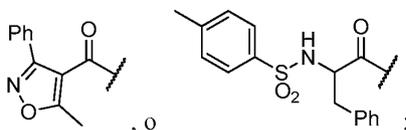


5

I

en la que:

10 R¹ es hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, haloalquilo, (Ar²)alquilo, (Ar²)cicloalquilo, Ar², alquilCO, cicloalquilCO, haloalquilCO, (Ar²)alquilCO, ((Ar²)cicloalquil)alquilCO, (Ar²)cicloalquilCO, Ar²CO, (Ar²)alquilCOCO, Ar²COCO, alquilCO₂, haloalquilCO₂, (Ar²)alquilCO₂, Ar²CO₂, alquilCONH, haloalquilCONH, (Ar²)alquilCONH, Ar²CONH, alquilSO₂, cicloalquilSO₂, haloalquilSO₂, y Ar²SO₂;
o R¹ es (PhCH₂O)PhCH₂CO,



15

R² es alquilo o haloalquilo;

R³ es alquilo;

R⁴ es hidrógeno o alquilo;

R⁵ es hidrógeno o alquilo;

20 Ar¹ es fenilo o cromanilo, y está sustituido con 0-3 sustituyentes seleccionados entre halo, alquilo, haloalquilo, alcoxi y haloalcoxi; y

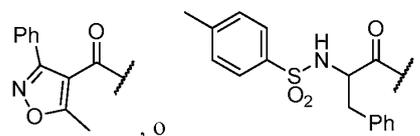
Ar² es fenilo, bifenilo o indolilo, y está sustituido con 0-3 sustituyentes seleccionados entre halo, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, halocicloalquilo, alcoxi y haloalcoxi;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

25

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

30 R¹ es hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, haloalquilo, (Ar²)alquilo, (Ar²)cicloalquilo, Ar², alquilCO, cicloalquilCO, haloalquilCO, (Ar²)alquilCO, (Ar²)cicloalquilCO, Ar²CO, (Ar²)alquilCOCO, Ar²COCO, alquilCO₂, haloalquilCO₂, (Ar²)alquilCO₂, Ar²CO₂, alquilCONH, haloalquilCONH, (Ar²)alquilCONH, Ar²CONH, alquilSO₂, cicloalquilSO₂, haloalquilSO₂, y Ar²SO₂;
o R¹ es (PhCH₂O)PhCH₂CO,



35

R² es alquilo o haloalquilo;

R³ es alquilo;

R⁴ es hidrógeno o alquilo;

R⁵ es hidrógeno o alquilo;

40 Ar¹ es fenilo o cromanilo, y está sustituido con 0-3 sustituyentes seleccionados entre halo, alquilo, haloalquilo, alcoxi y haloalcoxi; y

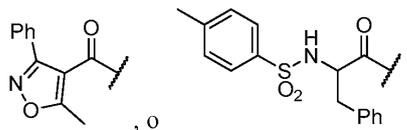
Ar² es fenilo, bifenilo o indolilo, y está sustituido con 0-3 sustituyentes seleccionados entre halo, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo y halocicloalquilo;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

45

3. Un compuesto de la reivindicación 1, en la que:

50 R¹ es hidrógeno, (Ar²)alquilo, Ar², alquilCO, (Ar²)alquilCO, (Ar²)cicloalquilCO, Ar²CO, Ar²COCO, alquilO₂C, ((Ar²)alcoxiCO, (Ar²)alquilNHCO, y alquilSO₂;
o R¹ es (PhCH₂O)PhCH₂CO,



