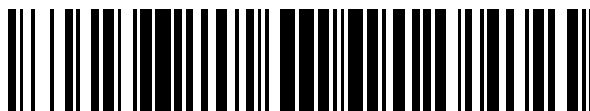


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 693 771**

51 Int. Cl.:

A61K 31/4375 (2006.01)

C07D 471/04 (2006.01)

A61P 25/02 (2006.01)

A61P 25/16 (2006.01)

A61P 25/28 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **29.01.2014 PCT/US2014/013539**

87 Fecha y número de publicación internacional: **06.08.2015 WO15116060**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **29.01.2014 E 14704047 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **05.09.2018 EP 3099300**

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

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
13.12.2018

73 Titular/es:

**BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY (100.0%)
Route 206 and Province Line Road
Princeton, NJ 08543, US**

72 Inventor/es:

**VRUDHULA, VIVEKANANDA, M.;
PAN, SENLIANG;
RAJAMANI, RAMKUMAR;
NARA, SUSHEEL, JETHANAND;
KARATHOLUVHU, MAHESWARAN,
SIVASAMBAN;
MAISHAL, TARUN, KUMAR;
DITTA, JONATHAN, L.;
DZIERBA, CAROLYN, DIANE;
BRONSON, JOANNE, J. y
MACOR, JOHN, E.**

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 693 771 T3

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

DESCRIPCIÓN

Inhibidores de aril lactama quinasa

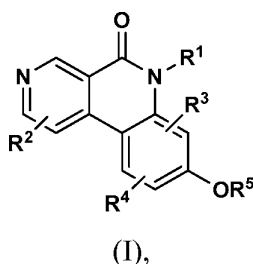
5 La presente divulgación se dirige en general a compuestos que pueden inhibir la quinasa 1 asociada a adaptador (AAK1, por sus siglas en inglés), a composiciones que comprenden dichos compuestos y a métodos para inhibir el AAK1.

10 La quinasa 1 asociada a adaptador (AAK1) es un miembro de la familia Ark1/Prk1 de serina/treonina quinasas. El ARNm de AAK1 existe en dos formas de corte y empalme llamadas corta y larga. La forma larga predomina y se expresa altamente en el cerebro y corazón (Henderson y Conner, *Mol. Biol. Cell.* 2007, 18, 2698-2706). La AAK1 está enriquecida en las preparaciones sinaptosómicas y se co-localiza con estructuras endocíticas en células cultivadas. La AAK1 modula la endocitosis recubierta con claterina, un proceso que es importante en el reciclaje de la vesícula sináptica y la endocitosis mediada por el receptor. La AAK1 se asocia al complejo AP2, un heterotetrámero que se enlaza al receptor cargo con el recubrimiento de claterina. La unión de claterina a AAK1 estimula la actividad quinasa de AAK1 (Conner et. al., *Traffic* 2003, 4, 885-890; Jackson et. al., *J. Cell. Biol.* 2003, 163, 231-236). La AAK1 fosforila la subunidad mu-2 de AP-2, que promueve la unión de mu-2 a tirosina que contiene motivos de clasificación en los receptores cargo (Ricotta et. al., *J. Cell Bio.* 2002, 156, 791-795; Conner y Schmid, *J. Cell Bio.* 2002, 156, 921-929). La fosforilación de mu2 no se requiere para absorción del receptor, sino que la fosforilación mejora la eficiencia de la internalización (Motely et. al., *Mol. Biol. Cell.* 2006, 17, 5298-5308).

