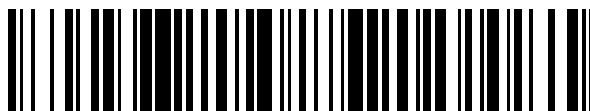


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 687 102**

51 Int. Cl.:

C07D 471/04 (2006.01)

A61K 31/4545 (2006.01)

A61P 3/00 (2006.01)

A61P 9/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **06.10.2014 PCT/JP2014/005075**

87 Fecha y número de publicación internacional: **16.04.2015 WO15052910**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **06.10.2014 E 14790746 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **13.06.2018 EP 3055309**

54 Título: **Antagonistas del receptor de somatostatina subtipo 5 (SSTR5)**

30 Prioridad:

07.10.2013 JP 2013209826

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
23.10.2018

73 Titular/es:

**TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED
(100.0%)**

**1-1 Doshomachi 4-chome, Chuo-ku
Osaka-shi, Osaka 541-0045, JP**

72 Inventor/es:

**KASAI, SHIZUO;
HIROSE, HIDEKI;
YAMASAKI, TAKESHI;
YAMASHITA, TOHRU;
KINA, ASATO y
NISHIKAWA, YOICHI**

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 687 102 T3

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

DESCRIPCIÓN

Antagonistas del receptor de somatostatina subtipo 5 (SSTR5)

Campo técnico

5 La presente invención se refiere a un compuesto heterocíclico que tiene una acción agonista del receptor de somatostatina subtipo 5 (de aquí en adelante abreviado a veces como "SSTR5") y es útil en el tratamiento, mejora o profilaxis de enfermedades o estados, tales como la diabetes mellitus, resistencia a la insulina, dislipidemia, obesidad, aterosclerosis, enfermedad cardiovascular, síndrome metabólico y neurosis.

Antecedentes de la invención

10 La diabetes mellitus (DM) es una enfermedad que provoca la elevación patológica del nivel de glucosa en sangre (concentración de glucosa en la sangre) debido a una deficiencia en la secreción de insulina o resistencia a la insulina, y conoce que implica un factor de riesgo para varias complicaciones serias. Se informa que la diabetes mellitus se desarrolla por la implicación de varios factores ambientales (falta de ejercicio, exceso de alimentación y obesidad, etc.) basados en factores genéticos. La cantidad de pacientes con diabetes mellitus se espera que aumente en el futuro con el aumento de la población obesa. La diabetes mellitus se clasifica como diabetes mellitus insulino dependiente (IDDM, por sus siglas en inglés) (diabetes mellitus tipo 1) y diabetes mellitus no insulino dependiente (diabetes mellitus tipo 2). La mayor parte de los pacientes con diabetes mellitus (alrededor del 90 %) se clasifica como pacientes con diabetes mellitus tipo 2.

15 La diabetes mellitus tipo 1 es una enfermedad en la cual las células beta, que secretan insulina en los islotes de Langerhans del páncreas, se destruyen debido a varios factores genéticos y factores adquiridos. La diabetes mellitus tipo 2 es una enfermedad provocada por cantidades insuficientes de insulina secretada en respuesta a la glucosa en células beta y por la respuesta en la sensibilidad a la insulina en tejidos periféricos (hígado, músculo y grasa, etc.).

20 En lo que respecta al tratamiento y profilaxis de la diabetes mellitus, se practica la terapia de dieta y terapia de ejercicio, así como la medicación.

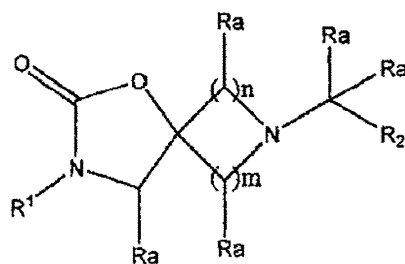
25 Los ejemplos de la medicación típica actual incluyen medicación que implica la administrar subcutánea de insulina, un análogo de insulina o un análogo de GLP-1 (péptido similar al glucagón 1) o similares, y medicación mediante el uso de un fármaco hipoglucémico de administración oral. El fármaco hipoglucémico de administración oral incluye sulfonilureas (fármacos SU), tal como glibenclamida y similares; biguanidas (fármacos BG), tal como metformina y similares; inhibidores de la alfa-glucosidasa (fármacos alfaGI) tales como voglibosa, miglitol y similares; derivados de tiazolidina (fármacos TZD), tal como pioglitazona y similares; inhibidores de DPP-IV (dipeptidil peptidasa IV) tales como Sitagliptina, Alogliptina y similares; etc.

30 La somatostatina se distribuye ampliamente en el sistema nervioso central, incluso el hipotálamo y similares, los islotes de Langerhans del páncreas, y la mucosa intestinal, etc., y tiene un papel importante en el control de la motilidad gastrointestinal, la secreción de jugo gástrico y el metabolismo de lípidos o glucosa. En particular, en organismos vivos, se conoce que la somatostatina actúa mediante la supresión de la producción o secreción de varias hormonas, factores de crecimiento y sustancias biológicamente activas. Las hormonas sobre las que la somatostatina actúa mediante supresión incluyen la hormona del crecimiento (GH, por sus siglas en inglés), hormona estimulante de la tiroides (TSH, por sus siglas en inglés), prolactina, insulina, glucagón, gastrina, secretina, péptido YY (PYY), polipéptido inhibidor gástrico (GIP, por sus siglas en inglés), GLP-1, colecistoquinina (CCK), péptido intestinal vasoactivo (VIP, por sus siglas en inglés), oxintomodulina y similares. Además, la somatostatina también actúa como paracrino en los islotes de Langerhans del páncreas o la mucosa del tracto gastrointestinal donde las células delta están en contacto con las células alfa y las células beta. Por lo tanto, la somatostatina tiene funciones biológicas diversas en el sistema endocrino, el sistema exocrino y el sistema nervioso, etc.

35 El receptor de somatostatina es un receptor acoplado a proteína G de siete dominios transmembrana. Se han hallado cinco subtipos hasta ahora y se denominan SSTR1, SSTR2, SSTR3, SSTR4 y SSTR5, respectivamente, (bibliografía distinta a patentes 1). Entre ellos, se ha observado que SSTR5 participa en la regulación de las secreciones de insulina e incretina (bibliografía distinta a patentes 2).

40 Mientras tanto, la bibliografía de patentes 1 ha informado que el siguiente compuesto tiene acción antagonista de SSTR5:

[Quim. 1]

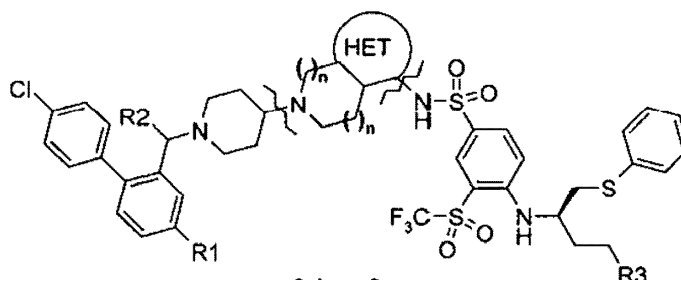


I

5 en donde cada Ra se selecciona independientemente del grupo que consiste en un átomo de hidrógeno, un átomo halógeno, un grupo alquilo C₁₋₁₀ y un grupo alquilo C₁₋₁₀ sustituido con un átomo halógeno; R¹ se selecciona independientemente del grupo que consiste en un átomo de hidrógeno, fenilo sustituido y un anillo heterocíclico sustituido; R² se selecciona independientemente del grupo que consiste en arilo sustituido y un anillo heterocíclico sustituido; y cada uno de n y m se selecciona independientemente del grupo que consiste en 1, 2 y 3.

Toure et ál. describen, como antagonista de Bcl-2, un compuesto representado por la siguiente fórmula:

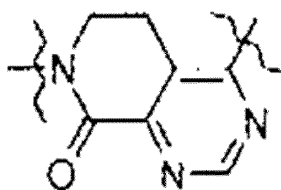
[Quim. 2]



N=0, 1 o 2

10 y describe, como ejemplo del mismo, el Compuesto 20 representado por la fórmula mencionada anteriormente, en donde R1 es F, R2 es H, R3 es NMe₂ y HET tiene la siguiente estructura (bibliografía distinta a patentes 3):

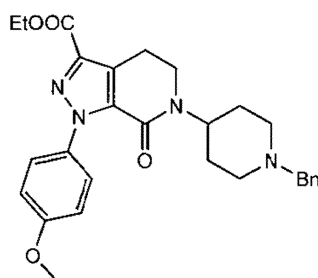
[Quim. 3]



15

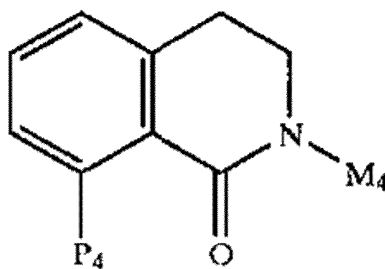
Qia et ál. han informado que el siguiente compuesto tiene actividad inhibidora del Factor Xa y puede utilizarse como agente antitrombótico (bibliografía distinta a patentes 4):

[Quim. 4]



20 La bibliografía de patentes 2 describe un compuesto sustituido por aminometilo sustituido, que es un inhibidor del Factor Xa, y describe el siguiente compuesto como una forma preferible del mismo:

[Quim. 5]

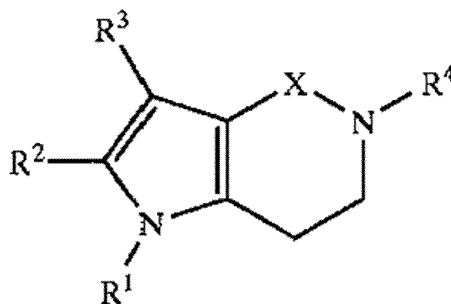


5

en donde P₄ representa un resto cíclico particular, tal como 4-metoxifenilo, 2-aminometilfenilo, 2-naftilo o similares; y M₄ representa un resto cíclico particular representado por A-B (A: un anillo heterocíclico que contiene nitrógeno o carbocíclico de 6 miembros o de 5 miembros, B: un anillo heterocíclico que contiene nitrógeno o carbocíclico de 6 miembros o de 5 miembros que tiene un grupo aminometilo sustituido).

Además, la bibliografía de patentes 3 ha informado que el siguiente compuesto puede ser utilizado como un fármaco terapéutico para la obesidad y trastornos relacionados con la obesidad:

[Quim. 6]



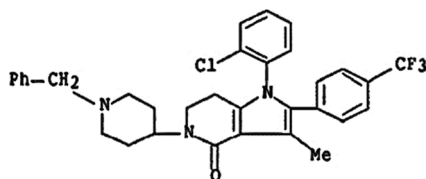
10

en donde R¹ representa fenilo sustituido opcionalmente; R² representa hidrógeno o fenilo sustituido opcionalmente; R³ representa hidrógeno, alquilo C₁₋₆ o bencilo; R⁴ representa hidrógeno, piperidin-3-ilo, piperidin-4-ilo, o similares sustituidos opcionalmente (p. ej., sustituidos con bencilo); y X representa -C(=O)- o metileno.

15

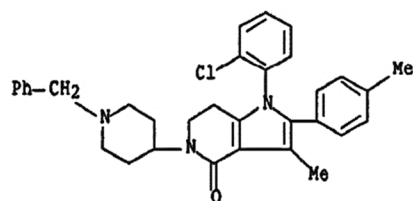
Además de los mencionados anteriormente, los siguientes compuestos se conocen con los números de registro 778571-82-7 y 768356-31-6:

[Quim. 7]



RN:778571-82-7

[Quim. 8]



RN : 768356-31-6

20

Lista de citas

Bibliografía de patentes

PTL 1

Publicación internacional n.º WO 2012/024183

PTL 2

Publicación internacional n.º WO 2003/047520

5 PTL 3

Publicación internacional n.º WO 2003/027114

Bibliografía no relacionada con patentes

NPL 1

Patel YC: "Molecular pharmacology of somatostatin receptor subtypes." J Endocrinol Invest 20: 348-367, 1997

10 NPL 2

Chisholm C et ál.: "Somatostatin-28 regulates GLP-1 secretion via somatostatin receptor subtype 5 in rat intestinal cultures." Am J Physiol Endocrinol Metab 283: E311-317, 2002

NPL 3

15 B. Barry Toure et ál.: "The Role of the Acidity of N-Heteroaryl Sulfonamides as Inhibitors of Bcl-2 Family Protein-Protein Interactions." ACS Medicinal Chemistry Letters 4 (2): 186-190, 2013

NPL 4

Qiao JX et ál.: "Pyrazole-based factor Xa inhibitors containing N-arylpiperidiny P4 residues." Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 17 (5): 1432-1437, 2007

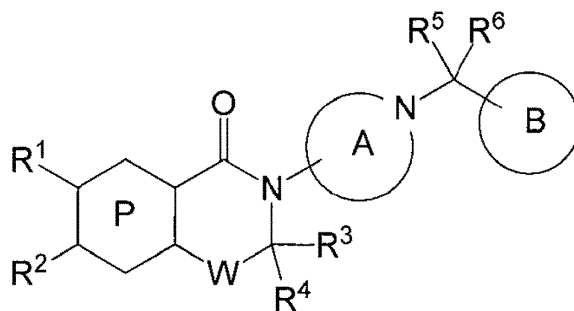
Compendio de la invención

20 Problema técnico

Ha habido demanda por el desarrollo de un compuesto que tenga acción agonista de SSTR5 y sea útil en el tratamiento, mejora o profilaxis de enfermedades o estados, tales como la diabetes mellitus, resistencia a la insulina, dislipidemia, obesidad, aterosclerosis, enfermedad cardiovascular, síndrome metabólico y neurosis.

Solución del problema

25 Los inventores de la presente descubrieron por primera vez un compuesto representado por la siguiente fórmula:



en donde

el anillo P es piridina; W es metileno;

el anillo A es piperidina, azetidina o pirrolidina;

30 el anillo B es

(1) un anillo de benceno sustituido opcionalmente con 1 a 4 sustituyentes seleccionados de:

un átomo halógeno; un grupo cicloalquilo C₃₋₁₀; un grupo alcoxi C₁₋₆; y un grupo arilo C₆₋₁₄ sustituido opcionalmente con 1 a 3 átomos halógenos, o

(2) piridina, indol o pirazol, cada uno sustituido opcionalmente con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de:

un grupo alquilo C₁₋₆; un grupo cicloalquilo C₃₋₁₀; un grupo alcoxi C₁₋₆; y un grupo arilo C₆₋₁₄ sustituido opcionalmente con 1 a 3 átomos halógenos,

R¹ es un átomo de hidrógeno o COOH; R² es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C₁₋₆ sustituido opcionalmente por un grupo alcoxi C₁₋₆, un grupo cicloalquilo C₃₋₁₀ o COOH; y

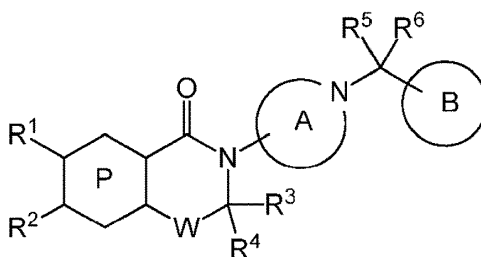
5 uno de R¹ y R² es COOH, y

cada uno de R³, R⁴, R⁵ y R⁶ es un átomo de hidrógeno,

10 o una sal farmacológicamente aceptable del mismo (de aquí en adelante mencionado a veces como compuesto (I)) tiene una acción antagonista de SSTR5 superior, es útil en el tratamiento, mejora o profilaxis de enfermedades o estados tales como diabetes mellitus, resistencia a la insulina, síndrome metabólico, dislipidemia, obesidad, aterosclerosis, enfermedad cardiovascular y neurosis, y tiene una eficacia superior. Basándose en este descubrimiento, los inventores de la presente han llevado a cabo estudios intensivos, que permitieron completar la presente invención.

Por consiguiente, la presente invención hace referencia a

[1] un compuesto representado por la siguiente fórmula:



15

en donde

el anillo P es piridina; W es metileno;

el anillo A es piperidina, azetidina o pirrolidina;

el anillo B es

20 (1) un anillo de benceno sustituido opcionalmente con 1 a 4 sustituyentes seleccionados de:

un átomo halógeno; un grupo cicloalquilo C₃₋₁₀; un grupo alcoxi C₁₋₆; y un grupo arilo C₆₋₁₄ sustituido opcionalmente con 1 a 3 átomos halógenos, o

(2) piridina, indol o pirazol, cada uno sustituido opcionalmente con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de:

25 un grupo alquilo C₁₋₆; un grupo cicloalquilo C₃₋₁₀; un grupo alcoxi C₁₋₆; y un grupo arilo C₆₋₁₄ sustituido opcionalmente con 1 a 3 átomos halógenos,

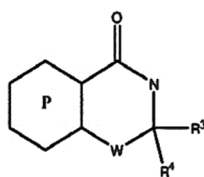
R¹ es un átomo de hidrógeno o COOH; R² es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C₁₋₆ sustituido opcionalmente por un grupo alcoxi C₁₋₆, un grupo cicloalquilo C₃₋₁₀ o COOH; y

uno de R¹ y R² es COOH, y

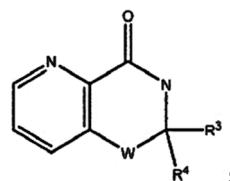
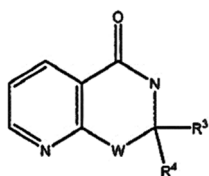
cada uno de R³, R⁴, R⁵ y R⁶ es un átomo de hidrógeno,

30 o una sal farmacológicamente aceptable del mismo;

[2] El compuesto de acuerdo con el párrafo [1] mencionado anteriormente o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, en donde la fórmula parcial:

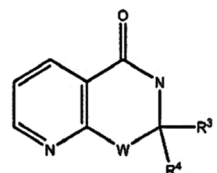
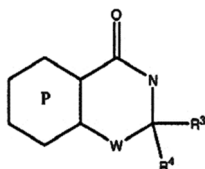


es



o

[3] El compuesto de acuerdo con el párrafo [1] mencionado anteriormente o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, en donde la fórmula parcial:



es

5 [4] El compuesto de acuerdo con los párrafos [1] a [3] mencionados anteriormente o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, en donde el anteriormente A es piperidina;

[5] El compuesto de acuerdo con los párrafos [1] a [4] mencionados anteriormente o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, en donde el anteriormente B es un anteriormente de benceno sustituido opcionalmente por 1 a 4 sustituyentes seleccionados de:

10 un átomo halógeno; un grupo cicloalquilo C₃₋₁₀; un grupo alcoxi C₁₋₆; y un grupo arilo C₆₋₁₄ sustituido opcionalmente con 1 a 3 átomos halógenos;

[6] El compuesto de acuerdo con el párrafo [1] mencionado anteriormente o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, que es ácido 6-(1-((2-ciclopropil-5-etoxi-2',4'-difluorobifenil-4-il)metil)piperidin-4-il)-5-oxo-2-propil-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-carboxílico o una sal farmacológicamente aceptable del mismo;

15 [7] El compuesto de acuerdo con el párrafo [1] mencionado anteriormente o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, que es ácido 6-(1-((6-ciclopropil-3-etoxi-2',4'-difluorobifenil-4-il)metil)piperidin-4-il)-5-oxo-2-propil-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-carboxílico o una sal farmacológicamente aceptable del mismo;

20 [8] El compuesto de acuerdo con el párrafo [1] mencionado anteriormente o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, que es ácido 6-(1-((6-ciclopropil-2,4'-difluoro-3-isopropoxibifenil-4-il)metil)piperidin-4-il)-2-etil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-carboxílico o una sal farmacológicamente aceptable del mismo;

[9] El compuesto de acuerdo con el párrafo [1] mencionado anteriormente o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, que es ácido 6-(1-((6-ciclopropil-3-etoxi-2',4'-difluorobifenil-4-il)metil)piperidin-4-il)-2-etil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-carboxílico o una sal farmacológicamente aceptable del mismo;

25 [10] Un medicamento que comprende el compuesto del párrafo [1] mencionado anteriormente o una sal farmacológicamente aceptable del mismo;

[11] El medicamento del párrafo [10] mencionado anteriormente para usar en la profilaxis o tratamiento de la diabetes mellitus;

[12] El compuesto de acuerdo con el párrafo [1] mencionado anteriormente o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, para usar en la profilaxis o tratamiento de la diabetes mellitus.

30 Efectos ventajosos de la invención

El Compuesto (I) tiene una acción antagonista de SSTR5 superior, es útil en el tratamiento, mejora y profilaxis de enfermedades o estados tales como diabetes mellitus, resistencia a la insulina, síndrome metabólico, dislipidemia, obesidad, aterosclerosis, enfermedad cardiovascular y neurosis, y tiene una eficacia superior.

Descripción detallada de la invención

35 La definición de cada sustituyente utilizado en la presente memoria descriptiva se describe en detalle a continuación. A menos que se especifique lo contrario, cada sustituyente tiene la siguiente definición.

En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del "átomo halógeno" incluyen flúor, cloro, bromo y yodo.

En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del "grupo alquilo C₁₋₆" incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, isopentilo, neopentilo, 1-etilpropilo, hexilo, isohexilo, 1,1-dimetilbutilo, 2,2-dimetilbutilo, 3,3-dimetilbutilo y 2-etilbutilo.

40

En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del "grupo cicloalquilo C₃₋₁₀" incluye ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, biciclo[2.2.1]heptilo, biciclo[2.2.2]octilo, biciclo[3.2.1]octilo y adamantilo

En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del "grupo arilo C₆₋₁₄" incluyen fenilo, 1-naftilo, 2-naftilo, 1-antrilo, 2-antrilo y 9-antrilo.

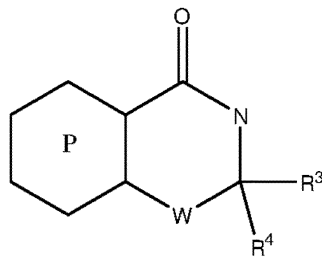
- 5 En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del "grupo alcoxi C₁₋₆" incluyen metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi, sec-butoxi, terc-butoxi, pentiloxi y hexiloxi.

La definición de cada símbolo en el compuesto (I) se describe de forma detallada a continuación.

El anillo P es piridina.

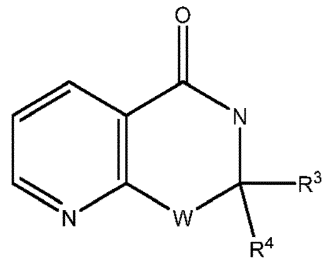
- 10 El anillo P constituye preferiblemente tetrahidronaftiridina (en particular, 1,6-tetrahidronaftiridina o 1,7-tetrahidronaftiridina) junto con el anillo adyacente. En otras palabras, la fórmula parcial:

[Quim. 11]



es

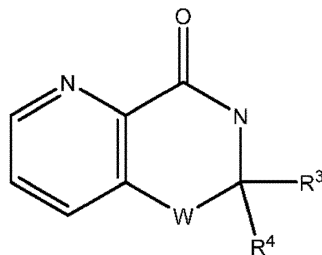
[Quim. 12]



15

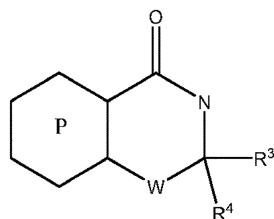
o

[Quim. 13]



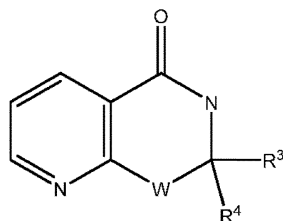
La fórmula parcial:

20 [Quim. 14]



es más preferiblemente

[Quim. 15]



El anillo A es piperidina, azetidina o pirrolidina, preferiblemente piperidina.

5 El anillo B es

(1) un anillo de benceno sustituido opcionalmente con 1 a 4 sustituyentes seleccionados de:

un átomo halógeno (preferentemente flúor, cloro); un grupo cicloalquilo C₃₋₁₀ (preferiblemente ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo); un grupo alcoxi C₁₋₆ (preferiblemente metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi); y un grupo arilo C₆₋₁₄ (preferiblemente fenilo) sustituido opcionalmente por 1 a 3 átomos halógenos (preferiblemente cloro, flúor), o

10 (2) piridina, indol o pirazol, cada uno sustituido opcionalmente con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de:

un grupo alquilo C₁₋₆ (preferiblemente isobutilo); un grupo cicloalquilo C₃₋₁₀ (preferiblemente ciclopropilo); un grupo alcoxi C₁₋₆ (preferiblemente metoxi, etoxi, isopropoxi); y un grupo arilo C₆₋₁₄ (preferiblemente fenilo) sustituido opcionalmente por 1 a 3 átomos halógenos (preferiblemente cloro, flúor).

15 En particular, los ejemplos preferibles del anillo B incluyen un anillo de benceno sustituido opcionalmente con 1 a 4 sustituyentes seleccionados de:

un átomo halógeno (preferentemente flúor, cloro); un grupo cicloalquilo C₃₋₁₀ (preferiblemente ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo); un grupo alcoxi C₁₋₆ (preferiblemente metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi); y un grupo arilo C₆₋₁₄ (preferiblemente fenilo) sustituido opcionalmente por 1 a 3 átomos halógenos (preferiblemente cloro, flúor).

20 R¹ es un átomo de hidrógeno o COOH, R² es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C₁₋₆ sustituido opcionalmente por un grupo alcoxi C₁₋₆, un grupo cicloalquilo C₃₋₁₀ o COOH, y uno de R¹ y R² es COOH. En particular, preferentemente R¹ es COOH y R² es un grupo alquilo C₁₋₆ (preferiblemente etilo o propilo). Cada uno de R³, R⁴, R⁵ y R⁶ es un átomo de hidrógeno.

W es metileno.

Los ejemplos preferibles del compuesto (I) incluyen los siguientes compuestos:

25 Compuesto A

Compuesto (I), en donde

el anillo P es piridina; W es metileno; la piridina constituye preferiblemente tetrahidronaftiridina (preferiblemente, 1,6-tetrahidronaftiridina o 1,7-tetrahidronaftiridina) junto con el anillo adyacente;

el anillo A es piperidina, azetidina o pirrolidina;

30 el anillo B es

(1) un anillo de benceno sustituido opcionalmente con 1 a 4 sustituyentes seleccionados de

un átomo halógeno (preferentemente flúor, cloro), un grupo cicloalquilo C₃₋₁₀ (preferiblemente ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo), un grupo alcoxi C₁₋₆ (preferiblemente metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi), y un grupo arilo C₆₋₁₄ (preferiblemente fenilo) sustituido opcionalmente por 1 a 3 átomos halógenos (preferiblemente cloro, flúor), o

35 (2) piridina, indol o pirazol, cada uno sustituido opcionalmente con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

un grupo alquilo C₁₋₆ (preferiblemente isobutilo), un grupo cicloalquilo C₃₋₁₀ (preferiblemente ciclopropilo), un grupo alcoxi C₁₋₆ (preferiblemente etoxi, isopropoxi), y un grupo arilo C₆₋₁₄ (preferiblemente fenilo) sustituido opcionalmente por átomos halógenos (preferiblemente flúor);

R¹ es un átomo de hidrógeno o COOH;

R² es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C₁₋₆ sustituido opcionalmente por un grupo alcoxi C₁₋₆ (preferiblemente metilo, etilo, propilo, metoximetilo), un grupo cicloalquilo C₃₋₁₀ (preferiblemente ciclopropilo), o COOH;

uno de R¹ y R² es COOH; y

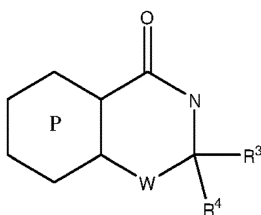
cada uno de R³, R⁴, R⁵ y R⁶ es un átomo de hidrógeno.

5 Compuesto A-1

Compuesto A en donde

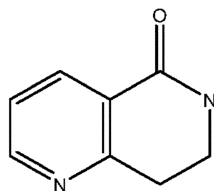
la fórmula parcial

[Quim. 16]



10 es

[Quim. 17]



Compuesto A-2

Compuesto A-1 en donde

15 el anillo A es piperidina.

Compuesto A-3

Compuesto A-1 o compuesto A-2, en cada uno de los cuales

el anillo B es un anillo de benceno sustituido opcionalmente con 1 a 4 sustituyentes seleccionados de

un átomo halógeno (preferiblemente flúor, cloro), un grupo cicloalquilo C₃₋₁₀ (preferiblemente ciclopropilo, ciclobutilo,

20 ciclopentilo); un grupo alcoxi C₁₋₆ (preferiblemente metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi); y un grupo arilo C₆₋₁₄ (preferiblemente fenilo) sustituido opcionalmente por 1 a 3 átomos halógenos (preferiblemente cloro, flúor).

Compuesto A-4

Compuesto A-1, compuesto A-2 o compuesto A-3, en cada uno de los cuales

R¹ es COOH y R² es un grupo alquilo C₁₋₆ (preferiblemente etilo o propilo).

25 La sal del compuesto (I) es una sal farmacológicamente aceptable.

Los ejemplos de dicha sal incluyen sales con bases inorgánicas, sales con base orgánica, sales con ácido inorgánico, sales con ácido orgánico y sales con aminoácido básico o ácido.

Los ejemplos preferibles de la sal con base inorgánica incluyen sales de metales alcalinos, tales como sal de sodio y sal de potasio; sales de metal alcalinotérreo, tales como sal de calcio y sal de magnesio; sal de aluminio; sal de amonio.

30 Los ejemplos preferibles de sal con base orgánica incluyen sales con trimetilamina, trietilamina, piperidina, picolina, etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, trometamina[tris(hidroxi metil)metilamina], terc-butilamina, ciclohexilamina, bencilamina, dicitlohexilamina, N,N-dibencil etilenodiamina.

Los ejemplos preferibles de sal con ácido inorgánico incluyen sales con ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico.

5 Los ejemplos preferibles de sal con ácido orgánico incluyen sales con ácido fórmico, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido ftálico, ácido fumárico, ácido oxálico, ácido tartárico, ácido maleico, ácido cítrico, ácido succínico, ácido málico, ácido metanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido p-toluenosulfónico.

Los ejemplos preferibles de sal con aminoácidos básicos incluyen sales con arginina, lisina, ornitina.

Los ejemplos preferibles de sal con aminoácidos ácidos incluyen sales con ácido aspártico, ácido glutámico.

El compuesto (I) se puede utilizar como un profármaco.

10 Un profármaco del compuesto (I) es un compuesto que se convierte en el compuesto (I) con una reacción debida a una enzima, un ácido gástrico, etc., en condiciones fisiológicas en el cuerpo vivo, es decir, un compuesto que se convierte en el compuesto (I) con oxidación, reducción, hidrólisis, etc., debida a una enzima; un compuesto que se convierte en el compuesto (I) mediante hidrólisis debida a ácido gástrico, etc.

Los ejemplos de un profármaco del compuesto (I) incluyen:

15 un compuesto en donde un grupo amino del compuesto (I) se acila, alquila o fosforila (p. ej., un compuesto donde un grupo amino del compuesto (I) se eicosanoila, alanila, pentilaminocarbonila, (5-metil-2-oxo-1,3-dioxolen-4-il)metoxicarbonila, tetrahidrofuranila, pirrolidimetila, pivaloiloximetila o terc-butila, y similares);

un compuesto donde un grupo hidroxilo del compuesto (I) se acila, alquila, fosforila o bora (p. ej., un compuesto en donde un grupo hidroxilo del compuesto (I) se acetila, palmitoila, propanoila, pivaloila, succinila, fumarila, alanila o dimetilaminometilcarbonila);

20 un compuesto en donde un grupo carboxi del compuesto (I) se esterifica o amida (p. ej., un compuesto en donde un grupo carboxi del compuesto (I) se etil esterifica, fenil esterifica, carboximetil esterifica, dimetilaminometil esterifica, pivaloiloximetil esterifica, etoxicarboniloetil esterifica, ftalidil esterifica, (5-metil-2-oxo-1,3-dioxolen-4-il)metil esterifica, ciclohexiloxicarboniletil esterifica o metilamida); y similares. Dichos compuestos pueden producir a partir del compuesto (I) mediante un método conocido por sí mismo.

25 Un profármaco para el compuesto (I) también puede ser aquel que se convierta en el compuesto (I) en condiciones fisiológicas, tal como se describe en IYAKUHIN no KAIHATSU, "Development of Pharmaceuticals", tomo 7, Design of Molecules, p. 163-198, publicado por HIROKAWA SHOTEN

(1990). En la presente memoria descriptiva, el profármaco puede formar una sal. Los ejemplos de dicha sal incluyen las ejemplificadas como la sal mencionada anteriormente del compuesto (I).

30 De manera alternativa, el compuesto (I) puede etiquetarse con un isótopo (p. ej., ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{18}F , ^{35}S , ^{125}I) o similar. Además, el compuesto (I) puede ser un hidrato, un no hidrato, y un no solvato, o un solvato.

35 Además, una forma de conversión de deuterio en donde ^1H se convierte en $^2\text{H}(\text{D})$ también se incluye en el compuesto (I). El compuesto (I) etiquetado o sustituido con un isótopo puede utilizarse, por ejemplo, como un trazador (trazador de PET) para usar en tomografía de emisión de positrones (PET, por sus siglas en inglés) y es útil en los campos del diagnóstico médico y similares.

40 Además, el compuesto (I) puede ser un cocrystal o sal de cocrystal farmacéuticamente aceptable. En este caso, el cocrystal o sal de cocrystal es una sustancia cristalina que consiste en dos o más sustancias particulares sólidas a temperatura ambiente, cada una con propiedades físicas diferentes (p. ej., estructura, punto de fusión, calor de fusión, higroscopicidad, solubilidad, estabilidad, etc.). El cocrystal y la sal de cocrystal se pueden preparar mediante un método de cocrystalización conocido por sí mismo.

45 El compuesto (I) (de aquí en adelante abreviado a veces simplemente como el compuesto de la presente invención) presenta toxicidad baja. Por lo tanto, el compuesto de la presente invención puede prepararse en una composición farmacéutica solo o en una mezcla con un portador farmacológicamente aceptable o similar y, de este modo, utilizarse como un agente para la profilaxis o tratamiento de varias enfermedades mencionadas más adelante en mamíferos (p. ej., seres humanos, ratones, ratas, conejos, perros, gatos, bovinos, caballos, cerdos, monos).

50 En este contexto, cualquiera de varios materiales portadores orgánicos o inorgánicos que se usan de forma convencional como materiales de preparación pueden utilizarse como el portador farmacológicamente aceptable. Estos se formulan como un excipiente, un lubricante, un agente aglutinante y un desintegrante para preparaciones sólidas o como un solvente, un agente solubilizante, un agente de suspensión, un agente isotónico, un agente amortiguador, un agente suavizante y similar para preparaciones líquidas. Además, de ser necesario, también pueden utilizarse aditivos de formulación, tal como un conservante, antioxidante, colorante, agente endulzante y similares.

Los ejemplos preferibles del excipiente incluyen lactosa, sacarosa, D-manitol D-sorbitol, almidón, almidón pregelatinizado, dextrina, celulosa cristalina, hidroxipropilcelulosa de baja sustitución, carboximetilcelulosa de sodio, goma arábica, pululano, ácido silícico anhídrido ligero, silicato de aluminio sintético y aluminometasilicato de magnesio.

Los ejemplos preferibles del lubricante incluyen un estearato de magnesio, estearato de calcio, talco y sílice coloidal.

- 5 Los ejemplos preferibles de agente aglutinante incluyen almidón pregelatinizado, sacarosa, gelatina, goma arábica, metilcelulosa, carboximetilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio, celulosa cristalina, sacarosa, D-manitol, trehalosa, dextrina, pululano, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa y polivinilpirrolidona.

- 10 Los ejemplos preferibles de desintegrantes incluyen lactosa, sacarosa, almidón, carboximetilcelulosa, carboximetilcelulosa de calcio, croscarmelosa sódica, carboximetil almidón de sodio, ácido silícico anhídrido ligero e hidroxipropilcelulosa con sustitución baja.

Los ejemplos preferibles de solvente incluyen agua para inyección, solución salina fisiológica, solución de Ringer, alcohol, propilenglicol, polietilenglicol, aceite de sésamo, aceite de maíz, aceite de oliva y aceite de algodón.

- 15 Los ejemplos preferibles de agentes solubilizantes incluyen polietilenglicol, propilenglicol, D-manitol, trehalosa, benzoato de bencilo, etanol, trisaminometano, colesterol, trietanolamina, carbonato de sodio, citrato de sodio, salicilato de sodio y acetato de sodio.

- 20 Los ejemplos preferibles de agente de suspensión incluyen tensioactivos tales como estearil trietanolamina, lauril sulfato sódico, ácido laurilaminopropiónico, lecitina, cloruro de benzalconio, cloruro de bencetonio, monoestearato de glicerina y similares; polímeros hidrofílicos tales como alcohol polivinílico, polivinilpirrolidona, carboximetilcelulosa de sodio, metilcelulosa, hidroximetilcelulosa, hidroxetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa y similares; polisorbatos y aceite de ricino hidrogenado con polioxitileno.

Los ejemplos preferibles de agente isotónico incluyen cloruro de sodio, glicerina, D-manitol, D-sorbitol y glucosa.

Los ejemplos preferibles de agente amortiguador incluyen soluciones amortiguadoras tales como fosfatos, acetatos, carbonatos, citratos y similares.

Los ejemplos preferibles de agentes suavizantes incluyen alcohol bencílico.

- 25 Los ejemplos preferibles de conservante incluyen ésteres de ácido parahidroxibenzoico, clorobutanol, alcohol bencílico, alcohol fenético, ácido deshidroacético y ácido sórbico.

Los ejemplos preferibles de antioxidantes incluyen sulfitos o ascorbatos.

- 30 Los ejemplos preferibles del colorante incluyen tintes para alimentos de carbón de hulla solubles en agua (p. ej., tintes para alimentos tal como rojo para alimentos n.º 2 y 3, amarillo para alimentos n.º 4 y 5, azul para alimentos n.º 1 y 2, y similares), tintes de laca insolubles en agua (p. ej., sales de aluminio de los tintes de carbón de hulla solubles en agua mencionados anteriormente) y tintes naturales (p. ej., beta-caroteno, clorofila, rojo de óxido férrico).

Los ejemplos preferibles del agente endulzante incluyen sodio de sacarina, glicirrizinato de dipotasio, aspartamo y estevia.

- 35 Un medicamento que comprende el compuesto de la presente invención puede obtenerse mediante el uso del compuesto de la presente invención solo o en una mezcla con un portador farmacológicamente aceptable y administrarse de forma segura por vía oral o parenteral (p. ej., se puede administrar por vía intravenosa, intramuscular, subcutánea, en un órgano, en una cavidad nasal, por vía intracutánea, a través de instilación ocular, por vía intracerebral, rectal, vaginal, intraperitoneal, al interior de un tumor, a la proximidad de un tumor y similares, y la administración directa a una lesión) a un mamífero como una composición farmacéutica, por ejemplo, comprimidos (lo que incluye comprimidos recubiertos de azúcar, comprimidos recubiertos de película, comprimidos sublinguales, comprimidos de desintegración oral, comprimidos bucales y similares), píldoras, polvos, gránulos, cápsulas (lo que incluye cápsulas blandas, microcápsulas), pastillas, jarabes, líquidos, emulsiones, suspensiones, aerosoles, películas (p. ej., películas de desintegración oral, películas en parche para aplicación a la mucosa oral), inyecciones (p. ej., inyecciones subcutáneas, inyecciones intravenosas, inyecciones intramusculares, inyecciones intraperitoneales), transfusiones, preparaciones dérmicas, ungüentos, lociones, parches, supositorios (p. ej., supositorios rectales, supositorios vaginales), gránulos, preparaciones nasales, preparaciones pulmonares (inhalantes), gotas oftálmicas y similares.

La composición farmacéutica puede ser una preparación de liberación controlada, tal como una preparación de liberación rápida, una preparación de liberación sostenida y similares (p. ej., microcápsula de liberación sostenida).

- 50 Es posible producir la composición farmacéutica mediante un método convencionalmente utilizado en el campo de la tecnología de formulación, por ejemplo, el método descrito en la farmacopea japonesa y similares.

El contenido del compuesto de la presente invención en la composición farmacéutica difiere dependiendo de la forma de dosificación, la dosis del compuesto de la presente invención, etc., es, por ejemplo, de alrededor de 0,1 a 100% en peso.

5 Durante la preparación de una preparación oral, es posible aplicar un recubrimiento, según sea necesario, con el fin de enmascarar el sabor, por sus propiedades entéricas o por su durabilidad.

Los ejemplos de base de recubrimiento a utilizar para el recubrimiento incluyen una base de recubrimiento de azúcar, una base de recubrimiento de película acuosa, una base de recubrimiento de película entérica y una base de recubrimiento de liberación sostenida.

10 Se usa sacarosa como la base de recubrimiento de azúcar. Asimismo, se pueden utilizar uno o más tipos seleccionados de talco, carbonato de calcio precipitado, gelatina, goma arábiga, pululano, cera carnauba y similares de forma combinada.

15 Los ejemplos de base de recubrimiento de película acuosa incluyen polímeros de celulosa, tales como hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxietilcelulosa, metilhidroxietilcelulosa, etc., polímeros sintéticos, tales como dietilaminoacetato de polivinilacetato, copolímero E de metacrilato de aminoalquilo [Eudragit E (nombre comercial)], polivinilpirrolidona, etc., y polisacáridos, tales como pululano, etc.

20 Los ejemplos de la base de recubrimiento de película entérica incluyen polímeros de celulosa, tales como ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, succinato de acetato de hidroxipropilmetilcelulosa, una carboximetilcelulosa y ftalato de acetato de celulosa, etc.; polímeros acrílicos, tales como un copolímero de ácido metacrílico L [Eudragit L (nombre comercial)], copolímero de ácido metacrílico LD [Eudragit L-30D55 (nombre comercial)], copolímero de ácido metacrílico S [Eudragit S (nombre comercial)] y sustancias de origen natural tales como goma laca, etc.

Los ejemplos de bases de recubrimiento de película de liberación sostenida incluyen polímeros de celulosa tales como etilcelulosa, etc., y polímeros acrílicos tales como copolímero de metacrilato de aminoalquilo RS [Eudragit RS (nombre comercial)] y una suspensión de copolímero de acrilato de etilo y metacrilato de metilo [Eudragit NE (nombre comercial)], etc.

25 Las bases de recubrimiento mencionadas anteriormente pueden utilizarse después de la mezcla con dos o más tipos de estos en proporciones adecuadas. Por ejemplo, también se puede usar un agente protector ligero tal como óxido de titanio, óxido férrico rojo y similares para el recubrimiento.

30 El compuesto de la presente invención tiene baja toxicidad (p. ej., toxicidad aguda, toxicidad crónica, toxicidad genética, toxicidad reproductiva, toxicidad pulmonar, carcinogenicidad), presenta unos pocos efectos secundarios y puede utilizarse para un mamífero como agente para la profilaxis o tratamiento de varias enfermedades o como un fármaco de diagnóstico para varias enfermedades.

El compuesto de la presente invención tiene una acción antagonista de SSTR5 superior.

35 El compuesto de la presente invención puede utilizarse como un agente para la profilaxis o tratamiento, por ejemplo, de la diabetes mellitus (p. ej., diabetes mellitus tipo 1, diabetes mellitus tipo 2, diabetes mellitus gestacional, diabetes mellitus por obesidad), obesidad (p. ej., mastocitosis maligna, obesidad exógena, obesidad hiperinsular, obesidad hiperplásmica, adiposidad hipofiseal, obesidad hipoplásmica, obesidad hipotiroidea, obesidad hipotalámica, obesidad sintomática, obesidad infantil, obesidad de la parte superior del cuerpo, obesidad alimenticia, obesidad hipogonadal, mastocitosis sistémica, obesidad simple, obesidad central y similares), hiperfagia, hiperlipidemia/dislipidemia (p. ej., hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, colesterolemia LDL elevada, colesterolemia HDL baja, hiperlipemia posprandial), hipertensión, enfermedades cardiovasculares (p. ej., falla cardíaca, arritmia, enfermedad cardíaca isquémica, enfermedad cardíaca valvular, arteriosclerosis), complicaciones diabéticas [p. ej., neuropatía, nefropatía, retinopatía, cardiomiopatía diabética, cataratas, macroangiopatía, osteopenia, coma hiperosmolar diabético, enfermedades infecciosas (p. ej., infección respiratoria, infección del tracto urinario, infección gastrointestinal, infección del tejido blando de la piel, infección de las extremidades inferiores), gangrena diabética, xerostomía, hipoacusia, trastorno cerebrovascular, trastorno de circulación sanguínea periférica], síndrome metabólico (estados de enfermedad que incluyen 3 o más seleccionados de hipertrigliceridemia (TG), colesterolemia (HDL-C) baja, hipertensión, obesidad abdominal, y tolerancia a la glucosa deficiente), sarcopenia, trastorno afectivo, disfunción sexual, depresión, ansiedad, neurosis, arteriosclerosis, artritis de la rodilla y similares.

50 "Report of the Committee on the classification and diagnostic criteria of diabetes mellitus" fue informado por la Sociedad Japonesa de Diabetes en 2010 acerca de los criterios de diagnóstico de la diabetes mellitus.

55 De acuerdo con este informe, la diabetes mellitus se refiere a un estado que cumple con cualquiera de un nivel de glucosa en sangre en ayunas (concentración de glucosa en plasma venoso) de 126 mg/dL o más, un valor de 2 horas (concentración de glucosa en plasma venoso) de 200 mg/dL o más en la prueba de tolerancia a la glucosa oral de 75 g (75g OGTT, por sus siglas en inglés), un nivel de glucosa en sangre casual (concentración de glucosa en plasma venoso) de 200 mg/dL o más y un valor de HbA1c (valor estándar internacional) de 6,5 % o más. Sin embargo, HbA1c (valor estándar internacional) (%) se indica como un valor estandarizado a nivel internacional que corresponde al

NGSP (sigla en inglés de Programa de Estandarización de Glicohemoglobina Nacional) por 0,4 % más el valor de JDS (sigla en inglés de Sociedad Japonesa de Diabetes) convencional de HbA1c (valor de JDS) (%). Además, un estado que no se aplique a la diabetes mellitus mencionada anteriormente y un estado que no presente “un nivel de glucosa en sangre en ayunas (concentración de glucosa en plasma venoso) menor que 110 mg/dL o un valor de 2 horas (concentración de glucosa en plasma venoso) menor que 140 mg/dL en la prueba de tolerancia a la glucosa oral de 75 g (75g OGTT)” (tipo normal) se denomina “prediabetes”.

De acuerdo con el informe de la Organización Mundial de la Salud (OMS) en 2006, la diabetes mellitus se refiere a un estado que cumpla con un nivel de glucosa en ayunas (concentración de glucosa en plasma venoso) de 126 mg/dL o más o un valor de 2 horas (concentración de glucosa en plasma venoso) de 200 mg/dL o más en la prueba de tolerancia a la glucosa oral de 75 g.

De acuerdo con los informes mencionados anteriormente, la tolerancia a la glucosa deficiente se refiere a un estado que cumpla con un nivel de glucosa en ayunas (concentración de glucosa en plasma venoso) menor que 126 mg/dL y un valor de 2 horas (concentración de glucosa en plasma venoso) de 140 mg/dL o más y menor que 200 mg/dL en la prueba de tolerancia a la glucosa oral de 75 g. De acuerdo con el informe de la OMS presentar un nivel de glucosa en ayunas (concentración de glucosa en plasma venoso) de 110 mg/dL o más y menor que 126 mg/dL y un valor de 2 horas (concentración de glucosa en plasma venoso) menor que 140 mg/dL en la prueba de tolerancia a la glucosa oral de 75 g, si se midió, se denomina IFG (siglas en inglés de Glucosa en Ayunas Alterada).

También se utiliza el compuesto de la presente invención como un agente para la profilaxis o el tratamiento de la diabetes mellitus, prediabetes, tolerancia a la glucosa deficiente o IFG (glucosa en ayunas alterada) determinada de acuerdo con los informes mencionados anteriormente. Asimismo, el compuesto de la presente invención puede evitar la evolución de la prediabetes, intolerancia a la glucosa o IFG (glucosa en ayunas alterada) a diabetes.

El compuesto de la presente invención también es útil como un agente para la profilaxis o el tratamiento de síndrome metabólico. La incidencia de enfermedad cardiovascular es significativamente elevada en pacientes con síndrome metabólico en comparación con pacientes con una única enfermedad relacionada con el estilo de vida. Por lo tanto, la profilaxis o tratamiento del síndrome metabólico es extremadamente importante para prevenir la enfermedad cardiovascular.

La OMS y NCEP anunciaron criterios para el diagnóstico del síndrome metabólico en 1999 y 2001, respectivamente. De acuerdo con los criterios de diagnóstico de la OMS, un individuo que tenga hiperinsulinemia o tolerancia a la glucosa anormal como un requisito y dos o más de obesidad visceral, dislipidemia (TG elevados o HDL bajo) e hipertensión diagnosticados con síndrome metabólico (World Health Organization: Definition, Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus and Its Complications. Parte I: Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus, Organization Mundial de la Salud, Ginebra, 1999). De acuerdo con los criterios de diagnóstico del Tercer Panel de Tratamiento de Adultos del Programa Nacional para la Educación sobre el Colesterol (pautas de enfermedad cardíaca isquémica) en Estados Unidos, un individuo que presente tres o más de obesidad visceral, hipertrigliceridemia, colesterolemia HDL baja, hipertensión y tolerancia a la glucosa anormal se diagnostica con síndrome metabólico (National Cholesterol Education Program: Executive Summary of the Third Report of National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adults Treatment Panel III). The Journal of the American Medical Association, Vol. 285, 2486-2497, 2001).

El compuesto de la presente invención también puede utilizarse como un agente para la profilaxis o el tratamiento, por ejemplo, de osteoporosis, caquexia (p. ej., caquexia cancerosa, caquexia tuberculosa, caquexia diabética, caquexia asociada con enfermedad sanguínea, caquexia asociada con enfermedad endocrina, caquexia asociada con enfermedad infecciosa o caquexia causada por síndrome de inmunodeficiencia adquirida), hígado graso, síndrome del ovario poliquístico, enfermedad renal (p. ej., nefropatía diabética, glomerulonefritis, glomeruloesclerosis, síndrome nefrótico, nefroesclerosis hipertensiva, enfermedad renal en etapa terminal), distrofia muscular, infarto de miocardio, angina de pecho, trastorno cerebrovascular (p. ej., infarto cerebral, apoplejía), enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, demencia, síndrome de resistencia a la insulina, síndrome X, hiperinsulinemia, parestesia provocada por hiperinsulinemia, diarrea aguda o crónica, enfermedad inflamatoria (p. ej., artritis reumatoide crónica, espondilitis deformante, artritis deformante, lumbago, gota, inflamatoria posoperatoria o postraumática, hinchazón, neuralgia, laringofaringitis, cistitis, hepatitis (lo que incluye esteatohepatitis no alcohólica), neumonía, pancreatitis, enteritis, enfermedad inflamatoria intestinal (lo que incluye enfermedad del intestino grueso), colitis ulcerosa, lesión a la mucosa gástrica (lo que incluye lesión a la mucosa gástrica causada por la aspirina)), lesión a la mucosa del intestino delgado, malabsorción, disfunción testicular, síndrome de obesidad visceral y sarcopenia.

Asimismo, el compuesto de la presente invención también puede utilizarse como un agente para la profilaxis o el tratamiento de cánceres (en particular cáncer de mama (p.ej., cáncer de mama ductal invasivo, cáncer de mama ductal no invasivo, cáncer de mama inflamatorio, etc.), cáncer de próstata (p.ej., cáncer de próstata dependiente de hormonas, cáncer de próstata independiente de hormonas, etc.), cáncer pancreático (p.ej., cáncer pancreático ductal, etc.), cáncer gástrico (p.ej., adenocarcinoma papilar, adenocarcinoma mucoso, carcinoma adenoescamoso, etc.), cáncer de pulmón (p.ej., cáncer de pulmón no microcítico, cáncer de pulmón microcítico, mesotelioma maligno, etc.), cáncer de colon (p.ej., tumor estromal gastrointestinal, etc.), cáncer rectal (p.ej., tumor estromal gastrointestinal, etc.), cáncer colorrectal (p.ej., cáncer colorrectal familiar, cáncer colorrectal no poliposo hereditario, tumor estromal

gastrointestinal, etc.), intestinal cáncer de intestino delgado (p.ej., linfoma no hodgkiniano, tumor estromal gastrointestinal, etc.), cáncer esofágico, cáncer de duodeno, cáncer de lengua, cáncer de faringe (p.ej., cáncer de nasofaringe, cáncer de orofaringe, cáncer de hipofaringe, etc.), cáncer de glándulas salivares, tumor cerebral (p.ej., astrocitoma pineal, astrocitoma pilocítico, astrocitoma difuso, astrocitoma anaplásico, etc.), neurilemoma, cáncer hepático (p.ej., cáncer hepático primario, cáncer extrahepático de las vías biliares, etc.), cáncer renal (p.ej., cáncer de células renales, cáncer de células transicionales de la pelvis renal y uretra, etc.), cáncer de las vías biliares, cáncer de endometrio, cáncer cervical uterino, cáncer de ovario (p.ej., cáncer de ovario epitelial, tumor de células germinales extragonadales, tumor de células germinales ováricas, tumor de ovario con bajo potencial maligno, etc.), cáncer de vejiga, cáncer de uretra, cáncer de piel (p.ej., melanoma intraocular (ocular), carcinoma de células de Merkel, etc.), hemangioma, linfoma maligno, melanoma maligno, cáncer de tiroides (p.ej., cáncer de tiroides medular, etc.), cáncer de paratiroides, cáncer de la cavidad nasal, cáncer de seno, tumor óseo (p.ej., osteosarcoma, tumor de Ewing, sarcoma uterino, sarcoma de tejido blando, etc.), angiofibroma, sarcoma de la retina, cáncer de pene, tumor testicular, tumor sólido pediátrico (p.ej., tumor de Wilms, tumor hepático infantil, etc.), sarcoma de Kaposi, sarcoma de Kaposi causado por sida, tumor del seno maxilar, histiocitoma fibroso, leiomiomasarcoma, rabdomyosarcoma, leucemia (p.ej., leucemia mieloide aguda, leucemia linfoblástica aguda, etc.), etc.).

El compuesto de la presente invención también puede usarse en la prevención secundaria o supresión de la evolución de diversas enfermedades mencionadas anteriormente (p. ej., eventos cardiovasculares, tales como infarto de miocardio y similares).

La dosificación del compuesto de la presente invención se determina de forma adecuada de acuerdo con el sujeto de administración, la vía de administración, la enfermedad objetivo, el síntoma y similares. Por ejemplo, cuando el compuesto de la presente invención se administra por vía oral a un paciente adulto con obesidad, una única dosis es típicamente de alrededor de 0,01 a 100 mg/kg de peso corporal, preferiblemente de alrededor de 0,05 a 30 mg/kg de peso corporal, más preferiblemente de alrededor de 0,5 a 10 mg/kg de peso corporal. La dosis individual del compuesto se administra preferiblemente una vez a tres veces al día.

El compuesto de la presente invención puede utilizarse en combinación con un fármaco (mencionado de aquí en adelante como fármacos concomitantes), tales como agentes terapéuticos para la diabetes mellitus, agentes terapéuticos para complicaciones diabéticas, agentes terapéuticos para la hiperlipidemia, agentes antihipertensivos, agentes contra la obesidad, diuréticos, agentes antitrombóticos y similares con el fin de promover la acción del compuesto, reducir la dosis del compuesto o similar. A este respecto, momento de administración del compuesto de la presente invención y del fármaco concomitante no están limitados. Estos fármacos concomitantes pueden ser compuestos de peso molecular bajo o pueden ser macromoléculas, tales como proteínas, polipéptidos, anticuerpos, vacunas y similares. El compuesto de la presente invención y el fármaco concomitante pueden administrarse de forma simultánea o de una manera en etapas al sujeto de administración. Además, el compuesto de la presente invención y el fármaco concomitante se pueden administrar como dos tipos de preparaciones que contienen respectivamente los ingredientes activos o una única preparación que comprende ambos ingredientes activos.

Es posible determinar de forma adecuada la dosis del fármaco concomitante basándose en la dosis empleada en situaciones clínicas. Es posible determinar de forma adecuada la proporción de mezcla del compuesto de la presente invención y el fármaco concomitante dependiendo del sujeto de administración, la vía de administración, la enfermedad objetivo, el síntoma, la combinación y similares. Cuando el sujeto de administración es un ser humano, por ejemplo, un fármaco concomitante puede utilizarse en 0,01 a 100 partes en peso en relación con 1 parte por peso del compuesto de la presente invención.

En este caso, se puede mencionar como el agente para la diabetes mellitus, por ejemplo, preparaciones de insulina (p. ej., preparaciones de insulina animal extraída del páncreas de bovinos y porcinos; preparaciones de insulina humana sintetizada genéticamente mediante el uso de *Escherichia coli* o levadura; zinc insulina; protamina cinc insulina; fragmento o derivado de insulina (p. ej., INS-1), preparación de insulina oral), sensibilizadores a la insulina (p. ej., pioglitazona o una sal de la misma (preferiblemente, hidrocloreuro), rosiglitazona o una sal de la misma (preferiblemente, maleato), Metaglidasen, AMG-131, Balaglitazona, MBX-2044, Rivoglitazona, Aleglitazar, Chiglitazar, Lobeglitazona, PLX-204, PN-2034, GFT-505, THR-0921, compuesto descrito en WO2007/013694, WO2007/018314, WO2008/093639 o WO2008/099794), inhibidores de α -glucosidasa (p. ej., voglibosa, acarbosa, miglitol, emiglitalo), biguanidas (p. ej., metformina o una sal de la misma (preferiblemente, hidrocloreuro), buformina o una sal de la misma (p. ej., hidrocloreuro, fumarato, succinato)), secretagogos de insulina [sulfonilurea (p. ej., tolbutamida, glibenclamida, gliclazida, clorpropamida, tolazamida, acetohexamida, glicopiramida, glimepirida, glipizida, glibuzol), repaglinida, nateglinida, mitiglinida o un hidrato de sal de calcio de las mismas], inhibidores de dipeptidil peptidasa IV (p. ej., Alogliptina o una sal de la misma (preferiblemente, benzoato), Vildagliptina, Sitagliptina, Saxagliptina, Tenzigliptina, Linagliptina, Anagliptina, Melogliptina, Dutogliptina, PF-00734200, ALS2-0426, TA-6666, TS-021, KRP-104, Trelagliptina o una sal de la misma (preferiblemente, succinato)), agonistas de beta3 (p. ej., N-5984), agonistas de GPR40 (p. ej., fagliglifam, compuesto descrito en WO2004/041266, WO2004/106276, WO2005/063729, WO2005/063725, WO2005/087710, WO2005/095338, WO2007/013689 o WO2008/001931), agonistas del receptor GLP-1 [p. ej., preparaciones de GLP-1, GLP-1 MR, liraglutida, exenatida, AVE-0010, BIM-51077, Aib(8,35)hGLP-1(7,37)NH₂, CJC-1131, albiglutida], agonistas de amilina (p. ej., pramlintida), de fosfotirosina fosfatasa (p. ej., vanadato de sodio), inhibidores de la gluconeogénesis (p. ej., inhibidores de glicógeno fosforilasa, inhibidores de glucosa-6-fosfatasa, antagonistas de glucagón, inhibidores de FBPasa), inhibidores de SGLT2 (cotransportador de sodio-glucosa

2) (p. ej., dapagliflozina, AVE2268, TS-033, iM543, TA-7284, Remogliflozina, ASP1941), inhibidores de SGLT1, inhibidores de 11beta-hidroxiesteroide dehidrogenasa (p. ej., BVT-3498), adiponactina o un agonista de la misma, inhibidores de IKK (p. ej., AS-2868), fármacos que mejoran la resistencia a la leptina, agonistas el receptor de somatostatina, activadores de glucoquinasa (p. ej., Piragliatina, AZD1656, AZD6370, TTP-355, compuesto descrito en WO006/112549, WO007/028135, WO008/047821, WO008/050821, WO008/136428 o WO008/156757), GIP (péptido insulínico dependiente de la glucosa) y similares.

Se puede mencionar como el agente para las complicaciones diabéticas, por ejemplo, inhibidores de aldosa reductasa (p. ej., tolrestat, epalrestat, zopolrestat, fidarestat, CT-112, ranirestat (AS-3201), lidorestat), factor neurotrófico y agentes que lo aumenten (p. ej., NGF, NT-3, BDNF, que promueve la producción/secreción neurotrófica descrito en WO01/14372 (p. ej., 4-(4-clorofenil)-2-(2-metil-1-imidazolil)-5-[3-(2-metilfenoxi)propil]oxazol, compuesto descrito en WO2004/039365), fármacos que promueven la regeneración nerviosa (p. ej., i-128), inhibidores de PKC (p. ej., ruboxistaurina mesilato), inhibidores de AGE (p. ej., ALT946, piratoxatina, bromuro de N-fenaciltiazolio (ALT766), ALT-711, EXO-226, Piridorina, piridoxamina), agonistas del receptor GABA (p. ej., gabapentina, pregabalina), inhibidores de la reabsorción de serotonina y noradrenalina (p. ej., duloxetina), inhibidores del canal de sodio (p. ej., lacosamida), depuradores de oxígeno activo (p. ej., ácido tióctico), vasodilatadores cerebrales (p. ej., tiapurida, mexiletina), agonistas del receptor de somatostatina (p. ej., BIM23190), inhibidores de cinasa-1 reguladora de la señal de apoptosis (ASK-1) y similares.

Se puede mencionar como el agente terapéutico para hiperlipidemia, p. ej., compuestos de estatina (p. ej., pravastatina, simvastatina, lovastatina, atorvastatina, fluvastatina, rosuvastatina, pitavastatina o una sal de las mismas (p. ej., sal de sodio, sal de calcio)), inhibidores de escualeno sintasa (p. ej., un compuesto descrito en WO97/10224, por ejemplo, ácido N-[[[(3R,5S)-1-(3-acetoxi-2,2-dimetilpropil)-7-cloro-5-(2,3-dimetoxifenil)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-4,1-benzoxazepin-3-il]acetil]piperidin-4-acético), compuestos de fibrato (p. ej., bezafibrato, clofibrato, simfibrato, clinofibrato), resina de intercambio aniónico (p. ej., colestiramina), probucol, fármacos de ácido nicotínico (p. ej., nicomol, niceritrol, niaspan), icosapentato de etilo, fitoesterol p. ej., esteroles de soja, gamma orizanolo (gamma-orizanolo)), inhibidores de absorción del colesterol (p. ez., zechia), inhibidores de CETP (p. ej., dalcetrapib, anacetrapib), preparaciones de ácido graso omega-3 (p. ej., ésteres etílicos de ácido graso omega-3 90 (ésteres etílicos de ácido omega-3 90)) y similares.

Los ejemplos de agente antihipertensivo incluyen inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (p. ej., captopril, enalapril, delapril etc.), antagonistas de angiotensina II (p. ej., candesartán cilexetil, candesartán, losartán, losartán de potasio, eprosartán, valsartán, telmisartán, irbesartán, tasosartán, olmesartán, olmesartán medoxomil, azilsartán, azilsartán medoxomil), antagonistas de calcio (p. ej., manidipina, nifedipina, amlodipina, efonidipina, nicardipina, amlodipina, cilnidipina, etc.), bloqueadores beta (p. ej., metoprolol, atenolol, propranolol, carvedilol, pindolol), inhibidores de renina (p. ej., aliskireno), clonidina y similares.

Los ejemplos de agentes contra la obesidad incluyen inhibidores de la absorción de monoamina (p. ej., fentermina, sibutramina, mazindol, fluoxetina, tesofensina), agonistas de receptor 2C de serotonina (p. ej., lorcaserina), antagonistas de receptor 6 de serotonina, modulador GABA del receptor H3 de histamina (p. ej., topiramato), antagonistas de receptor de MCH (p. ej., SB-568849; SNAP-7941; compuestos descritos en WO01/82925 o WO01/87834), antagonistas Y de neuropéptidos (p. ej., velneperit), antagonistas de receptor de cannabinoides (p. ej., rimonabant, taranabant), antagonistas de grelina, antagonistas de receptor de grelina, inhibidores de enzima de acilación de grelina, antagonistas de receptor de opioide (p. ej., GSK-1521498), antagonistas de receptor de orexina (p. ej., almoxerant), agonistas de receptor 4 de melanocortina, inhibidores de 11beta-hidroxiesteroide deshidrogenasa (p. ej., AZD-4017), inhibidores de lipasa pancreática (p. ej., orlistat, cetilistat), agonistas de beta3 (p. ej., N-5984), inhibidores de diacilglicerol aciltransferasa 1 (DGAT1), inhibidores de acetilCoA carboxilasa (ACC), inhibidores de enzima de estearoil-CoA desaturada, inhibidores de proteína de transferencia de triglicérido microsomal (p. ej., R-256918), inhibidores de cotransporte de glucosa-Na (p. ej., JNJ-28431754, dapagliflozina, canagliflozina, remogliflozina), inhibidores de NFkappa (p. ej., HE-3286), agonistas PPAR (p. ej., GFT-505, DRF-11605), inhibidores de fosfotirosina fosfatasa (p. ej., vanadato sódico, Trodusquemín), agonistas de GPR119 (p. ej., PSN-821), activadores de glucoquinasa (p. ej., AZD-1656), leptina, derivados de leptina (p. ej., metreleptina), CNTF (factor neurotrófico ciliar), BDNF (factor neurotrófico derivado del cerebro), agonistas de colecistocinina, preparaciones de péptido 1 tipo glucagón (GLP-1) (p. ej., preparaciones de GLP-1 animal extraído del páncreas de bovinos o porcinos; preparaciones de GLP-1 humano sintetizadas de forma genética con *Escherichia coli* o levadura; fragmentos o derivados de GLP-1 (p. ej., exenatida, liraglutida)), preparaciones de amilina (p. ej., pramlintida, AC-2307), agonistas Y de neuropéptidos (p. ej., PYY3-36, derivados de PYY3-36, obineptida, TM-30339, TM-30335), preparaciones de oxintomodulina: preparaciones de FGF21 (p. ej., preparaciones de FGF21 animal extraído del páncreas de bovinos o porcinos; preparaciones de FGF21 humano genéticamente sintetizadas mediante el uso de *Escherichia coli* o levadura; fragmentos o derivados de FGF21)), una combinación de una preparación de liberación sostenida de hidrocloreto de naltrexona y una preparación de liberación sostenida de hidrocloreto de bupropiona, agentes anorexigénicos (p. ej., P-57) y similares.