- 5 R^2 es alquilo;
 R^3 es alquilo;
 R^4 es hidrógeno o alquilo;
 R^5 es hidrógeno o alquilo;
 Ar^1 es fenilo o cromanilo, y está sustituido con 0-3 sustituyentes seleccionados entre halo, alquilo, haloalquilo, alcoxi y haloalcoxi; y
10 Ar^2 es fenilo, bifenilo o indolilo, y está sustituido con 0-3 sustituyentes seleccionados entre halo, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo y halocicloalquilo;
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 15 4. Un compuesto de la reivindicación 1, en la que:
 R^1 es hidrógeno, (Ar^2) alquilo, Ar^2 , alquilCO, (Ar^2) alquilCO, (Ar^2) cicloalquilCO, Ar^2 CO, Ar^2 COCO, alquilO₂C, $((Ar^2)$ alcoxiCO, (Ar^2) alquilNHCO, y alquilSO₂; R^2 es alquilo; R^3 es alquilo; R^4 es hidrógeno o alquilo; R^5 es hidrógeno o alquilo; Ar^1 es fenilo sustituido con 0-3 sustituyentes halo o alquilo; y Ar^2 es fenilo, bifenilo o indolilo, y está sustituido con 0-3 sustituyentes halo; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
20 5. Un compuesto de la reivindicación 1, en la que R^1 es hidrógeno, (Ar^2) alquilo, Ar^2 , alquilCO, (Ar^2) alquilCO, (Ar^2) cicloalquilCO, Ar^2 CO, Ar^2 COCO, alquilO₂C, $((Ar^2)$ alcoxiCO, (Ar^2) alquilNHCO, y alquilSO₂.
25 6. Un compuesto de la reivindicación 1, en la que R^2 es alquilo.
7. Un compuesto de la reivindicación 1, en la que R^3 es alquilo.
8. Un compuesto de la reivindicación 1, en la que R^4 es hidrógeno o alquilo.
30 9. Un compuesto de la reivindicación 1, en la que R^5 es hidrógeno o alquilo.
10. Un compuesto de la reivindicación 1, en la que Ar^1 es fenilo sustituido con 0-3 sustituyentes halo.
35 11. Un compuesto de la reivindicación 1, en la que Ar^2 es fenilo, bifenilo o indolilo, y está sustituido con 0-3 sustituyentes halo.
12. Un compuesto de la reivindicación 1, seleccionado del grupo que consiste en
Ácido 2-terc-butoxi-2-(4-(4-fluorofenil)-2-isopropil-8,8-dimetil-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-il)acético;
Ácido 2-(6-acetil-4-(4-fluorofenil)-2-isopropil-8,8-dimetil-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-il)-2-terc-butoxiacético;
40 Ácido 2-(6-benzoil-4-(4-fluorofenil)-2-isopropil-8,8-dimetil-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-il)-2-terc-butoxiacético;
Ácido 2-terc-butoxi-2-(6-(4-fluorobenzoil)-4-(4-fluorofenil)-2-isopropil-8,8-dimetil-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-il)acético;
Ácido 2-(6-(2-(4-(benciloxi)fenil)acetil)-4-(4-fluorofenil)-2-isopropil-8,8-dimetil-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-il)-2-terc-butoxiacético;
45 Ácido 2-terc-butoxi-2-(4-(4-fluorofenil)-6-(2-(4-fluorofenil)acetil)-2-isopropil-8,8-dimetil-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-il)acético;
Ácido 2-terc-butoxi-2-(4-(4-fluorofenil)-2-isopropil-8,8-dimetil-6-(2-fenilacetil)-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-il)acético;
Ácido 2-terc-butoxi-2-(4-(4-fluorofenil)-2-isopropil-8,8-dimetil-6-((1R,2R)-2-fenilciclopropanecarbonil)-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-il)acético;
50 Ácido 2-terc-butoxi-2-(4-(4-fluorofenil)-2-isopropil-8,8-dimetil-6-(4-fenilbutanoil)-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-il)acético;
Ácido 2-terc-butoxi-2-(4-(4-fluorofenil)-2-isopropil-8,8-dimetil-6-(2-(4-metilfenilsulfonamido)-3-fenilpropanoil)-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-il)acético;
55 Ácido 2-(6-(2-(1H-Indol-3-il)-2-oxoacetil)-4-(4-fluorofenil)-2-isopropil-8,8-dimetil-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-il)-2-terc-butoxiacético;
Ácido 2-terc-butoxi-2-(4-(4-fluorofenil)-2-isopropil-8,8-dimetil-6-(3-fenilpropanoil)-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-il)acético;
Ácido 2-(6-(bifenilcarbonil)-4-(4-fluorofenil)-2-isopropil-8,8-dimetil-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-il)-2-terc-butoxiacético;
60 Ácido 2-terc-butoxi-2-(4-(4-fluorofenil)-2-isopropil-8,8-dimetil-6-(5-metil-3-fenilisoxazole-4-carbonil)-5,6,7,8-tetrahidro-