Se puede mencionar como el diurético, por ejemplo, derivados de xantina (p. ej., salicilato sódico de teobromuro), salicilato de calcio de teobromuro), preparaciones de tiazida (p. ej., etiazida, ciclopentiazida, triclorometiazida, hidroclorotiazida, hidroflumetiazida, bencilhidroclorotiazida, penflutiazida, politiazida, metilclotiazida), preparaciones de antialdosterona (p. ej., espironolactona, triamtereno, canreonato de potasio), inhibidores de anhidrasa carbónica

(p. ej., acetazolamida), agentes de clorobencenosulfonamida (p. ej., cloralidona, mefrusida, indapamida), azosemida, isosorbida, ácido etacrínico, piretanida, bumetanida, furosemida y similares.

Se puede mencionar como el agente antitrombótico, por ejemplo, heparina (p. ej., heparina sodio, heparina calcio, enoxaparina sodio, dalteparina sodio), warfarina (p. ej., warfarina potasio), fármacos anti-trombina (p. ej., aragatroban, dabigatran), agentes trombolíticos (p. ej., urocinasa, tisocinasa, alteplasa, nateplasa, monteplasa, pamiteplasa), platelet aggregation inhibitors (p. ej., hidroclicloruro de ticlopidina, clopidogrel, E5555, SHC530348, cilostazol, icosapentato de etilo, beraprost sodio, hidroclicloruro de sarpogrelato, prasugrel, ticagrelor), inhibidores de Fxa (p. ej., rivaroxaban, apixaban, edoxaban, YM150, compuesto descrito en WO02/06234, WO2004/048363, WO2005/030740, WO2005/058823 o WO2005/113504) y similares.

10 El momento de administración del fármaco concomitante mencionado anteriormente no está limitado y el compuesto de la presente invención y el fármaco concomitante pueden administrarse de forma simultánea o de una manera en etapas al sujeto de administración. La dosis del fármaco concomitante puede adaptarse a las que se emplean en situaciones clínicas y puede determinarse de forma adecuada dependiendo del sujeto de administración, vía de administración, enfermedad, combinación y similar.

15 El modo de administración del fármaco concomitante no se ve particularmente limitado y solamente es necesario que el compuesto de la presente invención y el fármaco concomitante se combinen al momento de la administración. Los ejemplos de dicho modo de administración incluyen lo siguiente:

1) la administración de una preparación única obtenida mediante el procesamiento simultáneo del compuesto de la presente invención y el fármaco concomitante,

20 2) la administración simultánea de dos tipos de preparación del compuesto de la presente invención y el fármaco concomitante, producidos de forma individual, mediante la misma vía de administración,

3) la administración de dos tipos de preparaciones del compuesto de la presente invención y el fármaco concomitante, producidos de forma individual, de forma escalonada a través de la misma vía de administración,

25 4) la administración simultánea de dos tipos de preparación del compuesto de la presente invención y el fármaco concomitante, producidos de forma individual, mediante vías de administración diferentes,

5) la administración de dos tipos de preparaciones del compuesto de la presente invención y el fármaco concomitante, producidos de forma individual, de forma escalonada a través de diferentes vías de administración (p. ej., la administración en el orden del compuesto de la presente invención y el fármaco concomitante, o en el orden inverso) y similares.

30 Es posible determinar de forma adecuada la proporción de mezcla del compuesto de la presente invención y el fármaco concomitante dependiendo del sujeto de administración, la vía de administración, la enfermedad y similares.

A continuación, se describen métodos para producir el compuesto de la presente invención:

En los métodos de producción descritos a continuación, los materiales de partida o reactivos utilizados en cada etapa y compuestos obtenidos pueden cada uno formar una sal. Los ejemplos de dicha sal incluyen los mismos que la sal mencionada anteriormente del compuesto de la presente y similares.

Cuando el compuesto obtenido en cada etapa es un compuesto libre, puede convertirse en una sal de interés mediante un método conocido en sí. Al contrario, cuando el compuesto obtenido en cada etapa es una sal, puede convertirse en una forma libre o un tipo diferente de sal de interés mediante un método conocido en sí.

El compuesto obtenido en cada etapa puede utilizarse en una reacción posterior directamente en la forma de una solución de reacción del mismo o después de haberlo obtenido como un producto bruto. De manera alternativa, el compuesto obtenido en cada etapa puede aislarse y/o purificarse a partir de una mezcla de reacción por medios de separación, tales como concentración, cristalización, recristalización, destilación, extracción de solvente, fraccionamiento, cromatografía y similares, de acuerdo con un método convencional.

Cuando los compuestos de materiales de partida o reactivos para cada etapa están disponibles comercialmente, estos productos disponibles comercialmente pueden utilizarse directamente.

Para la reacción en cada etapa, el tiempo de reacción puede diferir dependiendo del reactivo o solvente utilizado y es usualmente de 1 minuto a 48 horas, preferiblemente de 10 minutos a 8 horas, a menos que se especifique lo contrario.

Para la reacción en cada etapa, la temperatura de reacción puede diferir dependiendo del reactivo o solvente utilizado y es usualmente de 78C ("C" representa "grados Celsius") a 300C, preferiblemente -78C a 150C, a menos que se especifique lo contrario.

Para la reacción en cada etapa, la presión de reacción puede diferir dependiendo del reactivo o solvente utilizado y es usualmente de 1 atm a 20 atm, preferiblemente 1 atm a 3 atm, a menos que se especifique lo contrario.

- Para la reacción en cada etapa, por ejemplo, puede utilizarse un aparato de síntesis de microondas como Initiator, fabricado por Biotage Japan Ltd. y similares. La temperatura de reacción puede diferir dependiendo del reactivo o solvente utilizado y es usualmente de temperatura ambiente a 300C, preferiblemente 50C a 250C, a menos que se especifique lo contrario. El tiempo de reacción puede diferir dependiendo del reactivo o solvente utilizado y es usualmente de 1 minuto a 48 horas, preferiblemente de 1 minuto a 8 horas, a menos que se especifique lo contrario.
- 5
- Para la reacción en cada etapa, se utiliza un reactivo a 0,5 equivalentes a 20 equivalentes, preferiblemente 0,8 equivalentes a 5 equivalentes, en relación con un sustrato, a menos que se especifique lo contrario. Cuando se utiliza un reactivo como un catalizador, el reactivo se utiliza a 0,001 equivalentes a 1 equivalente, preferiblemente 0,01 equivalentes a 0,2 equivalentes, en relación con un sustrato. Cuando un reactivo también funciona como solvente de reacción, el reactivo se utiliza en la cantidad del solvente.
- 10
- Para la reacción en cada etapa, la reacción se realiza sin un solvente o después de la disolución o suspensión en un solvente adecuado, a menos que se especifique lo contrario. Los ejemplos específicos del solvente incluyen los solventes descritos en los Ejemplos y los siguientes:
- Alcoholes: metanol, etanol, alcohol terc-butílico, 2-metoxietanol, etc.;
- 15 Éteres: éter dietílico, éter difenílico, tetrahidrofurano, 1,2-dimetoxietano, etc.;
- Hidrocarburos aromáticos: clorobenceno, tolueno, xileno, etc.;
- Hidrocarburos saturados: ciclohexano, hexano, etc.;
- Amidas: N,N-dimetilformamida, N-metilpirrolidona, etc.;
- Hidrocarburos halogenados: diclorometano, tetracloruro de carbono, etc.;
- 20 Nitrilos: acetonitrilo, etc.;
- Sulfóxidos: dimetil sulfóxido, etc.;
- Bases orgánicas aromáticas: piridina, etc.;
- Anhídridos ácidos: anhídrido acético, etc.;
- Ácidos orgánicos: ácido fórmico, ácido acético, ácido trifluoroacético, etc.;
- 25 Ácidos inorgánicos: ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, etc.; Ésteres: acetato de etilo, etc.;
- Cetonas: acetona, metil etil cetona, etc.; y Agua.
- Estos solventes pueden utilizarse como una mezcla de dos o más de los mismos a una proporción adecuada.
- Cuando se utiliza una base para la reacción en cada etapa, se utiliza cualquiera de las siguientes bases o las bases descritas en los Ejemplos, por ejemplo.
- 30 Bases inorgánicas: hidróxido de sodio, hidróxido de magnesio, etc.;
- Sales básicas: carbonato de sodio, carbonato de calcio, bicarbonato de sodio, etc.;
- Bases orgánicas: trietilamina, dietilamina, piridina, 4-dimetilaminopiridina, N,N-dimetilanilina, 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]-7-undeceno, imidazol, piperidina, etc.;
- Alcóxidos metálicos: etóxido de sodio, terc-butóxido de potasio, etc.;
- 35 Hidruros de metales alcalinos: hidruro de sodio, etc.;
- Amidas metálicas: amida de sodio, diisopropilamida de litio, hexametildisilazida de litio, etc.; y
- Litios orgánicos: n-butillitio, etc.
- Cuando se utiliza un ácido o un catalizador ácido para la reacción en cada etapa se utiliza cualquiera de los siguientes ácidos o catalizadores ácidos o los ácidos o catalizadores ácidos descritos en los Ejemplos, por ejemplo.
- 40 Ácidos inorgánicos: ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido bromhídrico, ácido fosfórico, etc.;
- Ácidos orgánicos: ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido cítrico, ácido p-toluenosulfónico, ácido 10-canforsulfónico, etc.; y

Ácidos de Lewis: complejo de trifluoruro de bromo-éter dietílico, yoduro de cinc, cloruro de aluminio anhidro, cloruro de cinc anhidro, cloruro de hierro anhidro, etc.

5 La reacción en cada etapa se lleva a cabo de acuerdo con un método conocido en sí, por ejemplo, el método descrito en Jikken Kagaku Koza (Enciclopedia de Química Experimental), 5.^a Ed., Vol. 13-19 (editada por la Sociedad de Química de Japón); Shin Jikken Kagaku Koza (Nueva Enciclopedia de Química Experimental), Vol. 14-15 (editada por la Sociedad de Química de Japón); Reactions and Syntheses in the Organic Chemistry Laboratory, revisada, 2.^a Ed. (L. F. Tietze, Th. Eicher, Nankodo Co., Ltd.); Revised Organic Name Reactions; The Reaction Mechanism and Essence (Hideo Togo, Kodansha Ltd.); ORGANIC SYNTHESSES Volumen Colectivo I-VII (John Wiley & Sons Inc.); Modern Organic Synthesis in the Laboratory A Collection of Standard Experimental Procedures (Jie Jack Li, OXFORD UNIVERSITY Press); Comprehensive Heterocyclic Chemistry III, Vol. 1-14 (Elsevier B.V.); Strategic Applications of Named Reactions in Organic Synthesis (traducido por Kiyoshi Tomioka, publicado por Kagaku-Dojin Publishing Company, INC); Comprehensive Organic Transformations (VCH Publishers Inc.) (1989), etc., o el método descrito en los Ejemplos, a menos que se especifique lo contrario.

15 La reacción de protección o desprotección de un grupo funcional en cada etapa se realiza de acuerdo con un método conocido en sí, por ejemplo, el método descrito en "Protective Groups in Organic Synthesis, 4.^a Ed." (Theodora W. Greene, Peter G. M. Wuts), Wiley-Interscience (2007); "Protecting Groups 3rd Ed." (P.J. Kocienski), Thieme Medical Publishers (2004), etc., o el método descrito en los Ejemplos.

20 Los ejemplos de grupos protectores para el grupo hidroxilo o grupo hidroxilo fenólico de un alcohol o similar incluyen grupos protectores del tipo éter, tales como éter metoximetílico, éter bencilico, éter t-butildimetilsilílico, éter tetrahidropiranílico, y similares; grupos protectores del tipo de éster del ácido carboxílico, tal como éster del ácido acético y similares; grupos protectores del tipo del éster del ácido sulfónico, tal como éster del ácido metanosulfónico y similares; grupos protectores del tipo del éster del ácido carbónico, tal como carbonato de t-butilo y similares; etc.

Los ejemplos de grupos protectores para el grupo carbonilo de un aldehído incluyen grupos protectores del tipo acetal, tal como dimetil acetal y similares; grupo protectores del tipo acetal cíclico, tal como 1,3-dioxano y similares; etc.

25 Los ejemplos de grupos protectores para el grupo carbonilo de una cetona incluyen grupos protectores del tipo cetal, tal como dimetil cetal y similares; grupos protectores del tipo celta cíclico, tal como 1,3-dioxano cíclico y similares; grupos protectores del tipo oxima, tal como O-metiloxima y similares; grupos protectores del tipo hidrazona, tal como N,N-dimetilhidrazona y similares; etc.

30 Los ejemplos de grupos protectores para el grupo carbonilo incluyen grupos protectores del tipo éster, tal como éster metílico y similares; grupos protectores del tipo amida, tal como N,N-dimetilamida y similares; etc.

Los ejemplos de grupos protectores para tiol incluyen grupos protectores del tipo éter, tal como éter de benciltio y similares; grupos protectores del tipo éster, tales como éster ácido, tiocarbonato, tiocarbamato y similares; etc.

35 Los ejemplos de grupos protectores para el grupo amino o un anillo heterocíclico aromático, tal como imidazol, pirrol, indol o similares incluyen grupos protectores tipo carbamato, tal como carbamato de bencilo y similares; grupos protectores tipo amida, tal como acetamida y similares; grupos protectores del tipo alquilamina, tal como N-trifenilmetilamina y similares; grupos protectores tipo sulfonamida, tal como metanosulfonamida y similares; etc.

40 Un grupo protector puede eliminarse mediante un método conocido en sí, por ejemplo, un método que utiliza ácido, base, luz ultravioleta, hidrazina, fenilhidrazina, N-metiltiocarbamato de sodio, fluoruro de tetrabutilamonio, acetato de paladio o haluro de trialkilsililo (p. ej., yoduro de trimetilsililo, bromuro de trimetilsililo), un método de reducción o similares.

45 En caso de realizar una reacción de reducción en cada etapa, los ejemplos del agente reductor utilizado incluyen hidruros metálicos, tal como hidruro de litio aluminio, borohidruro de triacetoxi sodio, cianoborohidruro de sodio, hidruro de diisobutil aluminio (DIBAL-H), borohidruro de sodio, borohidruro de triacetoxi tetrametilamonio y similares; boranos, tal como complejo de borano-tetrahidrofurano y similares; níquel Raney; cobalto Raney; hidrógeno; ácido fórmico; etc. Se puede utilizar un catalizador como un paladio-carbono, un catalizador de Lindlar o similar en un método para reducir un enlace doble o un enlace triple entre carbonos.

50 En caso de realizar una reacción de oxidación en cada etapa, los ejemplos del agente oxidante utilizados incluyen perácidos, tales como ácido m-cloroperbenzoico (MCPBA), peróxido de hidrógeno, hidroperóxido de butilo y similares; percloratos, tal como perclorato de tetrabutilamonio y similares; cloratos, tal como clorato de sodio y similares; cloritos, tal como clorito de sodio y similares; peryodatos, tal como peryodato de sodio y similares; reactivos de yodo de valencia elevada, tal como yodosilbenceno y similares; reactivos que contienen manganeso, tales como dióxido de manganeso, permanganato de potasio y similares; plomos, tal como tetraacetato de plomo y similares; reactivos que contienen cromo, tales como clorocromato de piridinio (PCC), dicromato de piridinio (PDC), reactivos de Jones y similares; compuestos halógenos, tal como N-bromosuccinimida (NBS) y similares; oxígeno; ozono; complejo de trióxido de azufre-piridina; tetraóxido de osmio; dióxido de selenio; 2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona (DDQ); etc.

55

- 5 En caso de realizar una reacción de cristalización radical en cada etapa, los ejemplos del iniciador radical utilizado incluyen compuestos de azo, tal como azobisisobutironitrilo (AIBN) y similares; iniciadores radicales solubles en agua, tal como ácido 4-4'-azobis-4-cianopentanoico (ACPA) y similares; trietilboro en presencia de aire u oxígeno; peróxido de benzoilo; etc. Los ejemplos del reactivo radical utilizado incluyen tributilstanano, tris(trimetil)silililano, 1,1,2,2-tetrafenildisilano, difenilsilano, yoduro de samario y similares.
- En caso de realizar una reacción de Wittig en cada etapa, los ejemplos del reactivo de Wittig utilizado incluyen fosforanos de alquilideno. Los fosforanos de alquilideno pueden prepararse mediante un método conocido en sí, por ejemplo, la reacción de una sal de fosfonio con una base fuerte.
- 10 En caso de realizar una reacción de Horner-Emmons en cada etapa, los ejemplos del reactivo utilizado incluyen ésteres de ácido fosfonoacético, tales como dimetilfosfonoacetato de metilo, dietilfosfonoacetato de etilo y similares; y bases, tales como hidruros de metal alcalino, litios orgánicos y similares.
- 15 En caso de realizar una reacción de Friedel-Crafts en cada etapa, los ejemplos del reactivo utilizado incluyen un ácido de Lewis y un cloruro de ácido o un agente alquilante (p. ej., haluros de alquilo, alcoholes, olefinas, etc.). De manera alternativa, se puede utilizar un ácido orgánico o inorgánico en lugar del ácido de Lewis, y se puede utilizar un anhídrido ácido, tal como anhídrido acético o similares, en lugar del cloruro de ácido.
- En caso de una reacción de sustitución nucleofílica aromática en cada etapa, se utilizan un nucleófilo (p. ej., aminas, imidazol, etc.) y una base (p. ej., sales básicas, bases orgánicas, etc.) como reactivos.
- 20 En caso de realizar una reacción de adición nucleofílica mediada por carbaniones, reacción de adición 1,4 nucleofílica mediada por carbaniones (reacción de adición de Michael) o reacción de sustitución nucleofílica mediada por carbaniones en cada etapa, los ejemplos de la base utilizada para generar un carbanión incluyen litios orgánicos, alcóxidos metálicos, bases inorgánicas, bases orgánicas y similares.
- 25 En el caso de realizar una reacción de Grignard en cada etapa, los ejemplos del reactivo de Grignard incluyen haluros de aril magnesio, tal como bromuro de fenil magnesio y similares; y haluros de alquil magnesio, tal como bromuro de metil magnesio y similares. El reactivo de Grignard se puede preparar mediante un método conocido en sí, por ejemplo, la reacción de haluro de alquilo o haluro de arilo con magnesio metálico en presencia de éter o tetrahidrofurano como solvente.
- En caso de realizar una reacción de condensación de Knoevenagel en cada etapa, se utilizan un compuesto de metileno activo flanqueado por dos grupos de extracción de electrones (p. ej., ácido malónico, malonato dietílico, malonitrilo, etc.) y una base (p. ej., bases orgánicas, alcóxidos metálicos, bases inorgánicas) como reactivos.
- 30 En caso de realizar una reacción de Vilsmeier-Haack en cada etapa, se utilizan cloruro de fosforilo y un derivado de amida (p. ej., N,N-dimetilformamida, etc.) como reactivos.
- 35 En caso de realizar la reacción de azidación de alcoholes, haluros de alquilo o ésteres de ácido sulfónico en cada etapa, los ejemplos del agente de azidación utilizado incluyen difenilfosforilazida (DPPA), trimetilsilil azida, azida de sodio y similares. Para la azidación de alcoholes, por ejemplo, se utiliza un método que utiliza difenilfosforilazida y 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno (DBU), un método que utiliza trimetilsilil azida y un ácido de Lewis o similar.
- 40 En caso de realizar una reacción de aminación reductora en cada etapa, los ejemplos del agente reductor utilizado incluyen triacetoxi borohidruro de sodio, cianoborohidruro de sodio, hidrógeno, ácido fórmico y similares. Cuando un sustrato es un compuesto de amina, los ejemplos del compuesto de carbonilo utilizado incluyen paraformaldehído, así como aldehídos, tal como acetaldehído y similares y cetonas, tal como ciclohexanona y similares. Cuando el sustrato utilizado es un compuesto de carbonilo, los ejemplos de las aminas utilizadas incluyen aminas primarias, tal como amoníaco, metilamina y similares; aminas secundarias, tal como dimetilamina y similares.
- En caso de realizar una reacción de Mitsunobu en cada etapa, se utilizan ésteres del ácido azodicarboxílico (p. ej., azodicarboxilato de dietilo (DEAD), azodicarboxilato de diisopropilo (DIAD), etc.) y trifenilfosfina como reactivos.
- 45 En caso de realizar una reacción de esterificación, una reacción de amidación o una reacción de formación en cada etapa, los ejemplos del reactivo utilizado incluyen haluros de acilo tales como cloruro de ácido, bromuro de ácido y similares; anhídridos de ácido, ésteres activos y ácidos carboxílicos activados, tal como éster de ácido sulfúrico y similares. Los ejemplos del activador para ácido carboxílicos incluyen agentes de condensación de carbodiimida tal como hidrocloreto de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (WSCD) y similares; agentes de condensación de triazina, tal como n-hidrato de cloruro de 4-(4,6-dimetoxi-1,3,5-triazin-2-il)-4-metilmorfolinio (DMT-MM) y similares;
- 50 agentes de condensación de éster del ácido carbónico, tal como 1,1-carbonildiimidazol (CDI) y similares; difenilfosforilazida (DPPA); sal de benzotriazol-1-iloxi-trisdimetilamino (reactivo BOP); yoduro de 2-cloro-1-metilpiridinio (reactivo de Mukaiyama); cloruro de tionilo; haloformatos de metal alcalino, tal como cloroformiato de etilo y similares; hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N',N'-tetrametiluronio (HATU); ácido sulfúrico; combinaciones de los mismos; etc. En caso de utilizar un agente de condensación de carbodiimida, también se puede
- 55 agregar a la reacción un aditivo, tales como 1-hidroxibenzotriazol (HOBt), N-hidroxisuccinimida (HOSu), dimetilaminopiridina (DMAP) o similares.

5 En caso de realizar una reacción de acoplamiento en cada etapa, los ejemplos del catalizador metálico incluyen compuestos de paladio, tales como acetato de paladio(II), tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0), diclorobis(trifenilfosfina)paladio(II), diclorobis(trietilfosfina)paladio(II), tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0), cloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno paladio(II), y similares; compuestos de níquel, tal como tetrakis(trifenilfosfina)níquel(0) y similares; compuestos de rodio, tal como cloruro de tris(trifenilfosfina)rodio(III) y similares; compuestos de cobalto; compuestos de cobre, tales como óxido de cobre, yoduro de cobre(I) y similares; compuestos de platino; etc. Además, puede agregarse una base a la reacción. Los ejemplos de dicha base incluyen bases inorgánicas, sales de bases y similares.

10 En caso de realizar una reacción de tiocarbonilación en cada etapa, típicamente, se utiliza pentasulfuro de difósforo como un agente de tiocarbonilación. Además del pentasulfuro de difósforo, se puede utilizar un agente que tenga una estructura de 1,3,2,4-ditiadifosfetan-2,4-disulfuro, tal como 2,4-bis(4-metoxifenil-1,3,2,4-ditiadifosfetan-2,4-disulfuro (reactivo de Lawesson) o similares.

15 En caso de realizar una reacción de Wohl-Ziegler en cada etapa, los ejemplos del agente de halogenación utilizado incluyen N-yodosuccinimida, N-bromosuccinimida (BS), N-clorosuccinimida (NCS), bromo, cloruro de sulfuro y similares. Se puede agregar a la reacción calor, luz o un iniciador radical, tales como peróxido de benzilo, azobisisobutironitrilo o similares para acelerar de este modo la reacción.

20 En caso de realizar una reacción de halogenación de un grupo hidroxilo en cada etapa, los ejemplos del agente de halogenación utilizado incluyen un ácido halhídrico y un haluro de ácido de un ácido inorgánico, específicamente, ácido clorhídrico, cloruro de tionilo, oxicluro de fósforo o similares para la cloración, y ácido bromhídrico al 48% o similar para la bromación. Además, se puede utilizar un método para obtener un haluro de alquilo a partir de un alcohol mediante la acción de trifenilfosfina y tetracloruro de carbono o tetrabromuro de carbono, etc. De manera alternativa, se puede utilizar un método para sintetizar un haluro de alquilo a través de dos etapas de reacción que implican la conversión de un alcohol en éster del ácido sulfónico y posterior reacción con bromuro de litio, cloruro de litio o yoduro de sodio.

25 En caso de realizar una reacción de Arbusov en cada etapa, los ejemplos del reactivo utilizado incluyen haluros de alquilo, tal como bromoacetato de etilo y similares; y fosfitos, tales como trietilfosfito, tri(isopropil)fosfito y similares.

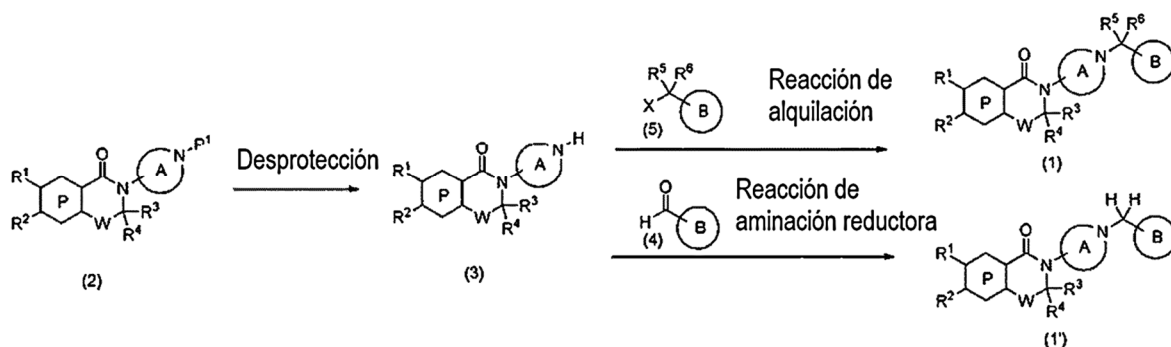
En caso de realizar una reacción de esterificación de sulfona en cada etapa, los ejemplos del agente de sulfonación utilizado incluyen cloruro de metanosulfonilo, cloruro de p-toluenosulfonilo, anhídrido metanosulfónico, anhídrido p-toluenosulfónico y similares.

30 En caso de realizar una reacción de hidrólisis en cada etapa, se utiliza un ácido o una base como reactivo. Para la reacción de hidrólisis de ácido de éster de t-butilo, se puede agregar ácido fórmico, trietilsilano o similares para atrapar de forma reductora los subproductos del catión de t-butilo.

35 En caso de realizar una reacción de deshidratación en cada etapa, los ejemplos del agente de deshidratación incluyen ácido sulfúrico, pentaóxido de difósforo, oxicluro de fósforo, N,N'-diclohexilcarbodiimida, alúmina, ácido polifosfórico y similares.

El compuesto (1) y el compuesto (1') se pueden producir mediante un método mencionado más adelante a partir del compuesto (2).

[Quim.18]



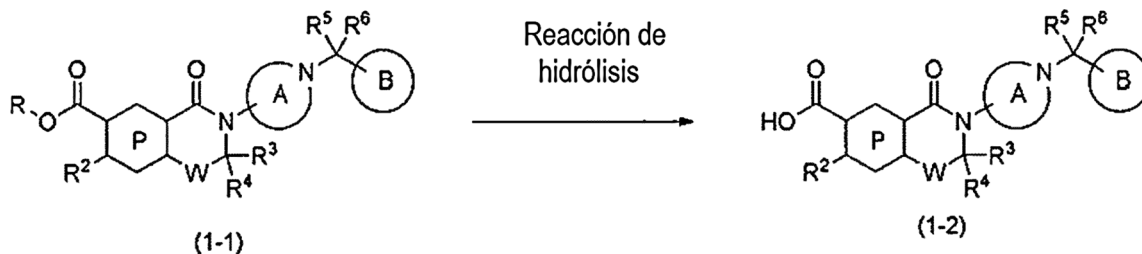
40 donde P¹ representa un grupo protector para el grupo amino; y X representa un grupo de sulfonato o un átomo halógeno.

El compuesto (1) también puede producirse mediante una reacción de alquilación mediante el uso del compuesto (5) y una base.

El compuesto (4) y el compuesto (5) pueden producirse mediante un método conocido en sí.

De los compuestos (1), el compuesto (1-2) se puede producir mediante un método mencionado más adelante a partir del compuesto (1-1).

[Quim. 19]



5

De los compuestos (1), el compuesto (1-4) se puede producir mediante un método mencionado más adelante a partir del compuesto (1-3).

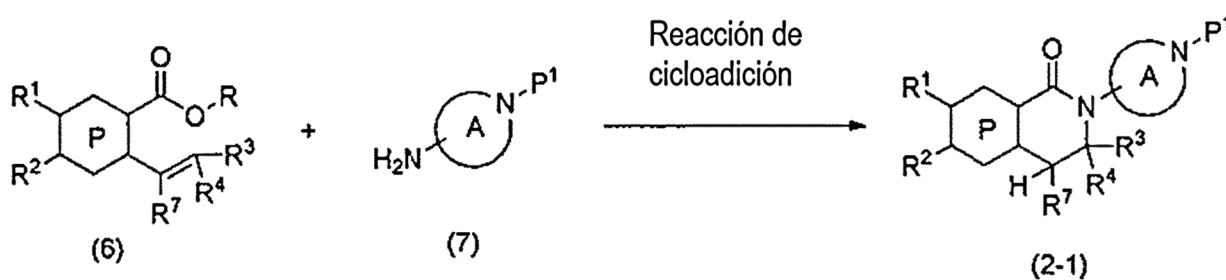
[Quim. 20]



10

De los compuestos (2), el compuesto (2-1) se puede producir mediante un método mencionado más adelante a partir del compuesto (6) y el compuesto (7).

[Quim. 21]



donde R⁷ representa H.

15

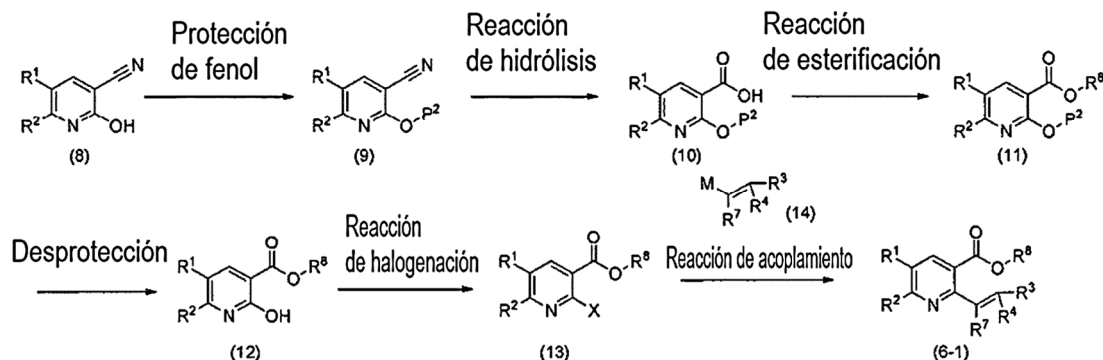
El compuesto (2-1) puede producirse mediante una reacción de cicloadición mediante el uso del compuesto (6), compuesto (7) y una base. Los ejemplos del solvente incluyen dimetilformamida, metanol, acetonitrilo y similares. Estos pueden utilizarse en una mezcla a una proporción adecuada. Los ejemplos de la base incluye trietilamina, diisopropiletilamina y similares.

El compuesto (7) puede producirse mediante un método conocido en sí.

20

De los compuestos (6), el compuesto (6-1) se puede producir mediante un método mencionado más adelante a partir del compuesto (8).

[Quim. 22]



donde P^2 representa un grupo protector para el grupo hidroxil fenólico; y M representa trialquilestaño o ácido borónico ($B(OR)_2$ o $B^+F_3K^-$).

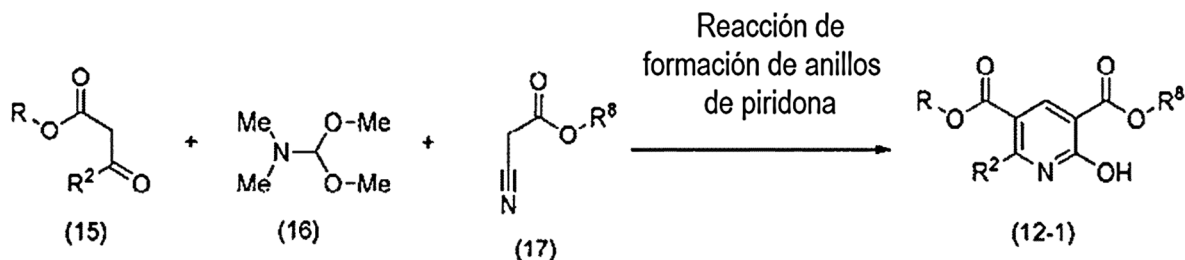
- 5 El compuesto (13) puede producirse mediante la reacción de halogenación del compuesto (12) con un agente de halogenación. Los ejemplos del agente de halogenación incluyen oxiclورو de fósforo, cloruro de oxalilo, cloruro de tionilo y similares.

- 10 El compuesto (6-1) puede producirse mediante la reacción de acoplamiento del compuesto (13) y el compuesto (14). Los ejemplos del compuesto (14) incluyen vinil trifluoroacetato de potasio, 4,4,5,5-tetrametil-2-vinil-1,3,2-dioxaborolano, tributilvinilestaño y similares.

El compuesto (8) y el compuesto (14) pueden producirse mediante un método conocido en sí.

De los compuestos (12), el compuesto (12-1) se puede producir mediante un método mencionado más adelante a partir del compuesto (15), compuesto (16) y compuesto (17).

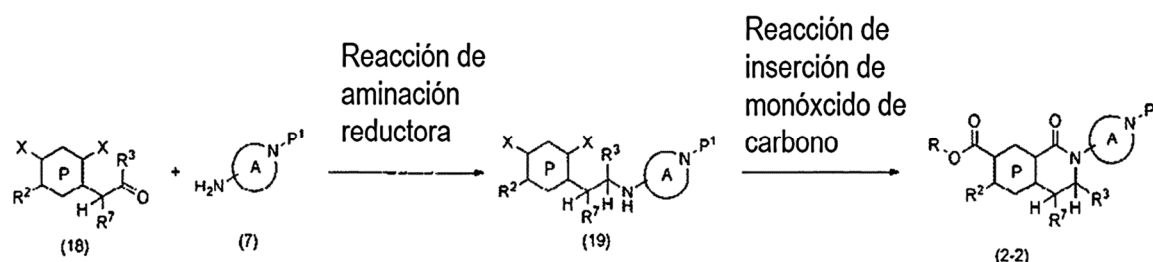
[Quim. 23]



- 15 El compuesto (12-1) puede producirse mediante reacción de formación de anillos de piridona a partir del compuesto (15), compuesto (16) y compuesto (17). Se obtiene un intermedio activo a partir del compuesto (15) y el compuesto (16) y después se hace reaccionar con el compuesto (17) mediante el uso de una base para formar un anillo de piridona. El compuesto (15), compuesto (16) y compuesto (17) pueden producirse mediante un método conocido en sí.
- 20

De los compuestos (2), el compuesto (2-2) se puede producir mediante un método mencionado más adelante a partir del compuesto (18) y el compuesto (7).

[Quim. 24]



El compuesto (2-2) puede producirse mediante una reacción de inserción de monóxido de carbono mediante el uso del compuesto (19), monóxido de carbono, una base y un catalizador de paladio. Los ejemplos del catalizador de paladio incluyen acetato de paladio, un aducto de diclorometano de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II), tris(dibencilidena)acetonadipaladio y similares. El compuesto (18) puede producirse mediante un método conocido en sí.

La presente invención se explica en detalle a continuación mediante referencia a los siguientes Ejemplos, Ejemplos de Prueba y Ejemplos de Formulación, que no se deben interpretar como limitantes. Además, la presente invención puede modificarse sin apartarse del alcance de la invención.

La expresión "temperatura ambiente" en los Ejemplos que siguen a continuación indica en general el intervalo de alrededor de 10C a alrededor de 35C. Una proporción utilizada para un solvente mezclado indica una proporción en volumen, a menos que se especifique lo contrario. % indica % en peso, a menos que se especifique lo contrario.

El término "NH" en cromatografía en columna de gel de sílice indica que se utilizó un gel de sílice unido a aminopropilsilano. El término "C18" en HPL (cromatografía líquida de alto rendimiento) indica que se utilizó un gel de sílice unido a octadecilo. Una proporción utilizada para solventes de elución indica una proporción en volumen, a menos que se especifique lo contrario.

Las abreviaturas descritas a continuación se utilizan en los Ejemplos que siguen más adelante.

THF: tetrahidrofrano

DMF: dimetilformamida

DMA: dimetilacetamida

DME: 1,2-dimetoxietano

DMSO: dimetil sulfóxido

¹H NMR (espectro de resonancia magnética nuclear de protones) se midió mediante NMR de tipo transformada de Fourier. Se utilizó ACD/SpecManager (nombre comercial) o similar en los análisis. No se realiza mención acerca de los picos muy amplios de protones de un grupo carboxi, un grupo hidroxilo, un grupo amino y similares.

Otras abreviaturas utilizadas en la presente memoria indican los significados descritos a continuación.

s: singlete

d: doblete

t: triplete

q: cuarteto

quin: quinteto

m: multiplete

br: amplio

J: constante de acoplamiento

Hz: Hertz

CDCl₃: cloroformo deuterado

DMSO-d₆: dimetilsulfóxido d₆

CD₃OD: metanol deuterado

¹H-NMR: resonancia magnética nuclear de protones

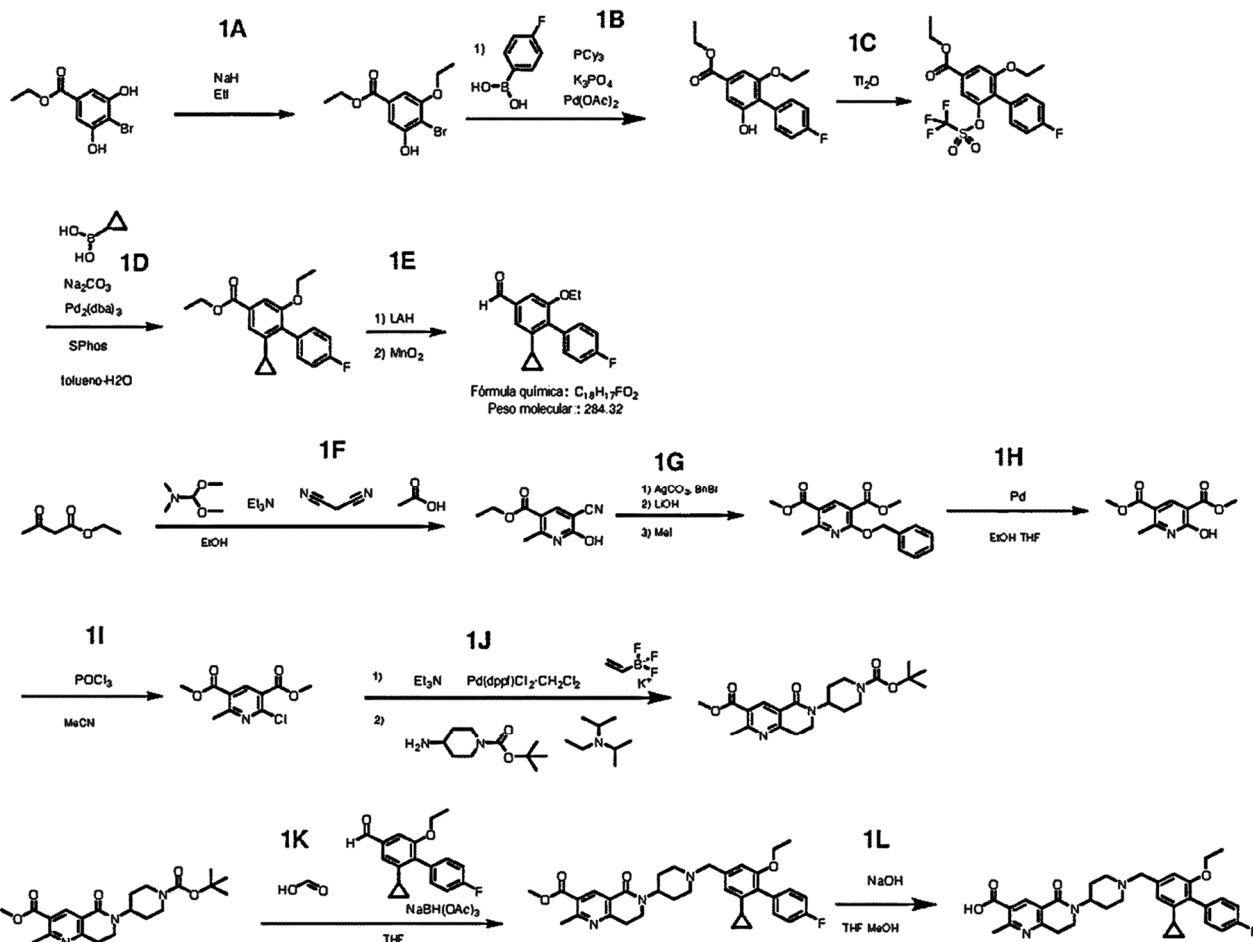
5 TFA: ácido trifluoroacético

El MS (espectro de masas) se midió mediante el uso de LC/MS (cromatógrafo de líquidos espectrómetro de masas). Se utilizaron ESI (sigla en inglés de ionización por electrospray) o APCI (sigla en inglés de ionización química a presión atmosférica) como método de ionización. Se utilizaron ambos o uno de un modo positivo (ESI+) y un modo negativo (ESI-) como modo de ionización y se describió cualquier dato. Los datos se indicaron mediante el valor de medición real (hallado). En general, se observaron picos iónicos moleculares. En el caso de un compuesto con un grupo terc-butoxicarbonilo (-Boc), se puede observar un pico de fragmento iónico derivado de la eliminación del grupo terc-butoxicarbonilo o el grupo terc-butilo. En el caso de un compuesto con un grupo hidroxilo (-OH), se puede observar un pico de fragmento iónico derivado de la eliminación de H₂O. En el caso de una sal, se observa generalmente un pico de ion molecular o un pico de fragmento de ion de forma libre.

15 Ejemplo 1

Ácido 6-(1-((2-ciclopropil-6-etoxi-4'-fluorobifenil-4-il)metil)piperidin-4-il)-2-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-carboxílico

[Quim. 25]



20 A) 4-bromo-3-etoxi-5-hidroxibenzoato de etilo

Se agregó hidruro de sodio (60 % de aceite, 3,86 g) a una solución de DMF (100 mL) de 4-bromo-3,5-dihidroxibenzoato de etilo (12,3 g) y la mezcla se agitó durante 30 minutos a 0C en una atmósfera de nitrógeno. Se agregó a la mezcla

de reacción yodoetano (4,15 mL), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se agregó agua a la mezcla de reacción, seguida por extracción con acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó con una solución salina saturada y se secó en sulfato de magnesio anhidro y después se eliminó el solvente mediante destilación a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para obtener el compuesto del título (8,87 g).

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) delta 1,35-1,43 (3H, m), 1,49 (3H, t, $J = 7,0$ Hz), 4,13-4,22 (2H, m), 4,37 (2H, q, $J = 7,2$ Hz), 5,75 (1H, s), 7,13 (1H, d, $J = 1,7$ Hz), 7,34 (1H, d, $J = 1,8$ Hz).

B) 2-etoxi-4'-fluoro-6-hidroxibifenil-4-carboxilato de etilo

Se agregó acetato de paladio (344 mg) a una mezcla de 4-bromo-3-etoxi-5-hidroxibenzoato de etilo (8,87 g), fosfato de tripotasio (19,5 g), ácido (4-fluorofenil)borónico (10,7 g), triciclohexilfosfina (solución de tolueno al 20 %, 5,45 mL), tolueno (80 mL) y agua (40 mL) y la mezcla resultante se agitó durante la noche a 90C en una atmósfera de argón. La mezcla de reacción se dejó enfriar hasta temperatura ambiente, después de diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua y solución salina saturada, en este orden. La capa orgánica se secó en sulfato de magnesio anhidro y el después solvente se eliminó mediante destilación a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para obtener el compuesto del título (9,34 g).

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) delta 1,26 (3H, t, $J = 7,1$ Hz), 1,40 (3H, t, $J = 7,1$ Hz), 4,04 (2H, q, $J = 7,0$ Hz), 4,39 (2H, q, $J = 7,2$ Hz), 5,06 (1H, s), 7,14-7,23 (3H, m), 7,30-7,39 (3H, m).

C) 2-etoxi-4'-fluoro-6-(((trifluorometil)sulfonyl)oxi)bifenil-4-carboxilato de etilo

Se agregó anhídrido trifluorometanosulfónico (8,66 mL) a 0C a una mezcla de 2-etoxi-4'-fluoro-6-hidroxibifenil-4-carboxilato de etilo (13,0 g) y piridina (80 mL) y la mezcla resultante se agitó a la misma temperatura anterior durante 20 minutos. La mezcla de reacción se pasó a través de una columna corta (NH) y el solvente se eliminó mediante destilación a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para obtener el compuesto del título (15,6 g). $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) delta 1,31 (3H, t, $J = 7,0$ Hz), 1,42 (3H, t, $J = 7,1$ Hz), 4,10 (2H, q, $J = 7,0$ Hz), 4,43 (2H, q, $J = 7,2$ Hz), 7,10-7,19 (2H, m), 7,28-7,38 (2H, m), 7,64 (2H, s).

D) 2-ciclopropil-6-etoxi-4'-fluorobifenil-4-carboxilato de etilo

Se agitó una mezcla de 2-etoxi-4'-fluoro-6-(((trifluorometil)sulfonyl)oxi)bifenil-4-carboxilato de etilo (15,6 g), ácido ciclopropilborónico (7,67 g), diciclohexil(2',6'-dimetoxibifenil-2-il)fosfina (2,20 g), una solución acuosa de carbonato de sodio 2 M (53,6 mL), tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (2,29 g) y tolueno (60 mL) se agitó a 100C durante 2 horas en una atmósfera de argón. La mezcla de reacción se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y luego se vertió en agua, seguida por extracción con acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó con una solución salina saturada y se secó en sulfato de magnesio anhidro y después se eliminó el solvente mediante destilación a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para obtener el compuesto del título (10,5 g).

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) delta 0,65-0,73 (2H, m), 0,73-0,83 (2H, m), 1,18-1,26 (3H, m), 1,40 (3H, t, $J = 7,1$ Hz), 1,56-1,67 (1H, m), 4,01 (2H, q, $J = 7,0$ Hz), 4,39 (2H, q, $J = 7,2$ Hz), 7,05-7,16 (2H, m), 7,20-7,31 (3H, m), 7,42 (1H, d, $J = 1,4$ Hz).

E) 2-ciclopropil-6-etoxi-4'-fluorobifenil-4-carbaldehído

Una solución de THF (50 mL) de 2-ciclopropil-6-etoxi-4'-fluorobifenil-4-carboxilato de etilo (10,5 g) se agregó a una suspensión de THF (50 mL) de hidruro de litio y aluminio (1,21 g) con enfriamiento en hielo en una atmósfera de nitrógeno. Después de agitar a la misma temperatura anterior durante 30 minutos, se agregaron agua (1,2 mL) y una solución de hidróxido de sodio acuoso al 15 % (1,2 mL) a la misma, y la mezcla se agitó durante 5 minutos. Se agregó adicionalmente agua (3,6 mL) a la mezcla de reacción y la mezcla se agitó durante 30 minutos y después se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida. Se agregó dióxido de manganeso (13,9 g) a una solución de tolueno (60 mL) del residuo obtenido y la mezcla se agitó a 60C durante 1 hora en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se filtró y después se retiró el solvente mediante destilación a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para obtener el compuesto del título (7,79 g).

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) delta 0,66-0,77 (2H, m), 0,80-0,91 (2H, m), 1,24 (3H, t, $J = 6,9$ Hz), 1,60-1,74 (1H, m), 4,03 (2H, q, $J = 6,9$ Hz), 7,03 (1H, d, $J = 1,1$ Hz), 7,08-7,18 (2H, m), 7,22-7,31 (3H, m), 9,94 (1H, s).

F) 5-ciano-6-hidroxi-2-metilnicotinato de etilo

Una solución mixta de 3-oxobutanoato de etilo (40,0 mL) y N,N-dimetilformamida dimetil acetal (46,1 mL) en etanol (80 mL) se agitó de 41C a 43C durante 5 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta 20C y después se le agregó trietilamina (4,40 mL). Mientras la mezcla de reacción se enfriaba para mantener la temperatura de 25C a 36C, se le

agregó por goteo una mezcla de malononitrilo (22,9 mL) y etanol (177 mL), y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Se agregó ácido acético (21,7 mL) a la mezcla de reacción de 20C a 25C y después se le agregó agua (560 mL) con calentamiento de 70C a 75C. La mezcla de reacción se enfrió en hielo y después el sólido depositado se recogió y se lavó con agua para obtener el compuesto del título (54,8 g).

5 ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) delta 1,29 (3H, t, J = 7,1 Hz), 2,60 (3H, s), 4,22 (2H, q, J = 7,1 Hz), 8,44 (1H, s), 12,99 (1H, brs).

G) 2-(benciloxi)-6-metilpiridin-3,5-dicarboxilato de dimetilo

Se agregó bromuro de bencilo (6,92 mL) a una suspensión de tolueno (120 mL) de 5-ciano-6-hidroxi-2-metilnicotinato de etilo (10,0 g) y carbonato de plata (14,7 g) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 días. La mezcla de reacción se pasó a través de una columna corta (NH) y el solvente se eliminó mediante destilación a presión reducida. Se agregó monohidrato de hidróxido de litio (25,2 g) a una mezcla del residuo obtenido en etanol (60 mL) y agua (60 mL) y la mezcla resultante se agitó durante la noche a 100C en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se neutralizó con ácido clorhídrico 6 M, seguido por extracción con acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se secó en sulfato de magnesio anhidro y el después solvente se eliminó mediante destilación a presión reducida. Se agregaron carbonato de potasio (21,8 g) y yodometano (9,86 mL) a una mezcla del residuo obtenido y DMF (20 mL), y la mezcla resultante se agitó a 50C durante 1 hora. La mezcla de reacción se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y luego se vertió en agua, seguida por extracción con acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó con una solución salina saturada y se secó en sulfato de magnesio anhidro y después se eliminó el solvente mediante destilación a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (NH, hexano/acetato de etilo) para obtener el compuesto del título (14,4 g).

15 ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) delta 2,80 (3H, s), 3,89 (3H, s), 3,91 (3H, s), 5,59 (2H, s), 7,29-7,43 (3H, m), 7,53 (2H, d, J = 7,3 Hz), 8,74 (1H, s).

H) 2-hidroxi-6-metilpiridin-3,5-dicarboxilato de dimetilo

Se agitó una mezcla 2-(benciloxi)-6-metilpiridin-3,5-dicarboxilato de dimetilo (14,4 g), paladio en carbono al 10 % (que contenía agua al 55 %, 9,00 g), THF (20 mL) y etanol (20 mL) a temperatura ambiente durante 1 hora en una atmósfera de hidrógeno. El catalizador se retiró mediante filtración y después el filtrado obtenido se concentró a presión reducida. El sólido obtenido se lavó con acetato de etilo para obtener el compuesto del título (4,96 g).

25 ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) delta 2,83 (3H, s), 3,88 (3H, s), 3,92 (3H, s), 8,83 (1H, s), 12,85 (1H, brs).

I) 2-cloro-6-metilpiridin-3,5-dicarboxilato de dimetilo

Se agregó oxocloruro de fósforo (4,11 mL) a una mezcla de 2-hidroxi-6-metilpiridin-3,5-dicarboxilato de dimetilo (4,96 g) acetonitrilo (30 mL), y la mezcla resultante se agitó durante la noche a 90C en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y después se le agregó una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, seguida por extracción con acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se secó en sulfato de magnesio anhidro y el después solvente se eliminó mediante destilación a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para obtener el compuesto del título (4,97 g).

30 ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) delta 2,87 (3H, s), 3,95 (3H, s), 3,97 (3H, s), 8,70 (1H, s).

J) 6-(1-(terc-butoxicarbonil)piperidin-4-il)-2-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-carboxilato de metilo

Se agregó un aducto de diclorometano de (1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno)dicloropaladio(II) (0,804 g) a una mezcla de 2-cloro-6-metilpiridin-3,5-dicarboxilato de dimetilo (2,40 g), vinil trifluoroborato de potasio (2,64 g), trietilamina (2,75 mL), y etanol (20 mL), y la mezcla resultante se agitó a 95C durante 1 hora en una atmósfera de argón. El solvente en la mezcla de reacción se eliminó mediante destilación a presión reducida y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo). Una mezcla del producto purificado obtenido, 4-aminopiperidin-1-carboxilato de terc-butilo (3,95 g), N,N'-diisorpopiletilamina (2,57 mL), acetonitrilo (7,5 mL) y metanol (7,5 mL) se agitó a 150C durante 4 horas con irradiación de microondas. La mezcla de reacción se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y después se eliminó el solvente mediante destilación a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para obtener el compuesto del título (3,29 g).

45 ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) delta 1,48 (9H, s), 1,59-1,79 (4H, m), 2,73-2,96 (5H, m), 3,14 (2H, t, J = 6,6 Hz), 3,46-3,58 (2H, m), 3,93 (3H, s), 4,18-4,37 (2H, m), 4,70-4,94 (1H, m), 8,80 (1H, s).

K) 6-(1-((2-ciclopropil-6-etoxi-4'-fluorobifenil-4-il)metil)piperidin-4-il)-2-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-carboxilato de metilo

Se agregó 6-(1-(terc-butoxicarbonil)piperidin-4-il)-2-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-carboxilato de metilo (630 mg) a ácido fórmico (5 mL), y la mezcla se agitó a 60C durante 30 minutos. Después, se eliminó el solvente

mediante destilación a presión reducida. Se agregó tolueno al residuo, y el solvente se eliminó adicionalmente mediante destilación a presión reducida. Se agregó 2-ciclopropil-6-etoxi-4'-fluorobifenil-4-carbaldehído (533 mg) a una mezcla del residuo obtenido y THF (20 mL), y la mezcla resultante se agitó durante 10 minutos. Después, se agregó a la misma triacetoxi borohidruro de sodio (496 mg) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Después, se agregó una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio saturado a la mezcla de reacción, seguido por extracción con acetato de etilo dos veces. La capa orgánica obtenida se secó en sulfato de magnesio anhidro y el después solvente se eliminó mediante destilación a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo/metanol) para obtener el compuesto del título (772 mg).

5

10 MS (ESI+): [M+H]⁺ 572,5.

L) Ácido 6-(1-((2-ciclopropil-6-etoxi-4'-fluorobifenil-4-il)metil)piperidin-4-il)-2-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-carboxílico

Se agregó una solución de hidróxido de sodio acuoso 2 M (1,50 mL) a temperatura ambiente a una solución de metanol (2 mL)-THF (2 mL) de 6-(1-((2-ciclopropil-6-etoxi-4'-fluorobifenil-4-il)metil)piperidin-4-il)-2-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-carboxilato de metilo (770 mg) y la metanol se agitó a 50C durante 1 hora. La mezcla de reacción se neutralizó con ácido clorhídrico a temperatura ambiente. Después, se le agregó acetato de etilo y el solvente se eliminó mediante destilación a presión reducida. El sólido depositado se recogió mediante filtración y se lavó con éter dietílico. El sólido obtenido se recristalizó (DMSO/etanol/hexano) para obtener el compuesto del título (221 mg).

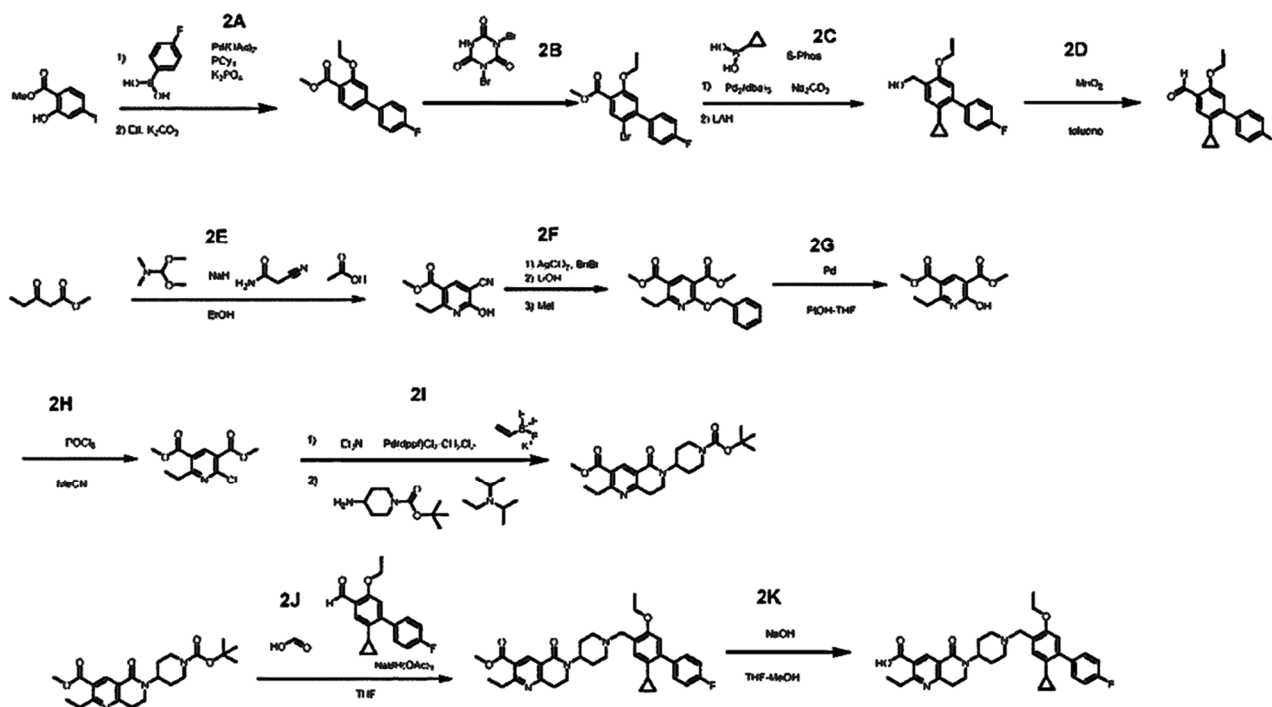
15

20 ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) delta 0,52-0,63 (2H, m), 0,66-0,79 (2H, m), 1,12 (3H, t, J = 6,9 Hz), 1,43-1,54 (1H, m), 1,58 (2H, d, J = 11,0 Hz), 1,74-1,94 (2H, m), 2,03-2,21 (2H, m), 2,75 (3H, s), 2,97 (2H, d, J = 11,0 Hz), 3,06 (2H, t, J = 6,5 Hz), 3,51 (2H, s), 3,58 (2H, s), 3,93 (2H, d, J = 7,1 Hz), 4,30-4,56 (1H, m), 6,49 (1H, s), 6,85 (1H, s), 7,15-7,33 (4H, m), 8,51 (1H, s).

Ejemplo 2

25 Ácido 6-(1-((2-ciclopropil-5-etoxi-4'-fluorobifenil-4-il)metil)piperidin-4-il)-2-etil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-carboxílico

[Quim. 26]



A) 3-etoxi-4'-fluorobifenil-4-carboxilato de metilo

30 Se agregó acetato de paladio (0,484 g) a una mezcla de 2-hidroxi-4-yodobenzoato de metilo (6,00 g), fosfato de tripotasio (13,7 g), ácido (4-fluorofenil)borónico (6,04 g), triciclohexilfosfina (solución de tolueno al 20 %, 7,66 mL), tolueno (30 mL) y agua (15 mL) y la mezcla resultante se agitó a 90C durante 1,5 horas en una atmósfera de argón. La mezcla de reacción se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y después se separó la capa orgánica. La capa

acuosa se sometió a extracción con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución salina saturada, después se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro y después se pasaron a través de una columna corta de gel de sílice (NH) y el solvente se eliminó mediante destilación a presión reducida. Se agregó yodoetano (2,59 mL) a una suspensión de DMF (50 mL) del residuo obtenido y carbonato de potasio (4,47 g) y la mezcla se agitó a 80C durante 1 hora. Se agregó agua a la mezcla de reacción, seguida por extracción con acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó con solución salina saturada y se pasó a través de una columna corta de un gel de sílice (NH) y el solvente se retiró mediante destilación a presión reducida.

Se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para obtener el compuesto del título (5,92 g).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) delta 1,50 (3H, t, J = 7,0 Hz), 3,91 (3H, s), 4,19 (2H, q, J = 7,1 Hz), 7,04-7,21 (4H, m), 7,46-7,63 (2H, m), 7,86 (1H, d, J = 8,0 Hz).

B) 2-bromo-5-etoxi-4'-fluorobifenil-4-carboxilato de metilo

Se agregó ácido dibromoisocianúrico (3,28 g) a una mezcla de 3-etoxi-4'-fluorobifenil-4-carboxilato de metilo (5,92 g) y DMF (40 mL), y la mezcla resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Se agregó agua a la mezcla de reacción a temperatura ambiente, seguida por extracción con acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó con una solución salina saturada y se secó en sulfato de magnesio anhidro y después se eliminó el solvente mediante destilación a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para obtener el compuesto del título (7,62 g).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) delta 1,46 (3H, t, J = 6,9 Hz), 3,82-3,97 (3H, m), 4,11 (2H, q, J = 7,0 Hz), 6,89 (1H, s), 7,13 (2H, t, J = 8,7 Hz), 7,32-7,45 (2H, m), 8,07 (1H, s).

C) (2-ciclopropil-5-etoxi-4'-fluorobifenil-4-il)metanol

Se agitó una mezcla de 2-bromo-5-etoxi-4'-fluorobifenil-4-carboxilato de metilo (7,62 g), ácido ciclopropilborónico (5,56 g), dicioxolixil(2',6'-dimetoxibifenil-2-il)fosfina (1,33 g), una solución acuosa de carbonato de sodio 2 M (32,4 mL), tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (1,38 g) y tolueno (50 mL) se agitó a 100C durante 2 horas en una atmósfera de argón. La mezcla de reacción se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y después se le agregó agua. La mezcla de reacción se lavó con una solución salina saturada y se secó en sulfato de magnesio anhidro y después se eliminó el solvente mediante destilación a presión reducida. Una solución de THF (50 mL) del residuo obtenido se agregó a una suspensión de THF (50 mL) de hidruro de litio y aluminio (0,819 g) con enfriamiento en hielo. Después de agitar a la misma temperatura anterior durante 30 minutos, se agregaron agua (1 mL) y una solución de hidróxido de sodio acuoso al 15 % (1 mL) a la misma, y la mezcla se agitó durante 5 minutos. Se agregó adicionalmente agua (3 mL) a la mezcla de reacción y la mezcla se agitó durante 30 minutos y después se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para obtener el compuesto del título (5,65 g).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) delta 0,54-0,65 (2H, m), 0,72-0,82 (2H, m), 1,43 (3H, t, J = 7,0 Hz), 1,67-1,81 (1H, m), 2,42 (1H, t, J = 6,5 Hz), 4,02-4,12 (2H, m), 4,69 (2H, d, J = 6,5 Hz), 6,72 (1H, s), 6,87 (1H, s), 7,05-7,16 (2H, m), 7,34-7,47 (2H, m).

D) 2-ciclopropil-5-etoxi-4'-fluorobifenil-4-carbaldehído

Se agregó dióxido de manganeso (17,2 g) a una solución de tolueno (30 mL) de (2-ciclopropil-5-etoxi-4'-fluorobifenil-4-il)metanol (5,65 g), y la mezcla se agitó a 60C durante 1 hora en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se filtró y después se retiró el solvente mediante destilación a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para obtener el compuesto del título (4,66 g).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) delta 0,62-0,70 (2H, m), 0,74-0,84 (2H, m), 1,46 (3H, t, J = 7,0 Hz), 1,62-1,80 (1H, m), 4,14 (2H, q, J = 7,0 Hz), 6,81 (1H, s), 7,06-7,21 (2H, m), 7,34-7,49 (3H, m), 10,48 (1H, s).

E) 5-ciano-2-etil-6-hidroxinicotinato de metilo

Una mezcla de 3-oxopentanoato de metilo (15 mL) y N,N-dimetilformamida dimetil acetal (19,1 mL) se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida. Se agregó hidruro de sodio (60 % de aceite, 5,27 g) a una mezcla de 2-cianoacetamida (10,6 g) y THF (200 mL), después el residuo obtenido anteriormente se agregó a la misma, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y después el residuo obtenido se disolvió en agua. La solución se volvió ácida mediante la adición de ácido clorhídrico 6 M y el sólido depositado se recogió y lavó con agua y hexano para obtener el compuesto del título (17,5 g).

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) delta 1,17 (3H, t, J = 7,5 Hz), 2,95 (2H, q, J = 7,5 Hz), 3,78 (3H, s), 8,45 (1H, s), 12,92-13,10 (1H, m).

F) 2-(benciloxi)-6-etilpiridin-3,5-dicarboxilato de dimetilo

Se agregó bromuro de bencilo (3,46 mL) a una mezcla de 5-ciano-2-etil-6-hidroxinicotinato de metilo (5,00 g), carbonato de plata (7,36 g) y tolueno (60 mL) y la mezcla resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se pasó a través de una columna corta (NH) y el solvente se eliminó mediante destilación a presión reducida. El sólido obtenido se lavó con éter dietílico-hexano. Se agregó monohidrato de hidróxido de litio (7,92 g) a una mezcla del sólido obtenido, etanol (20 mL) y agua (20 mL) y la mezcla resultante se agitó durante la noche a 100C en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se neutralizó con ácido clorhídrico 6 M a 0C, seguido por extracción con acetato de etilo dos veces. La capa orgánica obtenida se secó en sulfato de magnesio anhidro y el después solvente se eliminó mediante destilación a presión reducida. Se agregaron carbonato de potasio (6,85 g) y yodometano (7,04 mL) a una mezcla del residuo obtenido y DMF (20 mL), y la mezcla resultante se agitó a 50C durante 1 hora. La mezcla de reacción se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y luego se vertió en agua, seguida por extracción con acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó con una solución salina saturada y se secó en sulfato de magnesio anhidro y después se eliminó el solvente mediante destilación a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para obtener el compuesto del título (2,37 g).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) delta 1,25-1,32 (3H, m), 3,18 (2H, q, J = 7,5 Hz), 3,89 (3H, s), 3,91 (3H, s), 5,61 (2H, s), 7,28-7,42 (3H, m), 7,52 (2H, d, J = 7,3 Hz), 8,72 (1H, s).