- 1,6-naftiridin-3-il)acético;
 Ácido 2-terc-butoxi-2-(4-(4-fluorofenil)-2-isopropil-8,8-dimetil-6-fenil-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-il)acético;
 Ácido 2-terc-butoxi-2-(6-(4-fluorobenzil)-4-(4-fluorofenil)-2-isopropil-8,8-dimetil-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-il)acético;
 5 Ácido 2-(6-([1,1'-bifenil]-3-il)-4-(4-fluorofenil)-2-isopropil-8,8-dimetil-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-il)-2-(terc-butoxi)acético;
 Ácido 2-(6-([1,1'-bifenil]-4-il)-4-(4-fluorofenil)-2-isopropil-8,8-dimetil-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-il)-2-(terc-butoxi)acético;
 Ácido 2-(6-((benciloxi)carbonil)-2-metil-4-(p-tolil)-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-il)-2-(terc-butoxi)acético;
 10 Ácido 2-(terc-butoxi)-2-(2-metil-4-(p-tolil)-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-il)acético;
 Ácido 2-(6-benzil-2-metil-4-(p-tolil)-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-il)-2-(terc-butoxi)acético;
 Ácido 2-(terc-butoxi)-2-(2-metil-6-(metilsulfonil)-4-(p-tolil)-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-il)acético;
 Ácido 2-(terc-butoxi)-2-(2,6-dimetil-4-(p-tolil)-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-il)acético;
 15 Ácido 2-(6-acetil-2-metil-4-(p-tolil)-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-il)-2-(terc-butoxi)acético;
 Ácido 2-(terc-butoxi)-2-(6-(metoxicarbonil)-2-metil-4-(p-tolil)-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-il)acético;
 Ácido 2-(6-(bencilcarbamoil)-2-metil-4-(p-tolil)-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-il)-2-(terc-butoxi)acético;
 Ácido 2-(terc-butoxi)-2-(2-metil-6-(3-fenilpropanoil)-4-(p-tolil)-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-il)acético;
 Ácido 2-(terc-butoxi)-2-(2-metil-6-(3-fenilpropil)-4-(p-tolil)-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-il)acético;
 20 Ácido 2-(6-([1,1'-bifenil]-4-il)-2-metil-4-(p-tolil)-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-il)-2-(terc-butoxi)acético;
 Ácido 2-(terc-butoxi)-2-(2-metil-6-fenil-4-(p-tolil)-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-il)acético; y
 Ácido 2-(terc-butoxi)-2-(2-metil-6-(2-(4-metilfenilsulfonamido)-3-fenilpropanoil)-4-(p-tolil)-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-il)acético;
 o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.
- 25
13. Un compuesto de la reivindicación 1, seleccionado del grupo que consiste en
- Ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-(6-(3-(4-metoxifenil)propil)-2-metil-4-(p-tolil)-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-il)acético;
 Ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-(6-(3-(4-clorofenil)propil)-2-metil-4-(p-tolil)-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-il)acético;
 30 Ácido (2S)-2-(6-((benciloxi)carbonil)-4-(8-fluoro-5-metilcroman-6-il)-2,8,8-trimetil-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-il)-2-(terc-butoxi)acético;
 Ácido (2S)-2-(terc-butoxi)-2-(6-(3-clorobencil)-4-(8-fluoro-5-metilcroman-6-il)-2,8,8-trimetil-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-il)acético;
 Ácido (S)-2-(6-((benciloxi)carbonil)-4-(4-clorofenil)-2-metil-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-il)-2-(terc-butoxi)acético;