G) 2-etil-6-hidroxipiridin-3,5-dicarboxilato de dimetilo

Se agitó una mezcla 2-(benciloxi)-6-etilpiridin-3,5-dicarboxilato de dimetilo (2,37 g), paladio en carbono al 10 % (que contenía agua al 55 %, 2,00 g), THF (20 mL) y etanol (20 mL) a temperatura ambiente durante 1 hora en una atmósfera de hidrógeno. El catalizador se retiró mediante filtración y después el filtrado obtenido se concentró a presión reducida. El sólido obtenido se lavó con acetato de etilo para obtener el compuesto del título (1,25 g).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) delta 1,36 (3H, t, J = 7,5 Hz), 3,18 (2H, q, J = 7,5 Hz), 3,88 (3H, s), 3,92 (3H, s), 8,81 (1H, s), 11,81 (1H, brs).

H) 2-cloro-6-etilpiridin-3,5-dicarboxilato de dimetilo

Se agregó oxiclورو de fósforo (0,731 mL) a una mezcla de 2-etil-6-hidroxipiridin-3,5-dicarboxilato de dimetilo (1,25 g) acetonitrilo (15 mL), y la mezcla resultante se agitó durante la noche a 90C en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y después se le agregó una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, seguida por extracción con acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se secó en sulfato de magnesio anhidro y el después solvente se eliminó mediante destilación a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para obtener el compuesto del título (1,35 g).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) delta 1,31 (3H, t, J = 7,5 Hz), 3,21 (2H, q, J = 7,5 Hz), 3,95 (3H, s), 3,97 (3H, s), 8,66 (1H, s).

I) 6-(1-(terc-butoxicarbonil)piperidin-4-il)-2-etil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-carboxilato de metilo

Se agregó un aducto de diclorometano de (1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno)dicloropaladio(II) (0,428 g) a una mezcla de 2-cloro-6-etilpiridin-3,5-dicarboxilato de dimetilo (1,35 g), vinil trifluoroborato de potasio (1,40 g), trietilamina (1,46 mL), y etanol (10 mL), y la mezcla resultante se agitó a 95C durante 1 hora en una atmósfera de argón. El solvente en la mezcla de reacción se eliminó mediante destilación a presión reducida y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo). Una mezcla del producto purificado obtenido, 4-aminopiperidin-1-carboxilato de terc-butilo (2,10 g), N,N'-diisorpopiletamina (1,37 mL), acetonitrilo (7,5 mL) y metanol (7,5 mL) se agitó a 150C durante 4 horas con irradiación de microondas. La mezcla de reacción se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y después se eliminó el solvente mediante destilación a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para obtener el compuesto del título (1,53 g).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) delta 1,30 (3H, t, J = 7,5 Hz), 1,48 (9H, s), 1,62-1,79 (4H, m), 2,75-2,95 (2H, m), 3,09-3,27 (4H, m), 3,54 (2H, t, J = 6,7 Hz), 3,93 (3H, s), 4,17-4,37 (2H, m), 4,73-4,92 (1H, m), 8,76 (1H, s).

J) 6-(1-((2-ciclopropil-5-etoxi-4'-fluorobifenil-4-il)metil)piperidin-4-il)-2-etil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-carboxilato de metilo

Se agregó 6-(1-(terc-butoxicarbonil)piperidin-4-il)-2-etil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-carboxilato de metilo (527 mg) a ácido fórmico (5 mL), y la mezcla se agitó a 60C durante 30 minutos. Después, se eliminó el solvente mediante destilación a presión reducida. Se agregó tolueno al residuo, y el solvente se eliminó adicionalmente mediante destilación a presión reducida. Se agregó 2-ciclopropil-5-etoxi-4'-fluorobifenil-4-carbaldehído (359 mg) a una mezcla del residuo obtenido y THF (5 mL), y la mezcla resultante se agitó durante 10 minutos. Después, se agregó a la misma triacetoxi borohidruro de sodio (401 mg) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas.

Después, se agregó una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio saturado a la mezcla de reacción, seguido por extracción con acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se secó en sulfato de magnesio anhidro y el después solvente se eliminó mediante destilación a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo/metanol) para obtener el compuesto del título (267 mg).

5 MS (ESI+): $[M+H]^+$ 586,5

K) Ácido 6-(1-((2-ciclopropil-5-etoxi-4'-fluorobifenil-4-il)metil)piperidin-4-il)-2-etil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-carboxílico

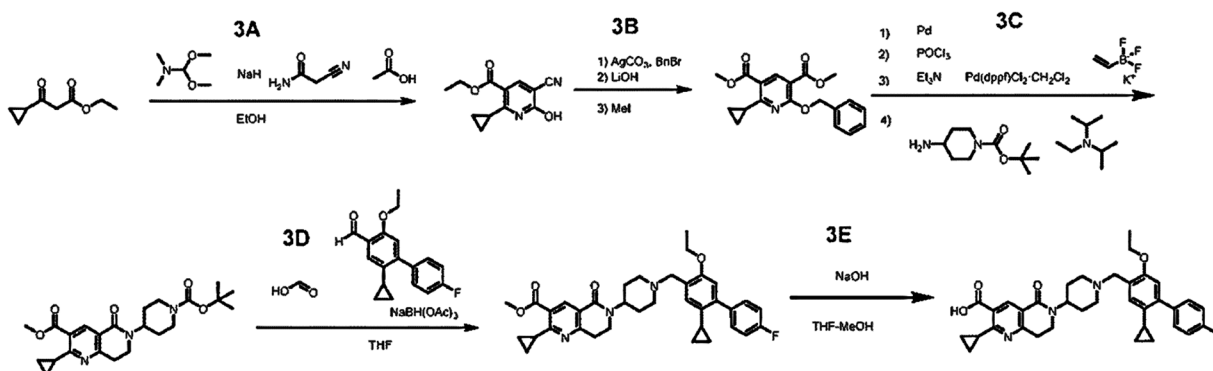
10 Se agregó una solución de hidróxido de sodio de sodio acuoso 2 M (1,50 mL) a temperatura ambiente a una solución de metanol (2 mL)-THF (2 mL) de 6-(1-((2-ciclopropil-5-etoxi-4'-fluorobifenil-4-il)metil)piperidin-4-il)-2-etil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-carboxilato de metilo (260 mg) y la metanol se agitó a 50C durante 1 hora. La mezcla de reacción se neutralizó con ácido clorhídrico a temperatura ambiente. Después, se le agregó acetato de etilo y la mezcla se concentró. El sólido depositado se recogió mediante filtración y se lavó con éter dietílico. El sólido obtenido se recrystalizó (etanol/hexano) para obtener el compuesto del título (149 mg).

15 $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) delta 0,52-0,61 (2H, m), 0,69-0,82 (2H, m), 1,21 (3H, t, $J = 7,5$ Hz), 1,33 (3H, t, $J = 6,9$ Hz), 1,59 (2H, d, $J = 11,7$ Hz), 1,68-2,00 (3H, m), 2,25 (2H, t, $J = 11,5$ Hz), 2,93-3,19 (6H, m), 3,50-3,66 (4H, m), 4,04 (2H, q, $J = 6,9$ Hz), 4,40-4,56 (1H, m), 6,77 (1H, s), 7,01 (1H, s), 7,27 (2H, t, $J = 8,9$ Hz), 7,49 (2H, dd, $J = 8,6, 5,6$ Hz), 8,47 (1H, s).

Ejemplo 3

20 Ácido 2-ciclopropil-6-(1-((2-ciclopropil-5-etoxi-4'-fluorobifenil-4-il)metil)piperidin-4-il)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-carboxílico

[Quim. 27]



A) 5-ciano-2-ciclopropil-6-hidroxicotinato de etilo

25 Una mezcla de 3-ciclopropil-3-oxopropanoato de etilo (20 mL) y N,N-dimetilformamida dimetil acetal (21,6 mL) se agitó a 75C durante 3 horas. Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida. Se agregó hidruro de sodio (60 % de aceite, 5,96 g) a una mezcla de 2-cianoacetamida (12,0 g) y THF (200 mL), después el residuo obtenido anteriormente se agregó a la misma, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y después se agregó agua al residuo obtenido. La mezcla se volvió ácida de forma adicional mediante la adición de ácido clorhídrico 6 M y se agitó a 0C durante 10 minutos, y el sólido depositado se recogió y lavó con agua y hexano para obtener el compuesto del título (26,4 g).

30 $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) delta 1,12-1,22 (2H, m), 1,24-1,35 (5H, m), 3,03-3,17 (1H, m), 4,24 (2H, q, $J = 7,1$ Hz), 8,42 (1H, s), 11,95 (1H, brs).

B) 2-(benciloxi)-6-ciclopropilpiridin-3,5-dicarboxilato de dimetilo

35 Se agregó bromuro de bencilo (3,07 mL) a una suspensión de tolueno (60 mL) de 5-ciano-2-ciclopropil-6-hidroxicotinato de etilo (5,00 g) y carbonato de plata (6,53 g) y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se pasó a través de una columna corta (NH) y el solvente se eliminó mediante destilación a presión reducida. El sólido obtenido se lavó con éter dietílico-hexano. Se agregó monohidrato de hidróxido de litio (9,35 g) a una mezcla del sólido obtenido, etanol (20 mL) y agua (20 mL) y la mezcla resultante se agitó durante la noche a 100C en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se neutralizó con ácido clorhídrico 6 M a 0C, seguido por extracción con acetato de etilo dos veces. La capa orgánica obtenida se secó en sulfato de magnesio anhidro y el después solvente se eliminó mediante destilación a presión reducida. Se agregaron carbonato de potasio

40

(8,09 g) y yodometano (3,66 mL) a una mezcla del residuo obtenido y DMF (20 mL), y la mezcla resultante se agitó a 50C durante 1 hora. La mezcla de reacción se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y luego se vertió en agua, seguida por extracción con acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó con una solución salina saturada y se secó en sulfato de magnesio anhidro y después se eliminó el solvente mediante destilación a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para obtener el compuesto del título (5,80 g).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) delta 1,00-1,11 (2H, m), 1,12-1,19 (2H, m), 3,18-3,32 (1H, m), 3,90 (6H, s), 5,48 (2H, s), 7,27-7,39 (3H, m), 7,42-7,48 (2H, m), 8,70 (1H, s).

C) 6-(1-(terc-butoxicarbonil)piperidin-4-il)-2-ciclopropil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-carboxilato de metilo

Se agitó una mezcla 2-(benciloxi)-6-ciclopropilpiperidin-3,5-dicarboxilato de dimetilo (5,80 g), paladio en carbono al 10 % (que contenía agua al 55 %, 2,00 g), THF (20 mL) y etanol (20 mL) a temperatura ambiente durante 1 hora en una atmósfera de hidrógeno. El catalizador se retiró mediante filtración y después el filtrado obtenido se concentró a presión reducida. El sólido obtenido se lavó con éter dietílico. Se agregó oxocloruro de fósforo (1,79 mL) a una mezcla de este sólido y acetonitrilo (15 mL), y la mezcla resultante se agitó a 90C durante 3 horas en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y después se le agregó una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, seguida por extracción con acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se secó en sulfato de magnesio anhidro y el después solvente se eliminó mediante destilación a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo). Se agregó un aducto de diclorometano de (1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno)dicloropaladio(II) (0,718 g) a una mezcla de este producto purificado, vinil trifluoroborato de potasio (2,35 g), trietilamina (2,45 mL), y etanol (10 mL), y la mezcla resultante se agitó a 95C durante 1 hora en una atmósfera de argón. El solvente en la mezcla de reacción se eliminó mediante destilación a presión reducida y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo). Una mezcla del producto purificado obtenido, 4-aminopiperidin-1-carboxilato de terc-butilo (3,53 g), N,N'-diisorpopiletilamina (2,30 mL), acetonitrilo (7,5 mL) y metanol (7,5 mL) se agitó a 150C durante 8 horas con irradiación de microondas. La mezcla de reacción se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y después se eliminó el solvente mediante destilación a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para obtener el compuesto del título (0,980 g).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) delta 1,00-1,12 (2H, m), 1,17-1,25 (2H, m, J = 3,6 Hz), 1,47 (9H, s), 1,55-1,77 (4H, m), 2,78-2,93 (2H, m), 3,02 (2H, t, J = 6,6 Hz), 3,09-3,20 (1H, m), 3,49 (2H, t, J = 6,6 Hz), 3,94 (3H, s), 4,18-4,35 (2H, m), 4,67-4,94 (1H, m), 8,69 (1H, s).

D) 2-ciclopropil-6-(1-((2-ciclopropil-5-etoxi-4'-fluorobifenil-4-il)metil)piperidin-4-il)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-carboxilato de metilo

Se agregó 6-(1-(terc-butoxicarbonil)piperidin-4-il)-2-ciclopropil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-carboxilato de metilo (480 mg) a ácido fórmico (5 mL), y la mezcla se agitó a 60C durante 30 minutos. Después, se eliminó el solvente mediante destilación a presión reducida. Se agregó tolueno al residuo obtenido, y el solvente se eliminó adicionalmente mediante destilación a presión reducida. Se agregó 2-ciclopropil-5-etoxi-4'-fluorobifenil-4-carbaldehído (350 mg) a una mezcla del residuo obtenido y THF (5 mL), y la mezcla resultante se agitó durante 10 minutos. Después, se agregó a la misma triacetoxi borohidruro de sodio (355 mg) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Después, se agregó una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio saturado a la mezcla de reacción, seguido por extracción con acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se secó en sulfato de magnesio anhidro y el después solvente se eliminó mediante destilación a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo/metanol) para obtener el compuesto del título (486 mg).

MS (ESI+): [M+H]⁺ 598,5

E) Ácido 2-ciclopropil-6-(1-((2-ciclopropil-5-etoxi-4'-fluorobifenil-4-il)metil)piperidin-4-il)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-carboxílico

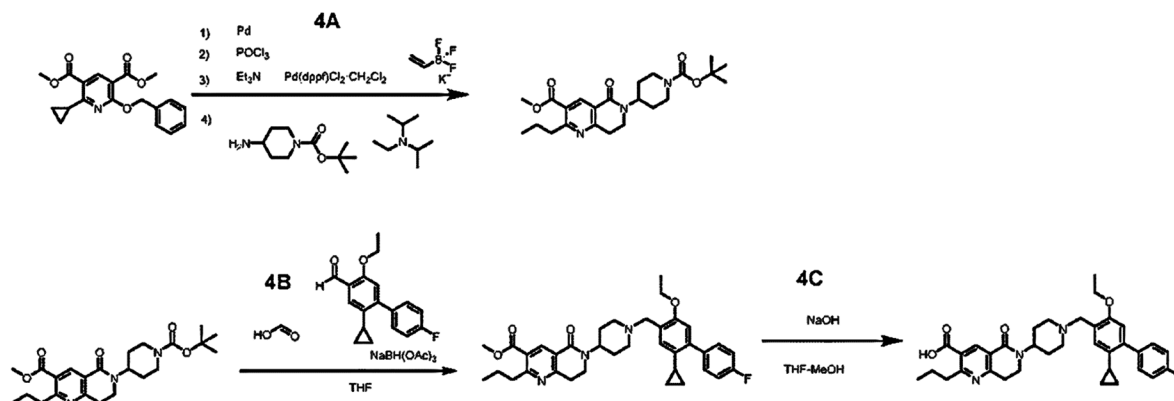
Se agregó una solución de hidróxido de sodio de sodio acuoso 2 M (1,50 mL) a temperatura ambiente a una solución de metanol (2 mL)-THF (2 mL) de 2-ciclopropil-6-(1-((2-ciclopropil-5-etoxi-4'-fluorobifenil-4-il)metil)piperidin-4-il)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-carboxilato de metilo (480 mg) y la metanol se agitó a 50C durante 1 hora. La mezcla de reacción se neutralizó con ácido clorhídrico a temperatura ambiente. Después, se le agregó acetato de etilo y la mezcla se concentró. El sólido depositado se recogió mediante filtración y se lavó con éter dietílico. El sólido obtenido se recrystalizó (etanol/hexano) para obtener el compuesto del título (320 mg).

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) delta 0,54 (2H, q, J = 5,1 Hz), 0,70-0,82 (2H, m), 0,96-1,18 (4H, m), 1,32 (3H, t, J = 6,9 Hz), 1,58 (2H, d, J = 12,8 Hz), 1,68-1,98 (3H, m), 2,15-2,35 (2H, m), 2,91-3,07 (4H, m), 3,11-3,27 (1H, m), 3,53 (2H, t, J = 6,6 Hz), 3,59 (2H, s), 4,04 (2H, q, J = 7,0 Hz), 4,24-4,56 (1H, m), 6,77 (1H, s), 7,00 (1H, s), 7,27 (2H, t, J = 8,9 Hz), 7,49 (2H, dd, J = 8,7, 5,7 Hz), 8,43 (1H, s).

Ejemplo 4

Ácido 6-(1-((2-ciclopropil-5-etoxi-4'-fluorobifenil-4-il)metil)piperidin-4-il)-5-oxo-2-propil-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-carboxílico

[Quim. 28]



5

A) 6-(1-(terc-butoxicarbonil)piperidin-4-il)-5-oxo-2-propil-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-carboxilato de metilo

Se agitó una mezcla 2-(benciloxi)-6-ciclopropilpiridin-3,5-dicarboxilato de dimetilo (5,80 g), paladio en carbono al 10 % (que contenía agua al 55 %, 2,00 g), THF (20 mL) y etanol (20 mL) a temperatura ambiente durante 1 hora en una atmósfera de hidrógeno. El catalizador se retiró mediante filtración y después el filtrado obtenido se concentró a presión reducida. El sólido obtenido se lavó con éter dietílico. Se agregó oxiclورو de fósforo (1,79 mL) a una mezcla de este sólido y acetonitrilo (15 mL), y la mezcla resultante se agitó a 90C durante 3 horas en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y después se le agregó una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, seguida por extracción con acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se secó en sulfato de magnesio anhidro y el después solvente se eliminó mediante destilación a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo). Se agregó un aducto de diclorometano de (1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno)dicloropaladio(II) (0,718 g) a una mezcla de este producto purificado, vinil trifluoroborato de potasio (2,35 g), trietilamina (2,45 mL), y etanol (10 mL), y la mezcla resultante se agitó a 95C durante 1 hora en una atmósfera de argón. El solvente en la mezcla de reacción se eliminó mediante destilación a presión reducida y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo). Una mezcla del producto purificado obtenido, 4-aminopiperidin-1-carboxilato de terc-butilo (3,53 g), N,N'-diisopropil-etilamina (2,30 mL), acetonitrilo (7,5 mL) y metanol (7,5 mL) se agitó a 150C durante 8 horas con irradiación de microondas. La mezcla de reacción se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y después se eliminó el solvente mediante destilación a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para obtener el compuesto del título (1,46 g).

25 ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) delta 1,01 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,48 (9H, s), 1,61-1,84 (6H, m), 2,70-3,00 (2H, m), 3,09-3,21 (4H, m), 3,54 (2H, t, J = 6,6 Hz), 3,93 (3H, s), 4,18-4,40 (2H, m), 4,75-4,91 (1H, m), 8,76 (1H, s).

B) 6-(1-((2-ciclopropil-5-etoxi-4'-fluorobifenil-4-il)metil)piperidin-4-il)-5-oxo-2-propil-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-carboxilato de metilo

Se agregó 6-(1-(terc-butoxicarbonil)piperidin-4-il)-5-oxo-2-propil-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-carboxilato de metilo (532 mg) a ácido fórmico (5 mL), y la mezcla se agitó a 60C durante 30 minutos. Después, se eliminó el solvente mediante destilación a presión reducida. Se agregó tolueno al residuo obtenido, y el solvente se eliminó adicionalmente mediante destilación a presión reducida. Se agregó 2-ciclopropil-5-etoxi-4'-fluorobifenil-4-carbaldehído (351 mg) a una mezcla del residuo obtenido y THF (5 mL), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. Después, se agregó a la misma triacetoxi borohidruro de sodio (392 mg) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Después, se agregó una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio saturado a la mezcla de reacción, seguido por extracción con acetato de etilo dos veces. La capa orgánica obtenida se secó en sulfato de magnesio anhidro y el después solvente se eliminó mediante destilación a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo/metanol) para obtener el compuesto del título (679 mg).

40 MS (ESI+): [M+H]⁺ 600,5

C) Ácido 6-(1-((2-ciclopropil-5-etoxi-4'-fluorobifenil-4-il)metil)piperidin-4-il)-5-oxo-2-propil-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-carboxílico

Se agregó una solución de hidróxido de sodio de sodio acuoso 2 M (1,50 mL) a temperatura ambiente a una solución de metanol (2 mL)-THF (2 mL) de 6-(1-((2-ciclopropil-5-etoxi-4'-fluorobifenil-4-il)metil)piperidin-4-il)-5-oxo-2-propil-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-carboxilato de metilo (670 mg) y la metanol se agitó a 50C durante 1 hora. La mezcla de reacción se neutralizó con ácido clorhídrico a temperatura ambiente. Después, se le agregó acetato de etilo y la mezcla se concentró. Después, el sólido depositado se recogió mediante filtración y se lavó con éter dietílico. El sólido obtenido se recrystalizó (etanol/hexano) para obtener el compuesto del título (442 mg).

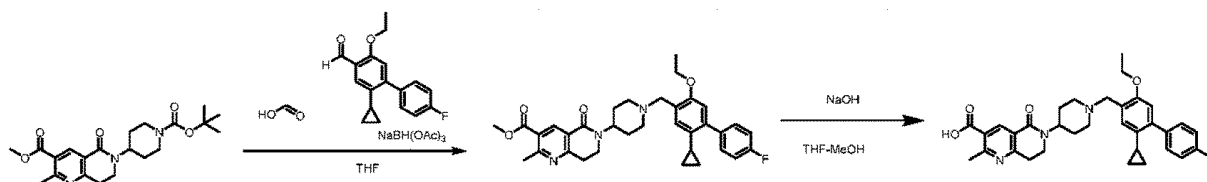
¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) delta 0,48-0,59 (2H, m), 0,72-0,83 (2H, m), 0,92 (3H, t, J = 7,4 Hz), 1,32 (3H, t, J = 6,9 Hz), 1,50-1,95 (7H, m), 2,22 (2H, t, J = 11,4 Hz), 2,90-3,15 (6H, m), 3,18-3,66 (4H, m), 4,03 (2H, q, J = 6,9 Hz), 4,37-4,53 (1H, m), 6,77 (1H, s), 6,99 (1H, s), 7,27 (2H, t, J = 8,9 Hz), 7,49 (2H, dd, J = 8,6, 5,6 Hz), 8,46 (1H, s).

10 Ejemplo 5

Ácido 6-(1-((2-ciclopropil-5-etoxi-4'-fluorobifenil-4-il)metil)piperidin-4-il)-2-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-carboxílico

[Quim. 29]

5 (Igual que Ejemplos 1K y 1K)



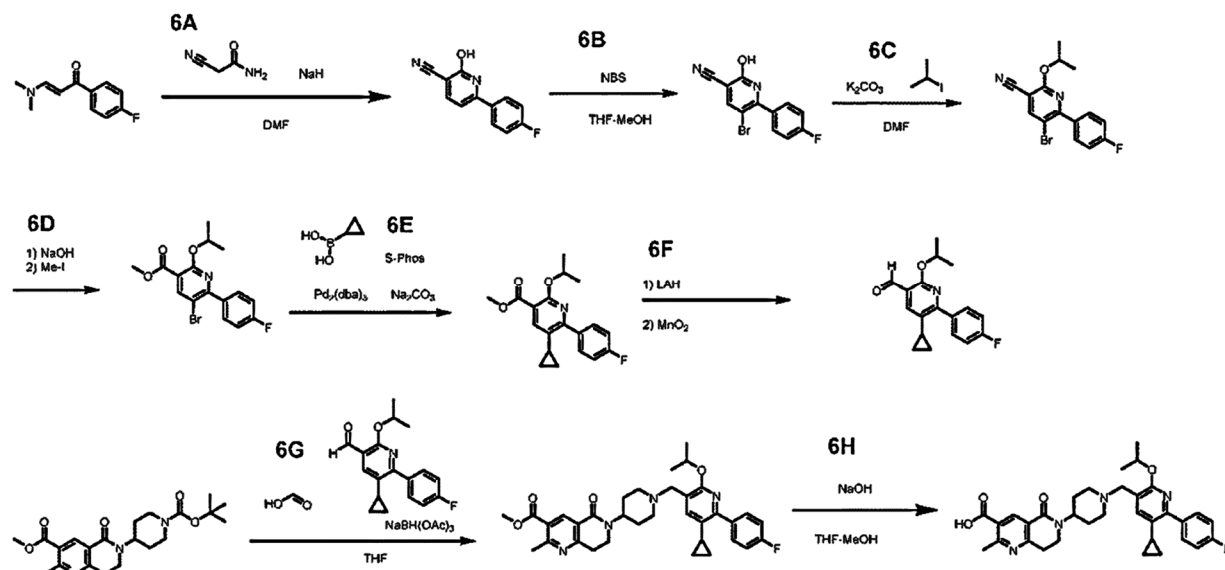
15

El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que en las etapas K y L del Ejemplo 1 mediante el uso de 6-(1-(terc-butoxicarbonil)piperidin-4-il)-2-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-carboxilato de metilo y 2-ciclopropil-5-etoxi-4'-fluorobifenil-4-carbaldehído.

Ejemplo 6

20 Ácido 6-(1-((5-ciclopropil-6-(4-fluorofenil)-2-isopropoxipiridin-3-il)metil)piperidin-4-il)-2-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-carboxílico

[Quim. 30]



A) 6-(4-fluorofenil)-2-hidroxinicotinonitrilo

25 Se agregaron 2-cianoacetamida (4,31 g) y 3-(dimetilamino)-1-(4-fluorofenil)prop-2-en-1-ona (9,00 g) en este orden a una mezcla de hidruro de sodio (60 % de aceite, 4,10 g) y DMF (90 mL), y la mezcla resultante se agitó a 105C durante 2 horas. El solvente se eliminó mediante destilación. Se agregó agua al residuo obtenido y después se volvió ácida la

mezcla mediante la adición de ácido acético y se agitó a 70C durante 15 minutos. Se agregó metanol a la mezcla de reacción para suspensión y el sólido depositado se lavó con acetato de etilo para obtener el compuesto del título (9,98 g).

5 ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) delta 6,78 (1H, d, J = 7,2 Hz), 7,38 (2H, t, J = 8,9 Hz), 7,89 (2H, dd, J = 8,8, 5,4 Hz), 8,19 (1H, d, J = 7,6 Hz).

B) 5-bromo-6-(4-fluorofenil)-2-hidroxinicotinonitrilo

10 Se agregó N-bromosuccinimida (3,66 g) a una mezcla de 6-(4-fluorofenil)-2-hidroxinicotinonitrilo (4,00 g), THF (30 mL) y metanol (30 mL), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. El solvente se eliminó mediante destilación y el residuo obtenido se suspendió en un solvente mixto de agua, acetato de etilo y hexano. Después, el sólido obtenido se lavó con hexano para obtener el compuesto del título (5,18 g).

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) delta 7,28-7,44 (2H, m), 7,63 (2H, dd, J = 8,6, 5,5 Hz), 8,54 (1H, s), 13,11 (1H, brs).

C) 5-bromo-6-(4-fluorofenil)-2-isopropoxinicotinonitrilo

15 Se agregó 2-bromopropano (3,32 mL) a una mezcla de 5-bromo-6-(4-fluorofenil)-2-hidroxinicotinonitrilo (5,18 g), carbonato de potasio (4,89 g) y DMF (30 mL), y la mezcla resultante se agitó a 80C durante 30 minutos. Se agregó agua a la mezcla de reacción, seguida por extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución salina saturada y se secó en sulfato de magnesio anhidro y después se eliminó el solvente mediante destilación a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para obtener el compuesto del título (5,92 g).

20 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) delta 1,41 (6H, d, J = 6,2 Hz), 5,27-5,56 (1H, m), 7,16 (2H, t, J = 8,7 Hz), 7,66-7,82 (2H, m), 8,08 (1H, s).

D) 5-bromo-6-(4-fluorofenil)-2-isopropoxinicotinato de metilo

25 Se agregó una solución de hidróxido de potasio acuoso 8 M (22,1 mL) a una mezcla de 5-bromo-6-(4-fluorofenil)-2-isopropoxinicotinonitrilo (5,92 g) y etanol (50 mL) y la mezcla resultante se agitó durante la noche a 100C. La mezcla de reacción se neutralizó con ácido clorhídrico 6 M a 0C, seguido por extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se secó en sulfato de magnesio anhidro y el después solvente se eliminó mediante destilación a presión reducida. Se agregaron carbonato de potasio (4,88 g) y yodometano (1,66 mL) a una mezcla del residuo obtenido y DMF (30 mL), y la mezcla se agitó a 60C durante 30 minutos. Se agregó agua a la mezcla de reacción, seguida por extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución salina saturada y se secó en sulfato de magnesio anhidro y después se eliminó el solvente mediante destilación a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para obtener el compuesto del título (3,65 g).

30 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) delta 1,40 (6H, d, J = 6,1 Hz), 3,91 (3H, s), 5,35-5,51 (1H, m), 7,14 (2H, t, J = 8,7 Hz), 7,78 (2H, dd, J = 8,9, 5,4 Hz), 8,38 (1H, s).

E) 5-ciclopropil-6-(4-fluorofenil)-2-isopropoxinicotinato

35 Se agregó tris(dibencilidenoacetona)dipaladio(0) (635 mg) a una mezcla de 5-bromo-6-(4-fluorofenil)-2-isopropoxinicotinato de metilo (3,65 g), ácido ciclopropilborónico (2,55 g), dicitclohexil(2',6'-dimetoxibifenil-2-il)fosfina (610 mg), una solución de carbonato de sodio acuoso 2 M (14,9 mL) y tolueno (25 mL) y la mezcla resultante se agitó a 100C durante 2 horas en una atmósfera de argón. La mezcla de reacción se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y se vertió en agua, seguida por extracción con acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó con una solución salina saturada y se secó en sulfato de magnesio anhidro y después se eliminó el solvente mediante destilación a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para obtener el compuesto del título (3,18 g).

40 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) delta 0,60-0,68 (2H, m), 0,79-0,99 (2H, m), 1,39 (6H, d, J = 6,1 Hz), 1,87-2,00 (1H, m), 3,89 (3H, s), 5,37-5,53 (1H, m), 7,14 (2H, t, J = 8,7 Hz), 7,71-7,80 (2H, m), 7,82 (1H, s).

F) 5-ciclopropil-6-(4-fluorofenil)-2-isopropoxinicotinaldehído

45 Una solución de THF (20 mL) de 5-ciclopropil-6-(4-fluorofenil)-2-isopropoxinicotinato de metilo (3,17 g) se agregó a una suspensión de THF (20 mL) de hidruro de litio y aluminio (365 mg) con enfriamiento en hielo en una atmósfera de nitrógeno. Después de agitar a la misma temperatura anterior durante 30 minutos, se agregaron agua (0,35 mL) y una solución de hidróxido de sodio acuoso al 15 % (0,35 mL) a la misma, y la mezcla se agitó durante 5 minutos. Después, se le agregó adicionalmente agua (1,05 mL). La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos y después se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida. Se agregó dióxido de manganeso (8,36 g) a una solución de tolueno (30 mL) del residuo obtenido y la mezcla se agitó a 60C durante 1 hora en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se filtró y después se retiró el solvente mediante destilación a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para obtener el compuesto del título (2,45 g).

50

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) delta 0,58-0,72 (2H, m), 0,87-0,99 (2H, m), 1,40 (6H, d, J = 6,2 Hz), 1,81-2,01 (1H, m), 5,35-5,66 (1H, m), 7,15 (2H, t, J = 8,7 Hz), 7,69-7,84 (3H, m), 10,36 (1H, s).

G) 6-(1-((5-ciclopropil-6-(4-fluorofenil)-2-isopropoxipiridin-3-il)metil)piperidin-4-il)-2-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-carboxilato de metilo

- 5 Se agregó 6-(1-(terc-butoxicarbonil)piperidin-4-il)-2-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-carboxilato de metilo (600 mg) a ácido fórmico (5 mL), y la mezcla se agitó a 60C durante 30 minutos. Después, se eliminó el solvente mediante destilación a presión reducida. Se agregó tolueno al residuo obtenido, y el solvente se eliminó adicionalmente mediante destilación a presión reducida. Se agregó 5-ciclopropil-6-(4-fluorofenil)-2-isopropoxinicaldehído (534 mg) a una mezcla del residuo obtenido y THF (5 mL), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. Después, se agregó a la misma triacetoxi borohidruro de sodio (473 mg) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Después, se agregó una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio saturado a la mezcla de reacción, seguido por extracción con acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se secó en sulfato de magnesio anhidro y el después solvente se eliminó mediante destilación a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo/metanol) para obtener el compuesto del título (810 mg).

MS (ESI+): $[\text{M}+\text{H}]^+$ 587,5

H) Ácido 6-(1-((5-ciclopropil-6-(4-fluorofenil)-2-isopropoxipiridin-3-il)metil)piperidin-4-il)-2-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-carboxílico

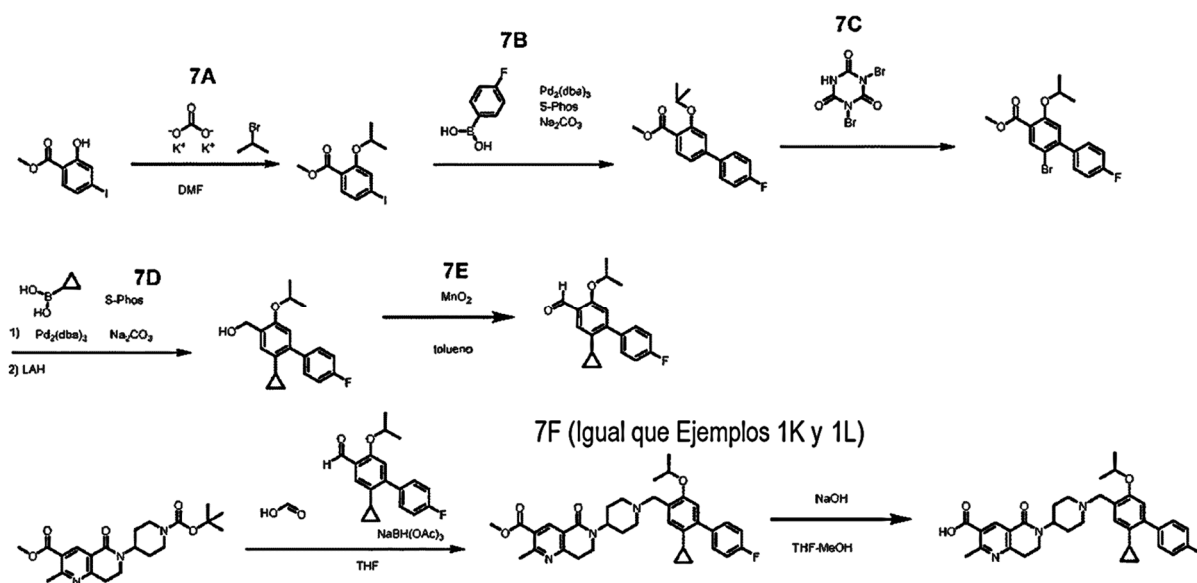
- 20 Se agregó una solución de hidróxido de sodio de sodio acuoso 2 M (1,50 mL) a temperatura ambiente a una solución de metanol (2 mL)-THF (2 mL) de 6-(1-((5-ciclopropil-6-(4-fluorofenil)-2-isopropoxipiridin-3-il)metil)piperidin-4-il)-2-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-carboxilato de metilo (800 mg) y la metanol se agitó a 50C durante 1 hora. La mezcla de reacción se neutralizó con ácido clorhídrico a temperatura ambiente. Después, se le agregó acetato de etilo y la mezcla se concentró. Después, el sólido depositado se recogió mediante filtración y se lavó con éter dietílico. El sólido obtenido se recrystalizó (etanol/hexano) para obtener el compuesto del título (727 mg).

- 25 ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) delta 0,51-0,62 (2H, m), 0,81-0,94 (2H, m), 1,30 (6H, d, J = 6,1 Hz), 1,58 (2H, d, J = 12,0 Hz), 1,73-2,00 (3H, m), 2,10-2,26 (2H, m), 2,75 (3H, s), 2,96 (2H, d, J = 11,1 Hz), 3,06 (2H, t, J = 6,5 Hz), 3,49 (2H, s), 3,58 (2H, t, J = 6,5 Hz), 4,27-4,52 (1H, m), 5,16-5,33 (1H, m), 7,29 (2H, t, J = 8,9 Hz), 7,37 (1H, s), 7,70-7,82 (2H, m), 8,50 (1H, s).

Ejemplo 7

- 30 Ácido 6-(1-((2-ciclopropil-4'-fluoro-5-isopropoxibifenil-4-il)metil)piperidin-4-il)-2-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-carboxílico

[Quim. 31]



A) 4-yodo-2-isopropoxibenzoato de metilo

- 35 Se agregó 2-bromopropano (6,49 mL) a una suspensión de DMF (70 mL) de 2-hidroxi-4-yodobenzoato de metilo (12,8 g) y carbonato de potasio (12,7 g) y la mezcla se agitó a 60C durante 2 horas. La mezcla de reacción se dejó enfriar

hasta temperatura ambiente y después se le agregó agua, seguida por extracción con acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó con una solución salina saturada y se secó en sulfato de magnesio anhidro y después se eliminó el solvente mediante destilación a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (NH, hexano/acetato de etilo) para obtener el compuesto del título (14,0 g).

5 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) delta 1,37 (6H, d, J = 6,0 Hz), 3,86 (3H, s), 4,41-4,67 (1H, m), 7,29-7,35 (2H, m), 7,46 (1H, d, J = 8,6 Hz).

B) 4'-fluoro-3-isopropoxibifenil-4-carboxilato de metilo

10 Una mezcla de 4-yodo-2-isopropoxibenzoato de metilo (7,50 g), ácido (4-fluorofenil)borónico (6,56 g), dicitcloexil(2',6'-dimetoxibifenil-2-il)fosfina (1,44 g), una solución acuosa de carbonato de sodio 2 M (35,1 mL), tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (1,50 g) y tolueno (50 mL) se agitó a 100C durante 2 horas en una atmósfera de argón. La mezcla de reacción se dejó enfriar hasta temperatura ambiente. Después, la capa orgánica se separó y se pasó a través de una columna corta de un gel de sílice (NH) y el solvente se retiró mediante destilación a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para obtener el compuesto del título (6,61 g).

15 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) delta 1,41 (6H, d, J = 6,0 Hz), 3,90 (3H, s), 4,56-4,78 (1H, m), 7,07-7,19 (4H, m), 7,49-7,59 (2H, m), 7,80-7,90 (1H, m).

C) 2-bromo-4'-fluoro-5-isopropoxibifenil-4-carboxilato de metilo

20 Se agregó ácido dibromoisocianúrico (4,60 g) a una mezcla de 4'-fluoro-3-isopropoxibifenil-4-carboxilato de metilo (6,61 g) y DMF (60 mL), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. Se agregó agua a la mezcla de reacción, seguida por extracción con acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó con una solución salina saturada y se secó en sulfato de magnesio anhidro y después se eliminó el solvente mediante destilación a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para obtener el compuesto del título (7,53 g).

25 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) delta 1,37 (6H, d, J = 6,0 Hz), 3,90 (3H, s), 4,45-4,69 (1H, m), 6,91 (1H, s), 7,06-7,18 (2H, m), 7,32-7,44 (2H, m), 8,05 (1H, s).

D) (2-ciclopropil-4'-fluoro-5-isopropoxibifenil-4-il)metanol

30 Se agitó una mezcla de 2-bromo-4'-fluoro-5-isopropoxibifenil-4-carboxilato de metilo (7,53 g), ácido ciclopropilborónico (4,40 g), dicitcloexil(2',6'-dimetoxibifenil-2-il)fosfina (1,26 g), una solución acuosa de carbonato de sodio 2 M (30,8 mL), tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (1,31 g) y tolueno (150 mL) se agitó durante la noche a 100C en una atmósfera de argón. La mezcla de reacción se dejó enfriar hasta temperatura ambiente. Después, la capa orgánica se separó, se lavó con solución salina saturada y se pasó a través de una columna corta de un gel de sílice (NH) y el solvente se retiró mediante destilación a presión reducida. Una solución de THF (50 mL) del residuo obtenido se agregó a una suspensión de THF (50 mL) de hidruro de litio y aluminio (2,00 g) con enfriamiento en hielo en una atmósfera de nitrógeno. Después de agitar a la misma temperatura anterior durante 30 minutos, se agregaron agua (2 mL) y una solución de hidróxido de sodio acuoso al 15 % (2 mL) a la misma, y la mezcla se agitó durante 5 minutos. Se agregó adicionalmente agua (6 mL) a la mezcla de reacción y la mezcla se agitó durante 30 minutos y después se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para obtener el compuesto del título (5,75 g).

40 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) delta 0,55-0,64 (2H, m), 0,68-0,83 (2H, m), 1,31-1,40 (6H, m), 1,67-1,89 (1H, m), 2,45 (1H, t, J = 6,6 Hz), 4,51-4,64 (1H, m), 4,66 (2H, d, J = 6,6 Hz), 6,73 (1H, s), 6,86 (1H, s), 7,05-7,15 (2H, m), 7,34-7,45 (2H, m).

E) 2-ciclopropil-4'-fluoro-5-isopropoxibifenil-4-carbaldehído

45 Se agregó dióxido de manganeso (16,6 g) a una solución de tolueno (80 mL) de (2-ciclopropil-4'-fluoro-5-isopropoxibifenil-4-il)metanol (5,75 g), y la mezcla se agitó a 60C durante 1 hora en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se filtró y después se retiró el solvente mediante destilación a presión reducida.

Se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para obtener el compuesto del título (4,54 g).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) delta 0,61-0,72 (2H, m), 0,75-0,85 (2H, m), 1,39 (6H, d, J = 6,0 Hz), 1,71 (1H, tt, J = 8,4, 5,4 Hz), 4,54-4,76 (1H, m), 6,83 (1H, s), 7,07-7,20 (2H, m), 7,35-7,50 (3H, m), 10,46 (1H, s).

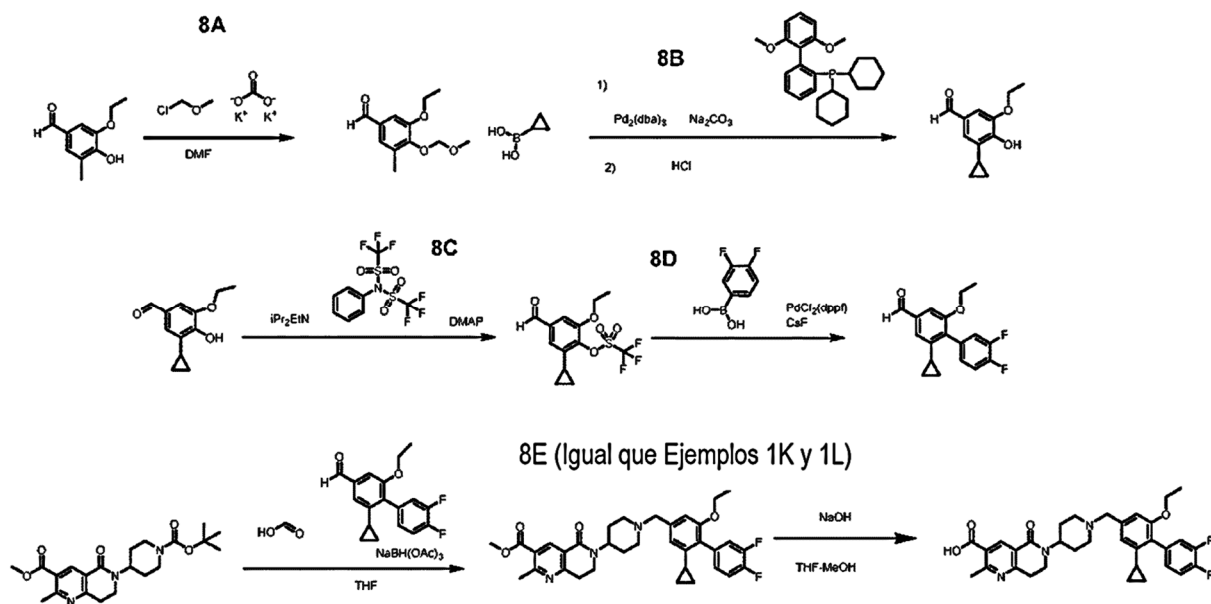
50 F) Ácido 6-(1-((2-ciclopropil-4'-fluoro-5-isopropoxibifenil-4-il)metil)piperidin-4-il)-2-metil-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-carboxílico

El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que en las etapas K y L del Ejemplo 1 mediante el uso de 6-(1-(terc-butoxicarbonil)piperidin-4-il)-2-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-carboxilato de metilo y 2-ciclopropil-4'-fluoro-5-isopropoxibifenil-4-carbaldehído.

Ejemplo 8

- 5 Ácido 6-(1-((2-ciclopropil-6-etoxi-3',4'-difluorobifenil-4-il)metil)piperidin-4-il)-2-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-carboxílico

[Quim. 32]



A) 3-etoxi-5-yodo-4-(metoximetoxi)benzaldehído

- 10 Se agregó cloro(metoxi)metano (6,27 mL) a una mezcla de 3-etoxi-4-hidroxi-5-yodobenzaldehído (16,1 g), carbonato de potasio (15,2 g) y DMF (120 mL) y el resultado se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Se agregó agua a la mezcla de reacción, seguida por extracción con acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó con agua y una solución salina saturada y se secó en sulfato de magnesio anhidro y después se eliminó el solvente mediante destilación a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para obtener el compuesto del título (12,1 g).
- 15

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) delta 1,47 (3H, t, J = 7,0 Hz), 3,67 (3H, s), 4,04-4,19 (2H, m), 5,33 (2H, s), 7,39 (1H, d, J = 1,6 Hz), 7,87 (1H, d, J = 1,7 Hz), 9,82 (1H, s).

B) 3-ciclopropil-5-etoxi-4-hidroxibenzaldehído

- 20 Se agregaron tris(dibencilidenoacetona)dipaladio(0) (2,30 g) y dicitlohexil(2',6'-dimetoxibifenil-2-il)fosfina (2,21 g) a una solución de 3-etoxi-5-yodo-4-(metoximetoxi)benzaldehído (12,1 g), ácido ciclopropilborónico (9,25 g), una solución de carbonato de sodio acuoso 2 M (53,9 mL) y tolueno (60 mL), y la mezcla resultante se agitó a 100C durante 2 horas en una atmósfera de argón. Se agregó agua a la mezcla de reacción, seguida por extracción con acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se secó en sulfato de magnesio anhidro y el después solvente se eliminó mediante destilación a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante una cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo), para obtener un producto purificado. Se agregó ácido clorhídrico 6 M (50 mL) a una solución de metanol (100 mL) del producto purificado obtenido, y la mezcla se agitó a 70C durante 3 horas y después se eliminó el solvente mediante destilación a presión reducida, seguida por extracción con acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó con agua y una solución salina saturada y se secó en sulfato de magnesio anhidro y después se eliminó el solvente mediante destilación a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para obtener el compuesto del título (6,60g).
- 25
- 30

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) delta 0,68-0,79 (2H, m), 0,95-1,06 (2H, m), 1,48 (3H, t, J = 7,0 Hz), 2,12-2,24 (1H, m), 4,20 (2H, q, J = 7,0 Hz), 6,36 (1H, s), 7,02 (1H, d, J = 1,5 Hz), 7,23 (1H, d, J = 1,7 Hz), 9,76 (1H, s).

C) Trifluorometanosulfonato de 2-ciclopropil-6-etoxi-4-formilfenilo

Se agregaron 4-dimetilaminopiridina (0,237 g) y N-feniltrifluorometanosulfonimida (9,70 g) a una mezcla de 3-ciclopropil-5-etoxi-4-hidroxibenzaldehído (4,00 g), N,N'-diisopropiletilamina (6,77 mL) y THF (100 mL), y la mezcla resultante se agitó a 70°C durante 3 horas. Se agregó ácido clorhídrico 1 M a la mezcla de reacción, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó con una solución salina saturada y se secó en sulfato de magnesio anhidro y después se eliminó el solvente mediante destilación a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para obtener el compuesto del título (6,24 g).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) delta 0,78-0,87 (2H, m), 1,10-1,19 (2H, m), 1,49 (3H, t, J = 7,0 Hz), 2,06-2,20 (1H, m), 4,20 (2H, q, J = 7,0 Hz), 7,05 (1H, d, J = 1,7 Hz), 7,32 (1H, d, J = 1,7 Hz), 9,90 (1H, s).

10 D) 2-ciclopropil-6-etoxi-3',4'-difluorobifenil-4-carbaldehído

Se agregaron (1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno)dichloropaladio(II) (1,30 g) a una mezcla de trifluorometanosulfonato de 2-ciclopropil-6-etoxi-4-formilfenilo (3,00 g), ácido (3,4-difluorofenil)borónico (5,60 g), fluoruro de cesio (5,39 g) y DME (15 mL), y la mezcla resultante se agitó a 100°C durante 15 en una atmósfera de argón. Se agregó agua a la mezcla de reacción y la mezcla se filtró a través de celite. El filtrado se sometió a extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y una solución salina saturada y se secó en sulfato de magnesio anhidro y después se eliminó el solvente mediante destilación a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para obtener el compuesto del título (1,57 g).

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) delta 0,67-0,77 (2H, m), 0,79-0,92 (2H, m), 1,26 (3H, t, J = 7,0 Hz), 1,58-1,70 (1H, m), 4,04 (2H, q, J = 7,0 Hz), 6,95-7,06 (2H, m), 7,08-7,19 (1H, m), 7,20-7,24 (1H, m), 7,27-7,44 (1H, m), 9,94 (1H, s).

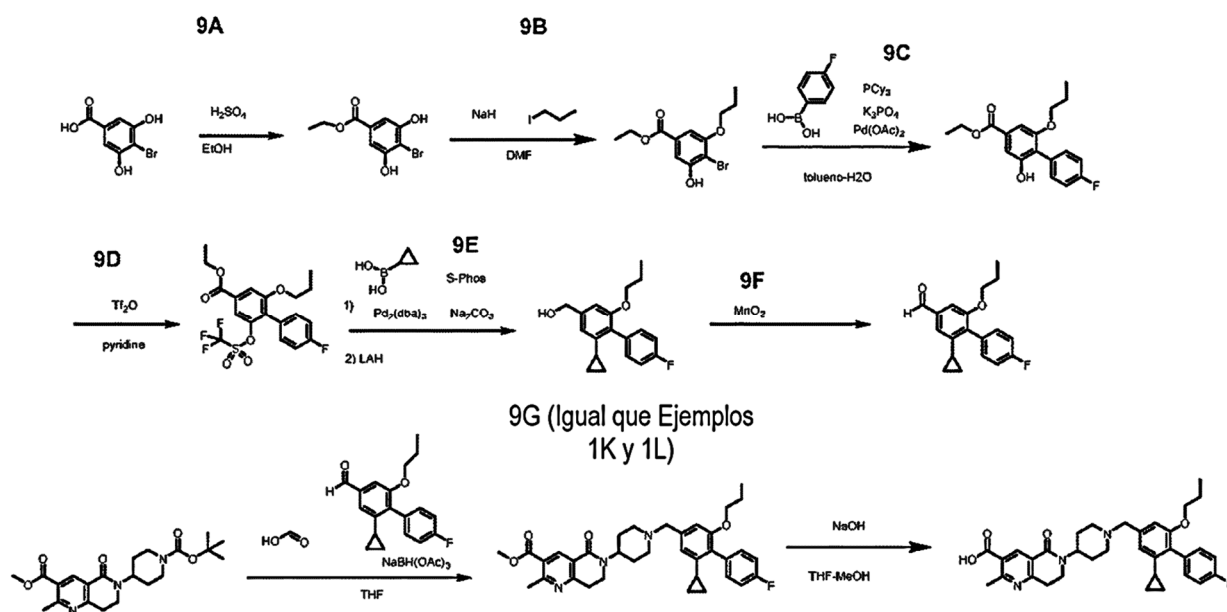
20 E) Ácido 6-(1-((2-ciclopropil-6-etoxi-3',4'-difluorobifenil-4-il)metil)piperidin-4-il)-2-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-carboxílico

El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que en las etapas K y L del Ejemplo 1 mediante el uso de 6-(1-(terc-butoxicarbonil)piperidin-4-il)-2-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-carboxilato de metilo y 2-ciclopropil-6-etoxi-3',4'-fluorobifenil-4-carbaldehído.

25 Ejemplo 9

Ácido 6-(1-((2-ciclopropil-4'-fluoro-6-propoxibifenil-4-il)metil)piperidin-4-il)-2-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-carboxílico

[Quim. 33]



30 A) 4-bromo-3,5-dihydroxibenzoato de etilo

Una mezcla de ácido 4-bromo-3,5-dihidroxibenzoico (45,0 g), ácido sulfúrico concentrado (5 mL) y etanol (300 mL) se calentó hasta reflujo durante 24 horas. Se eliminó el solvente mediante destilación a presión reducida. El residuo se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua, una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y solución salina saturada, en este orden. La capa orgánica obtenida se secó en sulfato de magnesio anhidro y el después solvente se

eliminó mediante destilación a presión reducida. El sólido obtenido se lavó con hexano para obtener el compuesto del título (48,3 g).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) delta 1,39 (3H, t, J = 7,1 Hz), 4,37 (2H, q, J = 7,1 Hz), 5,82 (2H, brs), 7,31 (2H, s).

B) 4-bromo-3-hidroxi-5-propoxibenzoato de etilo

5 Se agregó hidruro de sodio (60 % de aceite, 10,1 g) a una mezcla de 4-bromo-3,5-dihidroxibenzoato de etilo (30,0 g) y DMF (200 mL), y la mezcla resultante se agitó durante 30 minutos a 0C en una atmósfera de nitrógeno. Se agregó a la mezcla de reacción 1-yodopropano (11,2 mL), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se agregó agua a la mezcla de reacción, seguida por extracción con acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó con una solución salina saturada y se secó en sulfato de magnesio anhidro y después se eliminó el solvente mediante
10 destilación a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para obtener el compuesto del título (14,1 g).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) delta 1,08 (3H, t, J = 7,4 Hz), 1,39 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,78-1,95 (2H, m), 4,05 (2H, t, J = 6,4 Hz), 4,37 (2H, q, J = 7,1 Hz), 5,74 (1H, s), 7,13 (1H, d, J = 1,8 Hz), 7,34 (1H, d, J = 1,8 Hz).

C) 4'-fluoro-2-hidroxi-6-propoxibifenil-4-carboxilato de etilo

15 Se agregó acetato de paladio (1,11 g) a una mezcla de 4-bromo-3-hidroxi-5-propoxibenzoato de etilo (30,0 g), fosfato de tripotasio (63,0 g), ácido (4-fluorofenil)borónico (34,6 g), y triciclohexilfosfina (solución de tolueno al 20 %, 17,6 mL) en tolueno (200 mL) y agua (100 mL) y la mezcla resultante se calentó con agitación durante la noche a 90C en una atmósfera de argón. La mezcla de reacción se dejó enfriar hasta temperatura ambiente, después de diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua y solución salina saturada, en este orden. La capa orgánica se secó en sulfato de magnesio
20 anhidro y el después solvente se eliminó mediante destilación a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para obtener el compuesto del título (31,5 g).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) delta 0,86 (3H, t, J = 7,4 Hz), 1,40 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,58-1,71 (2H, m), 3,92 (2H, t, J = 6,4 Hz), 4,39 (2H, q, J = 7,1 Hz), 5,03 (1H, s), 7,10-7,23 (3H, m), 7,30-7,41 (3H, m).

25 D) 4'-fluoro-2-propoxi-6-(((trifluorometil)sulfonyl)oxi)bifenil-4-carboxilato de etilo

Se agregó anhídrido trifluorometanosulfónico (20,1 mL) a 0C a una mezcla de 4'-fluoro-2-hidroxi-6-propoxibifenil-4-carboxilato de etilo (31,5 g) y piridina (200 mL) y la mezcla resultante se agitó a la misma temperatura anterior durante 20 minutos. La mezcla de reacción se pasó a través de una columna corta (NH) y el solvente se eliminó mediante
30 destilación a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para obtener el compuesto del título (44,6 g).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) delta 0,81-0,96 (3H, m), 1,43 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,62-1,76 (2H, m), 3,99 (2H, t, J = 6,3 Hz), 4,43 (2H, q, J = 7,2 Hz), 7,09-7,18 (2H, m), 7,28-7,38 (2H, m), 7,63 (2H, s).

E) (2-ciclopropil-4'-fluoro-6-propoxibifenil-4-il)metanol

35 Se agregó tris(dibencilidenoacetona)dipaladio(0) (6,65 g) a una mezcla de etil-4'-fluoro-2-propoxi-6-(((trifluorometil)sulfonyl)oxi)bifenil-4-carboxilato (44,6 g), ácido ciclopropilborónico (22,3 g), diciclohexil(2',6'-dimetoxibifenil-2-il)fosfina (6,38 g), una solución de carbonato de sodio acuoso 2 M (156 mL) y tolueno (250 mL) y la mezcla resultante se agitó a 100C durante 4 horas en una atmósfera de argón. La mezcla de reacción se dejó enfriar hasta temperatura ambiente, seguida por extracción con acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó con una solución salina saturada y se secó en sulfato de magnesio anhidro y después se eliminó el solvente mediante
40 destilación a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (hexano/acetato de etilo). Una solución de THF (150 mL) del producto purificado obtenido se agregó a una suspensión de THF (150 mL) de hidruro de litio y aluminio (3,50 g) con enfriamiento en hielo en una atmósfera de nitrógeno. Después de agitar a la misma temperatura anterior durante 30 minutos, se agregaron agua (3,5 mL) y una solución de hidróxido de sodio acuoso al 15 % (3,5 mL) a la misma, y la mezcla se agitó durante 5 minutos. Después, se agregó adicionalmente agua
45 (10,5 mL) y la mezcla se agitó durante 30 minutos. Se filtró la mezcla de reacción y se concentró el filtrado a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para obtener el compuesto del título (29,8 g).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) delta 0,58-0,69 (2H, m), 0,72-0,78 (2H, m), 0,82 (3H, t, J = 7,4 Hz), 1,50-1,76 (3H, m), 3,84 (2H, t, J = 6,3 Hz), 4,66 (2H, d, J = 5,9 Hz), 6,51 (1H, s), 6,80 (1H, s), 7,03-7,13 (2H, m), 7,20-7,31 (2H, m).

50 F) 2-ciclopropil-4'-fluoro-6-propoxibifenil-4-carbaldehído

Se agregó el dióxido de manganeso (60,4 g) a una mezcla de (2-ciclopropil-4'-fluoro-6-propoxibifenil-4-il)metanol (29,8 g) y tolueno (200 mL), y la mezcla resultante se agitó a 60C durante 1 hora en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se filtró y después el filtrado se concentró. Se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para obtener el compuesto del título (22,1 g).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) delta 0,67-0,76 (2H, m), 0,78-0,93 (5H, m), 1,57-1,73 (3H, m), 3,91 (2H, t, J = 6,3 Hz), 7,03 (1H, d, J = 1,2 Hz), 7,07-7,18 (2H, m), 7,22-7,33 (3H, m), 9,94 (1H, s).

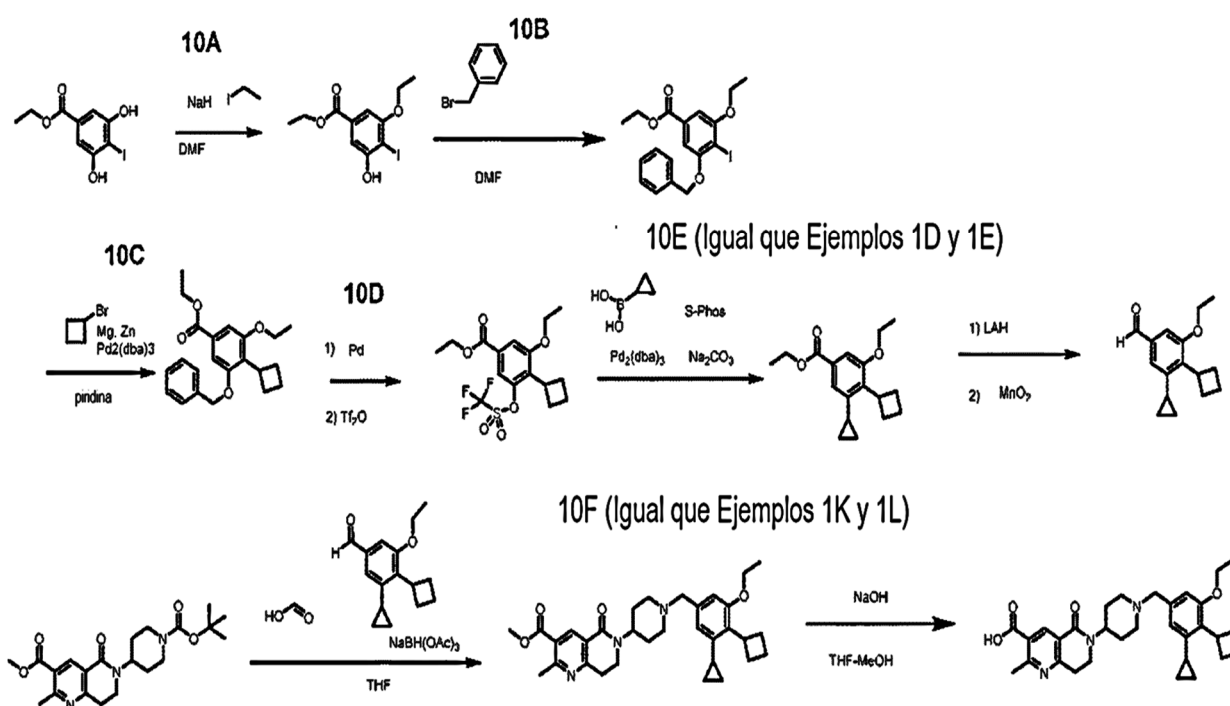
G) Ácido 6-(1-((2-ciclopropil-4'-fluoro-6-propoxibifenil-4-il)metil)piperidin-4-il)-2-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-carboxílico

- 5 El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que en las etapas K y L del Ejemplo 1 mediante el uso de 6-(1-(terc-butoxicarbonil)piperidin-4-il)-2-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-carboxilato de metilo y 2-ciclopropil-4'-fluoro-6-propoxibifenil-4-carbaldehído.

Ejemplo 10

10 Ácido 6-(1-(4-ciclobutil-3-ciclopropil-5-etoxibencil)piperidin-4-il)-2-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-carboxílico

[Quim. 34]



A) 3-etoxi-5-hidroxi-4-yodobenzoato de etilo

- 15 Se agregó hidruro de sodio (60 % de aceite, 3,99 g) a una solución de DMF (100 mL) de 3,5-dihidroxi-4-yodobenzoato de etilo (15,0 g) y la mezcla se agitó durante 30 minutos a 0C en una atmósfera de nitrógeno. Se agregó a la mezcla de reacción yodoetano (4,09 mL), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se agregó agua a la mezcla de reacción, seguida por extracción con acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó con una solución salina saturada y se secó en sulfato de magnesio anhidro y después se eliminó el solvente mediante destilación a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para obtener el compuesto del título (7,59 g).
- 20

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) delta 1,39 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,50 (3H, t, J = 7,0 Hz), 4,16 (2H, q, J = 6,9 Hz), 4,37 (2H, q, J = 7,2 Hz), 5,59 (1H, s), 7,02 (1H, d, J = 1,6 Hz), 7,31 (1H, d, J = 1,7 Hz).

B) 3-(benciloxi)-5-etoxi-4-yodobenzoato de etilo

- 25 Se agregó bromuro de bencilo (2,95 mL) a una suspensión de DMF (200 mL) de 3-etoxi-5-hidroxi-4-yodobenzoato de etilo (7,59 g) y carbonato de potasio (4,68 g) y la mezcla se agitó a 60C durante 2 horas. La mezcla de reacción se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y después se le agregó agua, seguida por extracción con acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó con solución salina saturada y se pasó a través de una columna corta de un gel de sílice (NH) y el solvente se retiró mediante destilación a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para obtener el compuesto del título (7,09 g).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1,40 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,51 (3H, t, J = 7,0 Hz), 4,17 (2H, q, J = 7,1 Hz), 4,38 (2H, q, J = 7,1 Hz), 5,22 (2H, s), 7,14 (1H, d, J = 1,4 Hz), 7,20 (1H, d, J = 1,4 Hz), 7,31-7,46 (3H, m), 7,54 (2H, d, J = 7,2 Hz).

C) 3-(benciloxi)-4-ciclobutil-5-etoxibenzoato de etilo

5 Se agregó un catalizador catalítico de yodo a una mezcla de magnesio (10,8 g) y THF (180 mL), después se le agregó lentamente una solución de THF (90 mL) de bromuro de ciclobutilo (30 g) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a la misma temperatura anterior durante 2 horas. Se agregó una solución de THF (120 mL) de bromuro de cinc (50,0 g) a la mezcla de reacción a 0°C, y la mezcla se agitó a la misma temperatura anterior durante 2 horas. Se agregó el reactivo de cinc (140 mL) preparado anteriormente a una mezcla de 3-(benciloxi)-5-etoxi-4-yodobenzoato de etilo (10 g), tris(dibencilidenoacetona)dipaladio(0) (0,644 g), dicitclohexil(2',6'-dimetoxibifenil-2-il)fosfina (0,482 g) y DMF (100 mL), y la mezcla resultante se agitó a 100°C durante 16 horas en una atmósfera de argón. La mezcla de reacción se dejó enfriar hasta temperatura ambiente. Después, se le agregó acetato de etilo y la mezcla se filtró a través de celite. El filtrado se lavó con agua y una solución salina saturada y se secó en sulfato de sodio anhidro, y luego se retiró el solvente mediante destilación a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para obtener el compuesto del título (3,5 g).

15 MS (ESI+): $[\text{M}+\text{H}]^+$ 355.

D) 4-ciclobutil-3-etoxi-5-(((trifluorometil)sulfonil)oxi)benzoato de etilo

20 Se agregó paladio sobre carbono al 10 % (2,55 g) a una mezcla de 3-(benciloxi)-4-ciclobutil-5-etoxibenzoato de etilo (8,5 g) y metanol (100 mL) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas en una atmósfera de hidrógeno. La mezcla de reacción se filtró a través de celite y después el filtrado se concentró. Se agregó trietilamina (6,1 mL) a 0°C a una mezcla del residuo obtenido y diclorometano (60 mL), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos. Se agregó anhídrido trifluorometanosulfónico (5,56 mL) a la mezcla de reacción, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. Se agregó agua a la mezcla de reacción, seguida por extracción con diclorometano tres veces. Después, las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y solución salina saturada y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, y después se eliminó el solvente mediante destilación a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para obtener el compuesto del título (6 g).

25 MS (ESI+): $[\text{M}+\text{H}]^+$ 397.

E) 4-ciclobutil-3-ciclopropil-5-etoxibenzaldehído

30 El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que en las etapas D y E del Ejemplo 1 mediante el uso de 4-ciclobutil-3-etoxi-5-(((trifluorometil)sulfonil)oxi)benzoato de etilo.

MS (ESI+): $[\text{M}+\text{H}]^+$ 245.

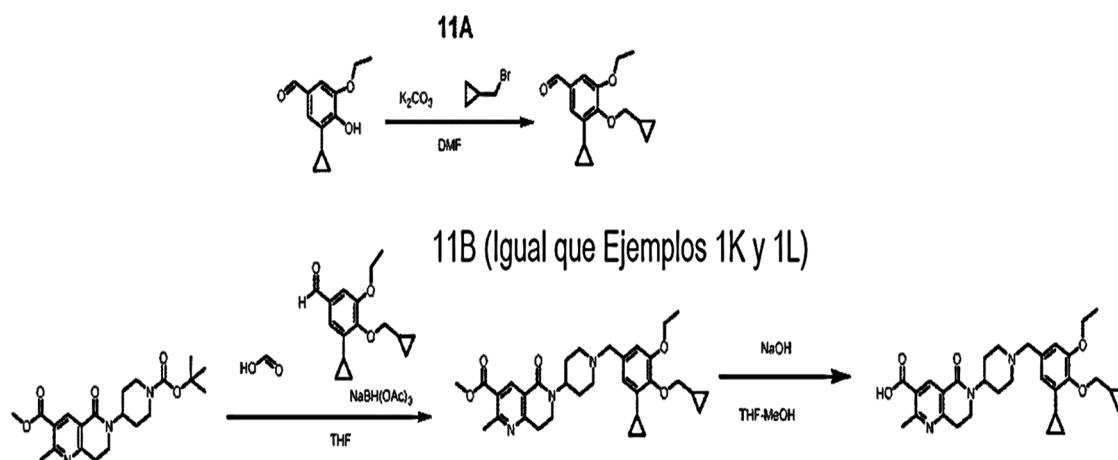
F) Ácido 6-(1-(4-ciclobutil-3-ciclopropil-5-etoxibencil)piperidin-4-il)-2-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-carboxílico

35 El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que en las etapas K y L del Ejemplo 1 mediante el uso de 6-(1-(terc-butoxicarbonil)piperidin-4-il)-2-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-carboxilato de metilo y 4-ciclobutil-3-ciclopropil-5-etoxibenzaldehído.

Ejemplo 11 (comparativo)

40 Ácido 6-(1-(3-ciclopropil-4-(ciclopropilmetoxi)-5-etoxibencil)piperidin-4-il)-2-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-carboxílico

[Quim. 35]



A) 3-ciclopropil-4-(ciclopropilmetoxi)-5-etoxibenzaldehído

Se agregó (bromometil)ciclopropano (0,781 mL) a una suspensión de DMF (10 mL) de 3-ciclopropil-5-etoxi-4-hidroxibenzaldehído (830 mg) y carbonato de potasio (1,11 g), y la mezcla se agitó a 70°C durante 5 horas. La mezcla de reacción se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y después se le agregó agua, seguida por extracción con acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó con una solución salina saturada y se secó en sulfato de magnesio anhidro y después se eliminó el solvente mediante destilación a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para obtener el compuesto del título (1,03 g).

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 0,27-0,38 (2H, m), 0,54-0,65 (2H, m), 0,68-0,78 (2H, m), 0,97-1,11 (2H, m), 1,21-1,38 (1H, m), 1,47 (3H, t, $J = 7,0$ Hz), 2,30-2,45 (1H, m), 3,95 (2H, d, $J = 7,3$ Hz), 4,11 (2H, q, $J = 7,0$ Hz), 6,91 (1H, d, $J = 1,8$ Hz), 7,22 (1H, d, $J = 1,8$ Hz), 9,81 (1H, s).

B) Ácido 6-(1-(3-ciclopropil-4-(ciclopropilmetoxi)-5-etoxibencil)piperidin-4-il)-2-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naftiridin-3-carboxílico

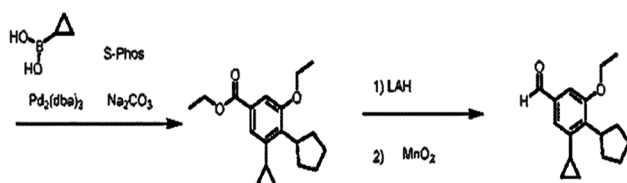
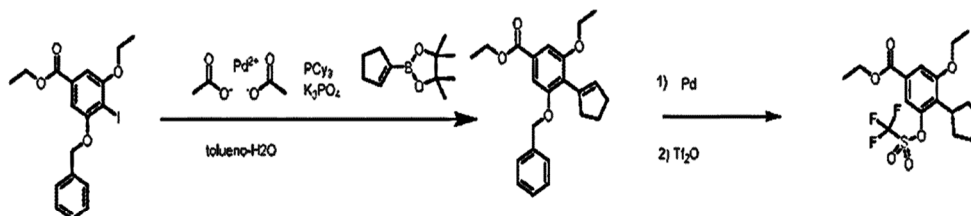
El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que en las etapas K y L del Ejemplo 1 mediante el uso de 6-(1-(terc-butoxicarbonil)piperidin-4-il)-2-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naftiridin-3-carboxilato de metilo y 3-ciclopropil-4-(ciclopropilmetoxi)-5-etoxibenzaldehído.

Ejemplo 12

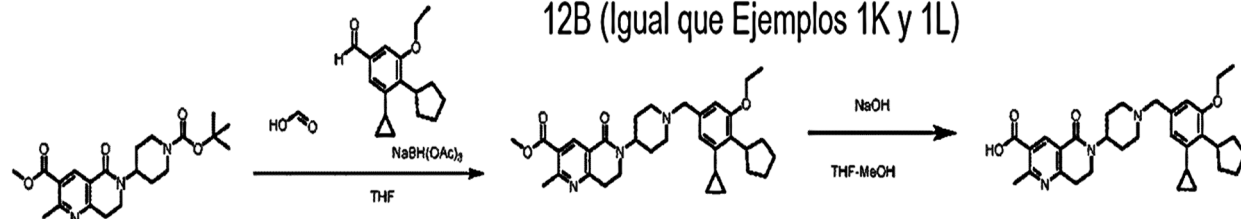
20 Ácido 6-(1-(4-ciclopentil-3-ciclopropil-5-etoxibencil)piperidin-4-il)-2-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naftiridin-3-carboxílico

[Quim. 36]

12A (Igual que Ejemplos 1B, 1H, 1C, 1D y 1E)



12B (Igual que Ejemplos 1K y 1L)



A) 4-ciclopentil-3-ciclopropil-5-etoxibenzaldehído

5 El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que en las etapas B, H, C, D y E del Ejemplo 1 mediante el uso de 3-(benziloxi)-5-etoxi-4-yodobenzoato de etilo y 2-(ciclopent-1-en-1-il)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) delta 0,52-0,73 (2H, m), 0,91-1,02 (2H, m), 1,45 (3H, t, J = 6,9 Hz), 1,61-2,14 (9H, m), 3,72-3,97 (1H, m), 4,09 (2H, q, J = 7,0 Hz), 7,22 (2H, s), 9,87 (1H, s).

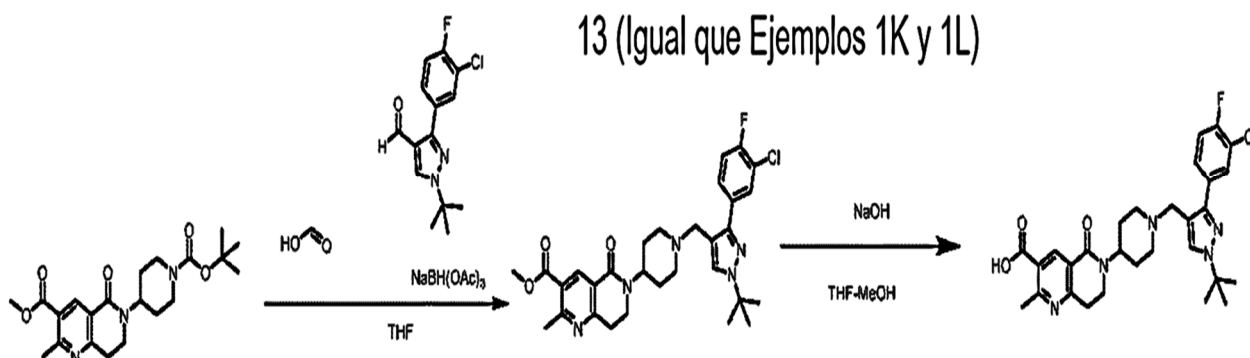
B) Ácido 6-(1-(4-ciclopentil-3-ciclopropil-5-etoxibencil)piperidin-4-il)-2-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-carboxílico

10 El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que en las etapas K y L del Ejemplo 1 mediante el uso de 6-(1-(terc-butoxicarbonil)piperidin-4-il)-2-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-carboxilato de metilo y 4-ciclopentil-3-ciclopropil-5-etoxibenzaldehído.

Ejemplo 13

15 Ácido 6-(1-((1-terc-butil-3-(3-cloro-4-fluorofenil)-1H-pirazol-4-il)metil)piperidin-4-il)-2-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-carboxílico

[Quim. 37]

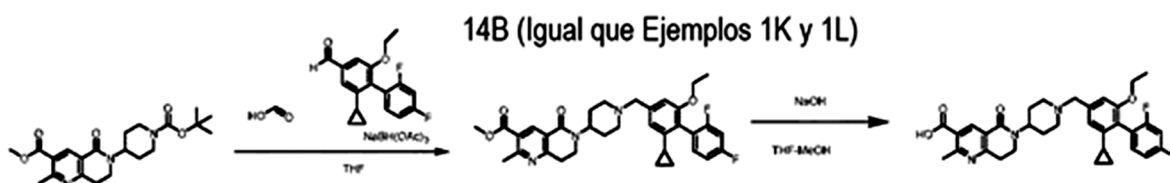
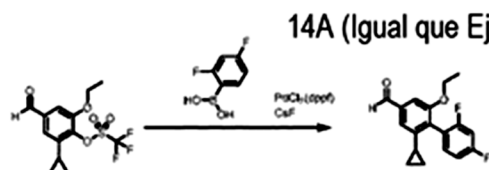


5 El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que en las etapas K y L del Ejemplo 1 mediante el uso de 6-(1-(terc-butoxicarbonil)piperidin-4-il)-2-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-carboxilato de metilo y 1-terc-butil-3-(3-cloro-4-fluorofenil)-1H-pirazol-4-carbaldehído.

Ejemplo 14

Ácido 6-(1-((2-ciclopropil-6-etoxi-2',4'-difluorobifenil-4-il)metil)piperidin-4-il)-2-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-carboxílico

[Quim. 38]



10

A) 2-ciclopropil-6-etoxi-2',4'-difluorobifenil-4-carbaldehído

El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que en la etapa D del Ejemplo 8 mediante el uso de trifluorometanosulfonato de 2-ciclopropil-6-etoxi-4-formilfenilo y ácido (2,4-difluorofenil)borónico.

15 ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) delta 0,54-0,92 (4H, m), 1,25 (3H, t, J = 6,9 Hz), 1,58-1,71 (1H, m), 4,06 (2H, q, J = 7,0 Hz), 6,83-7,01 (2H, m), 7,07 (1H, d, J = 1,1 Hz), 7,18-7,25 (1H, m), 7,27 (1H, d, J = 1,2 Hz), 9,95 (1H, s).

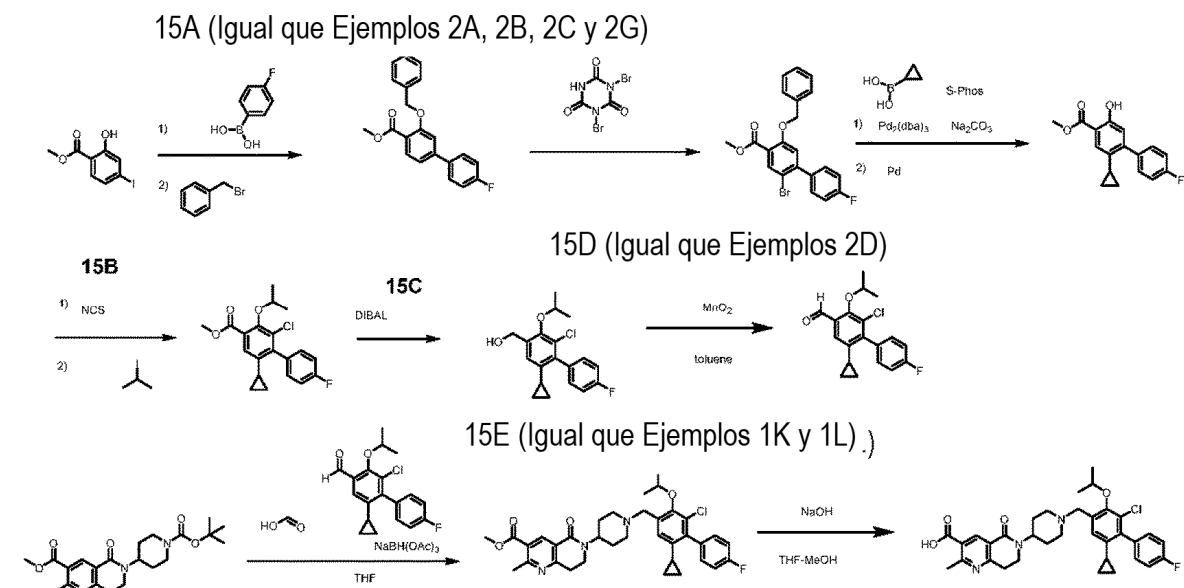
B) Ácido 6-(1-((2-ciclopropil-6-etoxi-2',4'-difluorobifenil-4-il)metil)piperidin-4-il)-2-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-carboxílico

20 El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que en las etapas K y L del Ejemplo 1 mediante el uso de 6-(1-(terc-butoxicarbonil)piperidin-4-il)-2-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-carboxilato de metilo y 2-ciclopropil-6-etoxi-2',4'-fluorobifenil-4-carbaldehído.

Ejemplo 15

Ácido 6-(1-((2-cloro-6-ciclopropil-4'-fluoro-3-isopropoxibifenil-4-il)metil)piperidin-4-il)-2-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-carboxílico

[Quim. 39]



A) 2-ciclopropil-4'-fluoro-5-hidroxibifenil-4-carboxilato de metilo

5 El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que en las etapas A, B, C y G del Ejemplo 2 mediante el uso de 2-hidroxi-4-yodobenzoato de metilo y bromuro de bencilo.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) delta 0,53-0,64 (2H, m), 0,73-0,85 (2H, m), 1,65-1,78 (1H, m), 3,96 (3H, s), 6,86 (1H, s), 7,11 (2H, t, $J = 8,7$ Hz), 7,35-7,44 (2H, m), 7,46 (1H, s), 10,57 (1H, s).

B) 2-cloro-6-ciclopropil-4'-fluoro-3-isopropoxibifenil-4-carboxilato de metilo

10 Se agregó N-clorosuccinimida (2,17 g) a una mezcla de 2-ciclopropil-4'-fluoro-5-hidroxibifenil-4-carboxilato de metilo (3,88 g) y DMF (40 mL), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se agregó agua a la mezcla de reacción, seguida por extracción con acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó con agua y una solución salina saturada y se secó en sulfato de magnesio anhidro y después se eliminó el solvente mediante destilación a presión reducida. Se agregaron carbonato de potasio (5,62 g) y 2-yodopropano (4,06 mL) a una mezcla del residuo y DMF (40 mL), y la mezcla resultante se agitó a 80°C durante 1 hora. La mezcla de reacción se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y después se le agregó agua, seguida por extracción con acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó con una solución salina saturada y se secó en sulfato de magnesio anhidro y después se eliminó el solvente mediante destilación a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (NH, hexano/acetato de etilo) para obtener el compuesto del título (3,45 g).

15 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) delta 0,58-0,68 (2H, m), 0,70-0,80 (2H, m), 1,32 (6H, d, $J = 6,1$ Hz), 1,41-1,54 (1H, m), 3,92 (3H, s), 4,28-4,47 (1H, m), 7,09-7,25 (5H, m).

C) (2-cloro-6-ciclopropil-4'-fluoro-3-isopropoxibifenil-4-il) metanol

25 Se agregó hidruro de diisobutil aluminio (solución de tolueno 1,5 M, 19,0 mL) a 0°C a una mezcla de 2-cloro-6-ciclopropil-4'-fluoro-3-isopropoxibifenil-4-carboxilato de metilo (3,45 g) y THF (40 mL), y la mezcla resultante se agitó a la misma temperatura anterior durante 20 minutos en una atmósfera de nitrógeno. Se agregó decahidrato de sulfato de sodio a la mezcla de reacción y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se filtró y después se retiró el solvente en el filtrado mediante destilación a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para obtener el compuesto del título (2,82 g).

30 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) delta 0,58-0,65 (2H, m), 0,68-0,77 (2H, m), 1,35 (6H, d, $J = 6,1$ Hz), 1,41-1,53 (1H, m), 2,25 (1H, t, $J = 6,3$ Hz), 4,48-4,63 (1H, m), 4,73 (2H, d, $J = 6,2$ Hz), 6,85 (1H, s), 7,06-7,25 (4H, m).

D) 2-cloro-6-ciclopropil-4'-fluoro-3-isopropoxibifenil-4-carbaldehído

El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que en la etapa D del Ejemplo 2 mediante el uso de (2-cloro-6-ciclopropil-4'-fluoro-3-isopropoxibifenil-4-il)metanol.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) delta 0,63-0,70 (2H, m), 0,71-0,82 (2H, m), 1,39 (6H, d, $J = 6,1$ Hz), 1,47 (1H, t, $J = 8,4$ Hz), 4,45-4,64 (1H, m), 7,12-7,25 (4H, m), 7,34 (1H, s), 10,38 (1H, s).

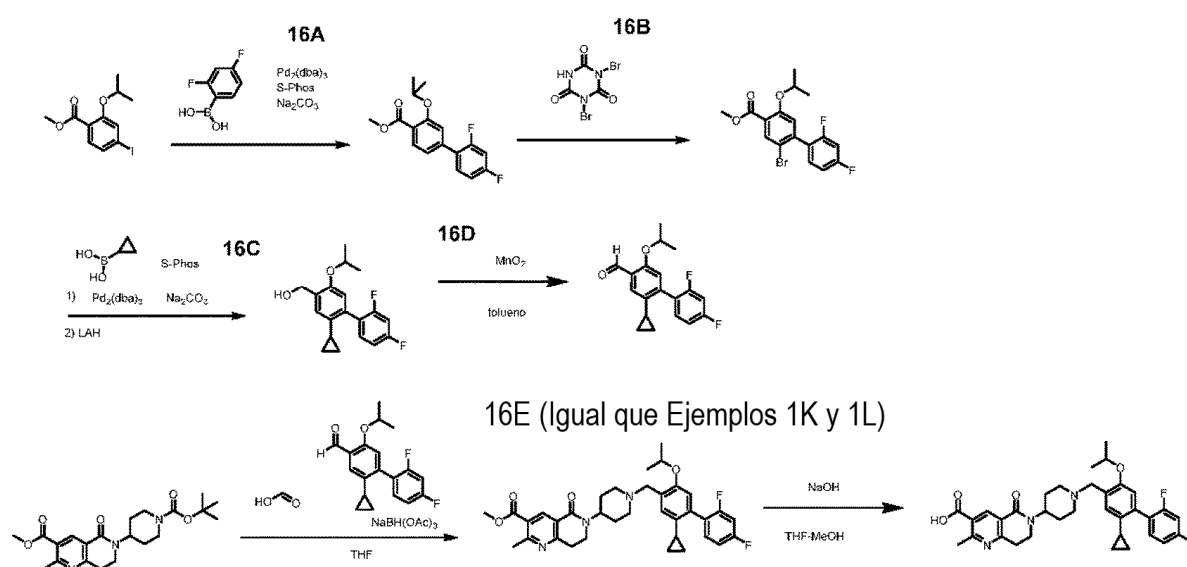
E) Ácido 6-(1-((2-cloro-6-ciclopropil-4'-fluoro-3-isopropoxibifenil-4-il)metil)piperidin-4-il)-2-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-carboxílico

- 5 El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que en las etapas K y L del Ejemplo 1 mediante el uso de 6-(1-(terc-butoxicarbonil)piperidin-4-il)-2-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-carboxilato de metilo y 2-cloro-6-ciclopropil-4'-fluoro-3-isopropoxibifenil-4-carbaldehído.

Ejemplo 16

- 10 Ácido 6-(1-((2-ciclopropil-2',4'-difluoro-5-isopropoxibifenil-4-il)metil)piperidin-4-il)-2-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-carboxílico

[Quim. 40]



A) 2',4'-difluoro-3-isopropoxibifenil-4-carboxilato de metilo

- 15 Una mezcla de 4-yodo-2-isopropoxibenzoato de metilo (4,10 g), ácido (2,4-difluorofenil)borónico (4,04 g), diciohexil(2',6'-dimetoxibifenil-2-il)fosfina (0,789 g), una solución acuosa de carbonato de sodio 2 M (19,2 mL), tris(dibencilidenaetona)dipaladio(0) (0,821 g) y tolueno (50 mL) se agitó a 100C durante 2 horas en una atmósfera de argón. La mezcla de reacción se dejó enfriar hasta temperatura ambiente. Después, la capa orgánica se separó y se pasó a través de una columna corta de un gel de sílice (NH) y el solvente se retiró mediante destilación a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para obtener el compuesto del título (3,90 g).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) delta 1,40 (6H, d, $J = 6,0$ Hz), 3,90 (3H, s), 4,52-4,70 (1H, m), 6,83-7,01 (2H, m), 7,04-7,15 (2H, m), 7,33-7,49 (1H, m, $J = 6,4$ Hz), 7,83 (1H, d, $J = 8,0$ Hz).

B) 2-bromo-2',4'-difluoro-5-isopropoxibifenil-4-carboxilato de metilo

- 25 Se agregó ácido dibromoisocianúrico (2,19 g) a una mezcla de 2',4'-difluoro-3-isopropoxibifenil-4-carboxilato de metilo (3,90 g) y DMF (40 mL), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Se agregó agua a la mezcla de reacción, seguida por extracción con acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó con una solución salina saturada y se secó en sulfato de magnesio anhidro y después se eliminó el solvente mediante destilación a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para obtener el compuesto del título (4,90 g).

- 30 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) delta 1,37 (6H, d, $J = 6,0$ Hz), 3,90 (3H, s), 4,41-4,63 (1H, m), 6,85-7,02 (3H, m), 7,17-7,33 (1H, m), 8,04 (1H, s).

C) (2-ciclopropil-2',4'-difluoro-5-isopropoxibifenil-4-il)metanol

Se agitó una mezcla de 2-bromo-2',4'-difluoro-5-isopropoxibifenil-4-carboxilato de metilo (4,90 g), ácido ciclopropilborónico (3,28 g), diciohexil(2',6'-dimetoxibifenil-2-il)fosfina (0,783 g), una solución acuosa de carbonato de

sodio 2 M (30,8 mL), tris(dibencilidena)acetato de paladio(0) (0,815 g) y tolueno (50 mL) se agitó durante la noche a 100C en una atmósfera de argón. La mezcla de reacción se dejó enfriar hasta temperatura ambiente. Después, la capa orgánica se separó, se lavó con solución salina saturada y se pasó a través de una columna corta de un gel de sílice (NH) y el solvente se retiró mediante destilación a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo). Una solución de THF (50 mL) de este producto purificado se agregó a una suspensión de THF (50 mL) de hidruro de litio y aluminio (0,474 g) con enfriamiento en hielo en una atmósfera de nitrógeno. Después de agitar a la misma temperatura anterior durante 30 minutos, se agregaron agua (0,5 mL) y una solución de hidróxido de sodio acuoso al 15 % (0,5 mL) a la misma, y la mezcla se agitó durante 5 minutos. Se agregó adicionalmente agua (1,5 mL) a la mezcla de reacción y la mezcla se agitó durante 30 minutos y después se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para obtener el compuesto del título (3,97 g).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) delta 0,48-0,60 (2H, m), 0,66-0,79 (2H, m), 1,35 (6H, d, J = 6,0 Hz), 1,59-1,72 (1H, m), 2,45 (1H, t, J = 6,5 Hz), 4,47-4,63 (1H, m), 4,67 (2H, d, J = 6,4 Hz), 6,71 (1H, s), 6,86-6,99 (3H, m), 7,19-7,36 (1H, m).

D) 2-ciclopropil-2',4'-difluoro-5-isopropoxibifenil-4-carbaldehído

Se agregó dióxido de manganeso (10,8 g) a una solución de tolueno (30 mL) de (2-ciclopropil-2',4'-difluoro-5-isopropoxibifenil-4-il)metanol (3,97 g), y la mezcla se agitó a 60C durante 1 hora en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se filtró y después se retiró el solvente mediante destilación a presión reducida.

Se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para obtener el compuesto del título (3,53 g).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) delta 0,56-0,66 (2H, m), 0,70-0,80 (2H, m), 1,39 (6H, d, J = 6,1 Hz), 1,58-1,70 (1H, m), 4,52-4,74 (1H, m), 6,82 (1H, s), 6,87-7,04 (2H, m), 7,28-7,35 (1H, m), 7,48 (1H, s), 10,47 (1H, s).

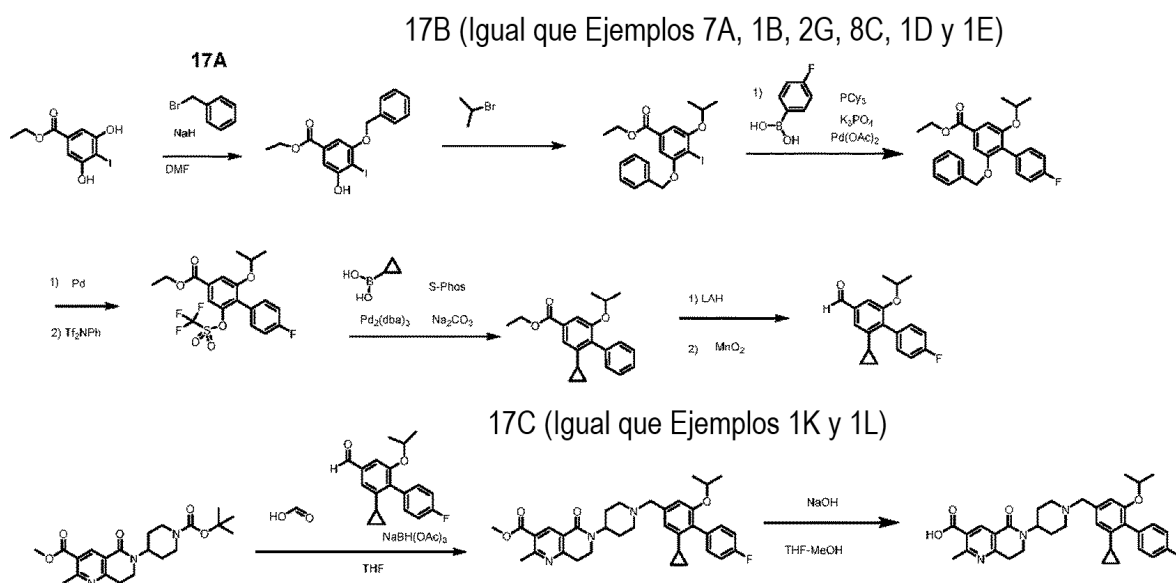
E) Ácido 6-(1-((2-ciclopropil-2',4'-difluoro-5-isopropoxibifenil-4-il)metil)piperidin-4-il)-2-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-carboxílico

El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que en las etapas K y L del Ejemplo 1 mediante el uso de 6-(1-(terc-butoxicarbonil)piperidin-4-il)-2-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-carboxilato de metilo y 2-ciclopropil-2',4'-difluoro-5-isopropoxibifenil-4-carbaldehído.

Ejemplo 17

Ácido 6-(1-((2-ciclopropil-4'-fluoro-6-isopropoxibifenil-4-il)metil)piperidin-4-il)-2-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-carboxílico

[Quim. 41]



A) 3-(benciloxi)-5-hidroxi-4-yodobenzoato de etilo

Se agregó hidruro de sodio (60 % de aceite, 1,33 g) a una mezcla de 3,5-dihidroxi-4-yodobenzoato de etilo (5,00 g) y DMF (50 mL), y la mezcla resultante se agitó durante 30 minutos a 0C en una atmósfera de nitrógeno. Se agregó a la

mezcla de reacción bromuro de bencilo (2,78 mL), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se agregó agua a la mezcla de reacción, seguida por extracción con acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó con una solución salina saturada y se secó en sulfato de magnesio anhidro y después se eliminó el solvente mediante destilación a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para obtener el compuesto del título (2,94 g).

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) delta 1,26 (3H, t, $J = 7,2$ Hz), 4,37 (2H, q, $J = 7,2$ Hz), 5,20 (2H, s), 7,12 (1H, d, $J = 1,6$ Hz), 7,31-7,45 (4H, m), 7,47-7,55 (2H, m).

B) 2-ciclopropil-4'-fluoro-6-isopropoxibifenil-4-carbaldehído

El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que en la etapa A del Ejemplo 7, etapa B del Ejemplo 1, etapa G del Ejemplo 2, etapa C del Ejemplo 8 y etapas D y E del Ejemplo 1 mediante el uso de 3-(benciloxi)-5-hidroxi-4-yodobenzoato de etilo.

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) delta 0,66-0,74 (2H, m), 0,79-0,92 (2H, m), 1,18 (6H, d, $J = 6,0$ Hz), 1,64 (1H, tt, $J = 8,4, 5,3$ Hz), 4,43-4,59 (1H, m), 7,02 (1H, d, $J = 1,1$ Hz), 7,06-7,16 (2H, m), 7,20-7,31 (3H, m), 9,93 (1H, s).

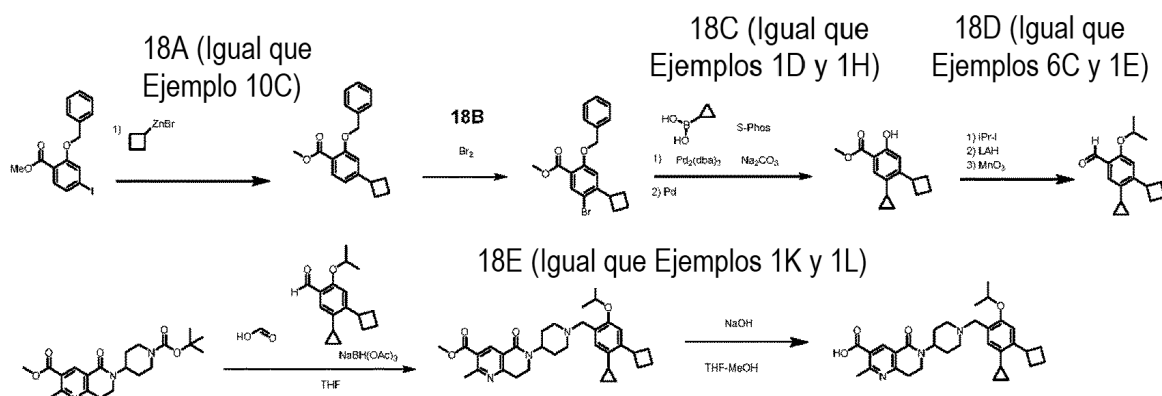
C) Ácido 6-(1-((2-ciclopropil-4'-fluoro-6-isopropoxibifenil-4-il)metil)piperidin-4-il)-2-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-carboxílico

El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que en las etapas K y L del Ejemplo 1 mediante el uso de 6-(1-(terc-butoxicarbonil)piperidin-4-il)-2-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-carboxilato de metilo y 2-ciclopropil-4'-fluoro-6-isopropoxibifenil-4-carbaldehído.

Ejemplo 18

Ácido 6-(1-(4-ciclobutil-5-ciclopropil-2-isopropoxibencil)piperidin-4-il)-2-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-carboxílico

[Quim. 42]



A) 2-(benciloxi)-4-ciclobutilbenzoato de metilo

El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que en la etapa C del Ejemplo 10 mediante el uso de 2-(benciloxi)-4-yodobenzoato de metilo.

MS (ESI+): $[\text{M}+\text{H}]^+$ 297,3.

B) 2-(benciloxi)-5-bromo-4-ciclobutilbenzoato de metilo

Se agregó bicarbonato de sodio (7,51 g) a una mezcla de 2-(benciloxi)-4-ciclobutilbenzoato de metilo (14 g) y diclorometano, después se le agregó lentamente una solución de diclorometano (25 mL) de bromo (3,17 mL) a 10C, y la mezcla se agitó a la misma temperatura anterior durante 1 hora. Después, se agregó una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio saturado a la mezcla de reacción, seguido por extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de bisulfito de solución y solución salina saturada y después se secó sobre sulfato de solución anhidro, y después se eliminó el solvente mediante destilación a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para obtener el compuesto del título (12,2 g).

MS (ESI+): $[\text{M}+\text{H}]^+$ 375,1.

C) 4-ciclobutil-5-ciclopropil-2-hidroxibenzoato de metilo

El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que en las etapas D y H del Ejemplo 1 mediante el uso de 2-(benciloxi)-5-bromo-4-ciclobutilbenzoato de metilo.

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 247,2.

5 D) 4-ciclobutil-5-ciclopropil-2-isopropoxibenzoato de metilo

El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que en la etapa C del Ejemplo 6 y etapa E del Ejemplo 1 mediante el uso de 4-ciclobutil-5-ciclopropil-2-hidroxibenzoato de metilo.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) delta 0,58-0,63 (2H, m), 0,84-0,88 (2H, m), 1,39 (6H, d, $J = 6,1$ Hz), 1,71-1,77 (1H, m), 1,83-1,89 (1H, m), 2,02-2,18 (3H, m), 2,38-2,44 (2H, m), 3,91-3,96 (1H, m), 4,65-4,71 (1H, m), 6,86 (1H, s), 7,43 (1H, s), 10,38 (1H, s).

10 E) Ácido 6-(1-(4-ciclobutil-5-ciclopropil-2-isopropoxibencil)piperidin-4-il)-2-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-carboxílico

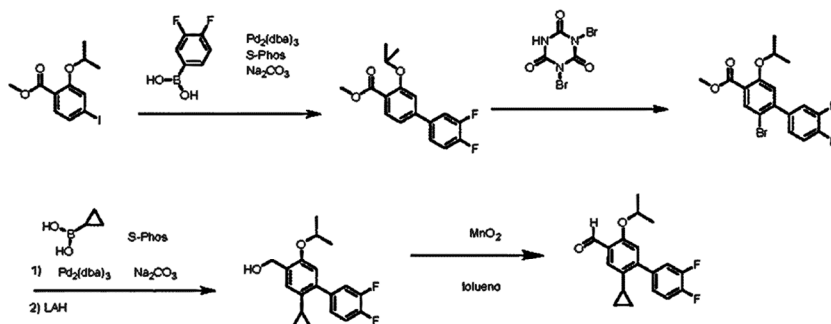
El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que en las etapas K y L del Ejemplo 1 mediante el uso de 6-(1-(terc-butoxicarbonil)piperidin-4-il)-2-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-carboxilato de metilo y 4-ciclobutil-5-ciclopropil-2-isopropoxibenzoato de metilo.

Ejemplo 19

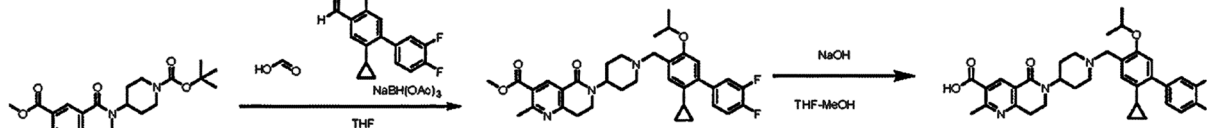
Ácido 6-(1-((2-ciclopropil-3',4'-difluoro-5-isopropoxibifenil-4-il)metil)piperidin-4-il)-2-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-carboxílico

[Quim. 43]

19A (Igual que Ejemplos 16A, 16B, 16C y 16D)



19B (Igual que Ejemplos 1K y 1L)



20

A) 2-ciclopropil-3',4'-difluoro-5-isopropoxibifenil-4-carbaldehído

El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que en las etapas A, B, C y D del Ejemplo 16 mediante el uso de 4-yodo-2-isopropoxibenzoato de metilo.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) delta 0,56-0,66 (2H, m), 0,70-0,80 (2H, m), 1,39 (6H, d, $J = 6,1$ Hz), 1,58-1,70 (1H, m), 4,52-4,74 (1H, m), 6,82 (1H, s), 6,87-7,04 (2H, m), 7,28-7,35 (1H, m), 7,48 (1H, s), 10,47 (1H, s).

25 B) Ácido 6-(1-((2-ciclopropil-3',4'-difluoro-5-isopropoxibifenil-4-il)metil)piperidin-4-il)-2-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-carboxílico

El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que en las etapas K y L del Ejemplo 1 mediante el uso de 6-(1-(terc-butoxicarbonil)piperidin-4-il)-2-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-carboxilato de metilo y 2-ciclopropil-3',4'-difluoro-5-isopropoxibifenil-4-carbaldehído.

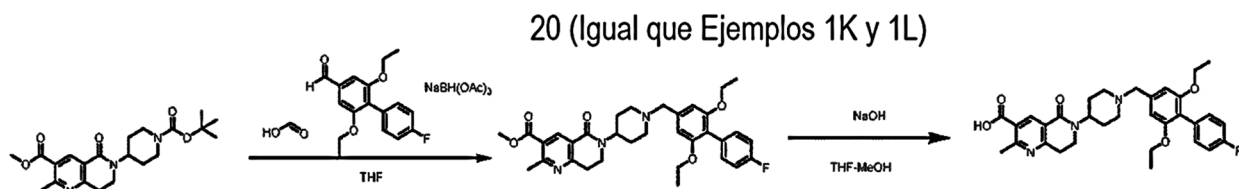
30

Ejemplo 20

Ácido 6-(1-((2,6-dietoxi-4'-fluorobifenil-4-il)metil)piperidin-4-il)-2-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-carboxílico

[Quim. 44]

5

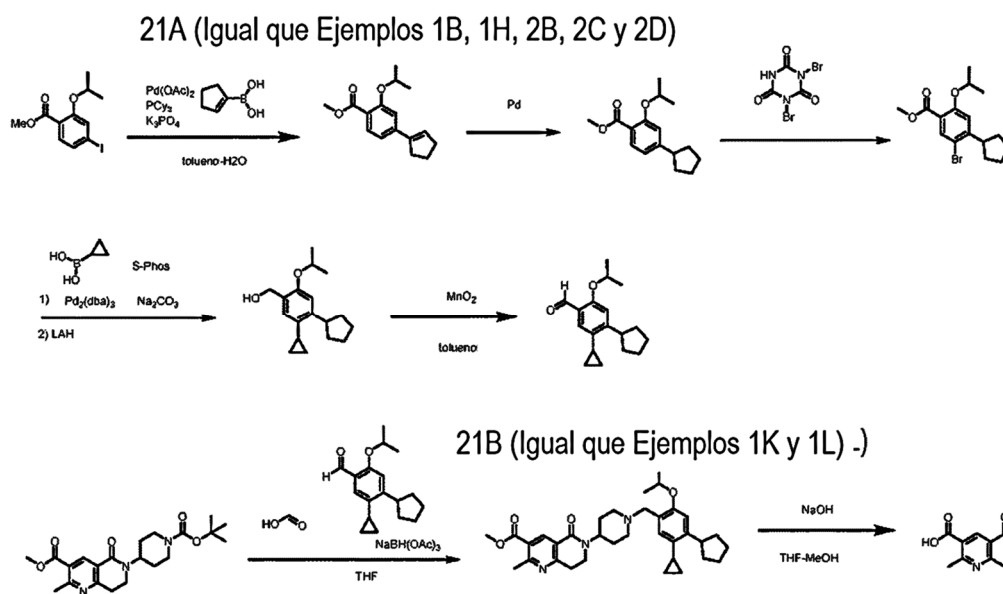


El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que en las etapas K y L del Ejemplo 1 mediante el uso de 6-(1-(terc-butoxicarbonil)piperidin-4-il)-2-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-carboxilato de metilo y 2,6-dietoxi-4'-fluorobifenil-4-carbaldehído.

Ejemplo 21

10 Ácido 6-(1-(4-ciclopentil-5-ciclopropil-2-isopropoxibencil)piperidin-4-il)-2-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-carboxílico

[Quim. 45]



A) 4-ciclopentil-5-ciclopropil-2-isopropoxibenzaldehído

15 El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que en las etapas B y H del Ejemplo 1 y las etapas B, C y D del Ejemplo 2 mediante el uso de 4-yodo-2-isopropoxibenzoato de metilo y ácido ciclopent-1-en-1-ilborónico.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) delta 0,61-0,70 (2H, m), 0,84-0,95 (2H, m), 1,38 (6H, d, J = 6,0 Hz), 1,50-1,65 (2H, m), 1,68-1,97 (5H, m), 2,05-2,19 (2H, m), 3,54-3,73 (1H, m), 4,54-4,72 (1H, m), 6,86 (1H, s), 7,49 (1H, s), 10,38 (1H, s).

20 B) Ácido 6-(1-(4-ciclopentil-5-ciclopropil-2-isopropoxibencil)piperidin-4-il)-2-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-carboxílico

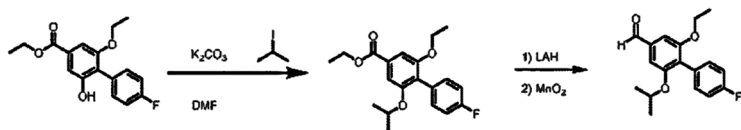
El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que en las etapas K y L del Ejemplo 1 mediante el uso de 6-(1-(terc-butoxicarbonil)piperidin-4-il)-2-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-carboxilato de metilo y 4-ciclopentil-5-ciclopropil-2-isopropoxibenzaldehído.

Ejemplo 22

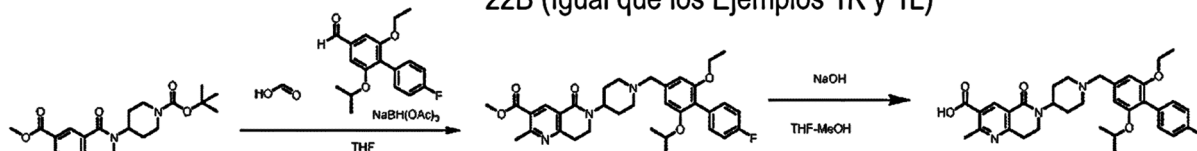
25 Ácido 6-(1-((2-etoxi-4'-fluoro-6-isopropoxibifenil-4-il)metil)piperidin-4-il)-2-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-carboxílico

[Quim. 46]

22A (Igual que los Ejemplos 6C y 1E)



22B (Igual que los Ejemplos 1K y 1L)



A) 2-etoxi-4'-fluoro-6-isopropoxibifenil-4-carbaldehído

5 El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que en la etapa C del Ejemplo 6 y etapa E del Ejemplo 1 mediante el uso de 2-etoxi-4'-fluoro-6-hidroxibifenil-4-carboxilato de etilo.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) delta 1,21 (6H, d, J = 6,0 Hz), 1,29 (3H, t, J = 7,0 Hz), 4,05 (2H, q, J = 7,0 Hz), 4,39-4,62 (1H, m), 6,97-7,18 (4H, m), 7,29-7,39 (2H, m), 9,94 (1H, s).

B) Ácido 6-(1-((2-etoxi-4'-fluoro-6-isopropoxibifenil-4-il)metil)piperidin-4-il)-2-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naftiridin-3-carboxílico

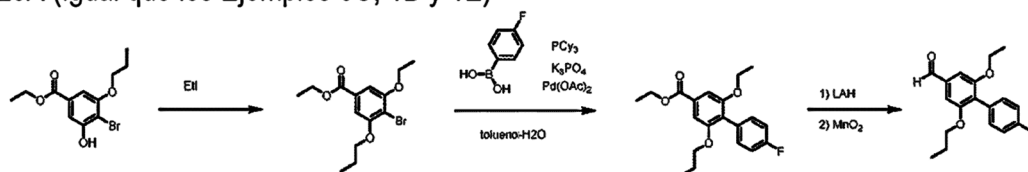
10 El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que en las etapas K y L del Ejemplo 1 mediante el uso de 6-(1-(terc-butoxicarbonil)piperidin-4-il)-2-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naftiridin-3-carboxilato de metilo y 2-etoxi-4'-fluoro-6-isopropoxibifenil-4-carbaldehído.

Ejemplo 23

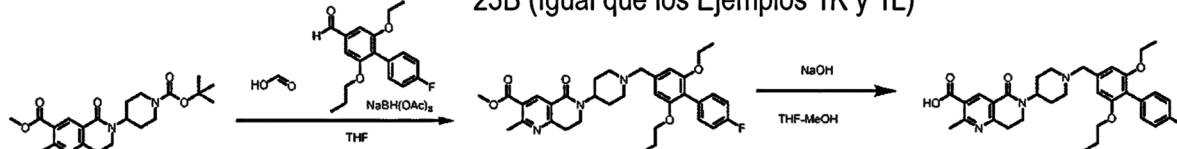
15 Ácido 6-(1-((2-etoxi-4'-fluoro-6-propoxibifenil-4-il)metil)piperidin-4-il)-2-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naftiridin-3-carboxílico

[Quim. 47]

23A (Igual que los Ejemplos 6C, 1B y 1E)



23B (Igual que los Ejemplos 1K y 1L)



A) 2-etoxi-4'-fluoro-6-propoxibifenil-4-carbaldehído

20 El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que en la etapa C del Ejemplo 6 y las etapas B y E del Ejemplo 1 mediante el uso de 4-bromo-3-hidroxi-5-propoxibenzoato de etilo.

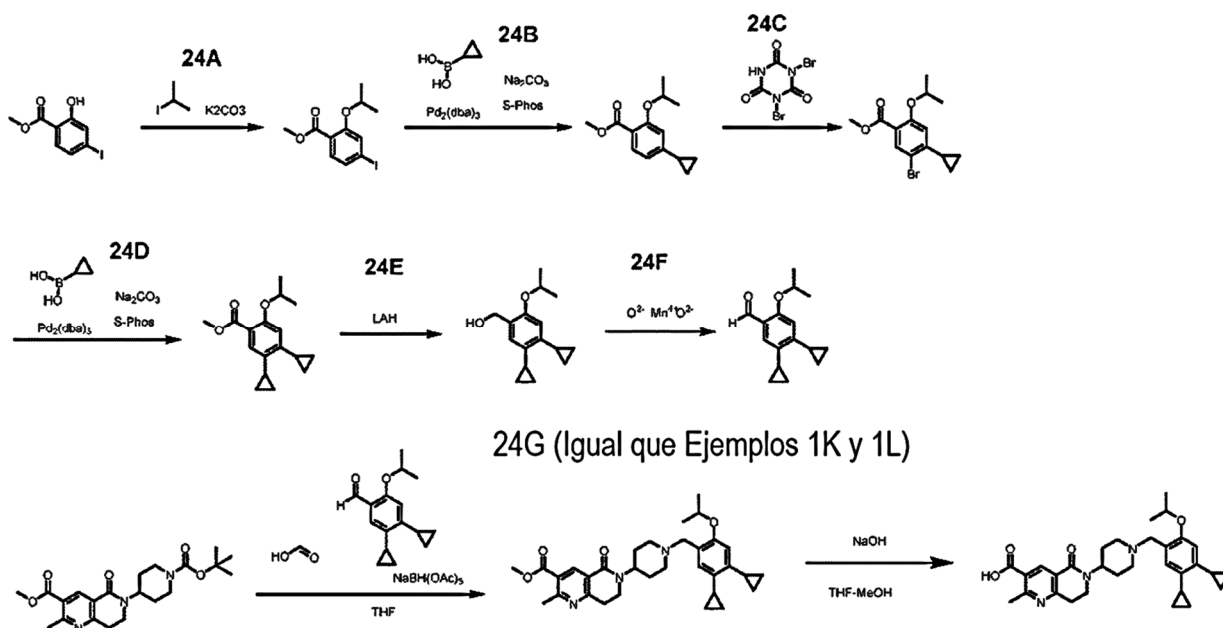
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) delta 0,89 (3H, t, J = 7,4 Hz), 1,29 (3H, t, J = 6,9 Hz), 1,59-1,78 (2H, m), 3,94 (2H, t, J = 6,4 Hz), 4,06 (2H, q, J = 6,9 Hz), 7,04-7,11 (2H, m), 7,12 (2H, s), 7,30-7,38 (2H, m), 9,94 (1H, s).

B) Ácido 6-(1-((2-etoxi-4'-fluoro-6-propoxibifenil-4-il)metil)piperidin-4-il)-2-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naftiridin-3-carboxílico

El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que en las etapas K y L del Ejemplo 1 mediante el uso de 6-(1-(terc-butoxicarbonil)piperidin-4-il)-2-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-carboxilato de metilo y 2-etoxi-4'-fluoro-6-propoxibifenil-4-carbaldehído.

Ejemplo 24

- 5 Ácido 6-(1-(4,5-diciclopropil-2-isopropoxibencil)piperidin-4-il)-2-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-carboxílico
[Quim. 48]



A) 4-yodo-2-isopropoxibenzoato de metilo

- 10 Se agregó 2-yodopropano (6,42 g) a temperatura ambiente a una mezcla de 2-hidroxi-4-yodobenzoato de metilo (7,00 g), carbonato de potasio (6,96 g) y DMF (100 mL) y la mezcla resultante se agitó a 70°C durante 2 días en una atmósfera de nitrógeno. Se agregó agua a la mezcla de reacción a temperatura ambiente, seguida por extracción con acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó con agua y una solución salina saturada, en este orden, y se secó en sulfato de magnesio anhidro y después se eliminó el solvente mediante destilación a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para obtener el compuesto del título (7,92 g).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) delta 1,37 (6H, d, J = 6,0 Hz), 3,86 (3H, s), 4,49-4,63 (1H, m), 7,28-7,33 (2H, m), 7,46 (1H, d, J = 8,5 Hz).

B) 4-ciclopropil-2-isopropoxibenzoato de metilo

- 20 Ácido ciclopropilborónico (3,19 g), una solución 2 M de carbonato de sodio (37 mL), tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (1,59 g) y dicitclohexil(2',6'-dimetoxibifenil-2-il)fosfina (1,52 g) se agregaron a temperatura ambiente a una solución de tolueno (100 mL) de 4-yodo-2-isopropoxibenzoato de metilo (7,92 g) y la mezcla se agitó a 100°C durante 15 horas en una atmósfera de argón. Se agregó agua a la mezcla de reacción a temperatura ambiente. La mezcla se filtró a través de celite y después se sometió el filtrado a extracción con acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó con agua y una solución salina saturada, en este orden, y se secó en sulfato de magnesio anhidro y después se eliminó el solvente mediante destilación a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para obtener el compuesto del título (5,43 g).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) delta 0,70-0,76 (2H, m), 0,98-1,05 (2H, m), 1,36 (6H, d, J = 6,1 Hz), 1,82-1,93 (1H, m), 3,85 (3H, s), 4,49-4,63 (1H, m), 6,62 (1H, dd, J = 8,1, 1,6 Hz), 6,69 (1H, d, J = 1,5 Hz), 7,69 (1H, d, J = 8,1 Hz).

C) 5-bromo-4-ciclopropil-2-isopropoxibenzoato de metilo

Se agregó ácido dibromoisocianúrico (3,99 g) a temperatura ambiente a una solución de DMF (80 mL) de 4-ciclopropil-2-isopropoxibenzoato de metilo (5,43 g) y la mezcla se agitó a 90°C durante 1 hora en una atmósfera de nitrógeno. Se

agregó una solución de tiosulfato de sodio acuoso a la mezcla de reacción a temperatura ambiente, seguida por extracción con acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó con agua y una solución salina saturada, en este orden, y se secó en sulfato de magnesio anhidro y después se eliminó el solvente mediante destilación a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para obtener el compuesto del título (6,89 g).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) delta 0,65-0,72 (2H, m), 1,04-1,11 (2H, m), 1,34 (6H, d, $J = 6,1$ Hz), 2,12-2,23 (1H, m), 3,86 (3H, s), 4,42-4,56 (1H, m), 6,50 (1H, s), 7,96 (1H, s).

D) 4,5-diciclopropil-2-isopropoxibenzoato de metilo

Ácido ciclopropilborónico (2,83 g), una solución 2 M de carbonato de sodio (33 mL), tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (1,41 g) y dicitclohexil(2',6'-dimetoxibifenil-2-il)fosfina (1,36 g) se agregaron a temperatura ambiente a una solución de tolueno (100 mL) de 5-bromo-4-ciclopropil-2-isopropoxibenzoato de metilo (6,89 g) y la mezcla se agitó a 100C durante 15 horas en una atmósfera de argón. Se agregó agua a la mezcla de reacción a temperatura ambiente. La mezcla se filtró a través de celite y después se sometió el filtrado a extracción con acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó con agua y una solución salina saturada, en este orden, y se secó en sulfato de magnesio anhidro y después se eliminó el solvente mediante destilación a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para obtener el compuesto del título (5,90 g).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) delta 0,62-0,72 (4H, m), 0,88-0,96 (2H, m), 0,98-1,06 (2H, m), 1,33 (6H, d, $J = 6,1$ Hz), 1,99-2,11 (1H, m), 2,21-2,32 (1H, m), 3,85 (3H, s), 4,40-4,53 (1H, m), 6,51 (1H, s), 7,43 (1H, d, $J = 0,4$ Hz).

E) (4,5-diciclopropil-2-isopropoxifenil)metanol

Se agregó una solución de THF (15 mL) de 4,5-diciclopropil-2-isopropoxibenzoato de metilo (5,90 g) a 0C a una mezcla de hidruro de aluminio y litio (1,71 g) y THF (85 mL), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos en una atmósfera de nitrógeno. Se agregaron agua (1,8 mL), una solución de hidróxido de sodio acuoso 1 M (1,8 mL) y agua (5,4 mL), en este orden, a la mezcla de reacción a 0C. La mezcla se filtró a través de celite y después el filtrado se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía de gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para obtener el compuesto del título (5,22 g).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) delta 0,59-0,68 (4H, m), 0,86-1,00 (4H, m), 1,33 (6H, d, $J = 6,0$ Hz), 2,02-2,13 (1H, m), 2,15-2,27 (1H, m), 2,41 (1H, t, $J = 6,5$ Hz), 4,48-4,64 (3H, m), 6,49 (1H, s), 6,86 (1H, s).

F) 4,5-diciclopropil-2-isopropoxibenzaldehído

Se agregó dióxido de manganeso (14,7 g) a temperatura ambiente a una solución de tolueno (80 mL) de (4,5-diciclopropil-2-isopropoxifenil)metanol (5,22 g) y la mezcla se agitó a 80C durante 1 hora en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se filtró a través de celite y después el filtrado se concentró. Se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para obtener el compuesto del título (4,88 g).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) delta 0,64-0,76 (4H, m), 0,88-0,96 (2H, m), 1,03-1,11 (2H, m), 1,36 (6H, d, $J = 6,0$ Hz), 1,98-2,09 (1H, m), 2,25-2,37 (1H, m), 4,53-4,66 (1H, m), 6,49 (1H, s), 7,47 (1H, d, $J = 0,6$ Hz), 10,37 (1H, s).

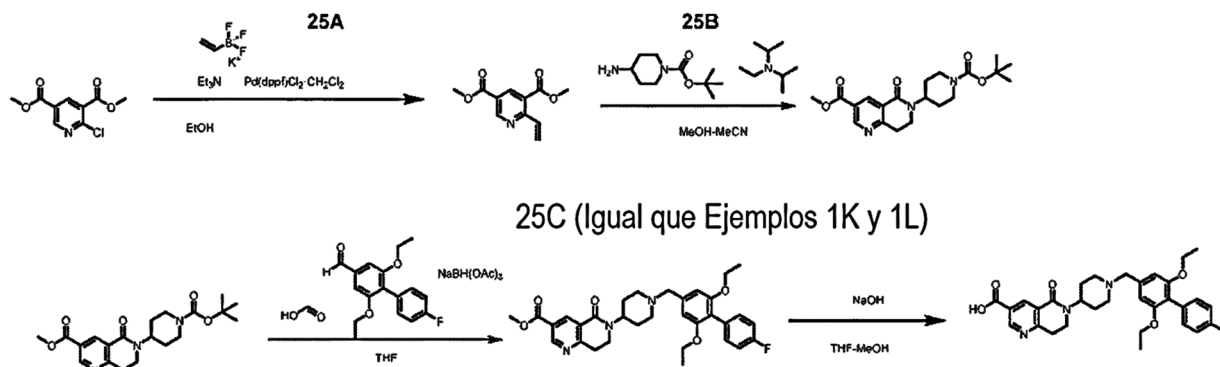
G) Ácido 6-(1-(4,5-diciclopropil-2-isopropoxibencil)piperidin-4-il)-2-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-carboxílico

El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que en las etapas K y L del Ejemplo 1 mediante el uso de 6-(1-(terc-butoxicarbonil)piperidin-4-il)-2-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-carboxilato de metilo y 4,5-diciclopropil-2-isopropoxibenzaldehído.

Ejemplo 25

Ácido 6-(1-((2,6-dietoxi-4'-fluorobifenil-4-il)metil)piperidin-4-il)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-carboxílico

[Quim. 49]



A) 2-vinilpiridin-3,5-dicarboxilato de dimetilo

5 Se agregó un aducto de diclorometano de (1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno)dicloropaladio(II) (0,359 g) a una mezcla de 2-cloropiridin-3,5-dicarboxilato de dimetilo (1,01 g), vinil trifluoroborato de potasio (1,18 g), trietilamina (1,22 mL), y etanol (10 mL), y la mezcla resultante se agitó a 95C durante 1 hora en una atmósfera de argón. El solvente en la mezcla de reacción se retiró mediante destilación a presión reducida, y el residuo obtenido se purificó mediante una cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para obtener el compuesto del título (880mg).

10 ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) delta 3,90 (3H, s), 3,91 (3H, s), 5,74 (1H, dd, J = 1,36 Hz, 10,68 Hz), 6,59 (1H, dd, J = 1,36 Hz, 17,0 Hz), 7,51-7,58 (1H, m), 8,56 (1H, d, J = 1,28 Hz), 9,16 (1H, s).

B) 6-(1-(terc-butoxicarbonil)piperidin-4-il)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-carboxilato de metilo

15 Una mezcla de 2-vinilpiridin-3,5-dicarboxilato de dimetilo (1,8 g), 4-aminopiperidin-1-carboxilato de terc-butilo (2,4 g), N,N'-diisorpipiletilamina (2,13 mL), acetonitrilo (10 mL) y metanol (10 mL) se agitó a 150C durante 16 horas con irradiación de microondas. La mezcla de reacción se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y después se eliminó el solvente mediante destilación a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para obtener el compuesto del título (1,8 g).

MS (ESI+): [M+H]⁺ 390,2.

C) Ácido 6-(1-((2,6-dietoxi-4'-fluorobifenil-4-il)metil)piperidin-4-il)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-carboxílico

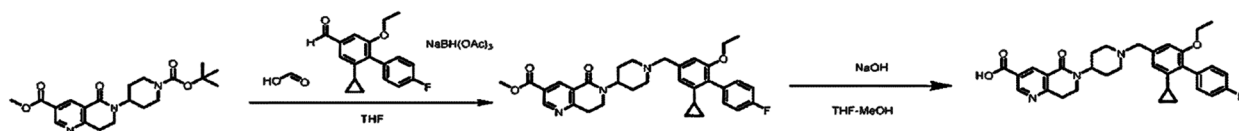
20 El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que en las etapas K y L del Ejemplo 1 mediante el uso de 6-(1-(terc-butoxicarbonil)piperidin-4-il)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-carboxilato de metilo y 2,6-dietoxi-4'-fluorobifenil-4-carbaldehído.

Ejemplo 26

Ácido 6-(1-((2-ciclopropil-6-etoxi-4'-fluorobifenil-4-il)metil)piperidin-4-il)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-carboxílico

25 [Quim. 50]

26 (Igual que Ejemplos 1K y 1L)

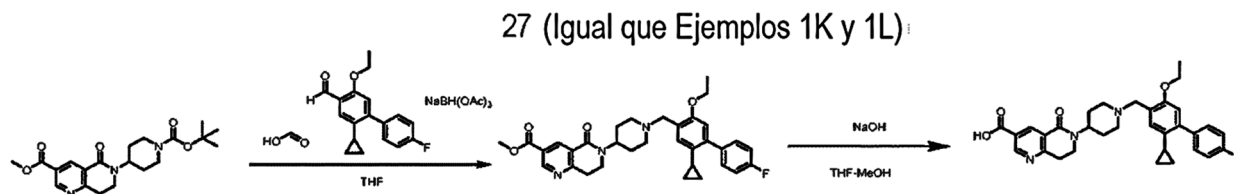


El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que en las etapas K y L del Ejemplo 1 mediante el uso de 6-(1-(terc-butoxicarbonil)piperidin-4-il)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-carboxilato de metilo y 2-ciclopropil-6-etoxi-4'-fluorobifenil-4-carbaldehído.

30 Ejemplo 27

Ácido 6-(1-((2-ciclopropil-5-etoxi-4'-fluorobifenil-4-il)metil)piperidin-4-il)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-carboxílico

[Quim. 51]



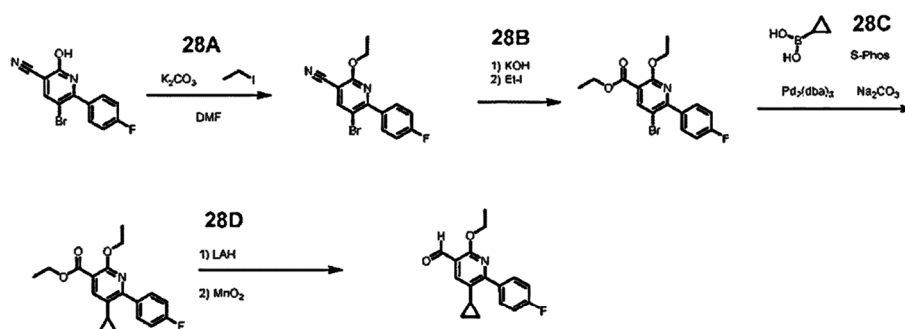
El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que en las etapas K y L del Ejemplo 1 mediante el uso de 6-(1-(terc-butoxicarbonil)piperidin-4-il)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-carboxilato de metilo y 2-ciclopropil-5-etoxi-4'-fluorobifenil-4-carbaldehido.

5

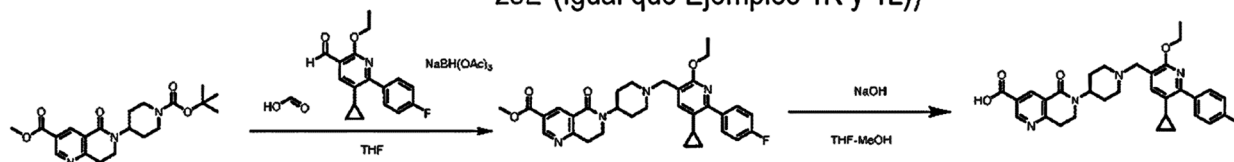
Ejemplo 28

Ácido 6-(1-((5-ciclopropil-2-etoxi-6-(4-fluorofenil)piridin-3-il)metil)piperidin-4-il)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-carboxílico

[Quim. 52]



28E (Igual que Ejemplos 1K y 1L)



10

A) 5-bromo-2-etoxi-6-(4-fluorofenil)nicotinonitrilo

Se agregó yodoetano (1,43 mL) a una mezcla de 5-bromo-6-(4-fluorofenil)-2-hidroxinicotinonitrilo (3,49 g), carbonato de potasio (3,29 g) y DMF (30 mL), y la mezcla resultante se agitó a 80C durante 30 minutos. Se agregó agua a la mezcla de reacción, seguida por extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución salina saturada y se secó en sulfato de magnesio anhidro y después se eliminó el solvente mediante destilación a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para obtener el compuesto del título (3,00 g).

15

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) delta 1,45 (3H, t, J = 7,1 Hz), 4,51 (2H, q, J = 7,0 Hz), 7,16 (2H, t, J = 8,7 Hz), 7,77 (2H, dd, J = 8,9, 5,3 Hz), 8,10 (1H, s).

20 B) 5-bromo-2-etoxi-6-(4-fluorofenil)nicotinato de etilo

Se agregó una solución de hidróxido de potasio acuoso 8 M (14,6 mL) a una mezcla de 5-bromo-2-etoxi-6-(4-fluorofenil)nicotinonitrilo (3,75 g), THF (10 mL) y etanol (10 mL) y la mezcla resultante se agitó durante la noche a 100C. La mezcla de reacción se neutralizó con ácido clorhídrico 6 M, seguido por extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se secó en sulfato de magnesio anhidro y el después solvente se eliminó mediante destilación a presión reducida. Se agregaron carbonato de potasio (3,23 g) y yodoetano (1,40 mL) a una mezcla del residuo obtenido y DMF (10 mL), y la mezcla resultante se agitó a 60C durante 30 minutos. Se agregó agua a la mezcla de reacción, seguida por extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución salina saturada y se secó en sulfato de magnesio anhidro y después se eliminó el solvente mediante destilación a presión reducida. Se purificó el residuo

25

obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para obtener el compuesto del título (2,40 g).

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) delta 1,33-1,50 (6H, m), 4,38 (2H, q, $J = 7,1$ Hz), 4,49 (2H, q, $J = 7,0$ Hz), 7,14 (2H, t, $J = 8,8$ Hz), 7,79 (2H, dd, $J = 8,9, 5,4$ Hz), 8,38 (1H, s).

5 C) 5-ciclopropil-2-etoxi-6-(4-fluorofenil)nicotinato de etilo

Se agregó tris(dibencilidenoacetona)dipaladio(0) (418 mg) a una mezcla de 5-bromo-2-etoxi-6-(4-fluorofenil)-nicotinato de etilo (2,40 g), ácido ciclopropilborónico (1,68 g), dicitclohexil(2',6'-dimetoxibifenil-2-il)fosfina (401 mg), una solución de carbonato de sodio acuoso 2 M (9,78 mL) y tolueno (25 mL) y la mezcla resultante se agitó a 100C durante 2 horas en una atmósfera de argón. La mezcla de reacción se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y se vertió en agua, seguida por extracción con acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó con una solución salina saturada y se secó en sulfato de magnesio anhidro y después se eliminó el solvente mediante destilación a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para obtener el compuesto del título (2,06 g).