 35 Ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-(6-(3-clorobencil)-2-metil-4-(p-tolil)-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-il)acético;
 Ácido (2S)-2-(terc-butoxi)-2-(4-(8-fluoro-5-metilcroman-6-il)-2,8,8-trimetil-6-(3-fenilpropil)-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-il)acético;
 Ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-(6-(4-clorobencil)-2-metil-4-(p-tolil)-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-il)acético;
 Ácido (2S)-2-(terc-butoxi)-2-((R)-4-(8-fluoro-5-metilcroman-6-il)-2-metil-6-(3-fenilpropil)-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-il)acético;
 40 Ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-(2,8,8-trimetil-6-(3-fenilpropil)-4-(p-tolil)-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-il)acético;
 Ácido (2S)-2-(terc-butoxi)-2-(6-(3-(4-clorofenil)propil)-(R)-4-(8-fluoro-5-metilcroman-6-il)-2-metil-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-il)acético;
 Ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-((R)-4-(8-fluoro-5-metilcroman-6-il)-6-(3-(4-fluorofenil)propil)-2-metil-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-il)acético;
 45 Ácido (S)-2-(6-(2-(1H-indol-3-il)etil)-2-metil-4-(p-tolil)-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-il)-2-(terc-butoxi)acético;
 Ácido (2S)-2-(terc-butoxi)-2-((R)-4-(8-fluoro-5-metilcroman-6-il)-2-metil-6-(3-(m-tolil)propil)-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-il)acético;
 Ácido (2S)-2-(terc-butoxi)-2-((R)-4-(8-fluoro-5-metilcroman-6-il)-2-metil-6-(3-(o-tolil)propil)-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-il)acético;
 50 Ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-((R)-4-(8-fluoro-5-metilcroman-6-il)-6-(3-(3-fluorofenil)propil)-2-metil-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-il)acético;
 Ácido (2S)-2-(terc-butoxi)-2-((R)-4-(8-fluoro-5-metilcroman-6-il)-2-metil-6-((2-fenilciclopropil)metil)-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-il)acético;
 55 Ácido (2S)-2-(terc-butoxi)-2-(6-(3-(3-fluoro-4-metilfenil)propil)-(R)-4-(8-fluoro-5-metil-3,4,4a,5-tetrahidro-2H-cromen-6-il)-2-metil-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-il)acético;
 Ácido (2S)-2-(terc-butoxi)-2-(6-(3-(4-fluoro-3-metilfenil)propil)-(R)-4-(8-fluoro-5-metilcroman-6-il)-2-metil-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-il)acético;
 Ácido (2S)-2-(terc-butoxi)-2-((R)-4-(8-fluoro-5-metil-3,4,4a,5-tetrahidro-2H-cromen-6-il)-2-metil-6-(3-(3-(trifluorometil)fenil)propil)-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-il)acético;
 60 Ácido (2S)-2-(terc-butoxi)-2-(4-(8-fluoro-5-metilcroman-6-il)-2-metil-6-(3-(p-tolil)propil)-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-il)acético;
 Ácido (2S)-2-(terc-butoxi)-2-((R)-4-(8-fluoro-5-metilcroman-6-il)-6-(3-(2-fluorofenil)propil)-2-metil-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-il)acético
 y
 o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.
- 65

14. Una composición para su uso en el tratamiento de la infección por VIH que comprende una cantidad terapéutica de un compuesto de la reivindicación 1 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

5 15. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso como un medicamento.

16. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento de la infección por VIH.