15 $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) delta 0,60-0,68 (2H, m), 0,84-0,96 (2H, m), 1,33-1,47 (6H, m), 1,89-2,00 (1H, m), 4,37 (2H, q, $J = 7,2$ Hz), 4,50 (2H, q, $J = 7,0$ Hz), 7,14 (2H, t, $J = 8,7$ Hz), 7,77 (2H, dd, $J = 8,8, 5,5$ Hz), 7,82 (1H, s).

D) 5-ciclopropil-2-etoxi-6-(4-fluorofenil)nicotinaldehído

Una solución de THF (20 mL) de 5-ciclopropil-2-etoxi-6-(4-fluorofenil)nicotinato de etilo (2,06 g) se agregó a una suspensión de THF (20 mL) de hidruro de litio y aluminio (237 mg) con enfriamiento en hielo en una atmósfera de nitrógeno. Después de agitar a la misma temperatura anterior durante 30 minutos, se agregaron agua (0,20 mL) y una solución de hidróxido de sodio acuoso al 15 % (0,20 mL) a la misma, y la mezcla se agitó durante 5 minutos. Después, se le agregó adicionalmente agua (0,60 mL). La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora y después se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida. Se agregó dióxido de manganeso (5,43 g) a una solución de tolueno (10 mL) del residuo obtenido y la mezcla se agitó a 60C durante 1 hora en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se filtró y después se retiró el solvente mediante destilación a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para obtener el compuesto del título (1,47 g).

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) delta 0,64-0,71 (2H, m), 0,88-0,99 (2H, m), 1,44 (3H, t, $J = 7,1$ Hz), 1,86-2,01 (1H, m), 4,54 (2H, q, $J = 7,1$ Hz), 7,15 (2H, t, $J = 8,8$ Hz), 7,75-7,83 (3H, m), 10,38 (1H, s).

30 E) Ácido 6-(1-((5-ciclopropil-2-etoxi-6-(4-fluorofenil)piridin-3-il)metil)piperidin-4-il)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-carboxílico

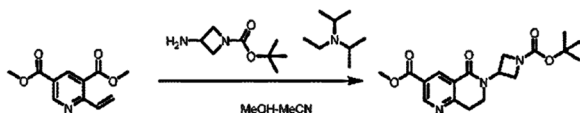
El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que en las etapas K y L del Ejemplo 1 mediante el uso de 6-(1-(terc-butoxicarbonil)piperidin-4-il)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-carboxilato de metilo y 5-ciclopropil-2-etoxi-6-(4-fluorofenil)nicotinaldehído.

Ejemplo 29

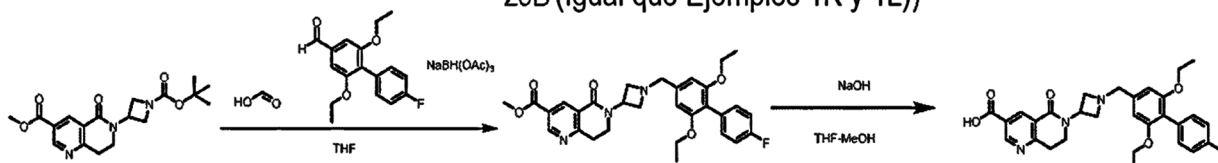
35 Ácido 6-(1-((2,6-dietoxi-4'-fluorobifenil-4-il)metil)azetidín-3-il)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-carboxílico

[Quim. 53]

29A (Igual que Ejemplo 25B)



29B (Igual que Ejemplos 1K y 1L))



A) 6-(1-(terc-butoxicarbonil)azetidín-3-il)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-carboxilato de metilo

El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que en la etapa B del Ejemplo 25 mediante el uso de 2-vinilpiridin-3,5-dicarboxilato de dimetilo y 3-aminoazetidín-1-carboxilato de terc-butilo.

MS (ESI+): [M+H]⁺ 362,2.

B) Ácido 6-(1-((2,6-dietoxi-4'-fluorobifenil-4-il)metil)azetidín-3-il)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridín-3-carboxílico

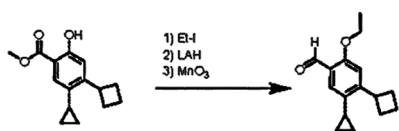
- 5 El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que en las etapas K y L del Ejemplo 1 mediante el uso de 6-(1-(terc-butoxicarbonil)azetidín-3-il)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridín-3-carboxilato de metilo y 2,6-dietoxi-4'-fluorobifenil-4-carbaldehído.

Ejemplo 30

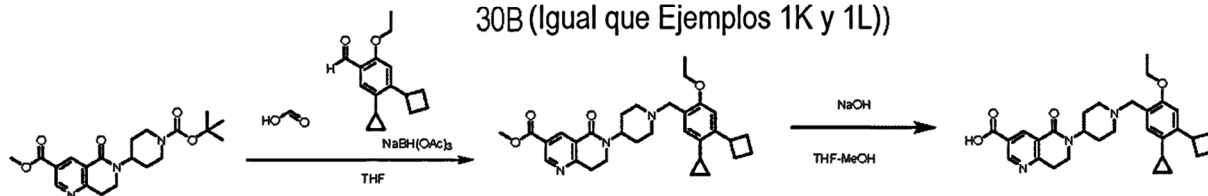
Ácido 6-(1-(4-ciclobutil-5-ciclopropil-2-etoxibencil)piperidín-4-il)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridín-3-carboxílico

10 [Quim. 54]

30A (Igual que Ejemplos 6C y 1E)



30B (Igual que Ejemplos 1K y 1L)



A) 4-ciclobutil-5-ciclopropil-2-etoxibenzaldehído

El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que en la etapa C del Ejemplo 6 y etapa E del Ejemplo 1 mediante el uso de 4-ciclobutil-5-ciclopropil-2-hidroxibenzoato de metilo y yoduro de etilo.

15 MS (ESI+): [M+H]⁺ 245,5.

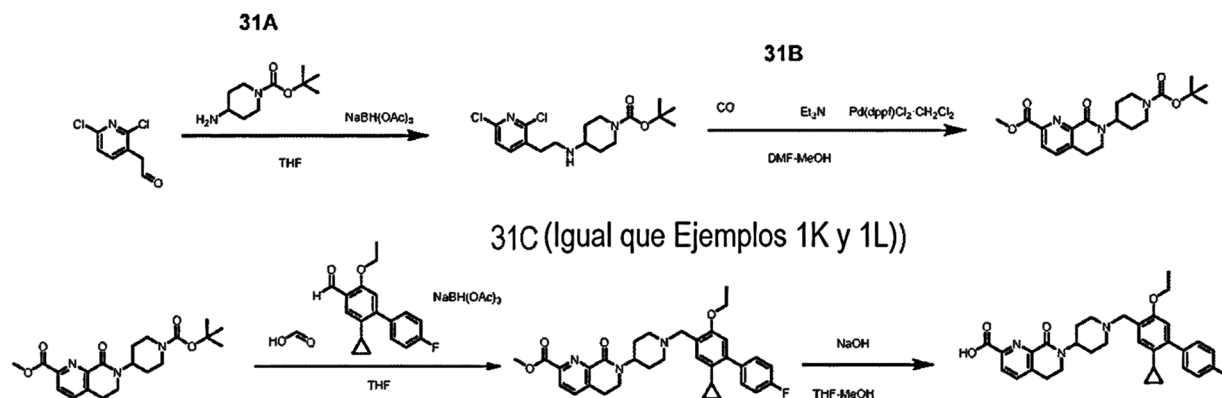
B) Ácido 6-(1-(4-ciclobutil-5-ciclopropil-2-etoxibencil)piperidín-4-il)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridín-3-carboxílico

El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que en las etapas K y L del Ejemplo 1 mediante el uso de 6-(1-(terc-butoxicarbonil)piperidín-4-il)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridín-3-carboxilato de metilo y 4-ciclobutil-5-ciclopropil-2-etoxibenzaldehído.

20 Ejemplo 31

Ácido 7-(1-((2-ciclopropil-5-etoxi-4'-fluorobifenil-4-il)metil)piperidín-4-il)-8-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-1,7-naftiridín-2-carboxílico

[Quim. 55]



A) 4-((2-(2,6-dicloropiridin-3-il)etil)amino)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

Se agregó triacetoxi borohidruro de sodio (9,47 g) a una solución de THF (60 mL) de (2,6-dicloropiridin-3-il)acetaldehído (5,66 g) y 4-aminopiperidin-1-carboxilato de terc-butilo (7,16 g) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Después, se agregó una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio saturado a la mezcla de reacción, seguido por extracción con acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se secó en sulfato de magnesio anhidro y el después solvente se eliminó mediante destilación a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/metanol) para obtener el compuesto del título (10,5 g).

MS (ESI+): [M+H]⁺ 374,2.

10 B) 7-(1-(terc-butoxicarbonil)piperidin-4-il)-8-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-1,7-naftiridin-2-carboxilato de metilo

Una mezcla de 4-((2-(2,6-dicloropiridin-3-il)etil)amino)piperidin-1-carboxilato (10,5 g), un aducto de diclorometano de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II) (2,30 g), trietilamina (11,8 mL), metanol (20 mL) y DMF (60 mL) se agitó a 90C durante 7 horas en una atmósfera de monóxido de carboxilo (5 atm). Se agregó agua a la mezcla de reacción, seguida por extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución salina saturada y se secó en sulfato de magnesio anhidro y después se eliminó el solvente mediante destilación a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para obtener el compuesto del título (4,01 g).

MS (ESI+): [M+H]⁺ 390,3.

20 C) Ácido 7-(1-((2-ciclopropil-5-etoxi-4'-fluorobifenil-4-il)metil)piperidin-4-il)-8-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-1,7-naftiridin-2-carboxílico

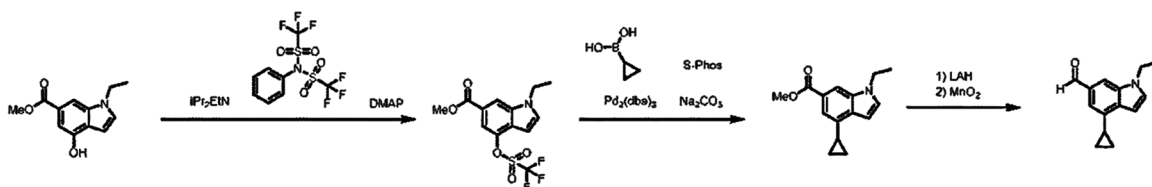
El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que en las etapas K y L del Ejemplo 1 mediante el uso de 7-(1-(terc-butoxicarbonil)piperidin-4-il)-8-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-1,7-naftiridin-2-carboxilato de metilo y 2-ciclopropil-5-etoxi-4'-fluorobifenil-4-carbaldehído.

Ejemplo 32

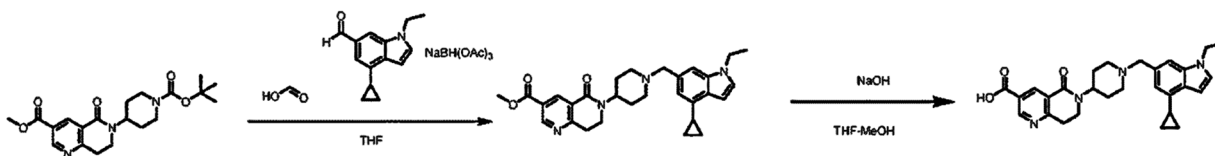
25 Ácido 6-(1-((4-ciclopropil-1-etil-1H-indol-6-il)metil)piperidin-4-il)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-carboxílico

[Quim. 56]

32A (Igual que Ejemplos 8C, 1D y 1E)



32B (Igual que Ejemplos 1K y 1L))



A) 4-ciclopropil-1-etil-1H-indol-6-carbaldehído

El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que en la etapa C del Ejemplo 8 y las etapas D y E del Ejemplo 1 mediante el uso de 1-etil-4-hidroxi-1H-indol-6-carboxilato de metilo.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) delta 0,85-0,93 (2H, m), 1,00-1,12 (2H, m), 1,50 (3H, t, J = 7,3 Hz), 2,19-2,32 (1H, m), 4,25 (2H, q, J = 7,3 Hz), 6,73 (1H, d, J = 3,1 Hz), 7,23 (1H, s), 7,35 (1H, d, J = 3,1 Hz), 7,73 (1H, s), 10,01 (1H, s).

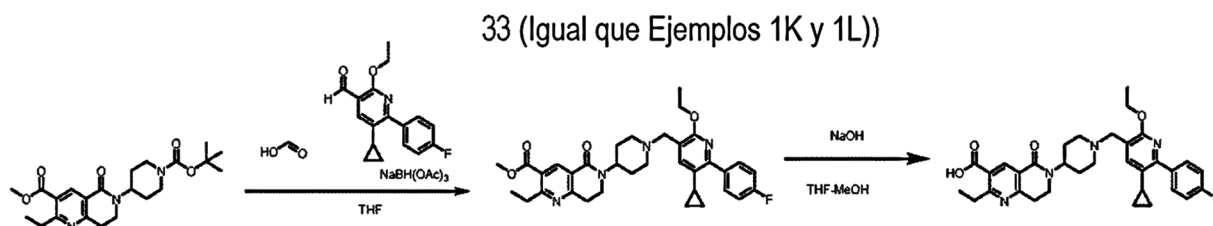
B) Ácido 6-(1-((4-ciclopropil-1-etil-1H-indol-6-il)metil)piperidin-4-il)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-carboxílico

El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que en las etapas K y L del Ejemplo 1 mediante el uso de 6-(1-(terc-butoxicarbonil)piperidin-4-il)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-carboxilato de metilo y 4-ciclopropil-1-etil-1H-6-carbaldehído.

Ejemplo 33

- 5 Ácido 6-(1-((5-ciclopropil-2-etoxi-6-(4-fluorofenil)piridin-3-il)metil)piperidin-4-il)-2-etil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-carboxílico

[Quim. 57]

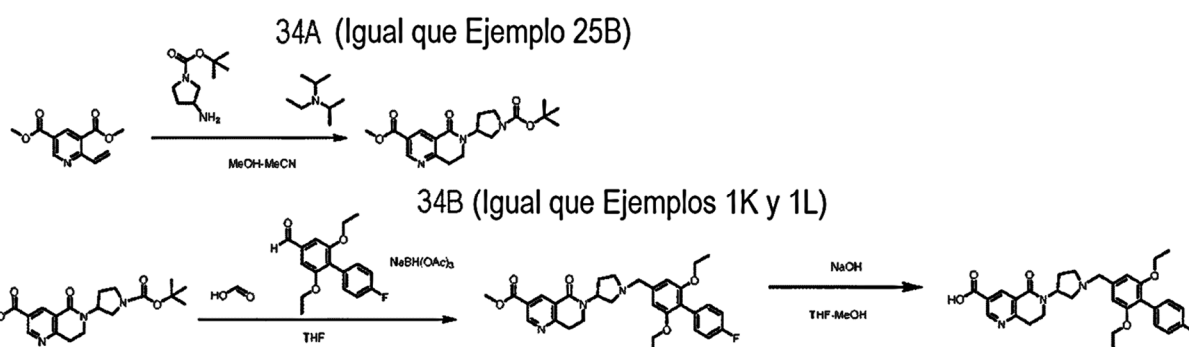


- 10 El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que en las etapas K y L del Ejemplo 1 mediante el uso de 6-(1-(terc-butoxicarbonil)piperidin-4-il)-2-etil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-carboxilato de metilo y 5-ciclopropil-2-etoxi-6-(4-fluorofenil)nicotinaldehído.

Ejemplo 34

Ácido 6-(1-((2,6-dietoxi-4'-fluorobifenil-4-il)metil)pirrolidin-3-il)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-carboxílico

[Quim. 58]



- 15 A) 6-(1-(terc-butoxicarbonil)pirrolidin-3-il)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-carboxilato de metilo
- El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que en la etapa B del Ejemplo 25 mediante el uso de 2-vinilpiridin-3,5-dicarboxilato de dimetilo y 3-aminopirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo.

MS (ESI+): [M+H]⁺ 376,3.

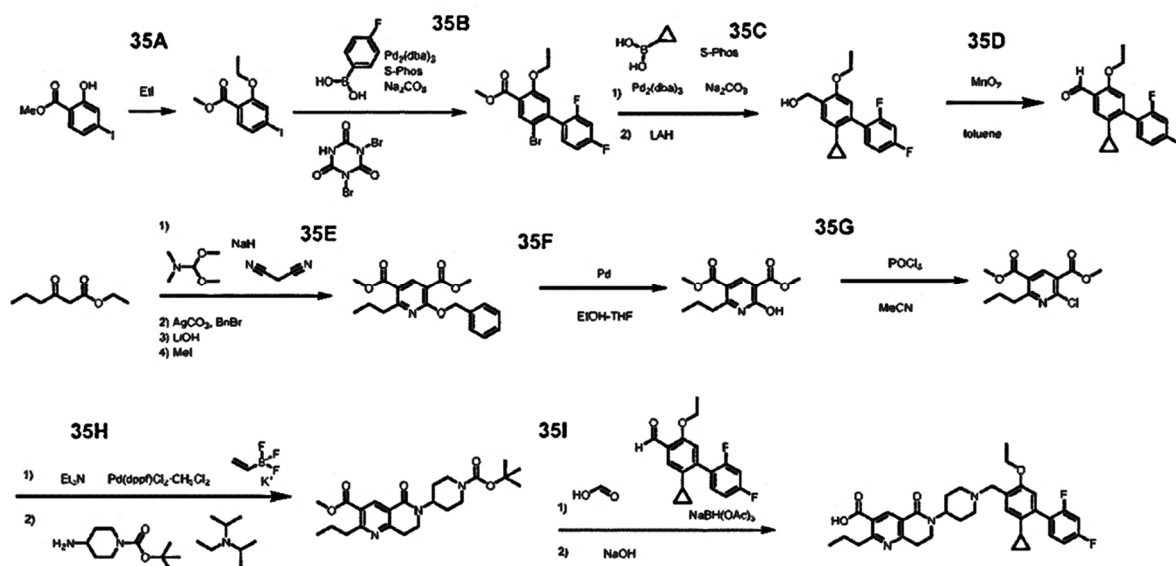
- 20 B) Ácido 6-(1-((2,6-dietoxi-4'-fluorobifenil-4-il)metil)pirrolidin-3-il)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-carboxílico

El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que en las etapas K y L del Ejemplo 1 mediante el uso de 6-(1-(terc-butoxicarbonil)pirrolidin-3-il)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-carboxilato de metilo y 2,6-dietoxi-4'-fluorobifenil-4-carbaldehído.

Ejemplo 35

- 25 Ácido 6-(1-((2-ciclopropil-5-etoxi-2',4'-difluorobifenil-4-il)metil)piperidin-4-il)-5-oxo-2-propil-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-carboxílico

[Quim. 59]



A) 2-etoxi-4-yodobenzoato de metilo

5 Se agregó yodoetano (6,47 mL) a una mezcla de 2-hidroxi-4-yodobenzoato de metilo (15 g), carbonato de potasio (14,9 g) y DMF (100 mL) y la mezcla resultante se agitó a 70°C durante 1 hora en una atmósfera de nitrógeno. Se agregó agua a la mezcla de reacción a temperatura ambiente, seguida por extracción con acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó con una solución salina saturada y se secó en sulfato de magnesio anhidro y después se eliminó el solvente mediante destilación a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para obtener el compuesto del título (16,5 g).

10 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) delta 1,46 (3H, t, $J = 7,0$ Hz), 3,87 (3H, s), 4,09 (2H, q, $J = 6,9$ Hz), 7,28-7,35 (2H, m), 7,48 (1H, d, $J = 8,1$ Hz).

B) 2-bromo-5-etoxi-2',4'-difluorobifenil-4-carboxilato de metilo

15 Se agitó una mezcla de 2-etoxi-4-yodobenzoato de metilo (16,5 g), dicioxetil(2',6'-dimetoxibifenil-2-il)fosfina (3,32 g), una solución acuosa de carbonato de sodio 2 M (81 mL), tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (3,46 g) y tolueno (100 mL) se agitó durante la noche a 100°C en una atmósfera de argón. La mezcla de reacción se dejó enfriar hasta temperatura ambiente. Después, se le agregó agua y la mezcla se filtró a través de celite, seguido por extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución salina saturada y se pasó a través de una columna corta de un gel de sílice (NH) y el solvente se retiró mediante destilación a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo). Se agregó ácido dibromoisocianúrico (12,5 g) a una mezcla del producto purificado y DMF (150 mL), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. Se agregó agua a la mezcla de reacción, seguida por extracción con acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó con una solución salina saturada y se secó en sulfato de magnesio anhidro y después se eliminó el solvente mediante destilación a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para obtener el compuesto del título (22,6 g). El compuesto contenía impurezas, pero se sometió a la reacción posterior sin purificación adicional.

25 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) delta 1,45 (3H, t, $J = 7,0$ Hz), 3,91 (3H, s), 4,10 (2H, q, $J = 7,1$ Hz), 6,74-7,03 (3H, m), 7,20-7,36 (1H, m), 8,06 (1H, s).

C) (2-ciclopropil-5-etoxi-2',4'-difluorobifenil-4-il)metanol

30 Se agitó una mezcla de 2-bromo-5-etoxi-2',4'-difluorobifenil-4-carboxilato de metilo (22,6 g), ácido ciclopropilborónico (13,1 g), dicioxetil(2',6'-dimetoxibifenil-2-il)fosfina (3,75 g), una solución acuosa de carbonato de sodio 2 M (91 mL), tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (3,91 g) y tolueno (150 mL) se agitó durante la noche a 100°C en una atmósfera de argón. La mezcla de reacción se dejó enfriar hasta temperatura ambiente, seguida por extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución salina saturada y se pasó a través de una columna corta de un gel de sílice (NH) y el solvente se retiró mediante destilación a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo). Una solución de THF (50 mL) del producto purificado se agregó a una suspensión de THF (50 mL) de hidruro de litio y aluminio (2,5 g) con enfriamiento en hielo en una atmósfera de nitrógeno. Después de agitar a la misma temperatura anterior durante 30 minutos, se agregaron agua (2,5 mL) y una solución de hidróxido de sodio acuoso al 15% (2,5 mL) a la misma, y la mezcla se agitó durante

5 minutos. Se agregó adicionalmente agua (7,5 mL) a la mezcla de reacción y la mezcla se agitó durante 30 minutos y después se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para obtener el compuesto del título (16,1 g).

5 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) delta 0,51-0,59 (2H, m), 0,66-0,77 (2H, m), 1,37-1,46 (3H, m), 1,58-1,71 (1H, m), 2,39 (1H, t, J = 6,6 Hz), 4,06 (2H, q, J = 7,0 Hz), 4,69 (2H, d, J = 6,5 Hz), 6,69 (1H, s), 6,84-7,00 (3H, m), 7,18-7,36 (1H, m).

D) 2-ciclopropil-5-etoxi-2',4'-difluorobifenil-4-carbaldehído

10 Se agregó dióxido de manganeso (45,9 g) a una solución de tolueno (80 mL) de (2-ciclopropil-5-etoxi-2',4'-difluorobifenil-4-il)metanol (16,1 g), y la mezcla se agitó a 60°C durante 1 hora en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se filtró y después se retiró el solvente mediante destilación a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para obtener el compuesto del título (12,8 g).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) delta 0,57-0,64 (2H, m), 0,71-0,80 (2H, m), 1,46 (3H, t, J = 7,0 Hz), 1,54-1,70 (1H, m), 4,13 (2H, q, J = 7,0 Hz), 6,81 (1H, s), 6,87-7,04 (2H, m), 7,26-7,35 (1H, m), 7,48 (1H, s), 10,49 (1H, s).

E) 2-(benciloxi)-6-propilpiridin-3,5-dicarboxilato de dimetilo

15 Una solución mixta de butiracetato de etilo (40 g) y N,N-dimetilformamida dimetil acetal (35,3 mL) en etanol (80 mL) se agitó de 40°C a 50°C durante 5 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta 25°C y después se le agregó trietilamina (3,52 mL). Mientras la mezcla de reacción se enfriaba en hielo para mantener la temperatura de 25°C a 35°C, se le agregó por goteo una mezcla de malononitrilo (18,4 g) y etanol (160 mL), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Se agregó ácido acético (17,4 mL) a la mezcla de reacción y después se le agregó agua
20 (400 mL) con calentamiento a 50°C. La mezcla de reacción se enfrió en hielo y después el sólido depositado se recogió y se lavó con solvente mixto de agua-etanol. Se agregó bromuro de bencilo (38,9 mL) a una suspensión de tolueno (400 mL) del sólido obtenido de este modo y carbonato de plata (83 g) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 días. La mezcla de reacción se filtró a través de celite y después se retiró el solvente mediante destilación a presión reducida. Una solución de acetato de etilo del residuo obtenido se pasó a través de una columna corta (NH)
25 y el solvente se eliminó mediante destilación a presión reducida. Se agregó monohidrato de hidróxido de litio (98 g) a una mezcla del residuo obtenido en etanol (250 mL) y agua (250 mL) y la mezcla resultante se agitó durante el fin de semana a 100°C en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se neutralizó con ácido clorhídrico a 0°C, seguido por extracción con acetato de etilo dos veces. La capa orgánica obtenida se secó en sulfato de magnesio anhidro y el después solvente se eliminó mediante destilación a presión reducida. Se agregaron carbonato de potasio (113 g) y yodometano (51,1 mL) a una mezcla del residuo obtenido y DMF (100 mL), y la mezcla resultante se agitó a 50°C durante 1 hora. La mezcla de reacción se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y luego se vertió en agua, seguida por extracción con acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó con una solución salina saturada y se secó en sulfato de magnesio anhidro y después se eliminó el solvente mediante destilación a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para obtener
30 el compuesto del título (53,8 g).
35

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) delta 0,98 (3H, t, J = 7,4 Hz), 1,67-1,83 (2H, m), 3,08-3,18 (2H, m), 3,89 (3H, s), 3,91 (3H, s), 5,59 (2H, s), 7,27-7,42 (3H, m), 7,49-7,55 (2H, m), 8,72 (1H, s).

F) 2-hidroxi-6-propilpiridin-3,5-dicarboxilato de dimetilo

40 Se agitó una mezcla 2-(benciloxi)-6-propilpiridin-3,5-dicarboxilato de dimetilo (53,8 g), paladio en carbono al 10 % (que contenía agua al 55 %, 20 g), THF (50 mL) y etanol (50 mL) a temperatura ambiente durante 1 hora en una atmósfera de hidrógeno. El catalizador se retiró mediante filtración y después el filtrado obtenido se concentró a presión reducida. El sólido obtenido se lavó con éter dietílico para obtener el compuesto del título (35,4 g).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) delta 1,07 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,69-1,87 (2H, m), 2,98-3,24 (2H, m), 3,88 (3H, s), 3,91 (3H, s), 8,82 (1H, s), 12,47 (1H, brs).

45 G) 2-cloro-6-propilpiridin-3,5-dicarboxilato de dimetilo

Se agregó oxiclورو de fósforo (8,10 mL) a una mezcla de 2-hidroxi-6-propilpiridin-3,5-dicarboxilato de dimetilo (11 g) acetonitrilo (50 mL), y la mezcla resultante se agitó durante la noche a 90°C en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y después se le agregó una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, seguida por extracción con acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se secó en sulfato de
50 magnesio anhidro y el después solvente se eliminó mediante destilación a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para obtener el compuesto del título (11,8 g).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) delta 1,01 (3H, t, J = 7,4 Hz), 1,65-1,85 (2H, m), 3,08-3,24 (2H, m), 3,94 (3H, s), 3,97 (3H, s), 8,66 (1H, s).

H) 6-(1-(terc-butoxicarbonil)piperidin-4-il)-5-oxo-2-propil-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-carboxilato de metilo

Se agregó un aducto de diclorometano de (1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno)dicloropaladio(II) (1,9 g) a una mezcla de 2-cloro-6-propilpiperidin-3,5-dicarboxilato de dimetilo (11,8 g), vinil trifluoroborato de potasio (10,2 g), trietilamina (12,1 mL), y etanol (50 mL), y la mezcla resultante se agitó a 95°C durante 1 hora en una atmósfera de argón. El solvente en la mezcla de reacción se eliminó mediante destilación a presión reducida y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo). Una mezcla del producto purificado obtenido, 4-aminopiperidin-1-carboxilato de terc-butilo (13,1 g), N,N'-diisorpopiletilamina (11,4 mL) y DMA (80 mL) se agitó a 140°C durante 4 horas. La mezcla de reacción se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y luego se vertió en agua, seguida por extracción con acetato de etilo dos veces. La capa orgánica obtenida se lavó con solución salina saturada y se pasó a través de una columna corta de un gel de sílice (NH) y el solvente se retiró mediante destilación a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para obtener el compuesto del título (16,5 g).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) delta 1,01 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,48 (9H, s), 1,60-1,82 (6H, m), 2,72-2,99 (2H, m), 3,08-3,25 (4H, m), 3,54 (2H, t, J = 6,6 Hz), 3,93 (3H, s), 4,19-4,35 (2H, m), 4,73-4,90 (1H, m), 8,76 (1H, s).

I) Ácido 6-(1-((2-ciclopropil-5-etoxi-2',4'-difluorobifenil-4-il)metil)piperidin-4-il)-5-oxo-2-propil-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-carboxílico

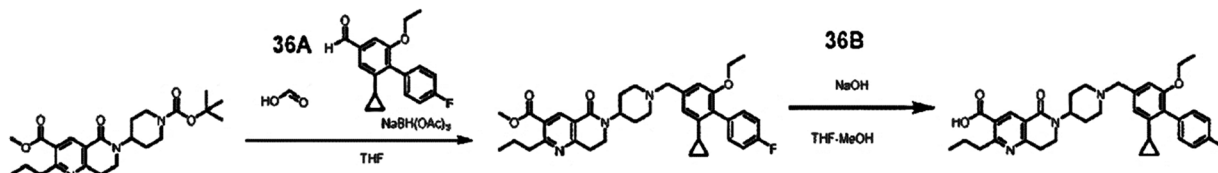
Se agregó 6-(1-(terc-butoxicarbonil)piperidin-4-il)-5-oxo-2-propil-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-carboxilato de metilo (15,2 g) a ácido fórmico (50 mL), y la mezcla se agitó a 60°C durante 30 minutos. Después, se eliminó el solvente mediante destilación a presión reducida. Se agregó tolueno al residuo obtenido, y el solvente se eliminó adicionalmente mediante destilación a presión reducida. Se agregó 2-ciclopropil-5-etoxi-2',4'-difluorobifenil-4-carbaldehído (10,6 g) a una mezcla del residuo obtenido y THF (60 mL), y la mezcla resultante se agitó durante 10 minutos. Después, se agregó a la misma triacetoxi borohidruro de sodio (11,2 g) y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Después, se agregó una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio saturado a la mezcla de reacción, seguido por extracción con acetato de etilo dos veces. La capa orgánica obtenida se secó en sulfato de magnesio anhidro y el después solvente se eliminó mediante destilación a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo/metanol). Se agregó una solución de hidróxido de sodio acuoso 2 M (70 mL) a temperatura ambiente a una solución de metanol (30 mL)-THF (30 mL) del producto purificado obtenido, y la mezcla se agitó a 50°C durante 1 hora. La mezcla de reacción se neutralizó con ácido clorhídrico 2 M a temperatura ambiente. Después, se le agregó agua y la mezcla se agitó a 100°C durante 5 minutos. Después de enfriar a 0°C, el sólido depositado se recogió mediante filtración y se lavó con agua y éter dietílico. El sólido obtenido se recrystalizó (DMSO/etanol) para obtener el compuesto del título (15,0 g).

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) delta 0,37-0,56 (2H, m), 0,68-0,77 (2H, m), 0,92 (3H, t, J = 7,4 Hz), 1,31 (3H, t, J = 6,9 Hz), 1,53-1,74 (5H, m), 1,75-1,93 (2H, m), 2,17 (2H, t, J = 11,9 Hz), 2,98 (2H, d, J = 11,3 Hz), 3,03-3,14 (4H, m), 3,50-3,63 (4H, m), 4,01 (2H, q, J = 7,0 Hz), 4,34-4,51 (1H, m), 6,76 (1H, s), 6,99 (1H, s), 7,18 (1H, s), 7,28-7,38 (1H, m), 7,40-7,51 (1H, m), 8,47 (1H, s).

Ejemplo 36

Ácido 6-(1-((2-ciclopropil-6-etoxi-4'-fluorobifenil-4-il)metil)piperidin-4-il)-5-oxo-2-propil-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-carboxílico

[Quim. 60]



A) 6-(1-((2-ciclopropil-6-etoxi-4'-fluorobifenil-4-il)metil)piperidin-4-il)-5-oxo-2-propil-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-carboxilato de metilo

Se agregó 6-(1-(terc-butoxicarbonil)piperidin-4-il)-5-oxo-2-propil-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-carboxilato de metilo (530 mg) a ácido fórmico (5 mL), y la mezcla se agitó a 60°C durante 30 minutos. Después, se eliminó el solvente mediante destilación a presión reducida. Se agregó tolueno al residuo obtenido, y el solvente se eliminó adicionalmente mediante destilación a presión reducida. Se agregó 2-ciclopropil-6-etoxi-4'-fluorobifenil-4-carbaldehído (349 mg) a una mezcla del residuo obtenido y THF (5 mL), y la mezcla resultante se agitó durante 10 minutos. Después, se agregó a la misma triacetoxi borohidruro de sodio (390 mg) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Después, se agregó una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio saturado a la mezcla de reacción, seguido por extracción con acetato de etilo dos veces. La capa orgánica obtenida se secó en sulfato de magnesio anhidro y el después solvente se eliminó mediante destilación a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante

cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo/metanol) para obtener el compuesto del título (730 mg).

MS (ESI+): [M+H]⁺ 600,5.

5 B) Ácido 6-(1-((2-ciclopropil-6-etoxi-4'-fluorobifenil-4-il)metil)piperidin-4-il)-5-oxo-2-propil-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-carboxílico

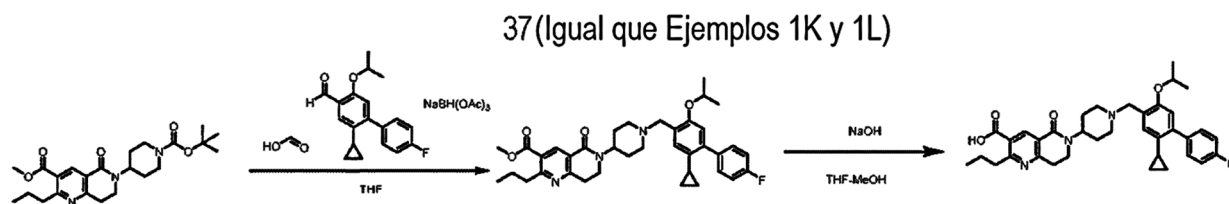
Se agregó una solución de hidróxido de sodio de sodio acuoso 2 M (1,50 mL) a temperatura ambiente a una solución de metanol (2 mL)-THF (2 mL) de 6-(1-((2-ciclopropil-6-etoxi-4'-fluorobifenil-4-il)metil)piperidin-4-il)-5-oxo-2-propil-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-carboxilato de metilo (730 mg) y la metanol se agitó a 50°C durante 1 hora. La mezcla de reacción se neutralizó con ácido clorhídrico 6 M a temperatura ambiente. Después, se le agregó acetato de etilo y la mezcla se concentró. El sólido depositado se recogió mediante filtración y se lavó con éter dietílico. El sólido obtenido se recrystalizó (DMSO/etanol) para obtener el compuesto del título (486 mg).

15 ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) delta 0,49-0,62 (2H, m), 0,66-0,77 (2H, m), 0,92 (3H, t, J = 7,4 Hz), 1,12 (3H, t, J = 6,9 Hz), 1,37-1,73 (5H, m), 1,75-1,94 (2H, m), 2,11 (2H, t, J = 12,2 Hz), 2,96 (2H, d, J = 11,1 Hz), 3,02-3,15 (4H, m, J = 6,2 Hz), 3,50 (2H, s), 3,58 (2H, s), 3,93 (2H, q, J = 6,9 Hz), 4,37-4,53 (1H, m), 6,49 (1H, s), 6,85 (1H, s), 7,16-7,32 (4H, m), 8,48 (1H, s).

Ejemplo 37

Ácido 6-(1-((2-ciclopropil-4'-fluoro-5-isopropoxibifenil-4-il)metil)piperidin-4-il)-5-oxo-2-propil-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-carboxílico

[Quim. 61]



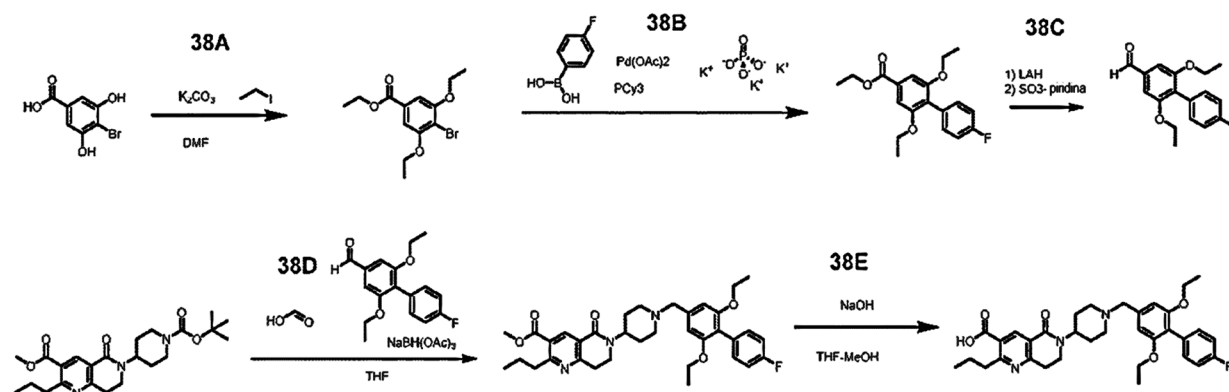
20

El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que en las etapas K y L del Ejemplo 1 mediante el uso de 6-(1-(terc-butoxicarbonil)piperidin-4-il)-5-oxo-2-propil-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-carboxilato de metilo y 2-ciclopropil-4'-fluoro-5-isopropoxibifenil-4-carbaldehído.

Ejemplo 38

25 Ácido 6-(1-((2,6-dietoxi-4'-fluorobifenil-4-il)metil)piperidin-4-il)-5-oxo-2-propil-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-carboxílico

[Quim. 62]



A) 4-bromo-3,5-dietoxibenzoato de etilo

Se agregaron carbonato de potasio (89,0 g) y yodoetano (60,1 mL) a una solución de DMF (300 mL) de ácido 4-bromo-3,5-dihidroxibenzoico (50,0 g) y la mezcla se agitó a 60C durante 2 horas. La mezcla de reacción se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y después se le agregó agua, seguida por extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución salina saturada. La capa orgánica obtenida se aplicó a cromatografía de gel de sílice (NH, acetato de etilo) y luego se eliminó el solvente mediante destilación a presión reducida. El sólido obtenido se lavó con éter dietílico y hexano para obtener el compuesto del título (55,8 g).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) delta 1,40 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,49 (6H, t, J = 7,0 Hz), 4,17 (4H, q, J = 7,0 Hz), 4,38 (2H, q, J = 7,1 Hz), 7,21 (2H, s).

B) 2,6-dietoxi-4'-fluorobifenil-4-carboxilato de etilo

Se agregaron acetato de paladio (1,98 g), fosfato de tripotasio (112 g), ácido (4-fluorofenil)borónico (43,1 g) y una triciclohexilfosfina (solución de tolueno al 20 %, 31,2 mL) a una mezcla de 4-bromo-3,5-dietoxibenzoato de etilo (55,8 g) en tolueno (300 mL) y agua (150 mL) y la mezcla resultante se calentó y se agitó durante la noche a 90C en una atmósfera de argón. La mezcla de reacción se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y después se le agregó agua, seguida por extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y solución salina saturada, en este orden. La capa orgánica se secó en sulfato de magnesio anhidro y el después solvente se eliminó mediante destilación a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para obtener el compuesto del título (50,7 g).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) delta 1,27 (6H, t, J = 6,9 Hz), 1,41 (3H, t, J = 7,1 Hz), 4,03 (4H, q, J = 6,9 Hz), 4,40 (2H, q, J = 7,1 Hz), 6,99-7,14 (2H, m), 7,28-7,41 (4H, m).

C) 2,6-dietoxi-4'-fluorobifenil-4-carbaldehído

Una solución de THF (200 mL) de 2,6-dietoxi-4'-fluorobifenil-4-carboxilato de etilo (50,7 g) se agregó a una suspensión de THF (200 mL) de hidruro de litio y aluminio (4,34 g) con enfriamiento en hielo. Después de agitar a la misma temperatura anterior durante 30 minutos, se agregaron agua (4,5 mL) y una solución de hidróxido de sodio acuoso 1 M (4,5 mL) a la misma, y la mezcla se agitó durante 5 minutos. Se le agregó adicionalmente agua (13,5 mL). La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora y después se filtró a través de celite y el filtrado se concentró a presión reducida. Se agregó complejo de trióxido de azufre-piridina (48,6 g) a una solución de DMSO (250 mL) del residuo obtenido y trietilamina (63,8 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se agregó agua (450 mL) a la mezcla de reacción y el sólido depositado se recogió mediante filtración. El sólido obtenido se recrystalizó (etanol/agua) para obtener el compuesto del título (36,9 g).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) delta 1,29 (6H, t, J = 7,0 Hz), 4,06 (4H, q, J = 6,9 Hz), 7,08 (2H, t, J = 8,9 Hz), 7,13 (2H, s), 7,34 (2H, dd, J = 9,0, 5,6 Hz), 9,94 (1H, s).

D) 6-(1-((2,6-dietoxi-4'-fluorobifenil-4-il)metil)piperidin-4-il)-5-oxo-2-propil-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-carboxilato de metilo

Se agregó 6-(1-(terc-butoxicarbonil)piperidin-4-il)-5-oxo-2-propil-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-carboxilato de metilo (500 mg) a ácido fórmico (5 mL), y la mezcla se agitó a 60C durante 30 minutos. Después, se eliminó el solvente mediante destilación a presión reducida. Se agregó tolueno al residuo obtenido, y el solvente se eliminó adicionalmente mediante destilación a presión reducida. Se agregó 2,6-dietoxi-4'-fluorobifenil-4-carbaldehído (334 mg) a una mezcla del residuo obtenido y THF (5 mL), y la mezcla resultante se agitó durante 10 minutos. Después, se agregó a la misma triacetoxi borohidruro de sodio (368 mg) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Después, se agregó una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio saturado a la mezcla de reacción, seguido por extracción con acetato de etilo dos veces. La capa orgánica obtenida se secó en sulfato de magnesio anhidro y el después solvente se eliminó mediante destilación a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo/metanol) para obtener el compuesto del título (565 mg).

MS (ESI+): [M+H]⁺ 604,5

E) Ácido 6-(1-((2,6-dietoxi-4'-fluorobifenil-4-il)metil)piperidin-4-il)-5-oxo-2-propil-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-carboxílico

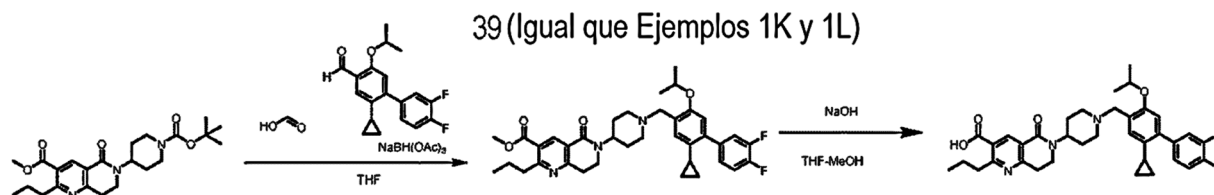
Se agregó una solución de hidróxido de sodio de sodio acuoso 2 M (1,50 mL) a temperatura ambiente a una solución de metanol (2 mL)-THF (2 mL) de 6-(1-((2,6-dietoxi-4'-fluorobifenil-4-il)metil)piperidin-4-il)-5-oxo-2-propil-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-carboxilato de metilo (560 mg) y la metanol se agitó a 50C durante 1 hora. La mezcla de reacción se neutralizó con ácido clorhídrico 6 M a temperatura ambiente. Después, se le agregó acetato de etilo y la mezcla se concentró. El sólido depositado se recogió mediante filtración y se lavó con éter dietílico. El sólido obtenido se recrystalizó (DMSO/etanol/hexano) para obtener el compuesto del título (141 mg).

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) delta 0,92 (3H, t, J = 7,4 Hz), 1,16 (6H, t, J = 6,9 Hz), 1,50-1,73 (4H, m, J = 7,5 Hz), 1,74-1,95 (2H, m), 2,05-2,20 (2H, m), 2,91-3,15 (6H, m, J = 7,4 Hz), 3,49-3,64 (4H, m), 3,96 (4H, q, J = 7,0 Hz), 4,34-4,55 (1H, m, J = 6,5 Hz), 6,68 (2H, s), 7,10-7,20 (2H, m), 7,25-7,35 (2H, m, J = 5,8 Hz), 8,48 (1H, s).

Ejemplo 39

- 5 Ácido 6-(1-((2-ciclopropil-3',4'-difluoro-5-isopropoxibifenil-4-il)metil)piperidin-4-il)-5-oxo-2-propil-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-carboxílico

[Quim. 63]

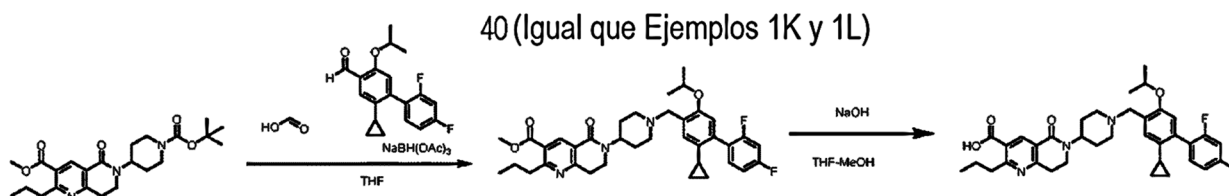


- 10 El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que en las etapas K y L del Ejemplo 1 mediante el uso de 6-(1-(terc-butoxicarbonil)piperidin-4-il)-5-oxo-2-propil-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-carboxilato de metilo y 2-ciclopropil-3',4'-difluoro-5-isopropoxibifenil-4-carbaldehído.

Ejemplo 40

Ácido 6-(1-((2-ciclopropil-2',4'-difluoro-5-isopropoxibifenil-4-il)metil)piperidin-4-il)-5-oxo-2-propil-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-carboxílico

- 15 [Quim. 64]

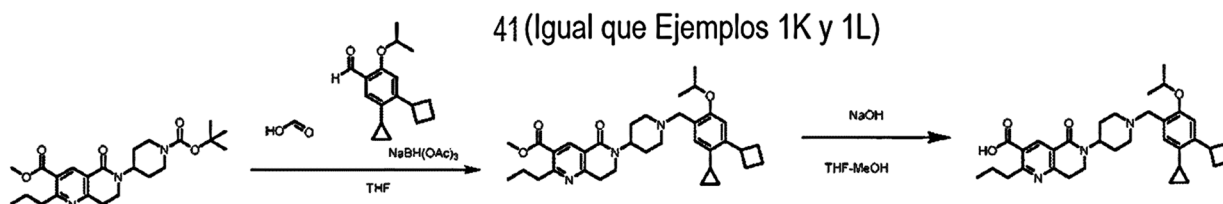


El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que en las etapas K y L del Ejemplo 1 mediante el uso de 6-(1-(terc-butoxicarbonil)piperidin-4-il)-5-oxo-2-propil-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-carboxilato de metilo y 2-ciclopropil-2',4'-difluoro-5-isopropoxibifenil-4-carbaldehído.

- 20 Ejemplo 41

Ácido 6-(1-(4-ciclobutil-5-ciclopropil-2-isopropoxibencil)piperidin-4-il)-5-oxo-2-propil-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-carboxílico

[Quim. 65]

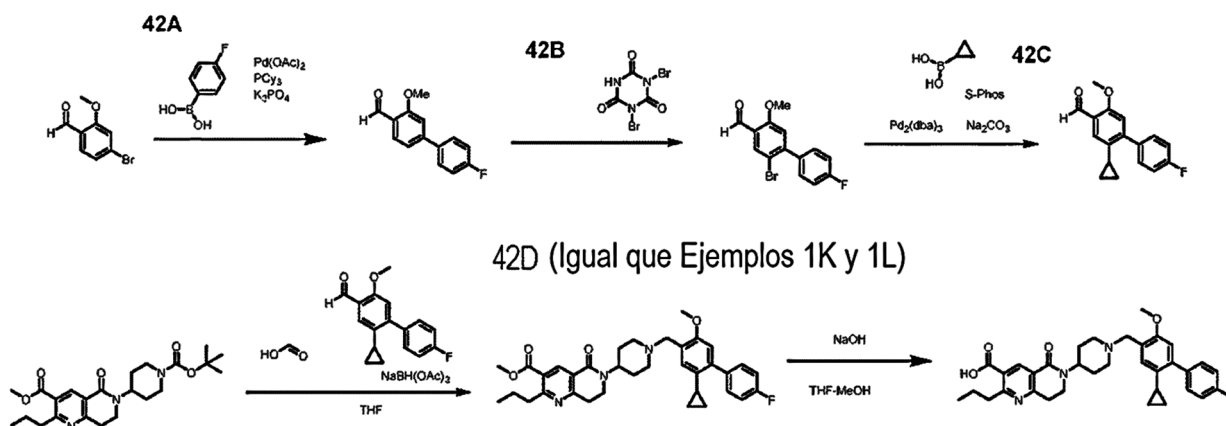


- 25 El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que en las etapas K y L del Ejemplo 1 mediante el uso de 6-(1-(terc-butoxicarbonil)piperidin-4-il)-5-oxo-2-propil-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-carboxilato de metilo y 4-ciclobutil-5-ciclopropil-2-isopropoxibenzaldehído.

Ejemplo 42

Ácido 6-(1-((2-ciclopropil-4'-fluoro-5-metoxibifenil-4-il)metil)piperidin-4-il)-5-oxo-2-propil-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-carboxílico

[Quim. 66]



5

A) 4'-fluoro-3-metoxibifenil-4-carbaldeído

Se agregó acetato de paladio (2,61 g) a una mezcla de 4-bromo-2-metoxibenzaldehído (25,0 g), fosfato de tripotasio (74,0 g), ácido (4-fluorofenil)borónico (24,4 g), triciclohexilfosfina (solución de tolueno al 20 %, 41,3 mL), tolueno (250 mL) y agua (125 mL) y la mezcla resultante se agitó a 90°C durante 3 horas en una atmósfera de argón. La mezcla de reacción se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y después se separó la capa orgánica. La capa acuosa se sometió a extracción con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y una solución salina saturada, en este orden, y se secaron en sulfato de magnesio anhidro y después se eliminó el solvente mediante destilación a presión reducida. El residuo obtenido se cristalizó a partir de metanol (150 mL) para obtener el compuesto del título (16,0 g).

15 ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) delta 4,03 (3H, s), 7,31-7,41 (3H, m), 7,45 (1H, d, J = 1,3 Hz), 7,77 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,82-7,91 (2H, m), 10,37 (1H, s).

B) 2-bromo-4'-fluoro-5-metoxibifenil-4-carbaldeído

Se agregó ácido dibromoisocianúrico (10,6 g) de 15C a 30C a una solución de DMF (90 mL) de 4'-fluoro-3-metoxibifenil-4-carbaldeído (16,0 g) y la mezcla se agitó durante 40 minutos. Después, se agregó agua (30 mL) y la mezcla se agitó durante 1 hora adicional. Se recogió el sólido depositado mediante filtración y se lavó con una solución mezclada de DMF (15 mL) y agua (15 mL), y agua (30 mL) para obtener el compuesto del título (20,6 g).

20 ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) delta 3,96 (3H, s), 7,25 (1H, s), 7,29-7,40 (2H, m), 7,54 (2H, dd, J = 8,4, 5,6 Hz), 7,91 (1H, s), 10,30 (1H, s).

C) 2-ciclopropil-4'-fluoro-5-metoxibifenil-4-carbaldeído

Se agregaron 2-bromo-4'-fluoro-5-metoxibifenil-4-carbaldeído (20,6 g), ácido ciclopropilborónico (10,3 g), dicitclohexil(2',6'-dimetoxibifenil-2-il)fosfina (4,10 g), tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (4,27 g) y una solución de carbonato de sodio acuoso 2 M (100 mL) a tolueno (250 mL) en una atmósfera de argón, y la mezcla se agitó a 100°C durante 2 horas. La mezcla de reacción se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y se vertió en agua, seguida por extracción con acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó con una solución salina saturada y se secó en sulfato de magnesio anhidro y después se eliminó el solvente mediante destilación a presión reducida. El residuo obtenido se pasó a través de una columna corta de gel de sílice (hexano/acetato de etilo) y después se concentró el filtrado. El residuo se cristalizó a partir de una solución mezclada de etanol (50 mL) y agua (10 mL) y los cristales obtenidos se lavaron con etanol (85 mL) para obtener el compuesto del título (9,70 g).

30 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) delta 0,62-0,71 (2H, m), 0,77-0,86 (2H, m), 1,66-1,79 (1H, m), 3,91 (3H, s), 6,82 (1H, s), 7,09-7,19 (2H, m), 7,38-7,48 (3H, m), 10,45 (1H, s).

35 D) Ácido 6-(1-((2-ciclopropil-4'-fluoro-5-metoxibifenil-4-il)metil)piperidin-4-il)-5-oxo-2-propil-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-carboxílico

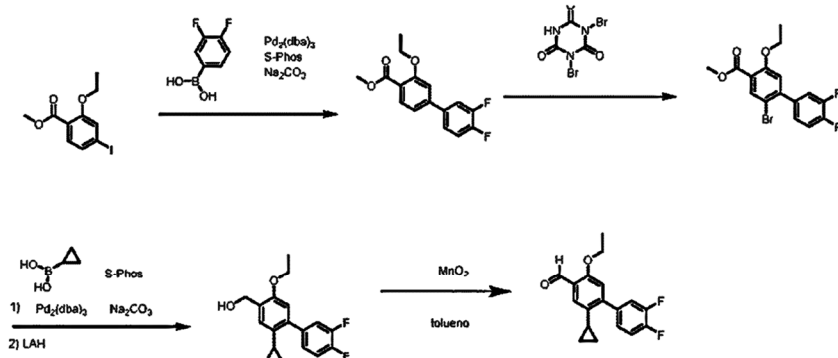
El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que en las etapas K y L del Ejemplo 1 mediante el uso de 6-(1-(terc-butoxicarbonil)piperidin-4-il)-5-oxo-2-propil-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-carboxilato de metilo y 2-ciclopropil-4'-fluoro-5-metoxibifenil-4-carbaldehído.

Ejemplo 43

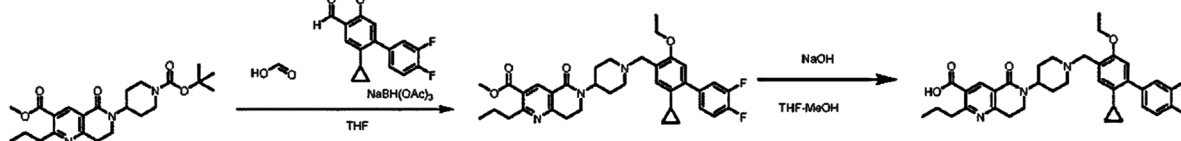
- 5 Ácido 6-(1-((2-ciclopropil-5-etoxi-3',4'-difluorobifenil-4-il)metil)piperidin-4-il)-5-oxo-2-propil-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-carboxílico

[Quim. 67]

43A (Igual que Ejemplos 7B, 7C, 7D y 7E)



43B (Igual que Ejemplos 1K y 1L)



A) 2-ciclopropil-5-etoxi-3',4'-difluorobifenil-4-carbaldehído

- 10 El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que en las etapas B, C, D y E del Ejemplo 7 mediante el uso de 2-etoxi-4-yodobenzoato de metilo y ácido (3,4-difluorofenil)borónico.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) delta 0,59-0,72 (2H, m), 0,78-0,88 (2H, m), 1,47 (3H, t, J = 7,0 Hz), 1,65-1,79 (1H, m), 4,14 (2H, q, J = 7,0 Hz), 6,79 (1H, s), 7,08-7,34 (3H, m), 7,46 (1H, s), 10,48 (1H, s).

- 15 B) Ácido 6-(1-((2-ciclopropil-5-etoxi-3',4'-difluorobifenil-4-il)metil)piperidin-4-il)-5-oxo-2-propil-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-carboxílico

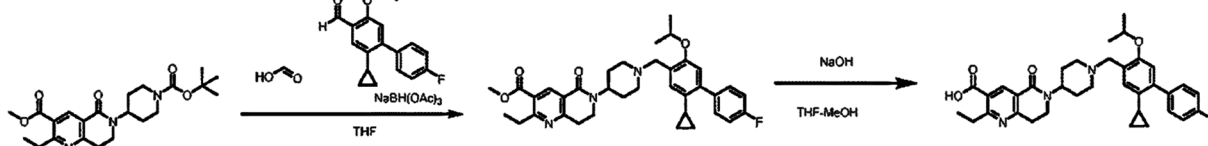
El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que en las etapas K y L del Ejemplo 1 mediante el uso de 6-(1-(terc-butoxicarbonil)piperidin-4-il)-5-oxo-2-propil-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-carboxilato de metilo y 2-ciclopropil-5-etoxi-3',4'-fluorobifenil-4-carbaldehído.

Ejemplo 44

- 20 Ácido 6-(1-((2-ciclopropil-4'-fluoro-5-isopropoxibifenil-4-il)metil)piperidin-4-il)-2-etil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-carboxílico

[Quim. 68]

44 (Igual que Ejemplos 1K y 1L)

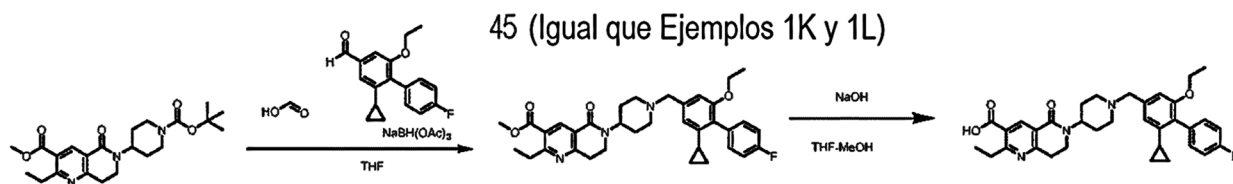


El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que en las etapas K y L del Ejemplo 1 mediante el uso de 6-(1-(terc-butoxicarbonil)piperidin-4-il)-2-etil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-carboxilato de metilo y 2-ciclopropil-4'-fluoro-5-isopropoxibifenil-4-carbaldehído.

Ejemplo 45

- 5 Ácido 6-(1-((2-ciclopropil-6-etoxi-4'-fluorobifenil-4-il)metil)piperidin-4-il)-2-etil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-carboxílico

[Quim. 69]

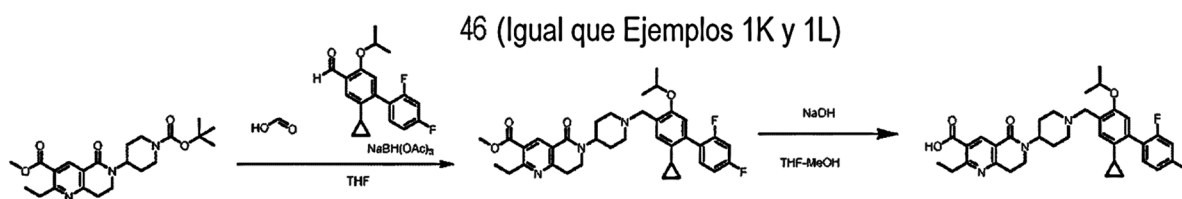


- 10 El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que en las etapas K y L del Ejemplo 1 mediante el uso de 6-(1-(terc-butoxicarbonil)piperidin-4-il)-2-etil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-carboxilato de metilo y 2-ciclopropil-6-etoxi-4'-fluorobifenil-4-carbaldehído.

Ejemplo 46

Ácido 6-(1-((2-ciclopropil-2',4'-difluoro-5-isopropoxibifenil-4-il)metil)piperidin-4-il)-2-etil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-carboxílico

- 15 [Quim. 70]



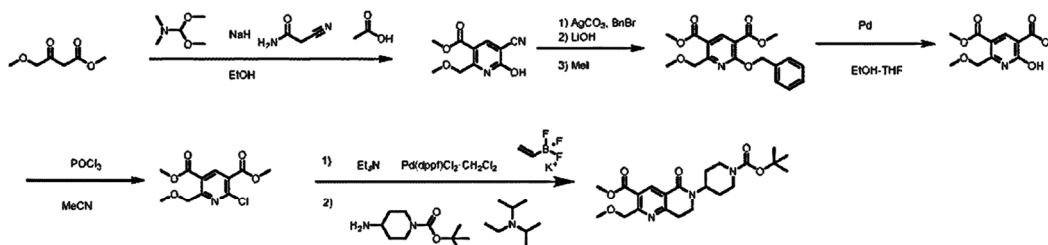
El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que en las etapas K y L del Ejemplo 1 mediante el uso de 6-(1-(terc-butoxicarbonil)piperidin-4-il)-2-etil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-carboxilato de metilo y 2-ciclopropil-2',4'-difluoro-5-isopropoxibifenil-4-carbaldehído.

- 20 Ejemplo 47

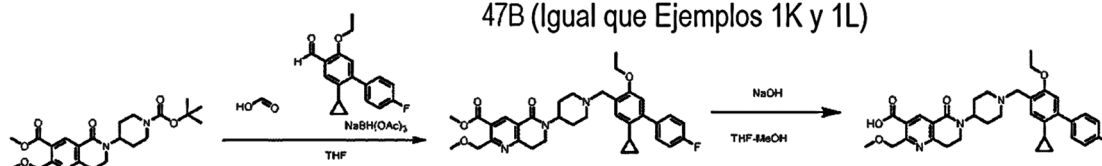
Ácido 6-(1-((2-ciclopropil-5-etoxi-4'-fluorobifenil-4-il)metil)piperidin-4-il)-2-(metoximetil)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-carboxílico

[Quim. 71]

47A (Igual que Ejemplos 2E, 2F, 2G, 2H y 2I)



47B (Igual que Ejemplos 1K y 1L)



A) 6-(1-(terc-butoxicarbonil)piperidin-4-il)-2-(metoximetil)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-carboxilato de metilo

5 El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que en las etapas E, F, G, H e I del Ejemplo 2 mediante el uso de 4-metoxi-3-oxobutanoato de metilo.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) delta 1,48 (9H, s), 1,59-1,82 (4H, m), 2,77-2,99 (2H, m), 3,16-3,27 (2H, m), 3,47-3,61 (5H, m), 3,94 (3H, s), 4,17-4,38 (2H, m), 4,69-4,89 (1H, m), 4,97 (2H, s), 8,81 (1H, s).

B) Ácido 6-(1-((2-ciclopropil-5-etoxi-4'-fluorobifenil-4-il)metil)piperidin-4-il)-2-(metoximetil)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-carboxílico

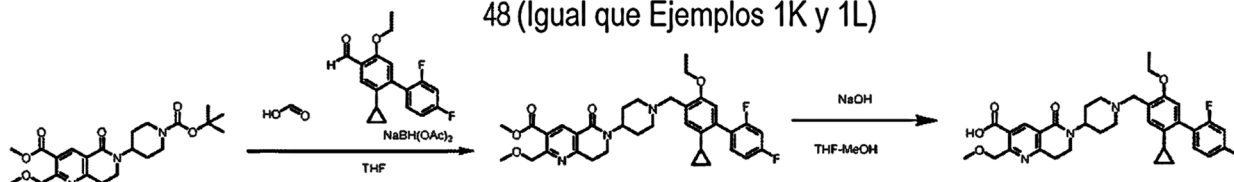
10 El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que en las etapas K y L del Ejemplo 1 mediante el uso de 6-(1-(terc-butoxicarbonil)piperidin-4-il)-2-(metoximetil)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-carboxilato de metilo y 2-ciclopropil-5-etoxi-4'-fluorobifenil-4-carbaldehído.

Ejemplo 48

15 Ácido 6-(1-((2-ciclopropil-5-etoxi-2',4'-difluorobifenil-4-il)metil)piperidin-4-il)-2-(metoximetil)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-carboxílico

[Quim. 72]

48 (Igual que Ejemplos 1K y 1L)



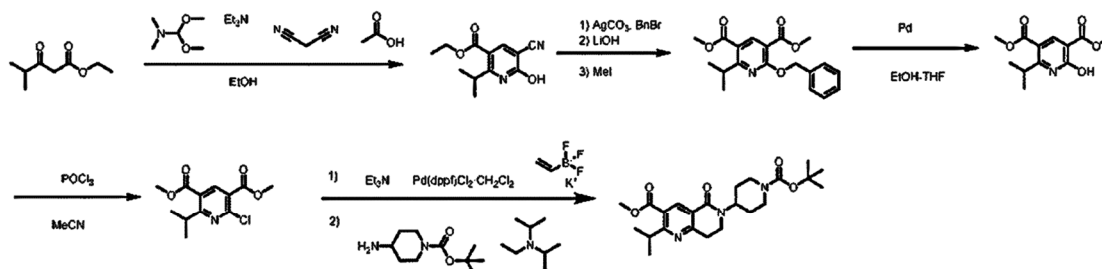
20 El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que en las etapas K y L del Ejemplo 1 mediante el uso de 6-(1-(terc-butoxicarbonil)piperidin-4-il)-2-(metoximetil)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-carboxilato de metilo y 2-ciclopropil-5-etoxi-2',4'-difluorobifenil-4-carbaldehído.

Ejemplo 49

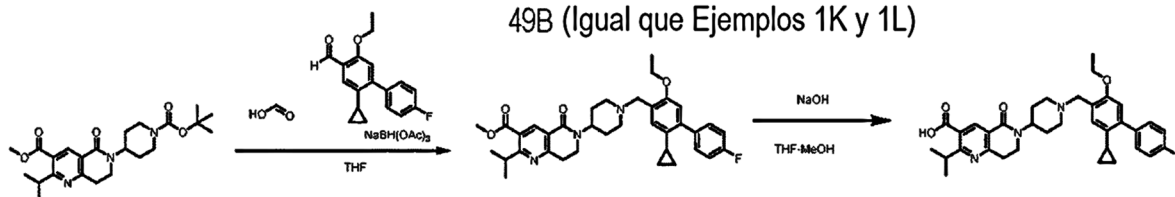
Ácido 6-(1-((2-ciclopropil-5-etoxi-4'-fluorobifenil-4-il)metil)piperidin-4-il)-2-isopropil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-carboxílico

[Quim. 73]

49A (Igual que Ejemplos 1F, 1G, 1H, 1I y 1J)



49B (Igual que Ejemplos 1K y 1L)



A) 6-(1-(terc-butoxicarbonil)piperidin-4-il)-2-isopropil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-carboxilato de metilo

5 El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que en las etapas F, G, H, I y J del Ejemplo 1 mediante el uso de 4-metilo-3-oxopentanoato de etilo.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) delta 1,28 (6H, d, J = 6,6 Hz), 1,44-1,52 (9H, m), 1,58-1,77 (4H, m), 2,75-2,99 (2H, m), 3,14 (2H, t, J = 6,5 Hz), 3,53 (2H, t, J = 6,5 Hz), 3,79-3,99 (4H, m), 4,17-4,35 (2H, m), 4,71-4,90 (1H, m), 8,66 (1H, s).

B) Ácido 6-(1-((2-ciclopropil-5-etoxi-4'-flurobifenil-4-il)metil)piperidin-4-il)-2-isopropil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-carboxílico

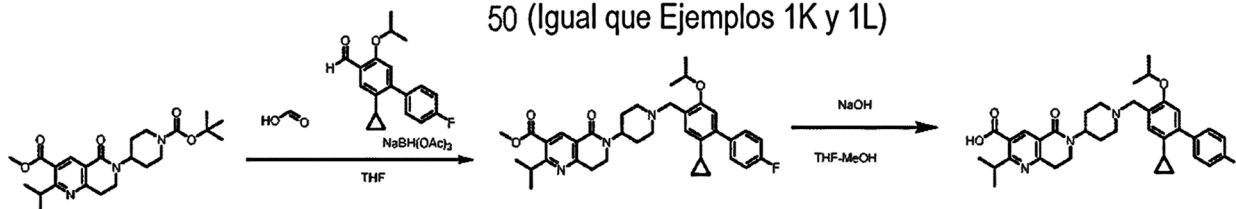
10 El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que en las etapas K y L del Ejemplo 1 mediante el uso de 6-(1-(terc-butoxicarbonil)piperidin-4-il)-2-isopropil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-carboxilato de metilo y 2-ciclopropil-5-etoxi-4'-flurobifenil-4-carbaldehído.

Ejemplo 50

15 Ácido 6-(1-((2-ciclopropil-4'-fluoro-5-isopropoxibifenil-4-il)metil)piperidin-4-il)-2-isopropil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-carboxílico

[Quim. 74]

50 (Igual que Ejemplos 1K y 1L)

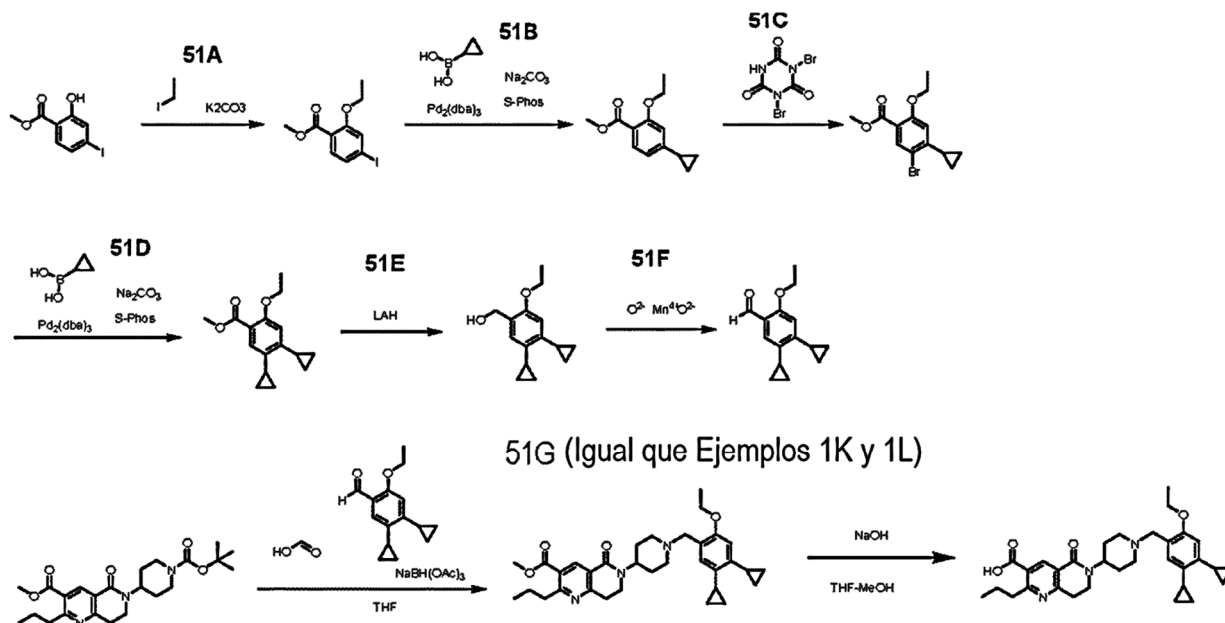


20 El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que en las etapas K y L del Ejemplo 1 mediante el uso de 6-(1-(terc-butoxicarbonil)piperidin-4-il)-2-isopropil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-carboxilato de metilo y 2-ciclopropil-4'-fluoro-5-isopropoxibifenil-4-carbaldehído.

Ejemplo 51

Ácido 6-(1-(4,5-diciclopropil-2-etoxibencil)piperidin-4-il)-5-oxo-2-propil-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-carboxílico

[Quim. 75]



A) 2-etoxi-4-yodobenzoato de metilo

5 Se agregó 2-yodoetano (3,53 g) a temperatura ambiente a una mezcla de 2-hidroxi-4-yodobenzoato de metilo (4,19 g), carbonato de potasio (4,17 g) y DMF (50 mL) y la mezcla resultante se agitó a 70C durante 1 hora en una atmósfera de nitrógeno. Se agregó agua a la mezcla de reacción a temperatura ambiente, seguida por extracción con acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó con agua y una solución salina saturada, en este orden, y se secó en sulfato de magnesio anhidro y después se eliminó el solvente mediante destilación a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para obtener el compuesto del título (4,52 g).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) delta 1,46 (3H, t, J = 7,0 Hz), 3,87 (3H, s), 4,09 (2H, q, J = 7,0 Hz), 7,29-7,34 (2H, m), 7,48 (1H, d, J = 8,1 Hz).

B) 4-ciclopropil-2-etoxibenzoato de metilo

15 Ácido ciclopropilborónico (1,90 g), una solución 2 M de carbonato de sodio (22 mL), tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (944 mg) y dicitclohexil(2',6'-dimetoxibifenil-2-il)fosfina (907 mg) se agregaron a temperatura ambiente a una solución de tolueno (80 mL) de 2-etoxi-4-isobenzoato de metilo (4,51 g) y la mezcla se agitó a 100C durante 18 horas en una atmósfera de argón. Se agregó agua a la mezcla de reacción a temperatura ambiente y la mezcla se filtró a través de celite. Después, el filtrado se sometió a extracción con acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó con agua y una solución salina saturada, en este orden, y se secó en sulfato de magnesio anhidro y después se eliminó el solvente mediante destilación a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para obtener el compuesto del título (3,25 g).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) delta 0,71-0,78 (2H, m), 0,98-1,06 (2H, m), 1,46 (3H, t, J = 7,0 Hz), 1,83-1,94 (1H, m), 3,86 (3H, s), 4,11 (2H, q, J = 6,9 Hz), 6,61 (1H, dd, J = 8,1, 1,6 Hz), 6,67 (1H, d, J = 1,5 Hz), 7,71 (1H, d, J = 8,1 Hz).

25 C) 5-bromo-4-ciclopropil-2-etoxibenzoato de metilo

30 Se agregó ácido dibromoisocianúrico (2,54 g) a temperatura ambiente a una solución de DMF (60 mL) de 4-ciclopropil-2-etoxibenzoato de metilo (3,25 g) y la mezcla se agitó a 90C durante 1 hora en una atmósfera de nitrógeno. Se agregó ácido dibromoisocianúrico (423 mg) a la mezcla de reacción y la mezcla se agitó a 90C durante 30 minutos en una atmósfera de nitrógeno. Se agregó una solución de tiosulfato de sodio acuoso a la mezcla de reacción a temperatura ambiente, seguida por extracción con acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó con agua y una solución salina saturada, en este orden, y se secó en sulfato de magnesio anhidro y después se eliminó el solvente mediante destilación a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para obtener el compuesto del título (4,08 g).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) delta 0,66-0,74 (2H, m), 1,04-1,12 (2H, m), 1,44 (3H, t, J = 7,0 Hz), 2,12-2,24 (1H, m), 3,86 (3H, s), 4,06 (2H, q, J = 7,0 Hz), 6,48 (1H, s), 7,97 (1H, s).

D) 4,5-diciclopropil-2-etoxibenzoato de metilo

5 Ácido ciclopropilborónico (1,76 g), una solución 2 M de carbonato de sodio (20 mL), tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (874 mg) y dicalohexil(2',6'-dimetoxibifenil-2-il)fosfina (840 mg) se agregaron a temperatura ambiente a una solución de tolueno (70 mL) de 5-bromo-4-ciclopropil-2-etoxibenzoato de metilo (4,08 g) y la mezcla se agitó a 100C durante 18 horas en una atmósfera de argón. Se agregó agua a la mezcla de reacción a temperatura ambiente y la mezcla se filtró a través de celite. Después, el filtrado se sometió a extracción con acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó con agua y una solución salina saturada, en este orden, y se secó en sulfato de magnesio anhidro y después se eliminó el solvente mediante destilación a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para obtener el compuesto del título (3,27 g).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) delta 0,62-0,73 (4H, m), 0,88-0,96 (2H, m), 0,98-1,06 (2H, m), 1,42 (3H, t, J = 7,0 Hz), 1,99-2,10 (1H, m), 2,22-2,33 (1H, m), 3,85 (3H, s), 4,06 (2H, q, J = 7,0 Hz), 6,49 (1H, s), 7,45 (1H, s).

15 E) (4,5-diciclopropil-2-etoxifenil)metanol

Se agregó una solución de THF (15 mL) de 4,5-diciclopropil-2-etoxibenzoato de metilo (3,26 g) a 0C a una mezcla de hidruro de aluminio y litio (1,09 g) y THF (65 mL), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora en una atmósfera de nitrógeno. Se agregaron agua (1 mL), una solución de hidróxido de sodio acuoso 1 M (1 mL) y agua (3 mL), en este orden, a la mezcla de reacción a 0C, y la mezcla se filtró a través de celite. Después, el filtrado se concentró a presión reducida.

Se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía de gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para obtener el compuesto del título (2,84 g).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) delta 0,59-0,69 (4H, m), 0,86-1,00 (4H, m), 1,41 (3H, t, J = 7,0 Hz), 2,02-2,14 (1H, m), 2,17-2,27 (1H, m), 2,35 (1H, t, J = 6,5 Hz), 4,05 (2H, q, J = 7,0 Hz), 4,61 (2H, d, J = 6,3 Hz), 6,47 (1H, s), 6,87 (1H, s).

25 F) 4,5-diciclopropil-2-etoxibenzaldehído

Se agregó dióxido de manganeso (8,50 g) a temperatura ambiente a una solución de tolueno (50 mL) de (4,5-diciclopropil-2-etoxifenil)metanol (2,84 g) en una atmósfera de nitrógeno y la mezcla se agitó a 80C durante 1 hora. La mezcla de reacción se filtró a través de celite y después el filtrado se concentró. Se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para obtener el compuesto del título (2,68 g).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) delta 0,63-0,70 (2H, m), 0,71-0,78 (2H, m), 0,89-0,96 (2H, m), 1,03-1,11 (2H, m), 1,44 (3H, t, J = 6,9 Hz), 1,98-2,10 (1H, m), 2,27-2,37 (1H, m), 4,10 (2H, q, J = 7,0 Hz), 6,47 (1H, s), 7,47 (1H, s), 10,39 (1H, s).

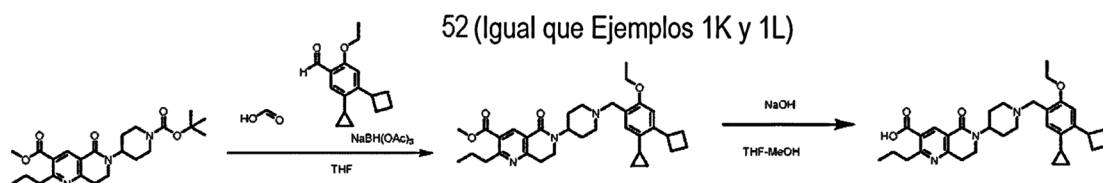
G) Ácido 6-(1-(4,5-diciclopropil-2-etoxibencil)piperidin-4-il)-5-oxo-2-propil-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-carboxílico

35 El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que en las etapas K y L del Ejemplo 1 mediante el uso de 6-(1-(terc-butoxicarbonil)piperidin-4-il)-5-oxo-2-propil-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-carboxilato de metilo y 4,5-diciclopropil-2-etoxibenzaldehído.

Ejemplo 52

Ácido 6-(1-(4-ciclobutil-5-ciclopropil-2-etoxibencil)piperidin-4-il)-5-oxo-2-propil-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-carboxílico

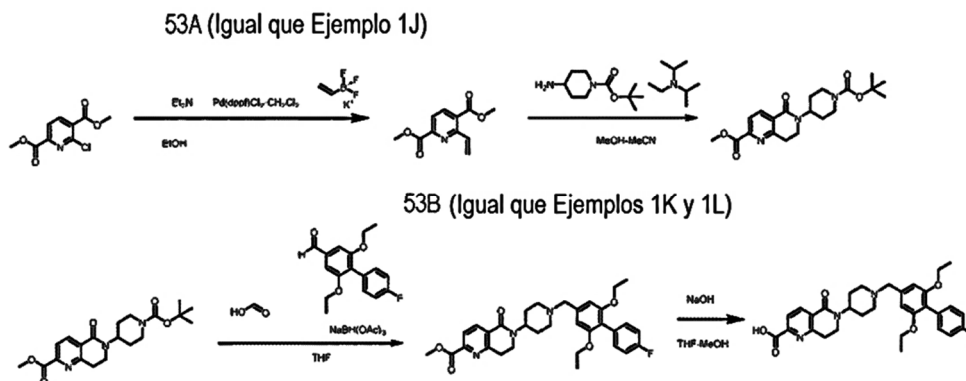
40 [Quim. 76]



El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que en las etapas K y L del Ejemplo 1 mediante el uso de 6-(1-(terc-butoxicarbonil)piperidin-4-il)-5-oxo-2-propil-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-carboxilato de metilo y 4-ciclobutil-5-ciclopropil-2-etoxibenzaldehído.

Ejemplo 53

Ácido 6-(1-((2,6-dietoxi-4'-fluorobifenil-4-il)metil)piperidin-4-il)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-2-carboxílico
[Quim. 77]



- 5 A) 6-(1-(terc-butoxicarbonil)piperidin-4-il)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-2-carboxilato de metilo

El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que en la etapa C del Ejemplo 1 mediante el uso de 6-cloropiridin-2,5-dicarboxilato de dimetilo.

MS (ESI+): [M+H]⁺ 390,3.

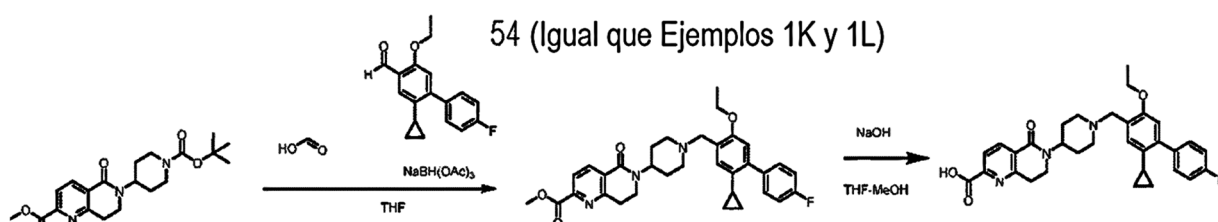
- B) Ácido 6-(1-((2,6-dietoxi-4'-fluorobifenil-4-il)metil)piperidin-4-il)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-2-carboxílico

- 10 El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que en las etapas K y L del Ejemplo 1 mediante el uso de 6-(1-(terc-butoxicarbonil)piperidin-4-il)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-2-carboxilato de metilo y 2,6-dietoxi-4'-fluorobifenil-4-carbaldehído.

Ejemplo 54

- 15 Ácido 6-(1-((2-ciclopropil-5-etoxi-4'-fluorobifenil-4-il)metil)piperidin-4-il)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-2-carboxílico

[Quim. 78]

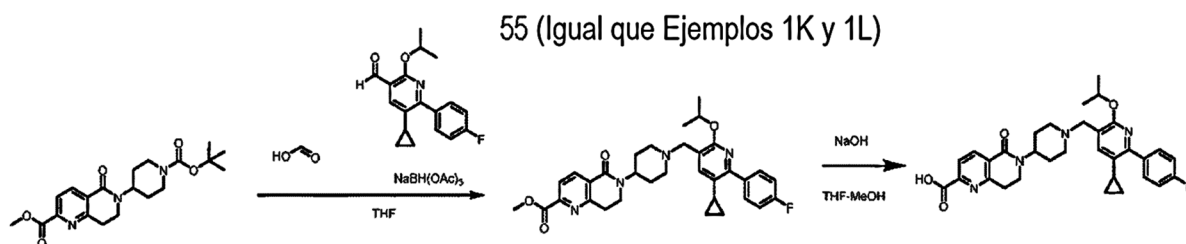


- 20 El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que en las etapas K y L del Ejemplo 1 mediante el uso de 6-(1-(terc-butoxicarbonil)piperidin-4-il)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-2-carboxilato de metilo y 2-ciclopropil-5-etoxi-4'-fluorobifenil-4-carbaldehído.

Ejemplo 55

Ácido 6-(1-((5-ciclopropil-6-(4-fluorofenil)-2-isopropoxipiridin-3-il)metil)piperidin-4-il)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-2-carboxílico

[Quim. 79]

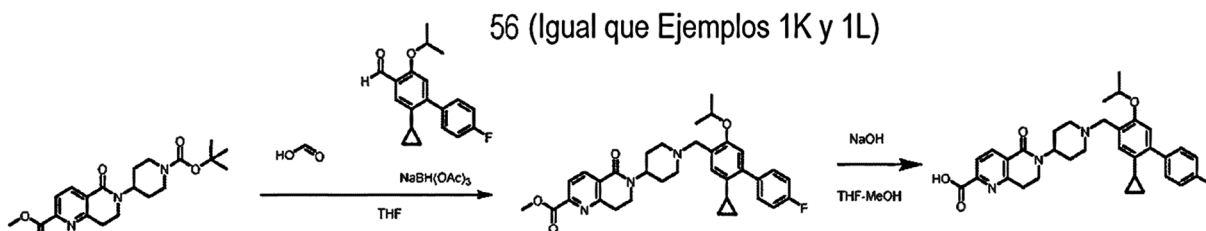


5 El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que en las etapas K y L del Ejemplo 1 mediante el uso de 6-(1-(terc-butoxicarbonil)piperidin-4-il)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-2-carboxilato de metilo y 5-ciclopropil-6-(4-fluorofenil)-2-isopropoxiniconinaldehído.

Ejemplo 56

Ácido 6-(1-((2-ciclopropil-4'-fluoro-5-isopropoxibifenil-4-il)metil)piperidin-4-il)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-2-carboxílico

[Quim. 80]

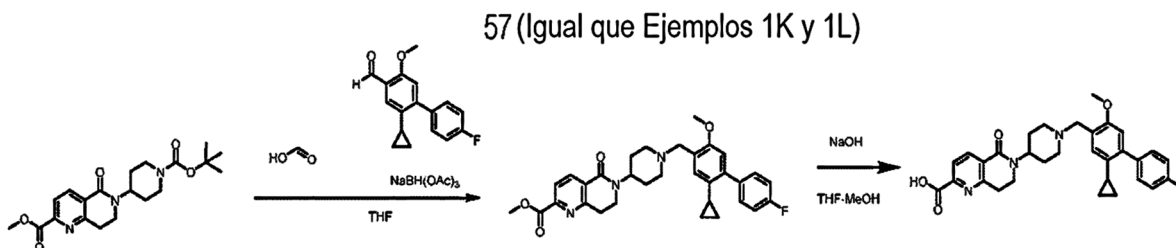


10 El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que en las etapas K y L del Ejemplo 1 mediante el uso de 6-(1-(terc-butoxicarbonil)piperidin-4-il)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-2-carboxilato de metilo y 2-ciclopropil-4'-fluoro-5-isopropoxibifenil-4-carbaldehído.

Ejemplo 57

15 Ácido 6-(1-((2-ciclopropil-4'-fluoro-5-metoxibifenil-4-il)metil)piperidin-4-il)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-2-carboxílico

[Quim. 81]

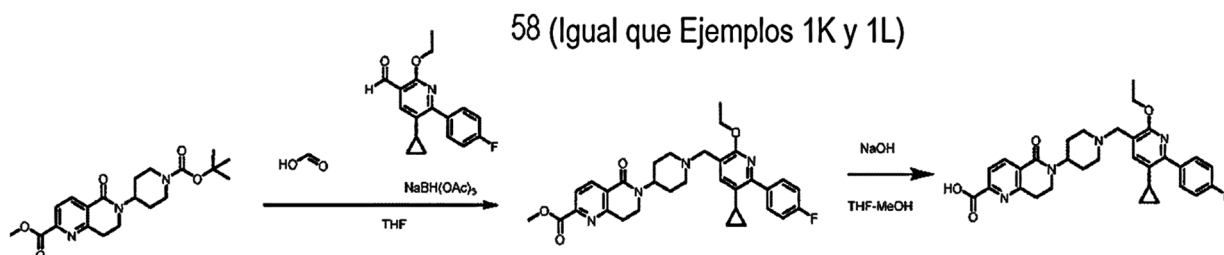


20 El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que en las etapas K y L del Ejemplo 1 mediante el uso de 6-(1-(terc-butoxicarbonil)piperidin-4-il)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-2-carboxilato de metilo y 2-ciclopropil-4'-fluoro-5-metoxibifenil-4-carbaldehído.

Ejemplo 58

25 Ácido 6-(1-((5-ciclopropil-2-etoxi-6-(4-fluorofenil)piridin-3-il)metil)piperidin-4-il)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-2-carboxílico

[Quim. 82]

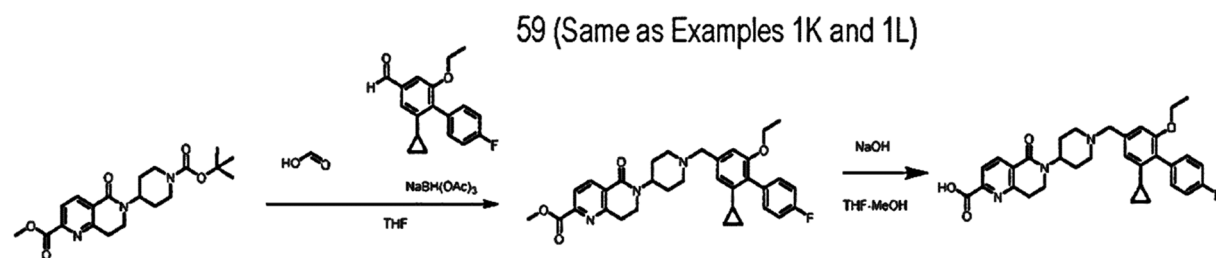


5 El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que en las etapas K y L del Ejemplo 1 mediante el uso de 6-(1-(terc-butoxicarbonil)piperidin-4-il)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-2-carboxilato de metilo y 5-ciclopropil-2-etoxi-6-(4-fluorofenil)nicotinaldehído.

Ejemplo 59

Ácido 6-(1-((2-ciclopropil-6-etoxi-4'-fluorobifenil-4-il)metil)piperidin-4-il)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-2-carboxílico

[Quim. 83]

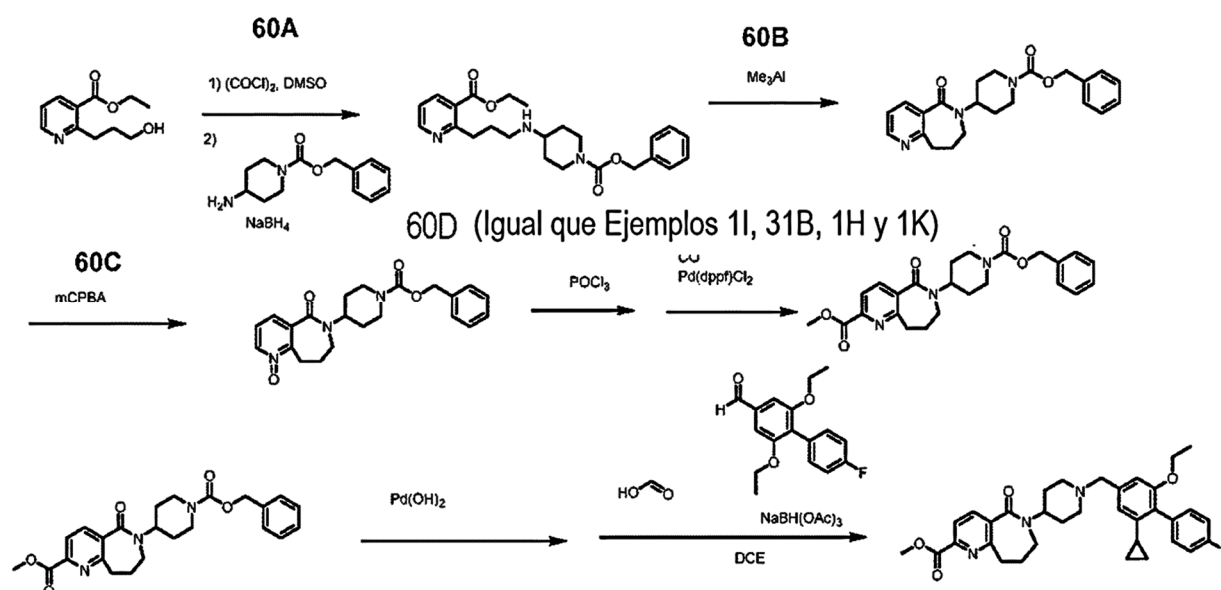


10 El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que en las etapas K y L del Ejemplo 1 mediante el uso de 6-(1-(terc-butoxicarbonil)piperidin-4-il)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-2-carboxilato de metilo y 2-ciclopropil-6-etoxi-4'-fluorobifenil-4-carbaldehído.

Ejemplo 60 (comparativo)

15 6-(1-((2,6-dietoxi-4'-fluorobifenil-4-il)metil)piperidin-4-il)-5-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirido[3,2-c]azepin-2-carboxilato de metilo

[Quim. 84]



A) 2-(3-((1-((benciloxi)carbonil)piperidin-4-il)amino)propil)nicotinato de etilo

5 Se agregó una solución de diclorometano (10 mL) de DMSO (4,19 mL) a -65C a una mezcla de cloruro de oxalilo (2,55 mL) y diclorometano (50 mL), y la mezcla resultante se agitó a la misma temperatura anterior durante 15 minutos. Se agregó una solución de diclorometano (10 mL) de 2-(3-hidroxipropil)nicotinato de etilo (4,8 g) a la mezcla de reacción, y la mezcla se agitó adicionalmente a la misma temperatura anterior durante 20 minutos. Se agregó trietilamina (10,4 mL) a la mezcla de reacción a -78C, y la mezcla se agitó a la misma temperatura anterior durante 25 minutos y después se calentó hasta temperatura ambiente. Se agregó agua a la mezcla de reacción, seguida por extracción con diclorometano.

10

La capa orgánica se lavó con agua y se secó sobre sulfato de sodio, y después el solvente se eliminó mediante destilación a presión reducida. Se agregó 4-aminopiperidin-1-carboxilato de bencilo (5,65 g) a una mezcla del residuo obtenido y etanol (80 mL), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se agregó borohidruro de sodio (0,92 g) a la mezcla de reacción a 0C, y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se neutralizó con ácido clorhídrico 1 M, seguido por extracción con diclorometano. Después, la capa orgánica se lavó con agua y solución salina saturada y se secó sobre sulfato de sodio, y después se eliminó el solvente mediante destilación a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (metanol/diclorometano) para obtener el compuesto del título (5,0g).

15

MS (ESI+): [M+H]⁺ 426,0.

20 B) 4-(5-oxo-5,7,8,9-tetrahidro-6H-pirido[3,2-c]azepin-6-il)piperidin-1-carboxilato de bencilo

Una solución de tolueno 2 M (14,6 mL) de trimetilaluminio se agregó a 0C a una mezcla de 2-(3-((1-((benciloxi)carbonil)piperidin-4-il)amino)propil)nicotinato de etilo (2,4 g) y diclorometano (60 mL), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 36 horas. Se agregó agua a la mezcla de reacción y después la mezcla se neutralizó mediante la adición de ácido clorhídrico. La capa orgánica se separó y después se sometió la capa acuosa a extracción con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y solución salina saturada y se secaron sobre sulfato de sodio, y después se eliminó el solvente mediante destilación a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (metanol/diclorometano) para obtener el compuesto del título (1,2 g).

25

MS (ESI+): [M+H]⁺ 380,2.

30 C) 4-(1-oxido-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidro-6H-pirido[3,2-c]azepin-6-il)piperidin-1-carboxilato de bencilo

Se agregó ácido m-cloroperbenzoico (2,45 g) a una mezcla de 4-(5-oxo-5,7,8,9-tetrahidro-6H-pirido[3,2-c]azepin-6-il)piperidin-1-carboxilato de bencilo (1,8 g) y diclorometano (50 mL) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Se agregó una solución de disulfito de sodio acuoso al 10% a la mezcla de reacción, y la mezcla se agitó durante 20 minutos, seguida por extracción con diclorometano. La capa orgánica se lavó con agua y

solución salina saturada, y se secó sobre sulfato de sodio, y después se retiró el solvente mediante destilación a presión reducida para obtener el compuesto del título (1,0 g).

MS (ESI+): [M+H]⁺ 396,2.

5 D) 6-(1-((2,6-dietoxi-4'-fluorobifenil-4-il)metil)piperidin-4-il)-5-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirido[3,2-c]azepin-2-carboxilato de metilo

El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que en la etapa I del Ejemplo 1, etapa B del Ejemplo 31 y etapas H y K del Ejemplo 1, mediante el uso de 4-(1-oxido-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidro-6H-pirido[3,2-c]azepin-6-il)piperidin-1-carboxilato de bencilo.

Ejemplo 61

10 Ácido 6-(1-((2-ciclopropil-4'-fluoro-6-propoxibifenil-4-il)metil)piperidin-4-il)-5-oxo-2-propil-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-carboxílico

A) 6-(1-((2-ciclopropil-4'-fluoro-6-propoxibifenil-4-il)metil)piperidin-4-il)-5-oxo-2-propil-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-carboxilato de metilo

15 Se agregó 6-(1-(terc-butoxicarbonil)piperidin-4-il)-5-oxo-2-propil-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-carboxilato de metilo (500 mg) a ácido fórmico (5 mL), y la mezcla se agitó a 60°C durante 30 minutos. Después, se eliminó el solvente mediante destilación a presión reducida. Se agregó tolueno al residuo, y el solvente se eliminó adicionalmente mediante destilación a presión reducida. Se agregó 2-ciclopropil-4'-fluoro-6-propoxibifenil-4-carbaldehído (415 mg) a una mezcla del residuo obtenido y THF (5 mL), y la mezcla resultante se agitó durante 10 minutos. Después, se agregó a la misma triacetoxi borohidruro de sodio (368 mg) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas.

20 Después, se agregó una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio saturado a la mezcla de reacción, seguido por extracción con acetato de etilo dos veces. La capa orgánica obtenida se secó en sulfato de magnesio anhidro y el después solvente se eliminó mediante destilación a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo/metanol) para obtener el compuesto del título (482 mg).

25 MS (ESI+): [M+H]⁺ 614,3.

B) Ácido 6-(1-((2-ciclopropil-4'-fluoro-6-propoxibifenil-4-il)metil)piperidin-4-il)-5-oxo-2-propil-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-carboxílico

30 Se agregó una solución de hidróxido de sodio de sodio acuoso 2 M (1,50 mL) a temperatura ambiente a una solución de metanol (5 mL)-THF (5 mL) de 6-(1-((2-ciclopropil-4'-fluoro-6-propoxibifenil-4-il)metil)piperidin-4-il)-5-oxo-2-propil-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-carboxilato de metilo (475 mg) y la metanol se agitó a 60°C durante 30 minutos. La mezcla de reacción se neutralizó con ácido clorhídrico a temperatura ambiente. Después, se le agregó acetato de etilo y el solvente se eliminó mediante destilación a presión reducida. El sólido depositado se recogió mediante filtración y se lavó con éter dietílico. El sólido obtenido se recristalizó (DMSO/etanol/hexano) para obtener el compuesto del título (360 mg).

35 ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) delta 0,52-0,63 (2H, m), 0,66-0,82 (5H, m), 0,92 (3H, t, J = 7,4 Hz), 1,44-1,74 (7H, m), 1,74-1,94 (2H, m), 2,03-2,17 (2H, m), 2,96 (2H, d, J = 11,3 Hz), 3,03-3,15 (4H, m), 3,49 (2H, s), 3,58 (2H, t, J = 6,6 Hz), 3,83 (2H, t, J = 6,2 Hz), 4,33-4,54 (1H, m), 6,49 (1H, s), 6,83 (1H, s), 7,16-7,32 (4H, m), 8,48 (1H, s).

Ejemplo 62

40 Ácido 6-(1-((2-ciclopropil-6-etoxi-3',4'-difluorobifenil-4-il)metil)piperidin-4-il)-5-oxo-2-propil-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-carboxílico

A) 6-(1-((2-ciclopropil-6-etoxi-3',4'-difluorobifenil-4-il)metil)piperidin-4-il)-5-oxo-2-propil-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-carboxilato de metilo

45 Se agregó 6-(1-(terc-butoxicarbonil)piperidin-4-il)-5-oxo-2-propil-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-carboxilato de metilo (500 mg) a ácido fórmico (5 mL), y la mezcla se agitó a 60°C durante 30 minutos. Después, se eliminó el solvente mediante destilación a presión reducida. Se agregó tolueno al residuo, y el solvente se eliminó adicionalmente mediante destilación a presión reducida. Se agregó 2-ciclopropil-6-etoxi-3',4'-difluorobifenil-4-carbaldehído (420 mg) a una mezcla del residuo obtenido y THF (5 mL), y la mezcla resultante se agitó durante 10 minutos. Después, se agregó a la misma triacetoxi borohidruro de sodio (368 mg) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas.

50 Después, se agregó una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio saturado a la mezcla de reacción, seguido por extracción con acetato de etilo dos veces. La capa orgánica obtenida se secó en sulfato de magnesio anhidro y el después solvente se eliminó mediante destilación a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo/metanol) para obtener el compuesto del título (595 mg).

MS (ESI+): [M+H]⁺ 618,3.

B) Ácido 6-(1-((2-ciclopropil-6-etoxi-3',4'-difluorobifenil-4-il)metil)piperidin-4-il)-5-oxo-2-propil-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-carboxílico

5 Se agregó una solución de hidróxido de sodio de sodio acuoso 2 M (1,50 mL) a temperatura ambiente a una solución de metanol (5 mL)-THF (5 mL) de 6-(1-((2-ciclopropil-6-etoxi-3',4'-difluorobifenil-4-il)metil)piperidin-4-il)-5-oxo-2-propil-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-carboxilato de metilo (580 mg) y la metanol se agitó a 60C durante 30 minutos. La mezcla de reacción se neutralizó con ácido clorhídrico a temperatura ambiente. Después, se le agregó acetato de etilo y el solvente se eliminó mediante destilación a presión reducida. El sólido depositado se recogió mediante filtración y se lavó con éter dietílico.

10 El sólido obtenido se recristalizó (DMSO/etanol/hexano) para obtener el compuesto del título (487 mg).

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) delta 0,54-0,62 (2H, m), 0,69-0,79 (2H, m), 0,92 (3H, t, J = 7,4 Hz), 1,14 (3H, t, J = 6,9 Hz), 1,44-1,73 (5H, m), 1,74-1,93 (2H, m), 2,11 (2H, t, J = 11,2 Hz), 2,96 (2H, d, J = 11,0 Hz), 3,03-3,15 (4H, m), 3,50 (2H, s), 3,58 (2H, t, J = 6,7 Hz), 3,95 (2H, q, J = 7,0 Hz), 4,31-4,53 (1H, m), 6,52 (1H, s), 6,86 (1H, s), 7,03-7,12 (1H, m), 7,24-7,35 (1H, m), 7,37-7,51 (1H, m), 8,48 (1H, s).

15 Ejemplo 63

Ácido 6-(1-((2-ciclopropil-4'-fluoro-6-isopropoxibifenil-4-il)metil)piperidin-4-il)-5-oxo-2-propil-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-carboxílico

A) 3-(benciloxi)-5-hidroxi-4-yodobenzoato de etilo

20 Se agregó hidruro de sodio (60 % de aceite, 1,33 g) a una mezcla de 3,5-dihidroxi-4-yodobenzoato de etilo (5,00 g) y DMF (50 mL), y la mezcla resultante se agitó durante 30 minutos a 0C en una atmósfera de nitrógeno. Se agregó a la mezcla de reacción bromuro de bencilo (2,78 g), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se agregó agua a la mezcla de reacción, seguida por extracción con acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó con una solución salina saturada y se secó en sulfato de magnesio anhidro y después se eliminó el solvente mediante destilación a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para obtener el compuesto del título (2,94 g).

25 ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) delta 1,26 (3H, t, J = 7,2 Hz), 4,37 (2H, q, J = 7,2 Hz), 5,20 (2H, s), 7,12 (1H, d, J = 1,6 Hz), 7,31-7,45 (4H, m), 7,47-7,55 (2H, m).

B) 3-(benciloxi)-4-yodo-5-isopropoxibenzoato de etilo

30 Se agregó 2-yodopropano (1,47 mL) a una suspensión de DMF (30 mL) de 3-(benciloxi)-5-hidroxi-4-yodobenzoato de etilo (2,94 g) y carbonato de potasio (1,53 g) y la mezcla se agitó a 60C durante 2 horas. La mezcla de reacción se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y después se le agregó agua, seguida por extracción con acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó con una solución salina saturada y se secó en sulfato de magnesio anhidro y después se eliminó el solvente mediante destilación a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para obtener el compuesto del título (2,72 g).

35 ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) delta 1,36-1,47 (9H, m), 4,38 (2H, q, J = 7,1 Hz), 4,68 (1H, dt, J = 12,1, 6,1 Hz), 5,21 (2H, s), 7,12-7,22 (2H, m), 7,29-7,47 (3H, m), 7,54 (2H, d, J = 7,2 Hz).

C) 2-(benciloxi)-4'-fluoro-6-isopropoxibifenil-4-carboxilato de etilo

40 Se agregó acetato de paladio (72 mg) a una mezcla de 3-(benciloxi)-4-yodo-5-isopropoxibenzoato de etilo (2,72 g), fosfato de tripotasio (4,06 g), ácido (4-fluorofenil)borónico (1,78 g), triclorhexilfosfina (solución de tolueno al 20 %, 1,13 mL), tolueno (20 mL) y agua (10 mL) y la mezcla resultante se agitó a 100C durante 2 horas en una atmósfera de argón. La mezcla de reacción se dejó enfriar hasta temperatura ambiente, después de diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua y solución salina saturada, en este orden. La capa orgánica se secó en sulfato de magnesio anhidro y el después solvente se eliminó mediante destilación a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para obtener el compuesto del título (2,03 g).

45 ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) delta 1,15-1,23 (6H, m), 1,41 (3H, t, J = 7,1 Hz), 4,40 (2H, q, J = 7,1 Hz), 4,45-4,57 (1H, m), 5,06 (2H, s), 7,01-7,12 (2H, m), 7,16-7,40 (9H, m).

D) 4'-fluoro-2-isopropoxi-6-(((trifluorometil)sulfonyl)oxi)bifenil-4-carboxilato de etilo

50 Se agitó una mezcla 2-(benciloxi)-4'-fluoro-6-isopropoxibifenil-4-carboxilato de etilo (2,03 g), paladio en carbono al 10 % (que contenía agua al 55 %, 1,6 g), THF (10 mL) y etanol (5 mL) a temperatura ambiente durante 1 hora en una atmósfera de hidrógeno. El catalizador se retiró mediante filtración y después el filtrado obtenido se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo). Se agregaron 4-dimetilaminopiridina (55 mg) y N-feniltrifluorometanosulfonimida (2,25 g) a una mezcla del producto

purificado obtenido, N,N'-diisopropiletilamina (1,57 mL) y THF (50 mL), y la mezcla resultante se agitó a 70C durante 4 horas. El solvente en la mezcla de reacción se retiró mediante destilación a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para obtener el compuesto del título (1,67 g).

- 5 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) delta 1,21-1,27 (6H, m), 1,42 (3H, t, J = 7,1 Hz), 4,43 (2H, q, J = 7,1 Hz), 4,52-4,74 (1H, m), 7,06-7,18 (2H, m), 7,27-7,35 (2H, m), 7,63 (2H, dd, J = 10,2, 1,1 Hz).

E) 2-ciclopropil-4'-fluoro-6-isopropoxibifenil-4-carboxilato de etilo

10 Se agitó una mezcla de 4'-fluoro-2-isopropoxi-6-((trifluorometil)sulfonyl)oxi)bifenil-4-carboxilato de etilo (1,67 g), ácido ciclopropilborónico (0,955 g), dicitcloexil(2',6'-dimetoxibifenil-2-il)fosfina (228 mg), una solución acuosa de carbonato de sodio 2 M (5,56 mL), tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (238 mg) y tolueno (15 mL) se agitó a 100C durante 2 horas en una atmósfera de argón. La mezcla de reacción se filtró y después el filtrado se vertió en agua, seguido por extracción con acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se secó en sulfato de magnesio anhidro y el después solvente se eliminó mediante destilación a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para obtener el compuesto del título (1,22 g).

- 15 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) delta 0,64-0,83 (4H, m), 1,15 (6H, d, J = 6,0 Hz), 1,40 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,56-1,68 (1H, m), 4,29-4,54 (3H, m), 7,04-7,14 (2H, m), 7,20-7,30 (3H, m), 7,44 (1H, d, J = 1,3 Hz).

F) 2-ciclopropil-4'-fluoro-6-isopropoxibifenil-4-carbaldehído

20 Una solución de THF (10 mL) de 2-ciclopropil-4'-fluoro-6-isopropoxibifenil-4-carboxilato de etilo (1,22 g) se agregó a una suspensión de THF (20 mL) de hidruro de litio y aluminio (0,3 g) con enfriamiento en hielo en una atmósfera de nitrógeno. Después de agitar a la misma temperatura anterior durante 30 minutos, se agregaron agua (0,3 mL) y una solución de hidróxido de sodio acuoso al 15 % (0,3 mL) a la misma, y la mezcla se agitó durante 5 minutos. Se agregó adicionalmente agua (0,9 mL) a la mezcla de reacción y la mezcla se agitó durante 30 minutos y después se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo). Se agregó dióxido de manganeso (3,21 g) a una solución de tolueno (10 mL) del producto purificado obtenido y la mezcla se agitó a 70C durante 30 minutos en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se filtró y después se retiró el solvente mediante destilación a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para obtener el compuesto del título (850 mg).

- 30 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) delta 0,66-0,74 (2H, m), 0,79-0,92 (2H, m), 1,18 (6H, d, J = 6,0 Hz), 1,64 (1H, tt, J = 8,4, 5,3 Hz), 4,43-4,59 (1H, m), 7,02 (1H, d, J = 1,1 Hz), 7,06-7,16 (2H, m), 7,20-7,31 (3H, m), 9,93 (1H, s).

G) 6-(1-((2-ciclopropil-4'-fluoro-6-isopropoxibifenil-4-il)metil)piperidin-4-il)-5-oxo-2-propil-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-carboxilato de metilo

35 Se agregó 6-(1-(terc-butoxicarbonil)piperidin-4-il)-5-oxo-2-propil-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-carboxilato de metilo (500 mg) a ácido fórmico (5 mL), y la mezcla se agitó a 60C durante 30 minutos. Después, se eliminó el solvente mediante destilación a presión reducida. Se agregó tolueno al residuo, y el solvente se eliminó adicionalmente mediante destilación a presión reducida. Se agregó 2-ciclopropil-4'-fluoro-6-isopropoxibifenil-4-carbaldehído (346 mg) a una mezcla del residuo obtenido y THF (5 mL), y la mezcla resultante se agitó durante 10 minutos. Después, se agregó a la misma triacetoxi borohidruro de sodio (368 mg) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Después, se agregó una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio saturado a la mezcla de reacción, seguido por extracción con acetato de etilo dos veces. La capa orgánica obtenida se secó en sulfato de magnesio anhidro y el después solvente se eliminó mediante destilación a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo/metanol) para obtener el compuesto del título (477 mg).

MS (ESI+): $[\text{M}+\text{H}]^+$ 614,3.

- 45 H) Ácido 6-(1-((2-ciclopropil-4'-fluoro-6-isopropoxibifenil-4-il)metil)piperidin-4-il)-5-oxo-2-propil-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-carboxílico

50 Se agregó una solución de hidróxido de sodio de sodio acuoso 2 M (1,50 mL) a temperatura ambiente a una solución de metanol (5 mL)-THF (5 mL) de 6-(1-((2-ciclopropil-4'-fluoro-6-isopropoxibifenil-4-il)metil)piperidin-4-il)-5-oxo-2-propil-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-carboxilato de metilo (470 mg) y la metanol se agitó a 60C durante 30 minutos. La mezcla de reacción se neutralizó con ácido clorhídrico a temperatura ambiente. Después, se le agregó acetato de etilo y el solvente se eliminó mediante destilación a presión reducida. El sólido depositado se recogió mediante filtración y se lavó con éter dietílico.

El sólido obtenido se recristalizó (DMSO/etanol/hexano) para obtener el compuesto del título (389 mg).

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) delta 0,52-0,63 (2H, m), 0,68-0,78 (2H, m), 0,92 (3H, t, J = 7,4 Hz), 1,05-1,11 (6H, m), 1,42-1,74 (5H, m), 1,75-1,94 (2H, m), 2,12 (2H, t, J = 11,3 Hz), 2,96 (2H, d, J = 10,8 Hz), 3,02-3,16 (4H, m), 3,50 (2H, s), 3,58 (2H, t, J = 6,6 Hz), 4,27-4,58 (2H, m), 6,49 (1H, s), 6,85 (1H, s), 7,15-7,31 (4H, m), 8,48 (1H, s).

Ejemplo 64

- 5 Ácido 6-(1-((2-ciclopropil-6-etoxi-2',4'-difluorobifenil-4-il)metil)piperidin-4-il)-5-oxo-2-propil-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-carboxílico

El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que en las etapas K y L del Ejemplo 1 mediante el uso de 6-(1-(terc-butoxicarbonil)piperidin-4-il)-5-oxo-2-propil-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-carboxilato de metilo y 2-ciclopropil-6-etoxi-2',4'-fluorobifenil-4-carbaldehído.

10 Ejemplo 65

Ácido 6-(1-((6-ciclopropil-2,2',4'-trifluoro-3-metoxibifenil-4-il)metil)piperidin-4-il)-5-oxo-2-propil-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-carboxílico

A) 2,2',3,4'-tetrafluorobifenil-4-carbaldehído

- 15 Se agregaron ácido (2,4-difluorofenil)borónico (5,39 g), dicitclohexil(2',6'-dimetoxibifenil-2-il)fosfina (1,40 g), una solución de carbonato de sodio acuoso 2 M (34,1 mL) y tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (1,46 g) se agregaron a temperatura ambiente a una solución de tolueno (150 mL) de 4-bromo-2,3-difluorobenzaldehído (5,03 g), y la mezcla se agitó a 100C durante 16 horas en una atmósfera de nitrógeno. Se agregó agua a la mezcla de reacción a temperatura ambiente y la mezcla se filtró a través de celite. Después, el filtrado se sometió a extracción con acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó con agua y una solución salina saturada, en este orden, y se secó en sulfato de magnesio anhidro y después se eliminó el solvente mediante destilación a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para obtener el compuesto del título (5,49 g).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) delta 6,93-7,06 (2H, m), 7,23-7,30 (1H, m), 7,35-7,44 (1H, m), 7,70 (1H, ddd, J = 8,1, 6,2, 1,8 Hz), 10,39 (1H, d, J = 0,6 Hz).

- 25 B) 2,2',4'-trifluoro-3-metoxibifenil-4-carbaldehído

- 30 Se agregó metóxido de sodio (solución de metanol al 28 %, 5,64 g) a temperatura ambiente a una solución de metanol (120 mL) de 2,2',3,4'-tetrafluorobifenil-4-carbaldehído (4,95 g), y la mezcla se calentó hasta reflujo durante 16 horas en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y después se eliminó el solvente mediante destilación a presión reducida. El residuo obtenido se diluyó con acetato de etilo y agua, seguidos por extracción con acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó con agua y solución salina saturada, en este orden, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y después se retiró el solvente mediante destilación a presión reducida para obtener el compuesto del título (5,14 g).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) delta 4,13 (3H, d, J = 2,6 Hz), 6,91-7,05 (2H, m), 7,09-7,16 (1H, m), 7,32-7,43 (1H, m), 7,67 (1H, dd, J = 8,1, 1,4 Hz), 10,43 (1H, d, J = 0,8 Hz).

- 35 C) 2,2',4'-trifluoro-3-hidroxibifenil-4-carbaldehído

- 40 Se agregó ácido bromhídrico al 48 % (22,0 mL) a temperatura ambiente a una solución de ácido acético (120 mL) de 2,2',4'-trifluoro-3-metoxibifenil-4-carbaldehído (5,14 g) y la mezcla se agitó a 120C durante 16 horas en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y después se eliminó el solvente mediante destilación a presión reducida. El residuo obtenido se neutralizó con solución de hidróxido de sodio acuoso 1 M, seguido por extracción con acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó con agua y una solución salina saturada, en este orden, y se secó en sulfato de magnesio anhidro y después se eliminó el solvente mediante destilación a presión reducida. El residuo obtenido se pasó a través de una columna corta de gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para obtener el compuesto del título (4,60 g).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) delta 6,91-7,05 (3H, m), 7,34-7,46 (2H, m), 9,96 (1H, d, J = 1,8 Hz), 11,07 (1H, s).

- 45 D) 6-bromo-2,2',4'-trifluoro-3-hidroxibifenil-4-carbaldehído

- 50 Se agregó ácido dibromoisocianúrico (2,25 g) a temperatura ambiente a una solución de DMF (90 mL) de 2,2',4'-trifluoro-3-hidroxibifenil-4-carbaldehído (3,29 g) y la mezcla se agitó a la misma temperatura anterior durante 3 horas en una atmósfera de nitrógeno. Después, se agregó una solución acuosa saturada de tiosulfato de sodio saturado a la mezcla de reacción a temperatura ambiente, seguido por extracción con acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó con agua y una solución salina saturada, en este orden, y se secó en sulfato de magnesio anhidro y después se eliminó el solvente mediante destilación a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante una cromatografía de columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo) y una cromatografía de columna de gel de sílice con un soporte de diol (hexano/acetato de etilo) para obtener el compuesto del título (3,15 g).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) delta 6,93-7,06 (2H, m), 7,22-7,32 (1H, m), 7,71 (1H, d, J = 1,9 Hz), 9,92 (1H, d, J = 1,9 Hz), 10,90 (1H, brs).

E) 6-bromo-2,2',4'-trifluoro-3-metoxibifenil-4-carbaldehído

5 Se agregó yodometano (0,907 g) a temperatura ambiente a una mezcla de 6-bromo-2,2',4'-trifluoro-3-hidroxibifenil-4-carbaldehído (1,41 g), carbonato de potasio (1,18 g) y DMF (20 mL) y la mezcla resultante se agitó a 60°C durante 3 horas en una atmósfera de nitrógeno. Se agregó agua a la mezcla de reacción a temperatura ambiente, seguida por extracción con acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó con agua y una solución salina saturada, en este orden, y se secó en sulfato de magnesio anhidro y después se eliminó el solvente mediante destilación a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para obtener el compuesto del título (1,37 g).

10 ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) delta 4,11 (3H, d, J = 2,9 Hz), 6,92-7,07 (2H, m), 7,23-7,33 (1H, m), 7,93 (1H, d, J = 1,9 Hz), 10,37 (1H, s).

F) 6-ciclopropil-2,2',4'-trifluoro-3-metoxibifenil-4-carbaldehído

15 Se agregaron ácido ciclopropilborónico (1,01 g), dicitclohexil(2',6'-dimetoxibifenil-2-il)fosfina (0,323 g), una solución de carbonato de sodio acuoso 2 M (7,87 mL) y tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (0,360 g) se agregaron a temperatura ambiente a una solución de tolueno (30 mL) de 6-bromo-2,2',4'-trifluoro-3-metoxibifenil-4-carbaldehído (1,36 g), y la mezcla se agitó a 100°C durante 16 horas en una atmósfera de argón. Se agregó agua a la mezcla de reacción a temperatura ambiente y la mezcla se filtró a través de celite. Después, el filtrado se sometió a extracción con acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó con agua y una solución salina saturada, en este orden, y se secó en sulfato de magnesio anhidro y después se eliminó el solvente mediante destilación a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para obtener el compuesto del título (1,11 g).

20 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) delta 0,59-0,66 (1H, m), 0,69-0,75 (1H, m), 0,77-0,83 (2H, m), 1,53-1,61 (1H, m), 4,07 (3H, d, J = 2,3 Hz), 6,93-7,05 (2H, m), 7,25 (1H, d, J = 0,9 Hz), 7,27-7,35 (1H, m), 10,39 (1H, s).

25 G) 6-(1-((6-ciclopropil-2,2',4'-trifluoro-3-metoxibifenil-4-il)metil)piperidin-4-il)-5-oxo-2-propil-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-carboxilato de metilo

30 Una mezcla de 6-(1-(terc-butoxicarbonil)piperidin-4-il)-5-oxo-2-propil-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-carboxilato de metilo (313 mg) y ácido fórmico (8 mL) se agitó a 70°C durante 30 minutos en una atmósfera de nitrógeno y después se eliminó el solvente mediante destilación a presión reducida. Se agregó triacetoxi borohidruro de sodio (307 mg) a temperatura ambiente a una mezcla del residuo obtenido, 6-ciclopropil-2,2',4'-trifluoro-3-metoxibifenil-4-carbaldehído (244 mg) y THF (8 mL), y la mezcla resultante se agitó a la misma temperatura anterior durante 15 minutos en una atmósfera de nitrógeno. Después, se agregó una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio saturado a la mezcla de reacción a temperatura ambiente, seguido por extracción con acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó con agua y una solución salina saturada, en este orden, y se secó en sulfato de magnesio anhidro y después se eliminó el solvente mediante destilación a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para obtener el compuesto del título (250 mg).

35 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) delta 0,53-0,59 (1H, m), 0,61-0,68 (1H, m), 0,73-0,79 (2H, m), 1,01 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,55-1,62 (1H, m), 1,67-1,90 (6H, m), 2,19-2,30 (2H, m), 3,01 (2H, brs), 3,11-3,19 (4H, m), 3,55-3,62 (4H, m), 3,90 (3H, d, J = 1,3 Hz), 3,92 (3H, s), 4,62-4,74 (1H, m), 6,76 (1H, s), 6,91-7,01 (2H, m), 7,27-7,35 (1H, m), 8,76 (1H, s).

40 H) Ácido 6-(1-((6-ciclopropil-2,2',4'-trifluoro-3-metoxibifenil-4-il)metil)piperidin-4-il)-5-oxo-2-propil-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-carboxílico

45 Se agregó una solución de hidróxido de sodio de sodio acuoso 2 M (1,5 mL) a temperatura ambiente a una solución de etanol (8 mL) de 6-(1-((6-ciclopropil-2,2',4'-trifluoro-3-metoxibifenil-4-il)metil)piperidin-4-il)-5-oxo-2-propil-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-carboxilato de metilo (244 mg) y la metanol se agitó a 80°C durante 2 horas en una atmósfera de nitrógeno. Después, se eliminó el solvente mediante destilación a presión reducida. Se agregó agua al residuo obtenido y la mezcla se neutralizó con ácido clorhídrico 2 M, seguido por extracción con una solución mixta de acetato de etilo y THF. La capa orgánica obtenida se lavó con agua y una solución salina saturada, en este orden, y se secó en sulfato de magnesio anhidro y después se eliminó el solvente mediante destilación a presión reducida. El residuo obtenido se cristalizó (hexano/acetato de etilo) y se recristalizó adicionalmente (hexano/etanol) para obtener el compuesto del título (160 mg).

50 ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) delta 0,55-0,62 (2H, m), 0,72-0,80 (2H, m), 0,92 (3H, t, J = 7,4 Hz), 1,47-1,72 (5H, m), 1,73-1,90 (2H, m), 2,16 (2H, t, J = 11,6 Hz), 2,95 (2H, d, J = 11,3 Hz), 3,03-3,14 (4H, m), 3,52-3,62 (4H, m), 3,82 (3H, d, J = 0,9 Hz), 4,36-4,52 (1H, m), 6,84 (1H, s), 7,18-7,27 (1H, m), 7,40 (1H, td, J = 9,7, 2,5 Hz), 7,50 (1H, td, J = 8,5, 6,7 Hz), 8,49 (1H, s).

55

Ejemplo 66

Ácido 6-(1-((2-cloro-6-ciclopropil-2',4'-difluoro-3-metoxibifenil-4-il)metil)piperidin-4-il)-2-etil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-carboxílico

A) 3-(benciloxi)-2',4'-difluorobifenil-4-carboxilato de metilo

- 5 Una mezcla de 2-hidroxi-4-yodobenzoato de metilo (22 g), ácido (2,4-difluorofenil)borónico (25 g), dicitcloexil(2',6'-dimetoxibifenil-2-il)fosfina (4,87 g), una solución acuosa de carbonato de sodio 2 M (119 mL), tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (5,07 g) y tolueno (150 mL) se agitó a 100C durante 2 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua a temperatura ambiente y la mezcla se filtró a través de celite. Después, el filtrado se sometió a extracción con acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó con solución salina saturada y se pasó a través de una columna corta de un gel de sílice (NH) y el solvente se retiró mediante destilación a presión reducida.
- 10 Se agregó bromuro de bencilo (10,4 mL) a una mezcla del residuo obtenido, carbonato de potasio (21,9 g) y DMF (100 mL) y la mezcla resultante se agitó a 70C durante 1 hora en una atmósfera de nitrógeno. Se agregó agua a la mezcla de reacción a temperatura ambiente, seguida por extracción con acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó con agua y una solución salina saturada, en este orden, y se secó en sulfato de magnesio anhidro y después se eliminó el solvente mediante destilación a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para obtener el compuesto del título (30,5 g).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) delta 3,92 (3H, s), 5,22 (2H, s), 6,85-7,02 (2H, m), 7,09-7,19 (2H, m), 7,28-7,45 (3H, m), 7,47-7,56 (2H, m), 7,62 (1H, dd, J = 6,8, 2,9 Hz), 7,90 (1H, d, J = 8,0 Hz).

B) 5-(benciloxi)-2-bromo-2',4'-difluorobifenil-4-carboxilato de metilo

- 20 Se agregó ácido dibromoisocianúrico (15,9 g) a temperatura ambiente a una solución de DMF (150 mL) de 3-(benciloxi)-2',4'-difluorobifenil-4-carboxilato de metilo (28,0 g) y la mezcla se agitó durante la noche a la misma temperatura anterior. Se agregó agua a la mezcla de reacción a temperatura ambiente, seguida por extracción con acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó con agua y una solución salina saturada, en este orden, y se secó en sulfato de magnesio anhidro y después se eliminó el solvente mediante destilación a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para obtener el compuesto del título (34,0 g).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) delta 3,92 (3H, s), 5,15 (2H, s), 6,87-7,01 (3H, m), 7,10-7,55 (6H, m), 8,11 (1H, s).

C) 5-(benciloxi)-2-ciclopropil-2',4'-difluorobifenil-4-carboxilato de metilo

- 30 Se agitó una mezcla de 5-(benciloxi)-2-bromo-2',4'-difluorobifenil-4-carboxilato de metilo (34,3 g), ácido ciclopropilborónico (17,0 g), dicitcloexil(2',6'-dimetoxibifenil-2-il)fosfina (4,87 g), una solución acuosa de carbonato de sodio 2 M (119 mL), tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (5,07 g) y tolueno (150 mL) se agitó durante la noche a 100C. La mezcla de reacción se vertió en agua a temperatura ambiente, seguida por extracción con acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó con solución salina saturada y se pasó a través de una columna corta de un gel de sílice (NH) y el solvente se retiró mediante destilación a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para obtener el compuesto del título (20,3 g).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) delta 0,54-0,63 (2H, m), 0,70-0,80 (2H, m), 1,59-1,72 (1H, m), 3,87-3,93 (3H, m), 5,14 (2H, s), 6,83-7,01 (3H, m), 7,18-7,41 (4H, m), 7,44-7,51 (3H, m).

D) 2-ciclopropil-2',4'-difluoro-5-hidroxibifenil-4-carboxilato de metilo

- 40 Se agitó una mezcla 5-(benciloxi)-2-ciclopropil-2',4'-difluorobifenil-4-carboxilato de metilo (20,3 g), paladio en carbono al 10 % (que contenía agua al 55 %, 10 g) y THF (100 mL) a temperatura ambiente durante 1 hora en una atmósfera de hidrógeno. El catalizador se retiró mediante filtración y después el filtrado se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para obtener el compuesto del título (15,0 g).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) delta 0,48-0,58 (2H, m), 0,65-0,78 (2H, m), 1,57-1,70 (1H, m), 3,96 (3H, s), 6,85 (1H, s), 6,86-7,00 (2H, m), 7,19-7,34 (1H, m), 7,50 (1H, s), 10,58 (1H, s).

E) 2-cloro-6-ciclopropil-2',4'-difluoro-3-hidroxibifenil-4-carboxilato de metilo

- 50 Se agregó N-clorosuccinimida (1,65 g) a temperatura ambiente a una solución de DMF (40 mL) de 2-ciclopropil-2',4'-difluoro-5-hidroxibifenil-4-carboxilato de metilo (3,13 g) y la mezcla se agitó a la misma temperatura anterior durante 3 horas en una atmósfera de nitrógeno. Después, se le agregó N-clorosuccinimida (0,549 g) adicional y la mezcla se agitó a la misma temperatura anterior durante 16 horas en una atmósfera de nitrógeno. Se agregó agua a la mezcla de reacción a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a 0C durante 1 hora. Los cristales depositados se recogieron mediante filtración. Los cristales obtenidos se disolvieron en acetato de etilo y se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, y después se retiró el solvente mediante destilación a presión reducida para obtener el compuesto del título (3,17 g).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) delta 0,48-0,72 (4H, m), 1,43-1,53 (1H, m), 3,99 (3H, s), 6,90-7,04 (2H, m), 7,14-7,25 (1H, m), 7,46 (1H, d, J = 0,7 Hz), 11,26 (1H, s).

F) 2-cloro-6-ciclopropil-2',4'-difluoro-3-metoxibifenil-4-carboxilato de metilo

5 Se agregó yodometano (1,04 g) a temperatura ambiente a una mezcla de 2-cloro-6-ciclopropil-2',4'-difluoro-3-hidroxibifenil-4-carboxilato de metilo (1,66 g), carbonato de potasio (1,36 g) y DMF (30 mL) y la mezcla resultante se agitó a 60C durante 3 horas en una atmósfera de nitrógeno. Se agregó agua a la mezcla de reacción a temperatura ambiente, seguida por extracción con acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó con agua y una solución salina saturada, en este orden, y se secó en sulfato de magnesio anhidro y después se eliminó el solvente mediante destilación a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para obtener el compuesto del título (1,20 g).

10 ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) delta 0,56-0,78 (4H, m), 1,45-1,55 (1H, m), 3,93 (3H, s), 3,94 (3H, s), 6,90-7,04 (2H, m), 7,14-7,25 (1H, m), 7,33 (1H, s).

G) (2-cloro-6-ciclopropil-2',4'-difluoro-3-metoxibifenil-4-il)metanol

15 Se agregó hidruro de diisobutilaluminio (solución de tolueno 1,5 M, 6 mL) a 0C a una solución de THF (40 mL) de 2-cloro-6-ciclopropil-2',4'-difluoro-3-metoxibifenil-4-carboxilato de metilo (1,17 g) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora en una atmósfera de nitrógeno. Se agregó hidruro de diisobutilaluminio (solución de tolueno 1,5 M, 2 mL) a la mezcla de reacción, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos en una atmósfera de nitrógeno. Después, se le agregó hidruro de diisobutilaluminio (solución de tolueno 1,5 M, 2 mL) adicional, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos en una atmósfera de nitrógeno. Se agregó decahidrato de sulfato de sodio a la mezcla de reacción a 0C y la mezcla se filtró a través de celite. Después, el filtrado se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para obtener el compuesto del título (1,07 g).

20 ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) delta 0,54-0,76 (4H, m), 1,44-1,56 (1H, m), 2,07-2,16 (1H, m), 3,90 (3H, s), 4,67-4,82 (2H, m), 6,89-7,02 (3H, m), 7,15-7,24 (1H, m).

25 H) 2-cloro-6-ciclopropil-2',4'-difluoro-3-metoxibifenil-4-carbaldehído

Se agregó dióxido de manganeso (2,29 g) a temperatura ambiente a una solución de tolueno (30 mL) de (2-cloro-6-ciclopropil-2',4'-difluoro-3-metoxibifenil-4-il)metanol (1,07 g), y la mezcla se agitó a 80C durante 1 hora en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se filtró a través de celite y después el filtrado se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para obtener el compuesto del título (978 mg).

30 ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) delta 0,60-0,81 (4H, m), 1,45-1,56 (1H, m), 4,00 (3H, s), 6,93-7,06 (2H, m), 7,16-7,26 (1H, m), 7,40 (1H, s), 10,38 (1H, s).

I) 6-(1-((2-cloro-6-ciclopropil-2',4'-difluoro-3-metoxibifenil-4-il)metil)piperidin-4-il)-2-etil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-carboxilato de metilo

35 Una mezcla de 6-(1-(terc-butoxicarbonil)piperidin-4-il)-2-etil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-carboxilato de metilo (358 mg) y ácido fórmico (6 mL) se agitó a 70C durante 30 minutos en una atmósfera de nitrógeno y después se eliminó el solvente mediante destilación a presión reducida. Se agregó triacetoxi borohidruro de sodio (364 mg) a temperatura ambiente a una mezcla del residuo obtenido, 2-cloro-6-ciclopropil-2',4'-difluoro-3-metoxibifenil-4-carbaldehído (304 mg) y THF (8 mL), y la mezcla resultante se agitó a la misma temperatura anterior durante 48 minutos en una atmósfera de nitrógeno. Después, se agregó una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio saturado a la mezcla de reacción a temperatura ambiente, seguido por extracción con acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó con agua y una solución salina saturada, en este orden, y se secó en sulfato de magnesio anhidro y después se eliminó el solvente mediante destilación a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para obtener el compuesto del título (315 mg).

40 ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) delta 0,52-0,68 (2H, m), 0,69-0,77 (2H, m), 1,30 (3H, t, J = 7,5 Hz), 1,45-1,57 (1H, m), 1,66-1,92 (4H, m), 2,19-2,32 (2H, m), 2,97-3,08 (2H, m), 3,11-3,26 (4H, m), 3,55-3,63 (4H, m), 3,87 (3H, s), 3,93 (3H, s), 4,62-4,76 (1H, m), 6,89-7,02 (3H, m), 7,17-7,26 (1H, m), 8,76 (1H, s).

50 J) Ácido 6-(1-((2-cloro-6-ciclopropil-2',4'-difluoro-3-metoxibifenil-4-il)metil)piperidin-4-il)-2-etil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-carboxílico

Se agregó una solución de hidróxido de sodio de sodio acuoso 2 M (1,5 mL) a temperatura ambiente a una solución de etanol (8 mL) de 6-(1-((2-cloro-6-ciclopropil-2',4'-difluoro-3-metoxibifenil-4-il)metil)piperidin-4-il)-2-etil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-carboxilato de metilo (301 mg) y la metanol se agitó a 80C durante 1 hora en una atmósfera de nitrógeno. Después, se eliminó el solvente mediante destilación a presión reducida. Se agregó agua al residuo

obtenido y la mezcla se neutralizó con ácido clorhídrico 2 M. Después, los cristales depositados se recogieron mediante filtración y se disolvieron en etanol, y el solvente se eliminó mediante destilación a presión reducida. El residuo obtenido se cristalizó (hexano/acetato de etilo) y se recristalizó adicionalmente (hexano/etanol) para obtener el compuesto del título (241 mg).

- 5 ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) delta 0,52-0,64 (2H, m), 0,67-0,78 (2H, m), 1,21 (3H, t, J = 7,5 Hz), 1,38-1,50 (1H, m), 1,60 (2H, d, J = 9,4 Hz), 1,73-1,90 (2H, m), 2,17 (2H, t, J = 11,5 Hz), 2,96 (2H, d, J = 11,0 Hz), 3,04-3,18 (4H, m), 3,53-3,62 (4H, m), 3,80 (3H, s), 4,38-4,53 (1H, m), 7,02 (1H, s), 7,16-7,25 (1H, m), 7,34-7,45 (2H, m), 8,49 (1H, s).

Ejemplo 67

- 10 Ácido 6-(1-((6-ciclopropil-3-etoxi-2,4'-difluorobifenil-4-il)metil)piperidin-4-il)-5-oxo-2-propil-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-carboxílico

A) 4-bromo-3-fluoro-2-metoxibenzaldehído

- 15 Se agregó metóxido de sodio (solución de metanol al 28 %, 69,1 g) a una solución de 4-bromo-2,3-difluorobenzaldehído (52,8 g) en metanol (600 mL) a temperatura ambiente. La mezcla se sometió a reflujo en una atmósfera de nitrógeno durante 2 horas y se concentró al vacío hasta alrededor de 1/4 del volumen. La mezcla se diluyó con acetato de etilo y agua. La mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se lavó con aguay salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título (52,3 g).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) delta 4,12 (3H, d, J = 2,9 Hz), 7,34 (1H, dd, J = 8,5, 5,7 Hz), 7,50 (1H, dd, J = 8,5, 1,6 Hz), 10,34 (1H, s).

- 20 B) 4-bromo-3-fluoro-2-hidroxibenzaldehído

- 25 Se agregó ácido bromhídrico al 48 % (254 mL) a una solución de 4-bromo-3-fluoro-2-metoxibenzaldehído (52,3 g) en ácido acético (350 mL) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a 120C en una atmósfera de nitrógeno durante 16 horas y se concentró al vacío. El residuo se diluyó con acetato de etilo y agua. La mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró al vacío. El residuo se trituró con éter diisopropílico y se recogió mediante filtración para proporcionar el compuesto del título (34,6 g).

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) delta 7,26 (1H, dd, J = 8,5, 5,9 Hz), 7,42 (1H, dd, J = 8,5, 1,4 Hz), 10,25 (1H, s), 11,36 (1H, brs).

C) 2,4'-difluoro-3-hidroxibifenil-4-carbaldehído

- 30 Se agregaron ácido (4-fluorofenil)borónico (33,2 g), solución de carbonato de sodio acuoso 2 M (237 mL), acetato de paladio (II) (2,49 g) y dicitclohexilfosfino-2',6'-dimetoxi-1,1'-bifenilo (9,74 g) a una solución de 4-bromo-3-fluoro-2-hidroxibenzaldehído (34,6 g) en DME (350 mL) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a 100C en una atmósfera de argón durante 16 horas. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente. Se agregó agua (700 mL) a la mezcla de reacción. La mezcla se concentró al vacío para eliminar DME. Se recogió el precipitado mediante filtración y se lavó con agua. El filtrado acuoso se separó para su purificación adicional. Después se lavó el sólido con acetato de etilo. El sólido se agregó a una mezcla de acetato de etilo y ácido clorhídrico 1 M. Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1 horas y se filtró a través de celite. El filtrado se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se lavó con aguay salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título (20,6 g).

- 40 El filtrado acuoso se neutralizó con ácido clorhídrico 1 M y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró al vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para proporcionar el compuesto del título (8,96 g).

- 45 ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) delta 7,05-7,15 (1H, m), 7,30-7,42 (2H, m), 7,56 (1H, dd, J = 8,2, 1,3 Hz), 7,61-7,72 (2H, m), 10,29 (1H, s), 11,02 (1H, brs).

D) 6-bromo-2,4'-difluoro-3-hidroxibifenil-4-carbaldehído

- 50 Se agregó ácido dibromoisocianúrico (24,8 g) a una solución de 2,4'-difluoro-3-hidroxibifenil-4-carbaldehído (33,7 g) en DMF (400 mL) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a la misma temperatura en una atmósfera de nitrógeno durante 3 horas. La mezcla se inactivó con solución de tiosulfato de sodio saturado acuoso a temperatura ambiente y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró al vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para proporcionar el compuesto del título (33,1 g).

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) delta 7,32-7,48 (4H, m), 7,77 (1H, d, J = 1,7 Hz), 10,27 (1H, s), 11,28 (1H, brs).

E) 6-bromo-3-etoxi-2,4'-difluorobifenil-4-carbaldehído

Se agregó yodoetano (2,54 g) a una mezcla de 6-bromo-2,4'-difluoro-3-hidroxibifenil-4-carbaldehído (3,40 g) y carbonato de potasio (3,00 g) en DMF (35 mL) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a 60C en una atmósfera de nitrógeno durante 5 horas. La mezcla se inactivó con agua a temperatura ambiente y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró al vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para proporcionar el compuesto del título (3,55 g).

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) delta 1,37 (3H, t, J = 7,0 Hz), 4,29 (2H, qd, J = 7,0, 1,2 Hz), 7,32-7,42 (2H, m), 7,42-7,51 (2H, m), 7,83 (1H, d, J = 1,8 Hz), 10,27 (1H, s).

F) 6-ciclopropil-3-etoxi-2,4'-difluorobifenil-4-carbaldehído

Se agregaron ácido ciclopropilborónico (1,79 g), dicitlohexil(2',6'-dimetoxi-[1,1'-bifenil]-2-il)fosfina (854 mg), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (953 mg) y solución de carbonato de sodio acuoso 2 M (15,6 mL) a una solución de 6-bromo-3-etoxi-2,4'-difluorobifenil-4-carbaldehído (3,55 g) en tolueno (35 mL) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a 100C en una atmósfera de argón durante 16 horas. La mezcla se inactivó con agua a temperatura ambiente y se filtró a través de celite. El filtrado se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró al vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para proporcionar el compuesto del título (2,99 g).

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) delta 0,60-0,70 (2H, m), 0,75-0,85 (2H, m), 1,35 (3H, t, J = 7,0 Hz), 1,59 (1H, tt, J = 8,4, 5,3 Hz), 4,22 (2H, q, J = 7,0 Hz), 7,15 (1H, d, J = 1,1 Hz), 7,30-7,41 (2H, m), 7,42-7,52 (2H, m), 10,28 (1H, s).

G) 2-hidroxi-6-propilpiridin-3,5-dicarboxilato de dietilo

Una mezcla de 3-oxohexanoato de etilo (20,0 g) y 1,1-dimetoxi-N,N-dimetilmetanamina (15,8 g) en etanol (40 mL) se agitó de 40 a 50C durante 3 horas. Después de enfriar hasta 25C, se agregó cianoacetato de etilo (15,7 g) a la mezcla seguido por la adición de N-etil-N-isopropan-2-amina (22,1 mL) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a 50C durante 16 horas. Se agregaron ácido acético (9,11 g) y etanol (40 mL) a la mezcla a temperatura ambiente. La mezcla se calentó hasta 50C y se cargó agua (100 mL). La suspensión se enfrió hasta temperatura ambiente y se agitó durante 30 minutos. El precipitado se recogió mediante filtración, se lavó con etanol-agua (20 mL-80 mL) y se secó a 70C al vacío para proporcionar un sólido blanco. Este sólido se disolvió en etanol (200 mL) a temperatura de reflujo. Se agregó agua (150 mL) a la mezcla a la misma temperatura. La mezcla se enfrió gradualmente, se agitó de 50 a 60C durante 1 hora y a temperatura ambiente durante 2 horas. El precipitado se recogió mediante filtración, se lavó con etanol-agua (25 mL-25 mL) y se secó a 70C al vacío para proporcionar el compuesto del título (17,5 g).

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) delta 0,92 (3H, t, J = 7,4 Hz), 1,18-1,36 (6H, m), 1,50-1,68 (2H, m), 2,85-2,99 (2H, m), 4,15-4,32 (4H, m), 8,47 (1H, s), 12,49 (1H, brs).

H) 2-propil-6-vinilpiridin-3,5-dicarboxilato de dietilo

Se agregó tricloruro de fosforilo (7,95 mL) a una solución de 2-hidroxi-6-propilpiridin-3,5-dicarboxilato de dietilo (12,0 g) en acetonitrilo (120 mL) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a 90C en una atmósfera seca con un tubo de cloruro de calcio durante 3 horas. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la mezcla se inactivó con solución de hidrógenocarbonato de sodio saturado acuoso a temperatura ambiente y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera y agua, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró al vacío. Una mezcla del residuo, trietilamina (11,8 mL), trifluoro(vinil)borato de potasio (8,51 g) y dicloro[1,1'-bis-(difenilfosfino)ferroceno]paladio aducto de diclorometano (2,42 g) en etanol (130 mL) se agitó a 90C durante la noche en una atmósfera de nitrógeno. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la mezcla se concentró al vacío. El residuo se diluyó con acetato de etilo y agua. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró al vacío. El residuo se pasó a través de una almohadilla de gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para proporcionar el compuesto del título (10,3 g).

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) delta 0,95 (3H, t, J = 7,4 Hz), 1,34 (6H, td, J = 7,1, 1,3 Hz), 1,65-1,80 (2H, m), 3,05-3,15 (2H, m), 4,29-4,40 (4H, m), 5,66-5,74 (1H, m), 6,58 (1H, dd, J = 16,9, 2,5 Hz), 7,56 (1H, dd, J = 16,9, 10,6 Hz), 8,50 (1H, s).

I) 6-(1-(terc-butoxicarbonil)piperidin-4-il)-5-oxo-2-propil-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-carboxilato de etilo

Una mezcla de 2-propil-6-vinilpiridin-3,5-dicarboxilato de dietilo (9,00 g), 4-aminopiperidin-1-carboxilato de terc-butilo (7,42 g) y N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (8,09 mL) en DMA (45 mL) se agitó de 130 a 140C durante 4,5 horas. La mezcla se vertió en agua a temperatura ambiente y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera dos veces, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró al vacío. El residuo se pasó a través de una almohadilla de gel de sílice (hexano/acetato de etilo) y se concentró al vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para proporcionar el compuesto del título (10,0 g).

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) delta 0,93 (3H, t, J = 7,4 Hz), 1,34 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,42 (9H, s), 1,53-1,73 (6H, m), 2,70-2,93 (2H, m), 3,00-3,15 (4H, m), 3,54 (2H, t, J = 6,6 Hz), 3,97-4,15 (2H, m), 4,34 (2H, q, J = 7,1 Hz), 4,51-4,67 (1H, m), 8,48 (1H, s).

J) Monohidrato de diclorhidrato de 5-oxo-6-(piperidin-4-il)-2-propil-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-carboxilato de etilo

5 Se agregó 6-(1-(terc-butoxicarbonil)piperidin-4-il)-5-oxo-2-propil-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-carboxilato de etilo (14,9 g) a cloruro de hidrógeno 2 M (solución de etanol, 167 mL) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 4 horas. Se agregó éter diisopropílico (1,00 L) a la mezcla de reacción. La mezcla se agitó durante 30 minutos. Se recogió el precipitado mediante filtración, se lavó con éter diisopropílico, se secó a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (13,7 g).

10 ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) delta 0,93 (3H, t, J = 7,4 Hz), 1,33 (3H, t, J = 7,2 Hz), 1,59-1,81 (4H, m), 1,99-2,17 (2H, m), 2,97-3,11 (4H, m), 3,15 (2H, t, J = 6,6 Hz), 3,35 (2H, d, J = 12,1 Hz), 3,54 (2H, t, J = 6,4 Hz), 4,35 (2H, q, J = 7,1 Hz), 4,71 (1H, ddd, J = 12,2, 8,2, 4,2 Hz), 6,81 (2H, brs), 8,50 (1H, s), 8,91 (2H, brs).

K) 6-(1-((6-ciclopropil-3-etoxi-2,4'-difluorobifenil-4-il)metil)piperidin-4-il)-5-oxo-2-propil-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-carboxilato de etilo

15 Se agregó trietilamina (3,26 g) a una mezcla de monohidrato de diclorhidrato de 5-oxo-6-(piperidin-4-il)-2-propil-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-carboxilato de etilo (5,92 g) y 6-ciclopropil-3-etoxi-2,4'-difluorobifenil-4-carbaldehído (5,35 g) en THF (100 mL) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a la misma temperatura en una atmósfera de nitrógeno durante 10 minutos. Se agregó triacetoxihidrobórato de sodio (6,82 g) a la mezcla de reacción a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a la misma temperatura en una atmósfera de nitrógeno durante 16 horas. La mezcla se inactivó con solución acuosa de hidrógenocarbonato de sodio saturado a temperatura ambiente y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró al vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo, después gel de sílice NH) para proporcionar el compuesto del título (7,98 g).

25 ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) delta 0,58-0,67 (2H, m), 0,74-0,82 (2H, m), 0,97-1,05 (3H, m), 1,34-1,45 (6H, m), 1,63-1,91 (7H, m), 2,24 (2H, t, J = 11,1 Hz), 3,02 (2H, d, J = 11,1 Hz), 3,10-3,20 (4H, m), 3,54-3,62 (4H, m), 4,09 (2H, q, J = 7,0 Hz), 4,38 (2H, qd, J = 7,1, 1,5 Hz), 4,60-4,75 (1H, m), 6,71 (1H, s), 7,09-7,19 (2H, m), 7,30-7,40 (2H, m), 8,75 (1H, s).

L) Ácido 6-(1-((6-ciclopropil-3-etoxi-2,4'-difluorobifenil-4-il)metil)piperidin-4-il)-5-oxo-2-propil-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-carboxílico

30 Se agregó una solución de hidróxido de sodio acuoso 2 M (25 mL) a una solución de 6-(1-((6-ciclopropil-3-etoxi-2,4'-difluorobifenil-4-il)metil)piperidin-4-il)-5-oxo-2-propil-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-carboxilato de etilo (7,98 g) en etanol (65 mL) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a 80°C en una atmósfera de nitrógeno durante 2 horas y se concentró al vacío. Se disolvió el residuo en agua. La solución se ajustó a neutra con ácido clorhídrico 2 M para proporcionar cristales incoloros. Después de la filtración, los cristales se disolvieron en etanol. La solución se filtró y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se cristalizó a partir de acetato de etilo-hexano para proporcionar un sólido incoloro. Se recrystalizó el sólido a partir de etanol-hexano para proporcionar el compuesto del título (7,16 g).

35 ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) delta 0,55-0,65 (2H, m), 0,72-0,81 (2H, m), 0,92 (3H, t, J = 7,4 Hz), 1,32 (3H, t, J = 7,0 Hz), 1,54-1,87 (7H, m), 2,15 (2H, t, J = 10,9 Hz), 2,95 (2H, d, J = 10,8 Hz), 3,03-3,15 (4H, m), 3,50-3,61 (4H, m), 4,03 (2H, q, J = 7,0 Hz), 4,37-4,52 (1H, m), 6,80 (1H, s), 7,26-7,35 (2H, m), 7,37-7,46 (2H, m), 8,48 (1H, s).

pf 221,3-222,0C

40 Ejemplo 68

Ácido 6-(1-((6-ciclopropil-3-etoxi-2,4'-difluorobifenil-4-il)metil)piperidin-4-il)-2-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-carboxílico

A) 6-(1-((6-ciclopropil-3-etoxi-2,4'-difluorobifenil-4-il)metil)piperidin-4-il)-2-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-carboxilato de metilo

45 Se agregó 6-(1-(terc-butoxicarbonil)piperidin-4-il)-5-oxo-2-metil-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-carboxilato de metilo (500 mg) a ácido fórmico (2 mL), y la mezcla se agitó a 60°C durante 30 minutos. Después, se eliminó el solvente mediante destilación a presión reducida. Se agregó 6-ciclopropil-3-etoxi-2,4'-difluorobifenil-4-carbaldehído (375 mg) a una mezcla del residuo obtenido y THF (6 mL), después se le agregó triacetoxi borohidruro de sodio (368 g) y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Después, se agregó una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio saturado a la mezcla de reacción, seguido por extracción con acetato de etilo. El solvente en la capa orgánica obtenida se eliminó mediante destilación bajo presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/metanol) para obtener el compuesto del título (461 mg).

MS (ESI+): [M+H]⁺ 590,4.

B) Ácido 6-(1-((6-ciclopropil-3-etoxi-2,4'-difluorobifenil-4-il)metil)piperidin-4-il)-2-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-carboxílico

5 Se agregó una solución de hidróxido de sodio acuoso 2 M (1,0 mL) a temperatura ambiente a una solución de metanol (4 mL) de 6-(1-((6-ciclopropil-3-etoxi-2,4'-difluorobifenil-4-il)metil)piperidin-4-il)-2-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-carboxilato de metilo (460 mg) y la metanol se agitó a 50°C durante 30 minutos. La mezcla de reacción se neutralizó con ácido clorhídrico a temperatura ambiente y después se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, y después el sólido depositado se recogió mediante filtración. El sólido obtenido se recrystalizó (DMSO/etanol/agua) para obtener el compuesto del título (385 mg).

Ejemplo 69

10 Ácido 6-(1-((2,6-dietoxi-2',4'-difluorobifenil-4-il)metil)piperidin-4-il)-5-oxo-2-propil-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-carboxílico

A) 2,6-dietoxi-2',4'-difluorobifenil-4-carbaldehído

El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que en la etapa D del Ejemplo 8 y la etapa E del Ejemplo 1 mediante el uso de 3,5-dietoxi-4-yodobenzoato de metilo y ácido (2,4-difluorofenil)borónico.

15 ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) delta 1,25-1,33 (6H, m), 3,98-4,14 (4H, m), 6,76-6,98 (2H, m), 7,19-7,34 (2H, m), 9,95 (1H, s).

B) Ácido 6-(1-((2,6-dietoxi-2',4'-difluorobifenil-4-il)metil)piperidin-4-il)-5-oxo-2-propil-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-carboxílico

20 El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que en las etapas K y L del Ejemplo 1 mediante el uso de 6-(1-(terc-butoxicarbonil)piperidin-4-il)-5-oxo-2-propil-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-carboxilato de metilo y 2,6-dietoxi-2',4'-fluorobifenil-4-carbaldehído.

Ejemplo 70

Ácido 6-(1-((6-ciclopropil-2,2',4'-trifluoro-3-metoxibifenil-4-il)metil)piperidin-4-il)-2-etil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-carboxílico

25 El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que en las etapas K y L del Ejemplo 1 mediante el uso de 6-(1-(terc-butoxicarbonil)piperidin-4-il)-2-etil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-carboxilato de metilo y 6-ciclopropil-2,2',4'-trifluoro-3-metoxibifenil-4-carbaldehído.

Ejemplo 71

30 Ácido 6-(1-((6-ciclopropil-3-etoxi-2,2',4'-trifluorobifenil-4-il)metil)piperidin-4-il)-2-etil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-carboxílico

A) 6-ciclopropil-3-etoxi-2,2',4'-trifluorobifenil-4-carbaldehído

El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que en las etapas E y F del Ejemplo 65 mediante el uso de 6-bromo-2,2',4'-trifluoro-3-hidroxibifenil-4-carbaldehído y yodoetano.

35 ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) delta 0,59-0,67 (1H, m), 0,67-0,76 (1H, m), 0,77-0,83 (2H, m), 1,43 (3H, td, J = 7,1, 0,7 Hz), 1,50-1,63 (1H, m), 4,28 (2H, qt, J = 7,0, 1,3 Hz), 6,92-7,05 (2H, m), 7,24-7,36 (2H, m), 10,41 (1H, s).

B) Ácido 6-(1-((6-ciclopropil-3-etoxi-2,2',4'-trifluorobifenil-4-il)metil)piperidin-4-il)-2-etil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-carboxílico

40 El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que en las etapas K y L del Ejemplo 1 mediante el uso de 6-(1-(terc-butoxicarbonil)piperidin-4-il)-2-etil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-carboxilato de metilo y 6-ciclopropil-3-etoxi-2,2',4'-trifluorobifenil-4-carbaldehído.

Ejemplo 72

Ácido 6-(1-((6-ciclopropil-2,4'-difluoro-3-isopropoxibifenil-4-il)metil)piperidin-4-il)-2-etil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-carboxílico

A) 4-bromo-3-fluoro-2-metoxibenzaldehído

45 Se agregó metóxido de sodio (solución de metanol al 28 %, 69,1 g) a una solución de 4-bromo-2,3-difluorobenzaldehído (52,8 g) en metanol (600 mL) a temperatura ambiente. La mezcla se sometió a reflujo en una atmósfera de nitrógeno durante 2 horas y se concentró al vacío hasta alrededor de 1/4 del volumen. La mezcla se diluyó con acetato de etilo y agua. La mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se lavó con

aguay salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título (52,3 g).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) delta 4,12 (3H, d, $J = 2,9$ Hz), 7,34 (1H, dd, $J = 8,5, 5,7$ Hz), 7,50 (1H, dd, $J = 8,5, 1,6$ Hz), 10,34 (1H, s).

5 B) 4-bromo-3-fluoro-2-hidroxibenzaldehído

Se agregó ácido bromhídrico al 48 % (254 mL) a una solución de 4-bromo-3-fluoro-2-metoxibenzaldehído (52,3 g) en ácido acético (350 mL) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a 120C en una atmósfera de nitrógeno durante 16 horas y se concentró al vacío. El residuo se diluyó con acetato de etilo y agua. La mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró al vacío. El residuo se trituró con éter diisopropílico y se recogió mediante filtración para proporcionar el compuesto del título (34,6 g).

^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) delta 7,26 (1H, dd, $J = 8,5, 5,9$ Hz), 7,42 (1H, dd, $J = 8,5, 1,4$ Hz), 10,25 (1H, s), 11,36 (1H, brs).

C) 2,4'-difluoro-3-hidroxibifenil-4-carbaldehído

15 Se agregaron ácido (4-fluorofenil)borónico (33,2 g), solución de carbonato de sodio acuoso 2 M (237 mL), acetato de paladio (II) (2,49 g) y dicitclohexilfosfino-2',6'-dimetoxi-1,1'-bifenilo (9,74 g) a una solución de 4-bromo-3-fluoro-2-hidroxibenzaldehído (34,6 g) en DME (350 mL) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a 100C en una atmósfera de argón durante 16 horas. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente. Se agregó agua (700 mL) a la mezcla de reacción. La mezcla se concentró al vacío para eliminar DME. Se recogió el precipitado mediante filtración y se lavó con agua. El filtrado acuoso se separó para su purificación adicional. Después se lavó el sólido con acetato de etilo. El sólido se agregó a una mezcla de acetato de etilo y ácido clorhídrico 1 M. Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1 hora y se filtró a través de celite. El filtrado se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título (20,6 g).

25 El filtrado acuoso se neutralizó con ácido clorhídrico 1 M y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró al vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para proporcionar el compuesto del título (8,96 g).

30 ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) delta 7,05-7,15 (1H, m), 7,30-7,42 (2H, m), 7,56 (1H, dd, $J = 8,2, 1,3$ Hz), 7,61-7,72 (2H, m), 10,29 (1H, s), 11,02 (1H, brs).

D) 6-bromo-2,4'-difluoro-3-hidroxibifenil-4-carbaldehído

35 Se agregó ácido dibromoisocianúrico (24,8 g) a una solución de 2,4'-difluoro-3-hidroxibifenil-4-carbaldehído (33,7 g) en DMF (400 mL) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a la misma temperatura en una atmósfera de nitrógeno durante 3 horas. La mezcla se inactivó con solución de tiosulfato de sodio saturado acuoso a temperatura ambiente y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró al vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para proporcionar el compuesto del título (33,1 g).

^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) delta 7,32-7,48 (4H, m), 7,77 (1H, d, $J = 1,7$ Hz), 10,27 (1H, s), 11,28 (1H, brs).

E) 6-bromo-2,4'-difluoro-3-isopropoxibifenil-4-carbaldehído

40 Se agregó 2-yodopropano (21,7 g) a una mezcla de 6-bromo-2,4'-difluoro-3-hidroxibifenil-4-carbaldehído (26,7 g) y carbonato de potasio (23,6 g) en DMF (250 mL) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a 60C en una atmósfera de nitrógeno durante 3 horas. La mezcla se inactivó con agua a temperatura ambiente y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró al vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para proporcionar el compuesto del título (28,5 g).

45 ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) delta 1,34 (6H, d, $J = 6,0$ Hz), 4,50-4,65 (1H, m), 7,32-7,42 (2H, m), 7,43-7,53 (2H, m), 7,83 (1H, d, $J = 1,7$ Hz), 10,26 (1H, s).

F) 6-ciclopropil-2,4'-difluoro-3-isopropoxibifenil-4-carbaldehído

50 Se agregaron ácido ciclopropilborónico (13,8 g), dicitclohexil(2',6'-dimetoxi-[1,1'-bifenil]-2-il)fosfina (6,58 g), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (7,34 g) y solución de carbonato de sodio acuoso 2 M (120 mL) a una solución de 6-bromo-2,4'-difluoro-3-isopropoxibifenil-4-carbaldehído (28,5 g) en tolueno (250 mL) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a 100C en una atmósfera de argón durante 16 horas. La mezcla se filtró a través de celite. El filtrado se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de

magnesio anhidro y se concentró al vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para proporcionar el compuesto del título (24,8 g).

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) delta 0,61-0,70 (2H, m), 0,75-0,85 (2H, m), 1,31 (6H, d, J = 6,1 Hz), 1,59 (1H, tt, J = 8,4, 5,3 Hz), 4,41-4,56 (1H, m), 7,15 (1H, d, J = 1,0 Hz), 7,30-7,41 (2H, m), 7,43-7,52 (2H, m), 10,28 (1H, s).

5 G) 2-etil-6-hidroxi-piridin-3,5-dicarboxilato de dimetilo

Se agregó 1,1-dimetoxi-N,N-dimetilmetanamina (24,4 g) a una solución de 3-oxopentanoato de metilo (25,4 g) en metanol (50 mL) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a 50C en una atmósfera de nitrógeno durante 3 horas. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, se agregaron cianoacetato de metilo (21,3 g) y N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (25,2) a la mezcla de reacción. La mezcla se agitó a 50C en una atmósfera de nitrógeno durante 16 horas. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, se agregó ácido acético (14,1 g) a la mezcla de reacción a 50C. La mezcla se agitó a 50C en una atmósfera de nitrógeno durante 10 minutos. Se agregó agua (150 mL) a la mezcla de reacción a 50C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Después de la filtración, los cristales se lavaron con metanol-agua (1:4) y después éter diisopropílico. Los cristales se secaron a 70C al vacío para proporcionar el compuesto del título (22,3 g).

15 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) delta 1,17 (3H, t, J = 7,4 Hz), 2,95 (2H, q, J = 7,4 Hz), 3,75 (3H, s), 3,78 (3H, s), 8,50 (1H, s), 12,55 (1H, brs).

H) 2-cloro-6-etilpiridin-3,5-dicarboxilato de dimetilo

Se agregó tricloruro de fosforilo (17,3 ml) a una solución de 2-etil-6-hidroxi-piridin-3,5-dicarboxilato de dimetilo (22,3 g) en acetonitrilo (250 mL) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a 90C en una atmósfera de nitrógeno durante 3 horas. La mezcla se neutralizó con una solución de bicarbonato de sodio acuoso saturado a 0C y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se lavó con aguay salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título (24,0 g).

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) delta 1,22 (3H, t, J = 7,5 Hz), 3,10 (2H, q, J = 7,5 Hz), 3,87-3,94 (6H, m), 8,59 (1H, s).

I) 6-(1-(terc-butoxicarbonil)piperidin-4-il)-2-etil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-carboxilato de metilo

Se agregaron dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio aducto de diclorometano (5,32 g), trifluoro(vinil)borato de potasio (18,7 g) y trietilamina (18,8 g) a una solución de 2-cloro-6-etilpiridin-3,5-dicarboxilato de dimetilo (24,0 g) en metanol (230 mL) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a 85C en una atmósfera de argón durante 16 horas y se concentró al vacío. El residuo se diluyó con acetato de etilo y agua. La mezcla se filtró a través de celite. El filtrado se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró al vacío. Se agregaron 4-aminopiperidin-1-carboxilato de terc-butilo (22,4 g) y N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (18,0 g) a una solución del residuo en DMA (150 mL) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a 140C en una atmósfera de nitrógeno durante 6 horas. La mezcla se inactivó con agua a temperatura ambiente y se filtró a través de celite. El filtrado se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró al vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para proporcionar el compuesto del título (24,8 g).

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) delta 1,22 (3H, t, J = 7,5 Hz), 1,41 (9H, s), 1,55-1,68 (4H, m), 2,84 (2H, brs), 3,03-3,17 (4H, m), 3,55 (2H, t, J = 6,6 Hz), 3,88 (3H, s), 3,98-4,17 (2H, m), 4,50-4,70 (1H, m), 8,50 (1H, s).

J) Diclorhidrato de 2-etil-5-oxo-6-(piperidin-4-il)-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-carboxilato de metilo

Una mezcla de cloruro de hidrógeno 2 M (solución de metanol, 236 mL) y 6-(1-(terc-butoxicarbonil)piperidin-4-il)-2-etil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-carboxilato de metilo (19,7 g) se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno durante 4 horas y se concentró al vacío. El residuo se cristalizó a partir de metanol y acetato de etilo. Después de la filtración, los cristales se lavaron con acetato de etilo para proporcionar el compuesto del título (18,5 g).

45 ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) delta 1,23 (3H, t, J = 7,5 Hz), 1,74 (2H, d, J = 12,4 Hz), 2,07-2,25 (2H, m), 2,97-3,25 (6H, m), 3,34 (2H, d, J = 12,3 Hz), 3,57 (2H, t, J = 6,6 Hz), 3,89 (3H, s), 4,65-4,83 (1H, m), 8,55 (1H, s), 9,07-9,49 (2H, m).

K) 6-(1-((6-ciclopropil-2,4'-difluoro-3-isopropoxibifenil-4-il)metil)piperidin-4-il)-2-etil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-carboxilato de metilo

Se agregó trietilamina (2,59 g) a una suspensión de diclorhidrato de 2-etil-5-oxo-6-(piperidin-4-il)-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-carboxilato de metilo (5,00 g) en THF (60 mL) y DMA (20 mL) a temperatura ambiente. Después de agitar a la misma temperatura durante 30 minutos, se agregó 6-ciclopropil-2,4'-difluoro-3-isopropoxibifenil-4-carbaldehído (4,86 g) a la mezcla de reacción. La mezcla se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno durante 30 minutos. Se agregaron triacetoxihidrobórato de sodio (4,07 g) y ácido acético (769 mg) a la

mezcla de reacción a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a la misma temperatura en una atmósfera de nitrógeno durante 16 horas. La mezcla se inactivó con solución de hidrógenocarbonato de sodio saturado acuoso a temperatura ambiente y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró al vacío. Se purificó el residuo mediante una cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/metanol) para proporcionar el compuesto del título (5,80 g).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) delta 0,58-0,68 (2H, m), 0,74-0,82 (2H, m), 1,25-1,36 (9H, m), 1,56-1,74 (3H, m), 1,76-1,93 (2H, m), 2,16-2,33 (2H, m), 3,01 (2H, d, J = 11,7 Hz), 3,09-3,27 (4H, m), 3,53-3,65 (4H, m), 3,92 (3H, s), 4,34-4,49 (1H, m), 4,60-4,76 (1H, m), 6,76 (1H, s), 7,08-7,19 (2H, m), 7,34 (2H, dd, J = 8,6, 5,5 Hz), 8,76 (1H, s).

L) Ácido 6-(1-((6-ciclopropil-2,4'-difluoro-3-isopropoxibifenil-4-il)metil)piperidin-4-il)-2-etil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-carboxílico

Se agregó una solución de hidróxido de sodio acuoso 2 M (20 mL) a una solución de 6-(1-((6-ciclopropil-2,4'-difluoro-3-isopropoxibifenil-4-il)metil)piperidin-4-il)-2-etil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-carboxilato de metilo (8,03 g) en metanol (25 mL) a 70C. La mezcla se agitó a la misma temperatura en una atmósfera de nitrógeno durante 2 horas. La mezcla se neutralizó con ácido clorhídrico 1 M a temperatura ambiente y se agregó a agua (100 mL). La mezcla se agitó a 70C durante 30 minutos y a temperatura ambiente durante 2 horas para proporcionar cristales incoloros. Después de la filtración, los cristales se disolvieron en etanol. La solución se filtró y el filtrado se concentró al vacío para proporcionar un sólido incoloro. Se recristalizó el sólido a partir de etanol-agua (45 mL-130 mL) para proporcionar el compuesto del título (7,26 g).

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) delta 0,54-0,65 (2H, m), 0,72-0,84 (2H, m), 1,18-1,29 (9H, m), 1,52-1,68 (3H, m), 1,71-1,90 (2H, m), 2,14 (2H, t, J = 11,3 Hz), 2,95 (2H, d, J = 11,0 Hz), 3,05-3,18 (4H, m), 3,51-3,62 (4H, m), 4,28-4,54 (2H, m), 6,83 (1H, s), 7,25-7,36 (2H, m), 7,37-7,48 (2H, m), 8,49 (1H, s).

pf 148,1-148,9C

Ejemplo 73

Ácido 6-(1-((6-ciclopropil-2,4'-difluoro-3-isopropoxibifenil-4-il)metil)piperidin-4-il)-2-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-carboxílico

El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que en las etapas K y L del Ejemplo 1 mediante el uso de 6-(1-(terc-butoxicarbonil)piperidin-4-il)-5-oxo-2-metil-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-carboxilato de metilo y 6-ciclopropil-3-isopropoxi-2,4'-difluorobifenil-4-carbaldehído.

Ejemplo 74

Ácido 6-(1-((6-ciclopropil-3-etoxi-2,4'-difluorobifenil-4-il)metil)piperidin-4-il)-2-etil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-carboxílico

A) 4-bromo-3-fluoro-2-metoxibenzaldehído

Se agregó metóxido de sodio (solución de metanol al 28 %, 69,1 g) a una solución de 4-bromo-2,3-difluorobenzaldehído (52,8 g) en metanol (600 mL) a temperatura ambiente. La mezcla se sometió a reflujo en una atmósfera de nitrógeno durante 2 horas y se concentró al vacío hasta alrededor de 1/4 del volumen. La mezcla se diluyó con acetato de etilo y agua. La mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título (52,3 g).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) delta 4,12 (3H, d, J = 2,9 Hz), 7,34 (1H, dd, J = 8,5, 5,7 Hz), 7,50 (1H, dd, J = 8,5, 1,6 Hz), 10,34 (1H, s).

B) 4-bromo-3-fluoro-2-hidroxibenzaldehído

Se agregó ácido bromhídrico al 48 % (254 mL) a una solución de 4-bromo-3-fluoro-2-metoxibenzaldehído (52,3 g) en ácido acético (350 mL) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a 120C en una atmósfera de nitrógeno durante 16 horas y se concentró al vacío. El residuo se diluyó con acetato de etilo y agua. La mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró al vacío. El residuo se trituró con éter diisopropílico y se recogió mediante filtración para proporcionar el compuesto del título (34,6 g).

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) delta 7,26 (1H, dd, J = 8,5, 5,9 Hz), 7,42 (1H, dd, J = 8,5, 1,4 Hz), 10,25 (1H, s), 11,36 (1H, brs).

C) 2,4'-difluoro-3-hidroxibifenil-4-carbaldehído

Se agregaron ácido (4-fluorofenil)borónico (33,2 g), solución de carbonato de sodio acuoso 2 M (237 mL), acetato de paladio (II) (2,49 g) y dicitclohexilfosfino-2',6'-dimetoxi-1,1'-bifenilo (9,74 g) a una solución de 4-bromo-3-fluoro-2-hidroxibenzaldehído (34,6 g) en DME (350 mL) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a 100C en una atmósfera de argón durante 16 horas. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente. Se agregó agua (700 mL) a la mezcla de reacción. La mezcla se concentró al vacío para eliminar DME. Se recogió el precipitado mediante filtración y se lavó con agua. El filtrado acuoso se separó para su purificación adicional. Después se lavó el sólido con acetato de etilo. El sólido se agregó a una mezcla de acetato de etilo y ácido clorhídrico 1 M. Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1 hora y se filtró a través de celite. El filtrado se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se lavó con aguay salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título (20,6 g).

El filtrado acuoso se neutralizó con ácido clorhídrico 1 M y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró al vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para proporcionar el compuesto del título (8,96 g).

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) delta 7,05-7,15 (1H, m), 7,30-7,42 (2H, m), 7,56 (1H, dd, J = 8,2, 1,3 Hz), 7,61-7,72 (2H, m), 10,29 (1H, s), 11,02 (1H, brs).

D) 6-bromo-2,4'-difluoro-3-hidroxibifenil-4-carbaldehído

Se agregó ácido dibromoisocianúrico (24,8 g) a una solución de 2,4'-difluoro-3-hidroxibifenil-4-carbaldehído (33,7 g) en DMF (400 mL) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a la misma temperatura en una atmósfera de nitrógeno durante 3 horas. La mezcla se inactivó con solución de tiosulfato de sodio saturado acuoso a temperatura ambiente y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró al vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para proporcionar el compuesto del título (33,1 g).

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) delta 7,32-7,48 (4H, m), 7,77 (1H, d, J = 1,7 Hz), 10,27 (1H, s), 11,28 (1H, brs).

E) 6-bromo-3-etoxi-2,4'-difluorobifenil-4-carbaldehído

Se agregó yodoetano (2,54 g) a una mezcla de 6-bromo-2,4'-difluoro-3-hidroxibifenil-4-carbaldehído (3,40 g) y carbonato de potasio (3,00 g) en DMF (35 mL) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a 60C en una atmósfera de nitrógeno durante 5 horas. La mezcla se inactivó con agua a temperatura ambiente y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró al vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para proporcionar el compuesto del título (3,55 g).

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) delta 1,37 (3H, t, J = 7,0 Hz), 4,29 (2H, qd, J = 7,0, 1,2 Hz), 7,32-7,42 (2H, m), 7,42-7,51 (2H, m), 7,83 (1H, d, J = 1,8 Hz), 10,27 (1H, s).

F) 6-ciclopropil-3-etoxi-2,4'-difluorobifenil-4-carbaldehído

Se agregaron ácido ciclopropilborónico (1,79 g), dicitclohexil(2',6'-dimetoxi-[1,1'-bifenil]-2-il)fosfina (854 mg), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (953 mg) y solución de carbonato de sodio acuoso 2 M (15,6 mL) a una solución de 6-bromo-3-etoxi-2,4'-difluorobifenil-4-carbaldehído (3,55 g) en tolueno (35 mL) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a 100C en una atmósfera de argón durante 16 horas. La mezcla se inactivó con agua a temperatura ambiente y se filtró a través de celite. El filtrado se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró al vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para proporcionar el compuesto del título (2,99 g).

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) delta 0,60-0,70 (2H, m), 0,75-0,85 (2H, m), 1,35 (3H, t, J = 7,0 Hz), 1,59 (1H, tt, J = 8,4, 5,3 Hz), 4,22 (2H, q, J = 7,0 Hz), 7,15 (1H, d, J = 1,1 Hz), 7,30-7,41 (2H, m), 7,42-7,52 (2H, m), 10,28 (1H, s).

G) 2-etil-6-hidroxipiridin-3,5-dicarboxilato de dimetilo

Se agregó 1,1-dimetoxi-N,N-dimetilmetanamina (24,4 g) a una solución de 3-oxopentanoato de metilo (25,4 g) en metanol (50 mL) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a 50C en una atmósfera de nitrógeno durante 3 horas. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, se agregaron cianoacetato de metilo (21,3 g) y N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (25,2) a la mezcla de reacción. La mezcla se agitó a 50C en una atmósfera de nitrógeno durante 16 horas. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, se agregó ácido acético (14,1 g) a la mezcla de reacción a 50C. La mezcla se agitó a 50C en una atmósfera de nitrógeno durante 10 minutos. Se agregó agua (150 mL) a la mezcla de reacción a 50C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Después de la filtración, los cristales se lavaron con metanol-agua (1:4) y después éter diisopropílico. Los cristales se secaron a 70C al vacío para proporcionar el compuesto del título (22,3 g).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) delta 1,17 (3H, t, J = 7,4 Hz), 2,95 (2H, q, J = 7,4 Hz), 3,75 (3H, s), 3,78 (3H, s), 8,50 (1H, s), 12,55 (1H, brs).

H) 2-cloro-6-etilpiridin-3,5-dicarboxilato de dimetilo

5 Se agregó tricloruro de fosforilo (17,3 ml) a una solución de 2-etil-6-hidroxipiridin-3,5-dicarboxilato de dimetilo (22,3 g) en acetonitrilo (250 mL) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a 90C en una atmósfera de nitrógeno durante 3 horas. La mezcla se neutralizó con una solución de bicarbonato de sodio acuoso saturado a 0C y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se lavó con aguay salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título (24,0 g).

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) delta 1,22 (3H, t, J = 7,5 Hz), 3,10 (2H, q, J = 7,5 Hz), 3,87-3,94 (6H, m), 8,59 (1H, s).

10 I) 6-(1-(terc-butoxicarbonil)piperidin-4-il)-2-etil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-carboxilato de metilo

15 Se agregaron dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio aducto de diclorometano (5,32 g), trifluoro(vinil)borato de potasio (18,7 g) y trietilamina (18,8 g) a una solución de 2-cloro-6-etilpiridin-3,5-dicarboxilato de dimetilo (24,0 g) en metanol (230 mL) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a 85C en una atmósfera de argón durante 16 horas y se concentró al vacío. El residuo se diluyó con acetato de etilo y agua. La mezcla se filtró a través de celite. El filtrado se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró al vacío. Se agregaron 4-aminopiperidin-1-carboxilato de terc-butilo (22,4 g) y N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (18,0 g) a una solución del residuo en DMA (150 mL) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a 140C en una atmósfera de nitrógeno durante 6 horas. La mezcla se inactivó con agua a temperatura ambiente y se filtró a través de celite. El filtrado se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró al vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para proporcionar el compuesto del título (24,8 g).

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) delta 1,22 (3H, t, J = 7,5 Hz), 1,41 (9H, s), 1,55-1,68 (4H, m), 2,84 (2H, brs), 3,03-3,17 (4H, m), 3,55 (2H, t, J = 6,6 Hz), 3,88 (3H, s), 3,98-4,17 (2H, m), 4,50-4,70 (1H, m), 8,50 (1H, s).

25 J) Diclorhidrato de 2-etil-5-oxo-6-(piperidin-4-il)-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-carboxilato de metilo

30 Una mezcla de cloruro de hidrógeno 2 M (solución de metanol, 236 mL) y 6-(1-(terc-butoxicarbonil)piperidin-4-il)-2-etil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-carboxilato de metilo (19,7 g) se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno durante 4 horas y se concentró al vacío. El residuo se cristalizó con metanol y acetato de etilo. Después de la filtración, los cristales se lavaron con acetato de etilo para proporcionar el compuesto del título (18,5 g). ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) delta 1,23 (3H, t, J = 7,5 Hz), 1,74 (2H, d, J = 12,4 Hz), 2,07-2,25 (2H, m), 2,97-3,25 (6H, m), 3,34 (2H, d, J = 12,3 Hz), 3,57 (2H, t, J = 6,6 Hz), 3,89 (3H, s), 4,65-4,83 (1H, m), 8,55 (1H, s), 9,07-9,49 (2H, m).

K) 6-(1-((6-ciclopropil-3-etoxi-2,4'-difluorobifenil-4-il)metil)piperidin-4-il)-2-etil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-carboxilato de metilo

35 Se agregó trietilamina (3,84 g) a una suspensión de diclorhidrato de 2-etil-5-oxo-6-(piperidin-4-il)-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-carboxilato de metilo (7,41 g) en THF (90 mL) y DMA (30 mL) a temperatura ambiente. Después de agitar a la misma temperatura durante 30 minutos, se agregó 6-ciclopropil-3-etoxi-2,4'-difluorobifenil-4-carbaldehído (6,89 g) a la mezcla de reacción. La mezcla se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno durante 30 minutos. Se agregaron triacetoxihidrobórato de sodio (6,04 g) y ácido acético (1,141 g) a la mezcla de reacción a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a la misma temperatura en una atmósfera de nitrógeno durante 60 horas. La mezcla se inactivó con solución de hidrógenocarbonato de sodio saturado acuoso a temperatura ambiente y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró al vacío. Se purificó el residuo mediante una cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/metanol) para proporcionar el compuesto del título (7,17 g).

45 ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) delta 0,55-0,64 (2H, m), 0,71-0,82 (2H, m), 1,22 (3H, t, J = 7,5 Hz), 1,32 (3H, t, J = 7,0 Hz), 1,50-1,66 (3H, m), 1,70-1,91 (2H, m), 2,12 (2H, t, J = 10,9 Hz), 2,89-3,01 (2H, m), 3,05-3,16 (4H, m), 3,51 (2H, s), 3,57 (2H, t, J = 6,6 Hz), 3,88 (3H, s), 4,03 (2H, q, J = 7,0 Hz), 4,35-4,52 (1H, m), 6,79 (1H, s), 7,25-7,36 (2H, m), 7,38-7,46 (2H, m), 8,50 (1H, s).

50 L) Ácido 6-(1-((6-ciclopropil-3-etoxi-2,4'-difluorobifenil-4-il)metil)piperidin-4-il)-2-etil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-carboxílico

55 Se agregó una solución de hidróxido de sodio acuoso 2 M (20 mL) a una solución de 6-(1-((6-ciclopropil-3-etoxi-2,4'-difluorobifenil-4-il)metil)piperidin-4-il)-2-etil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-carboxilato de metilo (6,94 g) en metanol (20 mL) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a 70C en una atmósfera de nitrógeno durante 2 horas. La mezcla se neutralizó con ácido clorhídrico 1 M a temperatura ambiente y se agitó a 70C durante 1 hora y a temperatura ambiente durante 16 horas para proporcionar cristales incoloros. Después de la filtración, los cristales se

disolvieron en etanol. La solución se filtró y el filtrado se concentró al vacío para proporcionar un sólido incoloro. Se recristalizó el sólido a partir de etanol-DMSO-agua (45 mL-5 mL-130 mL) para proporcionar el compuesto del título (6,24 g).

5 ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) delta 0,54-0,67 (2H, m), 0,71-0,84 (2H, m), 1,21 (3H, t, J = 7,5 Hz), 1,32 (3H, t, J = 7,0 Hz), 1,51-1,68 (3H, m), 1,72-1,90 (2H, m), 2,10-2,26 (2H, m), 2,96 (2H, d, J = 10,2 Hz), 3,05-3,17 (4H, m), 3,51-3,62 (4H, m), 4,03 (2H, q, J = 7,0 Hz), 4,35-4,56 (1H, m), 6,80 (1H, s), 7,26-7,36 (2H, m), 7,37-7,47 (2H, m), 8,50 (1H, s).

pf 207,8-208,7C

Ejemplo 75

10 Ácido 6-(1-((6-ciclopropil-2,4'-difluoro-3-isopropoxibifenil-4-il)metil)piperidin-4-il)-5-oxo-2-propil-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-carboxílico

El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que en las etapas K y L del Ejemplo 1 mediante el uso de 6-(1-(terc-butoxicarbonil)piperidin-4-il)-5-oxo-2-propil-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-carboxilato de metilo y 6-ciclopropil-3-isopropoxi-2,4'-difluorobifenil-4-carbaldehído.

Ejemplo 76

15 Ácido 6-(1-((2-ciclopropil-5-etoxi-2'-fluorobifenil-4-il)metil)piperidin-4-il)-5-oxo-2-propil-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-carboxílico

A) 2-etoxi-4-yodobenzoato de metilo

20 Se agregó yodoetano (2,75 g) a una suspensión de DMF (40 mL) de 2-hidroxi-4-yodobenzoato de metilo (3,27 g) y carbonato de potasio (3,25 g) y la mezcla se agitó a 60C durante 24 horas. La mezcla de reacción se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y después se le agregó agua, seguida por extracción con acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó con agua y una solución salina saturada y se secó en sulfato de magnesio anhidro y después se eliminó el solvente mediante destilación a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para obtener el compuesto del título (3,53 g).

25 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) delta 1,46 (3H, t, J = 7,0 Hz), 3,87 (3H, s), 4,09 (2H, q, J = 7,0 Hz), 7,28-7,34 (2H, m), 7,48 (1H, d, J = 8,0 Hz).

B) 3-etoxi-2'-fluorobifenil-4-carboxilato de metilo

30 Se agregaron ácido (2-fluorofenil)borónico (0,918 g), fluoruro de cesio (1,99 g) y aducto de diclorometano de (1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno)dicloropaladio(II) (0,714 g) a una mezcla de 2-etoxi-4-yodobenzoato de metilo (1,34 g) y DME (20 mL), y la mezcla resultante se agitó a 100C durante 15 horas en una atmósfera de argón. Se agregó agua a la mezcla de reacción y la mezcla se filtró a través de celite. El filtrado se sometió a extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y una solución salina saturada y se secó en sulfato de magnesio anhidro y después se eliminó el solvente mediante destilación a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para obtener el compuesto del título (1,15 g).

MS (ESI+): $[\text{M}+\text{H}]^+$ 275,2.

35 C) 2-bromo-5-etoxi-2'-fluorobifenil-4-carboxilato de metilo

40 Se agregó ácido dibromoisocianúrico (0,631 g) a una mezcla de 3-etoxi-2'-fluorobifenil-4-carboxilato de metilo (1,14 g) y DMF (10 mL), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se agregó adicionalmente ácido dibromoisocianúrico (0,238 g), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se agregó agua a la mezcla de reacción, seguida por extracción con acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó con agua y una solución salina saturada y se secó en sulfato de magnesio anhidro y después se eliminó el solvente mediante destilación a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para obtener el compuesto del título (1,39 g).

45 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) delta 1,45 (3H, t, J = 7,0 Hz), 3,91 (3H, s), 4,10 (2H, q, J = 7,0 Hz), 6,92 (1H, s), 7,13-7,33 (3H, m), 7,36-7,47 (1H, m), 8,07 (1H, s).

D) (2-ciclopropil-5-etoxi-2'-fluorobifenil-4-il)metanol

50 Se agregaron ácido ciclopropilborónico (0,504 g), dicitclohexil(2',6'-dimetoxibifenil-2-il)fosfina (0,241 g), una solución de carbonato de sodio acuoso 2 M (5,86 mL) y tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (0,251 g) se agregaron a una mezcla de 2-bromo-5-etoxi-2'-fluorobifenil-4-carboxilato de metilo (1,38 g) y tolueno (20 mL), y la mezcla resultante se agitó a 100C durante 6 horas en una atmósfera de argón. Se agregó agua a la mezcla de reacción y la mezcla se filtró a través de celite. El filtrado se sometió a extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y una solución salina saturada y se secó en sulfato de magnesio anhidro y después se eliminó el solvente mediante

destilación a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo). Una solución de THF (5 mL) del producto purificado se agregó a 0C una suspensión de THF (5 mL) de hidruro de litio y aluminio (0,326 g). Después de agitar a la misma temperatura anterior durante 2 horas, se agregaron agua (0,5 mL), una solución de hidróxido de sodio acuoso 1 M (0,5 mL) y agua (1,5 mL) a la misma en este orden. Se filtró la mezcla de reacción y se concentró el filtrado a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para obtener el compuesto del título (1,07 g).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) delta 0,52-0,60 (2H, m), 0,67-0,76 (2H, m), 1,42 (3H, t, J = 6,9 Hz), 1,62-1,75 (1H, m), 2,41 (1H, t, J = 6,6 Hz), 4,07 (2H, q, J = 7,0 Hz), 4,70 (2H, d, J = 6,5 Hz), 6,73 (1H, s), 6,90 (1H, s), 7,10-7,23 (2H, m), 7,28-7,40 (2H, m).

E) 2-ciclopropil-5-etoxi-2'-fluorobifenil-4-carbaldehído

Se agregó dióxido de manganeso (1,61 g) a una solución de tolueno (10 mL) de (2-ciclopropil-5-etoxi-2'-fluorobifenil-4-il)metanol (1,06 g), y la mezcla se agitó a 60C durante 1 hora. Se agregó adicionalmente dióxido de manganeso (0,965 g), y la mezcla se agitó a 60C durante 30 minutos. La mezcla de reacción se filtró y después se retiró el solvente mediante destilación a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para obtener el compuesto del título (955 mg).

MS (ESI+): [M+H]⁺ 285,2.

F) 6-(1-((2-ciclopropil-5-etoxi-2'-fluorobifenil-4-il)metil)piperidin-4-il)-5-oxo-2-propil-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-carboxilato de metilo

Una mezcla de 6-(1-(terc-butoxicarbonil)piperidin-4-il)-5-oxo-2-propil-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-carboxilato de metilo (395 mg) y ácido fórmico (5 mL) se agitó a 60C durante 30 minutos y después se eliminó el solvente mediante destilación a presión reducida. Se agregó tolueno al residuo obtenido, y el solvente se eliminó mediante destilación a presión reducida. Una solución de THF (5 mL) del residuo obtenido y 2-ciclopropil-5-etoxi-2'-fluorobifenil-4-carbaldehído (260 mg) se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. Después, se agregó a la misma triacetoxi borohidruro de sodio (291 mg) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Después, se agregó una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio saturado a la mezcla de reacción, seguido por extracción con acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se secó en sulfato de magnesio anhidro y el después solvente se eliminó mediante destilación a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo/metanol) para obtener el compuesto del título (260 mg).

MS (ESI+): [M+H]⁺ 600,3.

G) Ácido 6-(1-((2-ciclopropil-5-etoxi-2'-fluorobifenil-4-il)metil)piperidin-4-il)-5-oxo-2-propil-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-carboxílico

Se agregó una solución de hidróxido de sodio de sodio acuoso 2 M (1,50 mL) a temperatura ambiente a una solución de metanol (5 mL)-THF (5 mL) de 6-(1-((2-ciclopropil-5-etoxi-2'-fluorobifenil-4-il)metil)piperidin-4-il)-5-oxo-2-propil-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-carboxilato de metilo (250 mg) y la metanol se agitó a 60C durante 30 minutos. La mezcla de reacción se neutralizó con ácido clorhídrico 2 M a temperatura ambiente. Después, se le agregó acetato de etilo y el solvente se eliminó mediante destilación a presión reducida. El sólido depositado se recogió mediante filtración. El sólido obtenido se recrystalizó (DMSO/etanol/hexano) para obtener el compuesto del título (153 mg).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) delta 0,43-0,55 (2H, m), 0,65-0,77 (2H, m), 0,92 (3H, t, J = 7,4 Hz), 1,31 (3H, t, J = 6,9 Hz), 1,53-1,74 (5H, m), 1,76-1,93 (2H, m), 2,09-2,25 (2H, m), 2,98 (2H, d, J = 10,7 Hz), 3,04-3,15 (4H, m), 3,50-3,64 (4H, m), 4,01 (2H, q, J = 6,9 Hz), 4,32-4,53 (1H, m), 6,75 (1H, s), 6,97 (1H, s), 7,23-7,33 (2H, m), 7,35-7,51 (2H, m), 8,47 (1H, s).

Ejemplo 77

Ácido 6-(1-((2-cloro-6-ciclopropil-3-etoxi-2',4'-difluorobifenil-4-il)metil)piperidin-4-il)-5-oxo-2-propil-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-carboxílico

A) 2-cloro-6-ciclopropil-3-etoxi-2',4'-difluorobifenil-4-carbaldehído

El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que en las etapas A, B, C y G del Ejemplo 2, etapas B y C del Ejemplo 15, y etapa D del Ejemplo 2, mediante el uso de 2-hidroxi-4-yodobenzoato de metilo.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) delta 0,54-0,85 (4H, m), 1,40-1,55 (4H, m), 4,13-4,24 (2H, m), 6,84-7,08 (2H, m), 7,20 (1H, td, J = 8,2, 6,4 Hz), 7,39 (1H, s), 10,38 (1H, s).

B) Ácido 6-(1-((2-cloro-6-ciclopropil-3-etoxi-2',4'-difluorobifenil-4-il)metil)piperidin-4-il)-5-oxo-2-propil-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-carboxílico

El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que en las etapas K y L del Ejemplo 1 mediante el uso de 6-(1-((2-ciclopropil-4'-fluoro-6-propoxibifenil-4-il)metil)piperidin-4-il)-5-oxo-2-propil-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-carboxilato de metilo y 2-cloro-6-ciclopropil-3-etoxi-2',4'-fluorobifenil-4-carbaldehído.

Ejemplo 78

- 5 Ácido 6-(1-((2-ciclopropil-5-etoxi-3'-fluorobifenil-4-il)metil)piperidin-4-il)-5-oxo-2-propil-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-carboxílico

A) 7-(benciloxi)-6-bromo-2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-4-ona

Se agregó bromuro de bencilo (4,88 mL) a una suspensión de DMF (50 mL) de 6-bromo-7-hidroxi-2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-4-ona (9,34 g) y carbonato de potasio (7,09 g) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla de reacción se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y después se le agregó agua, seguida por extracción con acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó con una solución salina saturada y se secó en sulfato de magnesio anhidro y después se eliminó el solvente mediante destilación a presión reducida. El sólido obtenido se lavó con éter dietílico para obtener el compuesto del título (9,95 g).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) delta 1,72 (6H, s), 5,18 (2H, s), 6,50 (1H, s), 7,30-7,51 (5H, m), 8,14 (1H, s).

- 15 B) 4-(benciloxi)-5-bromo-2-etoxibenzoato de metilo

Se agregó carbonato de potasio (7,57 g) a una mezcla de 7-(benciloxi)-6-bromo-2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-4-ona (9,95 g) y metanol (50 mL), y la mezcla resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtró a través de celite y después se retiró el solvente mediante destilación a presión reducida. Se agregó yodoetano (3,29 mL) a una suspensión de DMF (50 mL) del residuo obtenido y carbonato de potasio (7,57 g) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla de reacción se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y después se le agregó agua, seguida por extracción con acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó con una solución salina saturada y se secó en sulfato de magnesio anhidro y después se eliminó el solvente mediante destilación a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para obtener el compuesto del título (9,80 g).

- 25 ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) delta 1,38-1,47 (3H, m), 3,85 (3H, s), 3,97-4,09 (2H, m), 5,20 (2H, s), 6,50 (1H, s), 7,29-7,49 (5H, m), 7,95-8,23 (1H, m).

C) 4-(benciloxi)-5-ciclopropil-2-etoxibenzoato de metilo

Se agitó una mezcla de 4-(benciloxi)-5-bromo-2-etoxibenzoato de metilo (9,80 g), ácido ciclopropilborónico (5,76 g), dicioexil(2',6'-dimetoxibifenil-2-il)fosfina (1,65 g), una solución acuosa de carbonato de sodio 2 M (40,2 mL), tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (1,72 g) y tolueno (100 mL) se agitó durante la noche a 100C en una atmósfera de argón. La mezcla de reacción se filtró y después el filtrado se vertió en agua, seguido por extracción con acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se secó en sulfato de magnesio anhidro y el después solvente se eliminó mediante destilación a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para obtener el compuesto del título (8,76 g).

- 35 ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) delta 0,56-0,70 (2H, m), 0,82-0,95 (2H, m), 1,42 (3H, t, J = 6,9 Hz), 2,04-2,15 (1H, m), 3,84 (3H, s), 4,04 (2H, q, J = 7,0 Hz), 5,15 (2H, s), 6,48 (1H, s), 7,28-7,51 (6H, m).

D) 5-ciclopropil-2-etoxi-4-(((trifluorometil)sulfonil)oxi)benzoato de metilo

Se agitó una mezcla 4-(benciloxi)-5-ciclopropil-2-etoxibenzoato de metilo (8,76 g), paladio en carbono al 10 % (que contenía agua al 55 %, 4 g) y THF (100 mL) a temperatura ambiente durante 2 horas en una atmósfera de hidrógeno. El catalizador se retiró mediante filtración y después el filtrado obtenido se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo). Se agregaron 4-dimetilaminopiridina (282 mg) y N-feniltrifluorometanosulfonimida (11,6 g) a una mezcla del producto purificado obtenido, N,N'-diisopropiletilamina (8,07 mL) y THF (50 mL), y la mezcla resultante se agitó a 70C durante 4 horas. El solvente en la mezcla de reacción se retiró mediante destilación a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para obtener el compuesto del título (8,51 g).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) delta 0,66-0,77 (2H, m), 0,94-1,08 (2H, m), 1,46 (3H, t, J = 6,9 Hz), 1,92-2,02 (1H, m), 3,88 (3H, s), 4,08 (2H, q, J = 7,0 Hz), 6,82 (1H, s), 7,47 (1H, s).

E) (2-ciclopropil-5-etoxi-3'-fluorobifenil-4-il)metanol

50 Se agitó una mezcla de 5-ciclopropil-2-etoxi-4-(((trifluorometil)sulfonil)oxi)benzoato de metilo (2,50 g), ácido (3-fluorofenil)borónico (1,90 g), dicioexil(2',6'-dimetoxibifenil-2-il)fosfina (0,418 g), una solución acuosa de carbonato de sodio 2 M (10,2 mL), tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (435 mg) y tolueno (20 mL) se agitó durante la noche a 100C en una atmósfera de argón. Se agregó agua a la mezcla de reacción y después la mezcla se filtró a través de celite,

seguida por extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se pasó a través de una columna corta (NH) y el solvente se eliminó mediante destilación a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo). Una solución de THF (10 mL) del producto purificado obtenido se agregó a una suspensión de THF (20 mL) de hidruro de litio y aluminio (500 mg) con enfriamiento en hielo en una atmósfera de nitrógeno. Después de agitar a la misma temperatura anterior durante 30 minutos, se agregaron agua (0,5 mL) y una solución de hidróxido de sodio acuoso al 15 % (0,5 mL) a la misma, y la mezcla se agitó durante 5 minutos. Se agregó adicionalmente agua (1,5 mL) a la mezcla de reacción y la mezcla se agitó durante 30 minutos y después se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para obtener el compuesto del título (1,80 g).

5
10 ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) delta 0,54-0,67 (2H, m), 0,73-0,83 (2H, m), 1,43 (3H, t, J = 7,0 Hz), 1,65-1,87 (1H, m), 2,39 (1H, brs), 4,08 (2H, q, J = 7,0 Hz), 4,69 (2H, brs), 6,73 (1H, s), 6,88 (1H, s), 6,98-7,08 (1H, m), 7,10-7,23 (2H, m), 7,32-7,43 (1H, m).

F) 2-ciclopropil-5-etoxi-3'-fluorobifenil-4-carbaldehído

15 Se agregó dióxido de manganeso (5,47 g) a una solución de tolueno (80 mL) de (2-ciclopropil-5-etoxi-3'-fluorobifenil-4-il)metanol (1,80 g), y la mezcla se agitó a 60C durante 1 hora en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se filtró y después se retiró el solvente mediante destilación a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para obtener el compuesto del título (1,14 g).

20 ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) delta 0,62-0,71 (2H, m), 0,77-0,85 (2H, m), 1,46 (3H, t, J = 7,0 Hz), 1,74 (1H, tt, J = 8,4, 5,4 Hz), 4,14 (2H, q, J = 7,0 Hz), 6,82 (1H, s), 7,01-7,24 (3H, m), 7,41 (1H, td, J = 7,9, 5,9 Hz), 7,46 (1H, s), 10,49 (1H, s).

G) 6-(1-((2-ciclopropil-5-etoxi-3'-fluorobifenil-4-il)metil)piperidin-4-il)-5-oxo-2-propil-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-carboxilato de metilo

25 Se agregó 6-(1-(terc-butoxicarbonil)piperidin-4-il)-5-oxo-2-propil-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-carboxilato de metilo (500 mg) a ácido fórmico (5 mL), y la mezcla se agitó a 60C durante 30 minutos. Después, se eliminó el solvente mediante destilación a presión reducida. Se agregó tolueno al residuo, y el solvente se eliminó adicionalmente mediante destilación a presión reducida. Se agregó 2-ciclopropil-5-etoxi-3'-fluorobifenil-4-carbaldehído (395 mg) a una mezcla del residuo obtenido y THF (5 mL), y la mezcla se agitó durante 10 minutos. Después, se agregó a la misma triacetoxi borohidruro de sodio (368 mg) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Después, se agregó una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio saturado a la mezcla de reacción, seguido por extracción con acetato de etilo dos veces. La capa orgánica obtenida se secó en sulfato de magnesio anhidro y el después solvente se eliminó mediante destilación a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo/metanol) para obtener el compuesto del título (300 mg).

MS (ESI+): [M+H]⁺ 600,3.

35 H) Ácido 6-(1-((2-ciclopropil-5-etoxi-3'-fluorobifenil-4-il)metil)piperidin-4-il)-5-oxo-2-propil-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-carboxílico

40 Se agregó una solución de hidróxido de sodio de sodio acuoso 2 M (1,50 mL) a temperatura ambiente a una solución de metanol (5 mL)-THF (5 mL) de 6-(1-((2-ciclopropil-5-etoxi-3'-fluorobifenil-4-il)metil)piperidin-4-il)-5-oxo-2-propil-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-carboxilato de metilo (300 mg) y la metanol se agitó a 60C durante 30 minutos. La mezcla de reacción se neutralizó con ácido clorhídrico 2 M a temperatura ambiente. Después, se le agregó acetato de etilo y el solvente se eliminó mediante destilación a presión reducida. El sólido depositado se recogió mediante filtración y se lavó con éter dietílico. El sólido obtenido se recrystalizó (etanol/hexano) para obtener el compuesto del título (173 mg).

45 ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) delta 0,47-0,60 (2H, m), 0,73-0,83 (2H, m), 0,92 (3H, t, J = 7,4 Hz), 1,33 (3H, t, J = 6,9 Hz), 1,52-1,95 (7H, m), 2,18 (2H, t, J = 11,0 Hz), 2,98 (2H, d, J = 11,3 Hz), 3,04-3,15 (4H, m), 3,49-3,65 (4H, m), 4,04 (2H, q, J = 6,9 Hz), 4,33-4,52 (1H, m), 6,79 (1H, s), 7,00 (1H, s), 7,13-7,34 (3H, m), 7,42-7,55 (1H, m), 8,47 (1H, s).

Ejemplo 79

Ácido 6-(1-((2-ciclopropil-5-etoxi-2'-metoxibifenil-4-il)metil)piperidin-4-il)-5-oxo-2-propil-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-carboxílico

50 A) 2-ciclopropil-5-etoxi-2'-metoxibifenil-4-carbaldehído

El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que en la etapa D del Ejemplo 7 y la etapa E del Ejemplo 1 mediante el uso de 5-ciclopropil-2-etoxi-4-(((trifluorometil)sulfonil)oxi)benzoato de metilo y ácido (2-metoxifenil)borónico.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) delta 0,51-0,77 (4H, m), 1,44 (3H, t, $J = 7,0$ Hz), 1,55-1,66 (1H, m), 3,78 (3H, s), 4,11 (2H, q, $J = 7,0$ Hz), 6,82 (1H, s), 6,96-7,11 (2H, m), 7,21 (1H, dd, $J = 7,5, 1,8$ Hz), 7,31-7,47 (2H, m), 10,48 (1H, s).

B) Ácido 6-(1-((2-ciclopropil-5-etoxi-2'-metoxibifenil-4-il)metil)piperidin-4-il)-5-oxo-2-propil-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-carboxílico

- 5 El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que en las etapas K y L del Ejemplo 1 mediante el uso de 6-(1-(terc-butoxicarbonil)piperidin-4-il)-5-oxo-2-propil-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-carboxilato de metilo y 2-ciclopropil-5-etoxi-2'-metoxibifenil-4-carbaldehído.

Ejemplo 80

10 Ácido 6-(1-((2-ciclopropil-5-etoxibifenil-4-il)metil)piperidin-4-il)-5-oxo-2-propil-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-carboxílico

A) 2-ciclopropil-5-etoxibifenil-4-carboxilato de metilo

- 15 Se agitó una mezcla de 5-ciclopropil-2-etoxi-4-(((trifluorometil)sulfonyl)oxi)benzoato de metilo (2,5 g), ácido fenilborónico (1,66 g), dicicloexil(2',6'-dimetoxibifenil-2-il)fosfina (0,418 g), una solución acuosa de carbonato de sodio 2 M (10,2 mL), tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (0,435 g) y tolueno (20 mL) se agitó durante la noche a 100C en una atmósfera de argón. La mezcla de reacción se dejó enfriar hasta temperatura ambiente. Después, la capa orgánica se separó y se pasó a través de una columna corta de un gel de sílice (NH) y el solvente se retiró mediante destilación a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para obtener el compuesto del título (1,80 g).

- 20 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) delta 0,57-0,69 (2H, m), 0,73-0,85 (2H, m), 1,43 (3H, t, $J = 6,9$ Hz), 1,69-1,86 (1H, m), 3,89 (3H, s), 4,05-4,14 (2H, m), 6,84 (1H, s), 7,26 (1H, d, $J = 1,7$ Hz), 7,33-7,58 (5H, m).

B) 2-ciclopropil-5-etoxibifenil-4-carbaldehído

- 25 Una solución de THF (10 mL) de 2-ciclopropil-5-etoxibifenil-4-carboxilato de metilo (1,80 g) se agregó a una suspensión de THF (20 mL) de hidruro de litio y aluminio (500 mg) con enfriamiento en hielo en una atmósfera de nitrógeno. Después de agitar a la misma temperatura anterior durante 30 minutos, se agregaron agua (0,5 mL) y una solución de hidróxido de sodio acuoso al 15 % (0,5 mL) a la misma, y la mezcla se agitó durante 5 minutos. Se agregó adicionalmente agua (1,5 mL) a la mezcla de reacción y la mezcla se agitó durante 30 minutos y después se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo). Se agregó dióxido de manganeso (4,73 g) a una solución de tolueno (80 mL) del producto purificado obtenido y la mezcla se agitó a 60C durante 1 hora en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se filtró y después se retiró el solvente mediante destilación a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para obtener el compuesto del título (1,13 g).

- 30 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) delta 0,62-0,71 (2H, m), 0,75-0,86 (2H, m), 1,46 (3H, t, $J = 6,9$ Hz), 1,67-1,83 (1H, m), 4,14 (2H, q, $J = 7,0$ Hz), 6,84 (1H, s), 7,34-7,51 (6H, m), 10,49 (1H, s).

- 35 C) 6-(1-((2-ciclopropil-5-etoxibifenil-4-il)metil)piperidin-4-il)-5-oxo-2-propil-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-carboxilato de metilo

- 40 Se agregó 6-(1-(terc-butoxicarbonil)piperidin-4-il)-5-oxo-2-propil-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-carboxilato de metilo (500 mg) a ácido fórmico (5 mL), y la mezcla se agitó a 60C durante 30 minutos. Después, se eliminó el solvente mediante destilación a presión reducida. Se agregó tolueno al residuo, y el solvente se eliminó adicionalmente mediante destilación a presión reducida. Se agregó 2-ciclopropil-5-etoxibifenil-4-carbaldehído (370 mg) a una mezcla del residuo obtenido y THF (5 mL), y la mezcla resultante se agitó durante 10 minutos. Después, se agregó a la misma triacetoxi borohidruro de sodio (368 mg) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Después, se agregó una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio saturado a la mezcla de reacción, seguido por extracción con acetato de etilo dos veces. La capa orgánica obtenida se secó en sulfato de magnesio anhidro y el después solvente se eliminó mediante destilación a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo/metanol) para obtener el compuesto del título (471 mg).

MS (ESI+): $[\text{M}+\text{H}]^+$ 582,3.

- 50 D) Ácido 6-(1-((2-ciclopropil-5-etoxibifenil-4-il)metil)piperidin-4-il)-5-oxo-2-propil-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-carboxílico

Se agregó una solución de hidróxido de sodio de sodio acuoso 2 M (1,50 mL) a temperatura ambiente a una solución de metanol (5 mL)-THF (5 mL) de 6-(1-((2-ciclopropil-5-etoxibifenil-4-il)metil)piperidin-4-il)-5-oxo-2-propil-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-carboxilato de metilo (460 mg) y la metanol se agitó a 60C durante 30 minutos. La mezcla de reacción se neutralizó con ácido clorhídrico a temperatura ambiente. Después, se le agregó acetato de etilo y el

solvente se eliminó mediante destilación a presión reducida. El sólido depositado se recogió mediante filtración y se lavó con éter dietílico. El sólido obtenido se recrystalizó (DMSO/etanol/hexano) para obtener el compuesto del título (397 mg).

5 ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) delta 0,45-0,61 (2H, m), 0,71-0,82 (2H, m), 0,92 (3H, t, J = 7,4 Hz), 1,32 (3H, t, J = 6,9 Hz), 1,49-1,98 (7H, m), 2,19 (2H, t, J = 11,0 Hz), 2,92-3,14 (6H, m), 3,52-3,62 (4H, m), 4,03 (2H, q, J = 6,9 Hz), 4,36-4,52 (1H, m), 6,76 (1H, s), 6,96 (1H, s), 7,29-7,42 (1H, m), 7,42-7,49 (4H, m), 8,47 (1H, s).

Ejemplo 81

Ácido 6-(1-((6-ciclopropil-2,4'-difluoro-3-metoxibifenil-4-il)metil)piperidin-4-il)-5-oxo-2-propil-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-carboxílico

10 A) 2,3,4'-trifluorobifenil-4-carbaldehído

15 Se agregaron ácido (4-fluorofenil)borónico (6,67 g), dicalohexil(2',6'-dimetoxibifenil-2-il)fosfina (1,96 g), una solución de carbonato de sodio acuoso 2 M (47,6 mL) y tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (2,04 g) se agregaron a temperatura ambiente a una solución de tolueno (200 mL) de 4-bromo-2,3-difluorobenzaldehído (7,02 g), y la mezcla se agitó a 100C durante 16 horas en una atmósfera de nitrógeno. Se agregó agua a la mezcla de reacción a temperatura ambiente y la mezcla se filtró a través de celite. Después, el filtrado se sometió a extracción con acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó con agua y una solución salina saturada, en este orden, y se secó en sulfato de magnesio anhidro y después se eliminó el solvente mediante destilación a presión reducida. El residuo obtenido se pasó a través de una columna corta de gel de sílice (hexano/acetato de etilo) y el solvente se eliminó mediante destilación a presión reducida. El residuo obtenido se cristalizó (hexano/acetato de etilo) y se recrystalizó adicionalmente (hexano/acetato de etilo) para obtener el compuesto del título (6,01 g).

20 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) delta 7,15-7,23 (2H, m), 7,28-7,34 (1H, m), 7,53-7,61 (2H, m), 7,69 (1H, ddd, J = 8,2, 6,2, 1,8 Hz), 10,37 (1H, d, J = 0,7 Hz).

B) 2,4'-difluoro-3-metoxibifenil-4-carbaldehído

25 Se agregó metóxido de sodio (solución de metanol al 28 %, 7,37 g) a temperatura ambiente a una solución de metanol (160 mL) de 2,3,4'-trifluorobifenil-4-carbaldehído (6,01 g), y la mezcla se calentó hasta reflujo durante 18 horas en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y después se eliminó el solvente mediante destilación a presión reducida. El residuo obtenido se diluyó con acetato de etilo y agua, seguidos por extracción con acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó con agua y solución salina saturada, en este orden, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y después se retiró el solvente mediante destilación a presión reducida para obtener el compuesto del título (6,18 g).

30 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) delta 4,13 (3H, d, J = 2,5 Hz), 7,14-7,22 (3H, m), 7,51-7,58 (2H, m), 7,66 (1H, dd, J = 8,2, 1,4 Hz), 10,41 (1H, d, J = 0,8 Hz).

C) 2,4'-difluoro-3-hidroxibifenil-4-carbaldehído

35 Se agregó ácido bromhídrico al 48 % (28,4 mL) a temperatura ambiente a una solución de ácido acético (150 mL) de 2,4'-difluoro-3-metoxibifenil-4-carbaldehído (6,18 g) y la mezcla se agitó a 120C durante 18 horas en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y después se eliminó el solvente mediante destilación a presión reducida. El residuo obtenido se diluyó con acetato de etilo y agua. La capa orgánica se separó y después la capa acuosa obtenida se neutralizó con una solución de hidróxido de sodio acuoso 1 M seguida por extracción con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y una solución salina saturada, en este orden, y se secaron en sulfato de magnesio anhidro y después se eliminó el solvente mediante destilación a presión reducida. El residuo obtenido se pasó a través de una columna corta de gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para obtener el compuesto del título (5,51 g).

40 ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) delta 7,06-7,13 (1H, m), 7,31-7,41 (2H, m), 7,56 (1H, dd, J = 8,2, 1,4 Hz), 7,62-7,70 (2H, m), 10,29 (1H, s), 11,02 (1H, brs).

45 D) 6-bromo-2,4'-difluoro-3-hidroxibifenil-4-carbaldehído

50 Se agregó ácido dibromoisocianúrico (1,49 g) a temperatura ambiente a una solución de DMF (50 mL) de 2,4'-difluoro-3-hidroxibifenil-4-carbaldehído (2,02 g) y la mezcla se agitó a la misma temperatura anterior durante 3 horas en una atmósfera de nitrógeno. Después, se agregó una solución acuosa saturada de tiosulfato de sodio saturado a la mezcla de reacción a temperatura ambiente, seguido por extracción con acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó con agua y una solución salina saturada, en este orden, y se secó en sulfato de magnesio anhidro y después se eliminó el solvente mediante destilación a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para obtener el compuesto del título (1,99 g).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) delta 7,15-7,23 (2H, m), 7,28-7,36 (2H, m), 7,70 (1H, d, J = 1,8 Hz), 9,90 (1H, d, J = 1,9 Hz), 10,90 (1H, s).

E) 6-bromo-2,4'-difluoro-3-metoxibifenil-4-carbaldehído

Se agregó yodometano (1,35 g) a temperatura ambiente a una mezcla de 6-bromo-2,4'-difluoro-3-hidroxibifenil-4-carbaldehído (1,99 g), carbonato de potasio (1,76 g) y DMF (40 mL) y la mezcla resultante se agitó a 60°C durante 3 horas en una atmósfera de nitrógeno. Se agregó agua a la mezcla de reacción a temperatura ambiente, seguida por extracción con acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó con agua y una solución salina saturada, en este orden, y se secó en sulfato de magnesio anhidro y después se eliminó el solvente mediante destilación a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para obtener el compuesto del título (2,03 g).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) delta 4,10 (3H, d, J = 2,7 Hz), 7,14-7,23 (2H, m), 7,28-7,35 (2H, m), 7,92 (1H, d, J = 1,8 Hz), 10,36 (1H, s).

F) 6-ciclopropil-2,4'-difluoro-3-metoxibifenil-4-carbaldehído

Se agregaron ácido ciclopropilborónico (1,07 g), dicitclohexil(2',6'-dimetoxibifenil-2-il)fosfina (0,510 g), una solución de carbonato de sodio acuoso 2 M (9,31 mL) y tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (0,568 g) se agregaron a temperatura ambiente a una solución de tolueno (50 mL) de 6-bromo-2,4'-difluoro-3-metoxibifenil-4-carbaldehído (2,03 g), y la mezcla se agitó a 100°C durante 16 horas en una atmósfera de argón. Se agregó agua a la mezcla de reacción a temperatura ambiente y la mezcla se filtró a través de celite. Después, el filtrado se sometió a extracción con acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó con agua y una solución salina saturada, en este orden, y se secó en sulfato de magnesio anhidro y después se eliminó el solvente mediante destilación a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para obtener el compuesto del título (1,68 g).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) delta 0,65-0,73 (2H, m), 0,77-0,86 (2H, m), 1,54-1,65 (1H, m), 4,06 (3H, d, J = 2,4 Hz), 7,14-7,22 (3H, m), 7,31-7,39 (2H, m), 10,38 (1H, s).

G) 6-(1-((6-ciclopropil-2,4'-difluoro-3-metoxibifenil-4-il)metil)piperidin-4-il)-5-oxo-2-propil-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-carboxilato de metilo

Una mezcla de 6-(1-(terc-butoxicarbonil)piperidin-4-il)-5-oxo-2-propil-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-carboxilato de metilo (393 mg) y ácido fórmico (8 mL) se agitó a 70°C durante 30 minutos en una atmósfera de nitrógeno y después se eliminó el solvente mediante destilación a presión reducida. Se agregó triacetoxi borohidruro de sodio (386 mg) a temperatura ambiente a una mezcla del residuo obtenido, 6-ciclopropil-2,4'-difluoro-3-metoxibifenil-4-carbaldehído (289 mg) y THF (8 mL), y la mezcla resultante se agitó a la misma temperatura anterior durante 16 minutos en una atmósfera de nitrógeno. Después, se agregó una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio saturado a la mezcla de reacción a temperatura ambiente, seguido por extracción con acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó con agua y una solución salina saturada, en este orden, y se secó en sulfato de magnesio anhidro y después se eliminó el solvente mediante destilación a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para obtener el compuesto del título (352 mg).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) delta 0,59-0,66 (2H, m), 0,74-0,82 (2H, m), 1,01 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,57-1,65 (1H, m), 1,67-1,92 (6H, m), 2,25 (2H, td, J = 11,6, 2,2 Hz), 3,02 (2H, d, J = 11,7 Hz), 3,11-3,20 (4H, m), 3,54-3,62 (4H, m), 3,89 (3H, d, J = 1,3 Hz), 3,92 (3H, s), 4,60-4,75 (1H, m), 6,70 (1H, d, J = 1,3 Hz), 7,10-7,19 (2H, m), 7,31-7,39 (2H, m), 8,76 (1H, s).

H) Ácido 6-(1-((6-ciclopropil-2,4'-difluoro-3-metoxibifenil-4-il)metil)piperidin-4-il)-5-oxo-2-propil-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-carboxílico Se agregó una solución de hidróxido de sodio de sodio acuoso 2 M (2 mL) a temperatura ambiente a una solución de etanol (8 mL) de 6-(1-((6-ciclopropil-2,4'-difluoro-3-metoxibifenil-4-il)metil)piperidin-4-il)-5-oxo-2-propil-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-carboxilato de metilo (335 mg) y la metanol se agitó a 80°C durante 2 horas en una atmósfera de nitrógeno. Después, se eliminó el solvente mediante destilación a presión reducida. Se agregó agua al residuo obtenido y la mezcla se neutralizó con ácido clorhídrico 2 M. Los cristales depositados se recogieron mediante filtración y se disolvieron en etanol, y después el solvente se eliminó mediante destilación a presión reducida. El residuo obtenido se cristalizó (hexano/acetato de etilo) y se recrystalizó adicionalmente (hexano/etanol) para obtener el compuesto del título (276 mg).

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) delta 0,56-0,63 (2H, m), 0,73-0,80 (2H, m), 0,92 (3H, t, J = 7,4 Hz), 1,52-1,89 (7H, m), 2,07-2,24 (2H, m), 2,95 (2H, d, J = 11,2 Hz), 3,03-3,14 (4H, m), 3,51-3,61 (4H, m), 3,82 (3H, d, J = 0,9 Hz), 4,36-4,53 (1H, m), 6,80 (1H, s), 7,27-7,36 (2H, m), 7,38-7,47 (2H, m), 8,48 (1H, s).

Ejemplo 82

Ácido 6-(1-(5-ciclopropil-2-etoxi-4-(piridin-2-il)encil)piperidin-4-il)-5-oxo-2-propil-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-carboxílico

A) 5-ciclopropil-2-etoxi-4-(piridin-2-il)benzoato de metilo

Una mezcla de 5-ciclopropil-2-etoxi-4-((trifluorometil)sulfonyl)oxi)benzoato de metilo (2,5 g), 2-(tributilstani)piridina (3,75 g), tetrakis(trifenilfosina)paladio (0,784 g), y DMF (20 mL) se agitó durante la noche a 100C. La mezcla de reacción se vertió en agua, seguida por extracción con acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó con una solución salina saturada y se secó en sulfato de magnesio anhidro y se eliminó el solvente mediante destilación a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para obtener el compuesto del título (480 mg).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) delta 0,58-0,67 (2H, m), 0,72-0,84 (2H, m), 1,44 (3H, t, J = 7,0 Hz), 1,86-2,01 (1H, m), 3,90 (3H, s), 4,14 (2H, q, J = 7,0 Hz), 7,07 (1H, s), 7,27-7,33 (1H, m), 7,49 (1H, s), 7,58 (1H, dt, J = 7,9, 1,1 Hz), 7,76 (1H, td, J = 7,7, 1,9 Hz), 8,59-8,78 (1H, m).

10 B) 5-ciclopropil-2-etoxi-4-(piridin-2-il)benzaldehído

El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que en la etapa E del Ejemplo 1 mediante el uso de 5-ciclopropil-2-etoxi-4-(piridin-2-il)benzoato de metilo.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) delta 0,52-0,64 (2H, m), 0,71-0,83 (2H, m), 1,42 (3H, t, J = 7,0 Hz), 1,87-2,02 (1H, m), 2,36-2,53 (1H, m), 4,12 (2H, q, J = 7,0 Hz), 4,70 (2H, d, J = 6,4 Hz), 6,94 (1H, s), 6,98 (1H, s), 7,17-7,30 (1H, m), 7,57 (1H, dt, J = 7,9, 1,1 Hz), 7,69-7,82 (1H, m), 8,64-8,76 (1H, m).

15 C) Ácido 6-(1-(5-ciclopropil-2-etoxi-4-(piridin-2-il)encil)piperidin-4-il)-5-oxo-2-propil-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-carboxílico

El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que en las etapas K y L del Ejemplo 1 mediante el uso de 6-(1-(terc-butoxicarbonil)piperidin-4-il)-5-oxo-2-propil-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-carboxilato de metilo y 5-ciclopropil-2-etoxi-4-(piridin-2-il)benzaldehído.

20 Ejemplo 83

Ácido 6-(1-((2-ciclopropil-5-etoxi-2',4'-difluorobifenil-4-il)metil)piperidin-4-il)-5-oxo-2-propil-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-carboxílico

A) 2',4'-difluoro-3-hidroxibifenil-4-carbaldehído

25 Una mezcla de 4-bromo-2-hidroxibenzaldehído (7,5 g), ácido (2,4-difluorofenil)borónico (8,84 g), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (1,367 g), solución de carbonato de sodio acuoso 2 M (56,0 mL) y dicitclohexil(2',6'-dimetoxi-[1,1'-bifenil]-2-il)fosfina (1,53 g) en tolueno (70 mL) se agitó a 100C en una atmósfera de nitrógeno durante la noche. La mezcla se diluyó con acetato de etilo y agua. La capa orgánica se separó y se concentró al vacío. El residuo se pasó a través de una almohadilla de gel de sílice y se concentró al vacío. El residuo se cristalizó a partir de metanol-agua (80 mL-20 mL) para proporcionar el compuesto del título (8,50 g).

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) delta 7,08-7,17 (2H, m), 7,19-7,28 (1H, m), 7,36-7,46 (1H, m), 7,63 (1H, td, J = 8,9, 6,5 Hz), 7,75 (1H, d, J = 8,0 Hz), 10,30 (1H, s), 10,89 (1H, brs).

B) 3-etoxi-2',4'-difluorobifenil-4-carbaldehído

35 Una mezcla de 2',4'-difluoro-3-hidroxibifenil-4-carbaldehído (8,00 g), yodoetano (8,98 g) y carbonato de potasio (6,19 g) en acetona (70 mL) se agitó a 60C durante 3 horas. La mezcla se filtró a través de celite. El filtrado se concentró al vacío. El residuo se diluyó con acetato de etilo y agua. La capa orgánica se separó y se concentró al vacío. El residuo se sometió a reflujo durante 30 minutos en metanol (30 mL), se enfrió hasta temperatura ambiente y se agitó adicionalmente durante 1 hora. El sólido se recogió mediante filtración, se lavó con metanol (10 mL) y se secó a 70C para proporcionar el compuesto del título (5,16 g).

40 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) delta 1,41 (3H, t, J = 7,0 Hz), 4,27 (2H, q, J = 7,0 Hz), 7,20-7,28 (2H, m), 7,33 (1H, s), 7,38-7,46 (1H, m), 7,66-7,74 (1H, m), 7,77 (1H, d, J = 8,0 Hz), 10,41 (1H, d, J = 0,6 Hz).

C) 2-bromo-5-etoxi-2',4'-difluorobifenil-4-carbaldehído

45 Se agregó ácido dibromoisocianúrico (3,39 g) a una solución de 3-etoxi-2',4'-difluorobifenil-4-carbaldehído (5,16 g) en DMF (30 mL) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. Se agregó agua (6 mL) a la mezcla. Después, la semilla cristalina se agregó a la mezcla. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El precipitado se recogió mediante filtración, se lavó con DMF-agua (8 mL-2 mL) y se secó a 70C para proporcionar el compuesto del título (6,00 g).

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) delta 1,38 (3H, t, J = 6,9 Hz), 4,23 (2H, q, J = 7,0 Hz), 7,15-7,61 (4H, m), 7,90 (1H, s), 10,33 (1H, s).

50 D) 2-ciclopropil-5-etoxi-2',4'-difluorobifenil-4-carbaldehído

Una mezcla de 2-bromo-5-etoxi-2',4'-difluorobifenil-4-carbaldehído (5,70 g), ácido ciclopropilborónico (2,15 g), dicitclohexil(2',6'-dimetoxi-[1,1'-bifenil]-2-il)fosfina (549 mg), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (612 mg) y solución de carbonato de sodio acuoso 2 M (25,1 mL) en tolueno (50 mL) se agitó a 100C durante 2 horas en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se vertió en agua a temperatura ambiente y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Se agregó carbono activado (600 mg) al filtrado. Se agitó la mezcla durante 20 minutos a temperatura ambiente. Después de la filtración, el filtrado se concentró al vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para proporcionar el compuesto del título (4,62 g).

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) delta 0,49-0,57 (2H, m), 0,70-0,79 (2H, m), 1,37 (3H, t, J = 6,9 Hz), 1,53-1,64 (1H, m), 4,18 (2H, q, J = 7,0 Hz), 7,06 (1H, s), 7,18-7,27 (1H, m), 7,32 (1H, s), 7,34-7,54 (2H, m), 10,37 (1H, s).

E) 2-hidroxi-6-propilpiridin-3,5-dicarboxilato de dietilo

Una mezcla de 3-oxohexanoato de etilo (20,0 g) y 1,1-dimetoxi-N,N-dimetilmetanamina (15,8 g) en etanol (40 mL) se agitó de 40 a 50C durante 3 horas. Después de enfriar hasta 25C, se agregó cianoacetato de etilo (15,7 g) a la mezcla seguido por la adición de N-etil-N-isopropan-2-amina (22,1 mL) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a 50C durante 16 horas. Se agregaron ácido acético (9,11 g) y etanol (40 mL) a la mezcla a temperatura ambiente. La mezcla se calentó hasta 50C y se cargó agua (100 mL). La suspensión se enfrió hasta temperatura ambiente y se agitó durante 30 minutos. El precipitado se recogió mediante filtración, se lavó con etanol-agua (20 mL-80 mL) y se secó a 70C al vacío para proporcionar un sólido blanco. Este sólido se disolvió en etanol (200 mL) a temperatura de reflujo. Se agregó agua (150 mL) a la mezcla a la misma temperatura. La mezcla se enfrió gradualmente, se agitó de 50 a 60C durante 1 hora y a temperatura ambiente durante 2 horas. El precipitado se recogió mediante filtración, se lavó con etanol-agua (25 mL-25 mL) y se secó a 70C al vacío para proporcionar el compuesto del título (17,5 g).

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) delta 0,92 (3H, t, J = 7,4 Hz), 1,18-1,36 (6H, m), 1,50-1,68 (2H, m), 2,85-2,99 (2H, m), 4,15-4,32 (4H, m), 8,47 (1H, s), 12,49 (1H, brs).

F) 2-propil-6-vinilpiridin-3,5-dicarboxilato de dietilo

Se agregó tricloruro de fosforilo (7,95 mL) a una solución de 2-hidroxi-6-propilpiridin-3,5-dicarboxilato de dietilo (12,0 g) en acetonitrilo (120 mL) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a 90C en una atmósfera seca con un tubo de cloruro de calcio durante 3 horas. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la mezcla se inactivó con solución de hidrógenocarbonato de sodio saturado acuoso a temperatura ambiente y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera y agua, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró al vacío. Una mezcla del residuo, trietilamina (11,8 mL), trifluoro(vinil)borato de potasio (8,51 g) y dicloro[1,1'-bis-(difenilfosfino)ferroceno]paladio aducto de diclorometano (2,42 g) en etanol (130 mL) se agitó a 90C durante la noche en una atmósfera de nitrógeno. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la mezcla se concentró al vacío. El residuo se diluyó con acetato de etilo y agua. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró al vacío. El residuo se pasó a través de una almohadilla de gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para proporcionar el compuesto del título (10,3 g).

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) delta 0,95 (3H, t, J = 7,4 Hz), 1,34 (6H, td, J = 7,1, 1,3 Hz), 1,65-1,80 (2H, m), 3,05-3,15 (2H, m), 4,29-4,40 (4H, m), 5,66-5,74 (1H, m), 6,58 (1H, dd, J = 16,9, 2,5 Hz), 7,56 (1H, dd, J = 16,9, 10,6 Hz), 8,50 (1H, s).

G) 6-(1-(terc-butoxicarbonil)piperidin-4-il)-5-oxo-2-propil-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-carboxilato de etilo

Una mezcla de 2-propil-6-vinilpiridin-3,5-dicarboxilato de dietilo (9,00 g), 4-aminopiperidin-1-carboxilato de terc-butilo (7,42 g) y N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (8,09 mL) en DMA (45 mL) se agitó de 130 a 140C durante 4,5 horas. La mezcla se vertió en agua a temperatura ambiente y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera dos veces, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró al vacío. El residuo se pasó a través de una almohadilla de gel de sílice (hexano/acetato de etilo) y se concentró al vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para proporcionar el compuesto del título (10,0 g).

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) delta 0,93 (3H, t, J = 7,4 Hz), 1,34 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,42 (9H, s), 1,53-1,73 (6H, m), 2,70-2,93 (2H, m), 3,00-3,15 (4H, m), 3,54 (2H, t, J = 6,6 Hz), 3,97-4,15 (2H, m), 4,34 (2H, q, J = 7,1 Hz), 4,51-4,67 (1H, m), 8,48 (1H, s).

H) Monohidrato de diclorhidrato de 5-oxo-6-(piperidin-4-il)-2-propil-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-carboxilato de etilo

Se agregó 6-(1-(terc-butoxicarbonil)piperidin-4-il)-5-oxo-2-propil-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-carboxilato de etilo (14,9 g) a cloruro de hidrógeno 2 M (solución de etanol, 167 mL) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 4 horas. Se agregó éter diisopropílico (1,00 L) a la mezcla de reacción. La mezcla se agitó durante 30 minutos. Se recogió el precipitado mediante filtración, se lavó con éter diisopropílico, se secó a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (13,7 g).

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) delta 0,93 (3H, t, J = 7,4 Hz), 1,33 (3H, t, J = 7,2 Hz), 1,59-1,81 (4H, m), 1,99-2,17 (2H, m), 2,97-3,11 (4H, m), 3,15 (2H, t, J = 6,6 Hz), 3,35 (2H, d, J = 12,1 Hz), 3,54 (2H, t, J = 6,4 Hz), 4,35 (2H, q, J = 7,1 Hz), 4,71 (1H, ddd, J = 12,2, 8,2, 4,2 Hz), 6,81 (2H, brs), 8,50 (1H, s), 8,91 (2H, brs).

5 I) 6-(1-((2-ciclopropil-5-etoxi-2',4'-difluorobifenil-4-il)metil)piperidin-4-il)-5-oxo-2-propil-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-carboxilato de etilo A una suspensión de monohidrato de diclorhidrato de 5-oxo-6-(piperidin-4-il)-2-propil-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-carboxilato de etilo (10,1 g) en THF (203 mL) se le agregó trietilamina (6,49 mL). La mezcla se agitó durante 30 minutos. Se agregó 2-ciclopropil-5-etoxi-2',4'-difluorobifenil-4-carbaldehído (7,73 g) a la mezcla. La mezcla se agitó durante 30 minutos. Se agregaron triacetoxiborohidruro de sodio (7,39 g) y ácido acético (1,33 mL) a la mezcla de reacción. Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se agregó a una solución de hidrógenocarbonato de sodio saturado acuoso (135 mL) y agua (135 mL) a temperatura ambiente. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (1,35 L). La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para proporcionar el compuesto del título (13,3 g).

15 ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) delta 0,51-0,59 (2H, m), 0,67-0,77 (2H, m), 1,01 (3H, t, J = 7,4 Hz), 1,40 (6H, t, J = 7,2 Hz), 1,61-1,78 (5H, m), 1,78-1,95 (2H, m), 2,21-2,34 (2H, m), 3,05 (2H, d, J = 11,7 Hz), 3,10-3,20 (4H, m), 3,55-3,63 (4H, m), 4,00 (2H, q, J = 6,8 Hz), 4,38 (2H, q, J = 7,2 Hz), 4,67 (1H, tt, J = 12,1, 4,2 Hz), 6,68 (1H, s), 6,85-6,98 (2H, m), 6,99 (1H, s), 7,27-7,36 (1H, m), 8,75 (1H, s).

J) Ácido 6-(1-((2-ciclopropil-5-etoxi-2',4'-difluorobifenil-4-il)metil)piperidin-4-il)-5-oxo-2-propil-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-carboxílico

20 A una solución de 6-(1-((2-ciclopropil-5-etoxi-2',4'-difluorobifenil-4-il)metil)piperidin-4-il)-5-oxo-2-propil-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-carboxilato de etilo (13,2 g) en THF (33 mL)-etanol (33 mL) se le agregó una solución de hidróxido de sodio acuoso 2 M (31,2 mL). La mezcla se agitó durante 1 hora a 50°C. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente. Se agregó ácido clorhídrico 2 M (31,2 mL) a la mezcla de reacción. Después se agregó agua (62,5 mL) a la mezcla de reacción. Después de enfriar hasta 0°C, el precipitado se recogió mediante filtración, se lavó con agua, se secó con una corriente de aire para proporcionar el compuesto del título (12,4 g).

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) delta 0,45-0,53 (2H, m), 0,67-0,76 (2H, m), 0,92 (3H, t, J = 7,4 Hz), 1,32 (3H, t, J = 7,0 Hz), 1,52-1,74 (5H, m), 1,77-1,94 (2H, m), 2,23 (2H, t, J = 11,3 Hz), 2,95-3,15 (6H, m), 3,52-3,62 (4H, m), 4,01 (2H, q, J = 6,8 Hz), 4,46 (1H, t, J = 11,9 Hz), 6,77 (1H, s), 7,01 (1H, s), 7,13-7,22 (1H, m), 7,33 (1H, td, J = 9,7, 2,5 Hz), 7,44 (1H, td, J = 8,5, 6,8 Hz), 8,48 (1H, s).

30 K) Ácido 6-(1-((2-ciclopropil-5-etoxi-2',4'-difluorobifenil-4-il)metil)piperidin-4-il)-5-oxo-2-propil-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-carboxílico Se cristalizó el ácido 6-(1-((2-ciclopropil-5-etoxi-2',4'-difluorobifenil-4-il)metil)piperidin-4-il)-5-oxo-2-propil-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-carboxílico (23,1 g) a partir de DMSO-etanol para proporcionar el compuesto del título (15,0 g).

35 ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) delta 0,37-0,56 (2H, m), 0,68-0,77 (2H, m), 0,92 (3H, t, J = 7,4 Hz), 1,31 (3H, t, J = 6,9 Hz), 1,53-1,74 (5H, m), 1,75-1,93 (2H, m), 2,17 (2H, t, J = 11,9 Hz), 2,98 (2H, d, J = 11,3 Hz), 3,03-3,14 (4H, m), 3,50-3,63 (4H, m), 4,01 (2H, q, J = 7,0 Hz), 4,34-4,51 (1H, m), 6,76 (1H, s), 6,99 (1H, s), 7,18 (1H, s), 7,28-7,38 (1H, m), 7,40-7,51 (1H, m), 8,47 (1H, s). pf 262-264°C

Ejemplo 84

40 1/2 Fumarato del ácido 6-(1-((2-ciclopropil-5-etoxi-2',4'-difluorobifenil-4-il)metil)piperidin-4-il)-5-oxo-2-propil-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-carboxílico

45 Se agregó ácido fumárico (36,1 mg) a una mezcla de ácido 6-(1-((2-ciclopropil-5-etoxi-2',4'-difluorobifenil-4-il)metil)piperidin-4-il)-5-oxo-2-propil-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-carboxílico (125 mg) en etanol (10 mL). La suspensión se filtró y el solvente se concentró hasta aproximadamente 2 mL. Después, se agregó acetonitrilo a la mezcla. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se recolectó el precipitado mediante filtración y se lavó con acetato de etilo para proporcionar el compuesto del título (12,1 mg).

Anal. calculado para C₃₅H₃₉N₃O₄F₂ 1/2C₄H₄O₄: C, 67,16 H; 6,25; N, 6,35. Hallado: C, 67,19; H, 6,34; N, 6,49.

Ejemplo 85

Maleato del ácido 6-(1-((2-ciclopropil-5-etoxi-2',4'-difluorobifenil-4-il)metil)piperidin-4-il)-5-oxo-2-propil-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-carboxílico

50 Se agregó ácido maleico (36,1 mg) a una mezcla de ácido 6-(1-((2-ciclopropil-5-etoxi-2',4'-difluorobifenil-4-il)metil)piperidin-4-il)-5-oxo-2-propil-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-carboxílico (125 mg) en etanol (10 mL). Se filtró la suspensión y se eliminó el solvente a presión reducida. Se cristalizó el residuo a partir de acetato de etilo-hexano para proporcionar el compuesto del título (100 mg).

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) delta 0,51-0,64 (2H, m), 0,76 (2H, d, J = 8,0 Hz), 0,92 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,36 (3H, t, J = 6,9 Hz), 1,51-1,75 (3H, m), 1,76-1,90 (2H, m), 1,97-2,20 (2H, m), 3,03-3,63 (12H, m), 4,10 (2H, q, J = 7,0 Hz), 4,15-4,28 (1H, m), 4,59-4,80 (1H, m), 6,03 (2H, s), 6,93 (1H, s), 7,08-7,29 (2H, m), 7,30-7,52 (2H, m), 8,51 (1H, s).

La Tabla 1 muestra los nombres de los compuestos, fórmulas estructurales y los valores de medición de MS reales de los compuestos de los Ejemplos. Los Ejemplos 11 y 60 se proporcionan con fines comparativos. Los valores de medición de MS reales se indican mediante valores hallados en un modo positivo (ESI+) o un modo negativo (ESI-).

[Tabla 1-1]

N.º de Ejemplo	NOMBRE IUPAC	Estructura	MS
1	Ácido 6-(1-((2-ciclopropil-6-etoxi-4'-fluorobifenil-4-il)metil)piperidin-4-il)-2-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-carboxílico		558,5
2	Ácido 6-(1-((2-ciclopropil-5-etoxi-4'-fluorobifenil-4-il)metil)piperidin-4-il)-2-etil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-carboxílico		572,5
3	Ácido 2-ciclopropil-6-(1-((2-ciclopropil-5-etoxi-4'-fluorobifenil-4-il)metil)piperidin-4-il)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-carboxílico		584,5
4	Ácido 6-(1-((2-ciclopropil-5-etoxi-4'-fluorobifenil-4-il)metil)piperidin-4-il)-5-oxo-2-propil-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-carboxílico		586,5
5	Ácido 6-(1-((2-ciclopropil-5-etoxi-4'-fluorobifenil-4-il)metil)piperidin-4-il)-2-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-carboxílico		558,5
6	Ácido 6-(1-((5-ciclopropil-6-(4-fluorofenil)-2-isopropoxipiridin-3-il)metil)piperidin-4-il)-2-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-carboxílico		573,5
7	Ácido 6-(1-((2-ciclopropil-4'-fluoro-5-isopropoxibifenil-4-il)metil)piperidin-4-il)-2-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-carboxílico		572,5
8	Ácido 6-(1-((2-ciclopropil-6-etoxi-3'-4'-difluorobifenil-4-il)metil)piperidin-4-il)-2-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-carboxílico		576,4
9	Ácido 6-(1-((2-ciclopropil-4'-fluoro-6-propoxibifenil-4-il)metil)piperidin-4-il)-2-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-carboxílico		572,5

N.º de Ejemplo	NOMBRE IUPAC	Estructura	MS
10	Ácido 6-(1-(4-ciclobutil-3-ciclopropil-5-etoxibencil)piperidin-4-il)-2-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-carboxílico		518,5
11	Ácido 6-(1-(3-ciclopropil-4-(ciclopropilmetoxi)-5-etoxibencil)piperidin-4-il)-2-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-carboxílico		534,5

[Tabla 1-2]

12	Ácido 6-(1-(4-ciclopentil-3-ciclopropil-5-etoxibencil)piperidin-4-il)-2-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-carboxílico		532,5
13	Ácido 6-(1-((1-terc-butil-3-(3-cloro-4-fluorofenil)-1H-pirazol-4-il)metil)piperidin-4-il)-2-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-carboxílico		554,4
14	Ácido 6-(1-((2-ciclopropil-6-etoxi-2',4'-difluorobifenil-4-il)metil)piperidin-4-il)-2-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-carboxílico		576,4
15	Ácido 6-(1-((2-cloro-6-ciclopropil-isopropoxibifenil-4-il)metil)piperidin-4-il)-2-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-carboxílico		606,4
16	Ácido 6-(1-((2-ciclopropil-2',4'-difluoro-5-isopropoxibifenil-4-il)metil)piperidin-4-il)-2-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-carboxílico		590,5
17	Ácido 6-(1-((2-ciclopropil-4'-fluoro-6-isopropoxibifenil-4-il)metil)piperidin-4-il)-2-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-carboxílico		572,5
18	Ácido 6-(1-(4-ciclobutil-5-ciclopropil-2-isopropoxibencil)piperidin-4-il)-2-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-carboxílico		532,5
19	Ácido 6-(1-((2-ciclopropil-3',4'-difluoro-5-isopropoxibifenil-4-il)metil)piperidin-4-il)-2-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-carboxílico		590,5

20	Ácido 6-(1-((2,6-dietoxi-4'-fluorobifenil-4-il)metil)piperidin-4-il)-2-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-carboxílico		562,5
21	Ácido 6-(1-(4-ciclopentil-5-ciclopropil-2-isopropoxibencil)piperidin-4-il)-2-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-carboxílico		546,5
22	Ácido 6-(1-((2-etoxi-4'-fluoro-6-isopropoxibifenil-4-il)metil)piperidin-4-il)-2-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-carboxílico		576,5
23	Ácido 6-(1-((2-etoxi-4'-fluoro-6-propoxibifenil-4-il)metil)piperidin-4-il)-2-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-carboxílico		576,4

[Tabla 1-3]

24	Ácido 6-(1-(4,5-diciclopropil-2-isopropoxibencil)piperidin-4-il)-2-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-carboxílico		518,5
25	Ácido 6-(1-((2,6-dietoxi-4'-fluorobifenil-4-il)metil)piperidin-4-il)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-carboxílico		548,4
26	Ácido 6-(1-((2-ciclopropil-6-etoxi-4'-fluorobifenil-4-il)metil)piperidin-4-il)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-carboxílico		544,4
27	Ácido 6-(1-((2-ciclopropil-5-etoxi-4'-fluorobifenil-4-il)metil)piperidin-4-il)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-carboxílico		544,5
28	Ácido 6-(1-((5-ciclopropil-2-etoxi-6-(4-fluorofenil)piridin-3-il)metil)piperidin-4-il)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-carboxílico		545,4
29	Ácido 6-(1-((2,6-dietoxi-4'-fluorobifenil-4-il)metil)azetidín-3-il)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-carboxílico		520,4
30	Ácido 6-(1-(4-ciclobutil-5-ciclopropil-2-etoxibencil)piperidin-4-il)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-carboxílico		504,5

31	Ácido 7-(1-((2-ciclopropil-5-etoxi-4'-fluorobifenil-4-il)metil)piperidin-4-il)-8-oxo-5,6,7,6-tetrahidro-1,7-naftiridin-2-carboxílico		544,4
32	Ácido 6-(1-((4-ciclopropil-1-etil-1H-indol-5-il)metil)piperidin-4-il)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-carboxílico		473,4
33	Ácido 6-(1-((5-ciclopropil-2-etoxi-6-(4-fluorofenil)piridin-3-il)metil)piperidin-4-il)-2-etil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-carboxílico		573,5
34	Ácido 6-(1-((2,6-dietoxi-4'-fluorobifenil-4-il)metil)pirrolidin-3-il)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-carboxílico		534,4
35	Ácido 6-(1-((2-ciclopropil-5-etoxi-2',4'-difluorobifenil-4-il)metil)piperidin-4-il)-5-oxo-2-propil-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-carboxílico		604,5

[Tabla 1-4]

36	Ácido 6-(1-((2-ciclopropil-6-etoxi-4'-fluorobifenil-4-il)metil)piperidin-4-il)-5-oxo-2-propil-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-carboxílico		586,5
37	Ácido 6-(1-((2-ciclopropil-4'-fluoro-5-isopropoxibifenil-4-il)metil)piperidin-4-il)-5-oxo-2-propil-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-carboxílico		600,6
38	Ácido 6-(1-((2,6-dietoxi-4'-fluorobifenil-4-il)metil)piperidin-4-il)-5-oxo-2-propil-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-carboxílico		590,5
39	Ácido 6-(1-((2-ciclopropil-3',4'-difluoro-5-isopropoxibifenil-4-il)metil)piperidin-4-il)-5-oxo-2-propil-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-carboxílico		618,5
40	Ácido 6-(1-((2-ciclopropil-2',4'-difluoro-5-isopropoxibifenil-4-il)metil)piperidin-4-il)-5-oxo-2-propil-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-carboxílico		618,5
41	Ácido 6-(1-(4-ciclobutil-5-ciclopropil-2-isopropoxibencil)piperidin-4-il)-5-oxo-2-propil-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-carboxílico		560,5

42	Ácido 6-(1-((2-ciclopropil-4'-fluoro-5-metoxibifenil-4-il)metil)piperidin-4-il)-5-oxo-2-propil-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-carboxílico		572,5
43	Ácido 6-(1-((2-ciclopropil-5-etoxi-3',4'-difluorobifenil-4-il)metil)piperidin-4-il)-5-oxo-2-propil-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-carboxílico		604,5
44	Ácido 6-(1-((2-ciclopropil-4'-fluoro-5-isopropoxibifenil-4-il)metil)piperidin-4-il)-2-etil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-carboxílico		586,5
45	Ácido 6-(1-((2-ciclopropil-6-etoxi-4'-fluorobifenil-4-il)metil)piperidin-4-il)-2-etil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-carboxílico		572,5
46	Ácido 6-(1-((2-ciclopropil-2',4'-difluoro-5-isopropoxibifenil-4-il)metil)piperidin-4-il)-2-etil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-carboxílico		604,3
47	Ácido 6-(1-((2-ciclopropil-5-etoxi-4'-fluorobifenil-4-il)metil)piperidin-4-il)-2-(metoximetil)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-carboxílico		588,4

[Tabla 1-5]

48	Ácido 6-(1-((2-ciclopropil-5-etoxi-2',4'-difluorobifenil-4-il)metil)piperidin-4-il)-2-(metoximetil)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-carboxílico		606,5
49	Ácido 6-(1-((2-ciclopropil-5-etoxi-4'-fluorobifenil-4-il)metil)piperidin-4-il)-2-isopropil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-carboxílico		586,5
50	Ácido 6-(1-((2-ciclopropil-4'-fluoro-5-isopropoxibifenil-4-il)metil)piperidin-4-il)-2-isopropil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-carboxílico		600,5
51	Ácido 6-(1-(4,5-diciclopropil-2-etoxibencil)piperidin-4-il)-5-oxo-2-propil-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-carboxílico		532,5
52	Ácido 6-(1-(4-ciclobutil-5-ciclopropil-2-etoxibencil)piperidin-4-il)-5-oxo-2-propil-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-carboxílico		546,2

53	Ácido 6-(1-((2,6-dietoxi-4'-fluorobifenil-4-il)metil)piperidin-4-il)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-2-carboxílico		548,4
54	Ácido 6-(1-((2-ciclopropil-5-etoxi-4'-fluorobifenil-4-il)metil)piperidin-4-il)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-2-carboxílico		544,4
55	Ácido 6-(1-((5-ciclopropil-6-(4-fluorofenil)-2-isopropoxipiridin-3-il)metil)piperidin-4-il)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-2-carboxílico		559,5
56	Ácido 6-(1-((2-ciclopropil-4'-fluoro-5-isopropoxibifenil-4-il)metil)piperidin-4-il)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-2-carboxílico		558,5
57	Ácido 6-(1-((2-ciclopropil-4'-fluoro-5-metoxibifenil-4-il)metil)piperidin-4-il)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-2-carboxílico		530,4
58	Ácido 6-(1-((5-ciclopropil-2-etoxi-6-(4-fluorofenil)piridin-3-il)metil)piperidin-4-il)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-2-carboxílico		545,4
59	Ácido 6-(1-((2-ciclopropil-6-etoxi-4'-fluorobifenil-4-il)metil)piperidin-4-il)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-2-carboxílico		544,4

[Tabla 1-6]

60	6-(1-((2,6-dietoxi-4'-fluorobifenil-4-il)metil)piperidin-4-il)-5-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirido[3,2-o]azepin-2-carboxilato de metilo		576,4
61	Ácido 6-(1-((2-ciclopropil-4'-fluoro-6-propoxibifenil-4-il)metil)piperidin-4-il)-5-oxo-2-propil-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-carboxílico		600,2
62	Ácido 6-(1-((2-ciclopropil-6-etoxi-3',4'-difluorobifenil-4-il)metil)piperidin-4-il)-5-oxo-2-propil-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-carboxílico		604,2
63	Ácido 6-(1-((2-ciclopropil-4'-fluoro-6-isopropoxibifenil-4-il)metil)piperidin-4-il)-5-oxo-2-propil-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-carboxílico		600,2

64	Ácido 6-(1-((2-ciclopropil-6-etoxi-2',4'-difluorobifenil-4-il)metil)piperidin-4-il)-5-oxo-2-propil-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-carboxílico		604,3
65	Ácido 6-(1-((6-ciclopropil-2,2',4'-trifluoro-3-metoxibifenil-4-il)metil)piperidin-4-il)-5-naftiridin-3-carboxílico		608,1
66	Ácido 6-(1-((2-cloro-6-ciclopropil-2',4'-difluoro-3-metoxibifenil-4-il)metil)piperidin-4-il)-2-etil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-carboxílico		610,1
67	Ácido 6-(1-((6-ciclopropil-3-etoxi-2,4'-difluorobifenil-4-il)metil)piperidin-4-il)-5-oxo-2-propil-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-carboxílico		604,3
68	Ácido 6-(1-((6-ciclopropil-3-etoxi-2,4'-difluorobifenil-4-il)metil)piperidin-4-il)-2-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-carboxílico		576,1
69	Ácido 6-(1-((2,6-dietoxi-2',4'-difluorobifenil-4-il)metil)piperidin-4-il)-5-oxo-2-propil-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-carboxílico		608,2
70	Ácido 6-(1-((6-ciclopropil-2,2',4'-trifluoro-3-metoxibifenil-4-il)metil)piperidin-4-il)-2-etil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-carboxílico		594,1
71	Ácido 6-(1-((6-ciclopropil-3-etoxi-2,2',4'-trifluorobifenil-4-il)metil)piperidin-4-il)-2-etil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-carboxílico		608,2

[Tabla 1-7]

72	Ácido 6-(1-((6-ciclopropil-2,4'-difluoro-3-isopropoxibifenil-4-il)metil)piperidin-4-il)-2-etil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-carboxílico		604,3
73	Ácido 6-(1-((6-ciclopropil-2,4'-difluoro-3-isopropoxibifenil-4-il)metil)piperidin-4-il)-2-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-carboxílico		590,2
74	Ácido 6-(1-((6-ciclopropil-3-etoxi-2,4'-difluorobifenil-4-il)metil)piperidin-4-il)-2-etil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-carboxílico		590,2

75	Ácido 6-(1-((6-ciclopropil-2,4'-difluoro-3-isopropoxibifenil-4-il)metil)piperidin-4-il)-5-oxo-2-propil-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-carboxílico		618,2
76	Ácido 6-(1-((2-ciclopropil-5-etoxi-2'-fluorobifenil-4-il)metil)piperidin-4-il)-5-oxo-2-propil-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-carboxílico		586,2
77	Ácido 6-(1-((2-cloro-6-ciclopropil-3-etoxi-2',4'-difluorobifenil-4-il)metil)piperidin-4-il)-2-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-carboxílico		610,1
78	Ácido 6-(1-((2-ciclopropil-5-etoxi-3'-fluorofenil-4-il)metil)piperidin-4-il)-5-oxo-2-propil-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-carboxílico		586,2
79	Ácido 6-(1-((2-ciclopropil-5-etoxi-2'-metoxibifenil-4-il)metil)piperidin-4-il)-5-oxo-2-propil-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-carboxílico		598,2
80	Ácido 6-(1-((2-ciclopropil-5-etoxibifenil-4-il)metil)piperidin-4-il)-5-oxo-2-propil-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-carboxílico		568,2
81	Ácido 6-(1-((6-ciclopropil-2,4'-difluoro-3-metoxibifenil-4-il)metil)piperidin-4-il)-5-oxo-2-propil-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-carboxílico		590,2
82	Ácido 6-(1-(5-ciclopropil-2-etoxi-4-(piridin-2-il)encil)piperidin-4-il)-5-oxo-2-propil-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-carboxílico		569,1
83	Ácido 6-(1-((2-ciclopropil-5-etoxi-2',4'-difluorobifenil-4-il)metil)piperidin-4-il)-5-oxo-2-propil-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-carboxílico		604,3

[Tabla 1-8]

84	1/2 Fumarato del ácido 6-(1-((2-ciclopropil-5-etoxi-2',4'-difluorofenil-4-il)metil)piperidin-4-il)-5-oxo-2-propil-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-carboxílico		604,3
85	Maleato del ácido 6-(1-((2-ciclopropil-5-etoxi-2',4'-difluorobifenil-4-il)metil)piperidin-4-il)-5-oxo-2-propil-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-carboxílico		604,3

Ejemplo de prueba 1:

5 Evaluación de la actividad antagonista de SSTR5 humano mediante el uso de la concentración de cAMP intracelular como índice. La concentración de cAMP intracelular se midió mediante el uso del kit 2 dinámico de cAMP HTRF (Cisbio Bioassays). Cada compuesto de prueba se diluyó con amortiguador de ensayo (HBSS (Invitrogen Corp.) que contenía HEPES 5 mM (pH 7,5) (Invitrogen Corp.), 0,1% de BSA libre de ácido graso (Sigma-Aldrich Corp.), y 500 uM ("u" representa "micro") de IBMX (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.)) se agregó a una concentración de 2 uL/pocillo a una placa blanca de 384 pocillos (Greiner Bio-One Co., Ltd.) para proporcionar una concentración final de 1 uM. Se descongeló una solución madre congelada de células (dhfr) CHO que expresaban el gen de SSTR5 humano (n.º de acceso NM_001053) en un baño térmico de 37C y se suspendieron en medio de subcultivo (MEM alfa (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.), 10 % de suero dializado Bio-Products) y 50 ug/mL de gentamicina (Invitrogen Corp.). Después de centrifugar la suspensión celular, las células se volvieron a suspender en un amortiguador de ensayo y se agregaron a una concentración de 2 uL/pocillo (alrededor de 4000 células/pocillo) a la placa. El compuesto y las células se incubaron durante 15 minutos y después se le agregaron un amortiguador de ensayo que contenía 0,1 nM (concentración final) de somatostatina 28 (Toray Research Center) y 0,3 uM (concentración final) de forskolina (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) a una concentración de 2 uL/pocillo, seguido por incubación a temperatura ambiente durante 30 minutos. Cada uno de cAMP-d2 y anti-cAMP-criptato se agregaron a la misma a una concentración de 3 uL/pocillo. La placa se dejó en reposo a temperatura ambiente durante 60 minutos. Después, se midió la intensidad de la transferencia de energía de resonancia fluorescente (FRET, por sus siglas en inglés) medición un lector multi-etiqueta Envision (PerkinElmer). La intensidad de FRET de los pocillos complementados con grupo de compuesto de prueba se convirtió en una concentración de cAMP mediante el uso de una curva de calibración preparada a partir de la intensidad de FRET de un grupo de pocillo que contiene un amortiguador de ensayo complementado con una concentración arbitraria de cAMP. La actividad inhibidora de cada compuesto se calculó de acuerdo con la siguiente expresión:

$$\text{Actividad inhibidora (\%)} = (C - B) / (A - B) \times 100$$

25 A: concentración de cAMP calculada a partir de los pocillos complementados con forskolina 0,3 uM

B: concentración de cAMP calculada a partir de los pocillos complementados con forskolina 0,3 uM y somatostatina 28 0,1 nM

C: concentración de cAMP calculada a partir de los pocillos complementados con forskolina 0,3 uM, somatostatina 28 0,1 nM y compuesto de prueba 1 uM

30 La Tabla 2 muestra la tasa de inhibición (%) contra SSTR5 a la concentración de 1 uM del compuesto de prueba.

[Tabla 2]

N.º de ejemplo	Tasa de inhibición contra SSTR5 a 1 µM
1	91
2	86
3	115
4	87
5	132
6	88
7	88
8	97
30	110
31	118

ES 2 687 102 T3

N.º de ejemplo	Tasa de inhibición contra SSTR5 a 1 µM
33	123
34	102
35	125
36	94
37	97
38	97
39	112
40	148
41	99
42	136
43	95
44	111
45	99
46	86
47	106
48	99
49	91
50	99
51	103
52	114
53	108
54	123
61	96
62	92
63	97
64	89

N.º de ejemplo	Tasa de inhibición contra SSTR5 a 1 µM
65	86
66	64
67	85
72	97
74	95
81	82

Como es evidente a partir de la Tabla 2, el compuesto de la presente invención presenta una acción antagonista de SSTR5 superior.

Ejemplo de prueba 2:

5 Prueba de tolerancia a la glucosa en ratones

Se realizó una prueba de tolerancia a la glucosa oral en ratones C57BL6J macho con dieta alta en grasas (Clea Japan Inc.). Se hizo ayunar durante la noche a ratones de 8 semanas en grupo separados (n=6) basándose en los niveles de glucosa en plasma y el peso corporal. Los animales recibieron vehículo (0,5 % (p/v) de metilcelulosa) o el compuesto del Ejemplo 72 (1 mg/kg) (suspendido en vehículo) por vía oral y se cargó la glucosa (5 g/kg) 1 h después de la administración del fármaco. Se recogió sangre de la vena de la cola y se midieron los niveles de glucosa en sangre (mg/dL) mediante ACCHU-CHEK (Roche Inc.) al momento 0 (justo antes de la carga de glucosa), 10, 30, 60 y 120 minutos después de la carga de glucosa.

[Tabla 3]

Grupo	0 min	10 min	30 min	60 min	120 min	AUC _{pre-120min}
vehículo	148	301	449	445	186	701
Ejemplo 72	123	283	269	267	140	463

15 Como es evidente a partir de la Tabla 3, el compuesto de la presente invención presenta una acción de disminución de la glucosa en sangre superior.

Ejemplo de prueba 3:

Efecto antidiabético en ratones (1)

20 Se utilizaron en este estudio ratones macho KK-Ay/Ta (Clea Japan, Inc.) como modelo de diabetes tipo 2. A la edad de 7 semanas, se recogieron muestras de sangre de la vena de la cola a las 8:00 am, y los animales se dividieron en grupos separados (n=8) basándose en la hemoglobina glicosilada (GHb), glucosa en plasma, insulina, niveles de triglicéridos y peso corporal. Los animales recibieron vehículo (0,5 % (p/v) de metilcelulosa) o el compuesto del Ejemplo 67 (10 mg/kg) (suspendido en vehículo) por vía oral una vez al día durante 2 semanas. Después de 2 semanas de tratamiento, se determinó GHb mediante un autoanalizador HLC-723G8 (TOSOH, Japón).

25 [Tabla 4]

Grupo	Promedio de delta GHb (%)
vehículo	0,93
Ejemplo 67	0,40

Como es evidente a partir de la Tabla 4, el compuesto de la presente invención presenta un efecto antidiabético

Ejemplo de prueba 4:

Efecto antidiabético en ratones (2)

- 5 Se utilizaron en este estudio ratones macho KK-Ay/Ta (Clea Japan, Inc.) como modelo de diabetes tipo 2. A la edad de 7 semanas, se recogieron muestras de sangre de la vena de la cola a las 8:00 am, y los animales se dividieron en grupos separados (n=7) basándose en la hemoglobina glicosilada (GHb), glucosa en plasma, insulina, niveles de triglicéridos y peso corporal. El Compuesto del Ejemplo 35 (0,03 % (% en peso del compuesto en la mezcla alimenticia)) se administró mediante mezcla alimenticia con dieta CE-2 (Clea Japan Inc.) durante 2 semanas. Después de 2 semanas de tratamiento, se determinó GHb mediante un autoanalizador HLC-723G8 (TOSOH, Japón).

[Tabla 5]

Grupo	Promedio de delta GHb (%)
vehículo	1,31
Ejemplo 35	0,60

Como es evidente a partir de la Tabla 5, el compuesto de la presente invención presenta un efecto antidiabético superior (acción de disminución de GHb).

- 15 Ejemplo de formulación 1 (producción de cápsula)

1) Compuesto de ejemplo 130 mg

2) Polvo de celulosa fino 10 mg

3) Lactosa 19 mg

4) Estearato de magnesio 1 mg

- 20 Total: 60 mg

Los ingredientes 1), 2), 3) y 4) se mezclan y se usan para rellenar una cápsula de gelatina.

Ejemplo de formulación 2 (producción de comprimidos)

1) Compuesto de ejemplo 130 g

2) Lactosa 50 g

- 25 3) Almidón de maíz 15 g

4) Carboximetilcelulosa de calcio 44 g

5) Estearato de magnesio 1 g

Total de 1000 comprimidos: 140 g

- 30 Las cantidades enteras de ingredientes 1), 2) y 3) y 30 g de ingrediente 4) se amasan con agua y se granulan después de secar al vacío. Los polvos granulados se mezclan con 14 g del ingrediente 4) y 1 g del ingrediente 5). La mezcla se comprime mediante una máquina de comprimidos. De esta manera, se obtienen 1000 comprimidos que contiene 30 mg del compuesto del Ejemplo 1 cada uno.

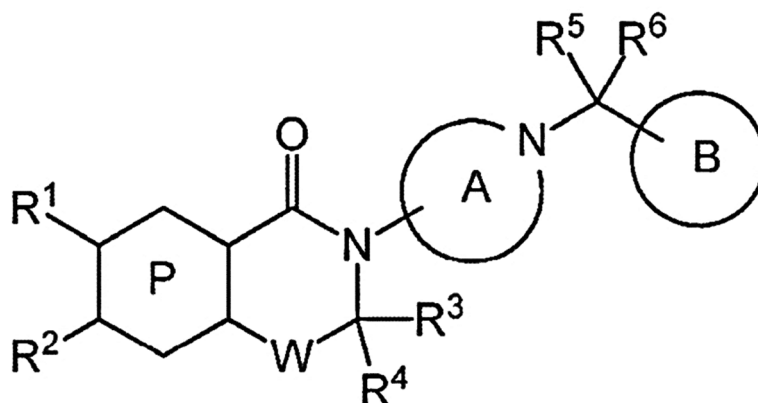
Aplicación industrial

- 35 EL compuesto de la invención tiene una acción antagonista del receptor de somatostatina subtipo 5 y es útil en la profilaxis o tratamiento de la diabetes mellitus, obesidad.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto representado por la siguiente fórmula:

[Chem. 1]



en donde

5 el anillo P es piridina; W es metileno;

el anillo A es piperidina, azetidina o pirrolidina;

el anillo B es

(1) un anillo de benceno sustituido opcionalmente con 1 a 4 sustituyentes seleccionados de:

10 un átomo halógeno; un grupo cicloalquilo C₃₋₁₀; un grupo alcoxi C₁₋₆; y un grupo arilo C₆₋₁₄ sustituido opcionalmente con 1 a 3 átomos halógenos, o

(2) piridina, indol o pirazol, cada uno sustituido opcionalmente con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de:

un grupo alquilo C₁₋₆; un grupo cicloalquilo C₃₋₁₀; un grupo alcoxi C₁₋₆; y un grupo arilo C₆₋₁₄ sustituido opcionalmente con 1 a 3 átomos halógenos,

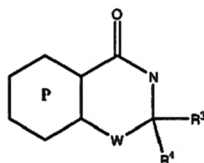
15 R¹ es un átomo de hidrógeno o COOH; R² es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C₁₋₆ sustituido opcionalmente por un grupo alcoxi C₁₋₆, un grupo cicloalquilo C₃₋₁₀ o COOH; y

uno de R¹ y R² es COOH, y

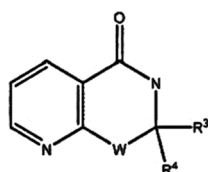
cada uno de R³, R⁴, R⁵ y R⁶ es un átomo de hidrógeno,

o una sal farmacológicamente aceptable del mismo.

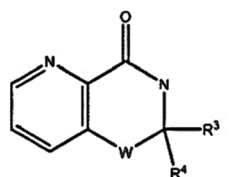
20 2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, en donde la fórmula parcial:



es



o



3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, en donde la fórmula parcial:



5 4. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, en donde el anteriormente A es piperidina;

5. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, en donde el anteriormente B es un anteriormente de benceno sustituido opcionalmente por 1 a 4 sustituyentes seleccionados de:

10 un átomo halógeno; un grupo cicloalquilo C₃₋₁₀; un grupo alcoxi C₁₋₆; y un grupo arilo C₆₋₁₄ sustituido opcionalmente con 1 a 3 átomos halógenos.

6. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, que es ácido 6-(1-((2-ciclopropil-5-etoxi-2',4'-difluorobifenil-4-il)metil)piperidin-4-il)-5-oxo-2-propil-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-carboxílico o una sal farmacológicamente aceptable del mismo;

15 7. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, que es ácido 6-(1-((6-ciclopropil-3-etoxi-2,4'-difluorobifenil-4-il)metil)piperidin-4-il)-5-oxo-2-propil-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-carboxílico o una sal farmacológicamente aceptable del mismo;

8. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, que es ácido 6-(1-((6-ciclopropil-2,4'-difluoro-3-isopropoxibifenil-4-il)metil)piperidin-4-il)-2-etil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-carboxílico o una sal farmacológicamente aceptable del mismo;

20 9. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, que es ácido 6-(1-((6-ciclopropil-3-etoxi-2,4'-difluorobifenil-4-il)metil)piperidin-4-il)-2-etil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-carboxílico o una sal farmacológicamente aceptable del mismo;

10. Un medicamento que comprende el compuesto de la reivindicación 1 o una sal farmacológicamente aceptable del mismo.

25 11. El medicamento de la reivindicación 10 para usar en la profilaxis o tratamiento de la diabetes mellitus;

12. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, para usar en la profilaxis o tratamiento de la diabetes mellitus.