25 La AAK1 se ha identificado como un inhibidor de la señalización de Neuregulina-1/ErbB4 en células PC12. La pérdida de la expresión de AAK1 a través del silenciamiento del gen mediado por interferencia del ARN o tratamiento con el inhibidor de quinasa K252a (que inhibe la actividad de quinasa AAK1), resulta en la potenciación de la excrecencia de neuritas inducida por Neuregulina-1. Estos tratamientos resultan en la expresión aumentada de ErbB4 y acumulación de ErbB4 en o cerca de la membrana plasmática (Kuai et. al., *Chemistry and Biology* 2011, 18, 891-906). El NRG1 y ErbB4 son genes de susceptibilidad a la esquizofrenia putativa (Buonanno, *Brain Res. Bull.* 2010, 83, 122-131). Los SNPs en ambos genes se han asociado a endofenotipos de esquizofrenia múltiple (Greenwood et. al., *Am. J. Psychiatry* 2011, 168, 930-946). Modelos de ratón KO de Neuregulina 1 y ErbB4 han mostrado cambios morfológicos y fenotipos de conductas relevantes a la esquizofrenia (Jaaro-Peled et. al., *Schizophrenia Bulletin* 2010, 36, 301-313; Wen et. al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2010, 107, 1211-1216). Además, un polimorfismo de nucleótido único en un intrón del gen AAK1 se ha asociado a la edad del comienzo de la enfermedad de Parkinson (Latourelle et. al., *BMC Med. Genet.* 2009, 10, 98). Estos resultados sugieren que la inhibición de la actividad de AAK1 puede tener utilidad en el tratamiento de esquizofrenia, deficiencias cognitivas en esquizofrenia, enfermedad de Parkinson, dolor neuropático, trastorno bipolar, y enfermedad de Alzheimer.

35 El documento WO 2013/134036 desvela inhibidores de cromo[3,4-c]piridina quinasa. El documento US2005/171101 y el documento US 2011/118299 desvelan pentatridinonas y benzo[c][2,7]naftiridinonas.

40 En un primer aspecto la presente descripción proporciona un compuesto de fórmula (I)

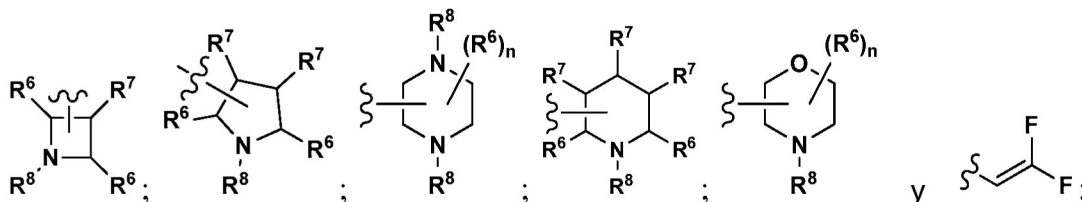


o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

45 R^1 se selecciona de hidrógeno, alqueno C₂-C₄, alcoxi C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃alquilo C₁-C₃, alquilo C₁-C₃, alquilamino C₁-C₃, arilalquilo C₁-C₃, cicloalquilo C₃-C₆, cicloalquil C₃-C₆alquilo C₁-C₃, haloalquilo C₁-C₃ e hidroxialquilo C₁-C₃; R^2 se selecciona de hidrógeno, alcoxi C₁-C₃, alcoxycarbonilamino C₁-C₃, alquilo C₁-C₃, alquilamino C₁-C₃, alquilcarbonilamino C₁-C₃, amino, arilamino, arilcarbonilamino, cicloalquilamino C₃-C₆, cicloalquilcarbonilamino, cicloalquiloxi C₃-C₆, halo, haloalcoxi C₁-C₃, haloalquilo C₁-C₃, haloalquilamino C₂-C₃, haloalquilcarbonilamino C₂-C₃, hidroxil y fenilalquilamino C₁-C₃, en el que el fenilo está opcionalmente sustituido con un grupo alcoxi C₁-C₃; R^3 y R^4 se seleccionan independientemente de hidrógeno, alcoxi C₁-C₄, alcoxi C₁-C₃alquilo C₁-C₃, alcoxycarbonilo C₁-C₃, alquilo C₁-C₄, alquilsulfonilo C₁-C₃, aminocarbonilo, ciano, cicloalquilo C₃-C₆, di(alquil C₁-C₃)aminocarbonilo, halo, haloalcoxi C₁-C₃, haloalquilo C₁-C₃, heteroarilo, hidroxil, hidroxialquilo C₁-C₃, y fenilo opcionalmente sustituido con un grupo halo;

55 R^5 es alquil C₁-C₃-Y o alquilo C₂-C₈, en el que el alquilo C₂-C₈ está opcionalmente sustituido con uno, dos, tres, o cuatro grupos seleccionados independientemente de alcoxi C₁-C₃, alquilamino C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃alquilamino C₂-

5 C₃, amino, arilo, di(alquil C₁-C₃)amino, halo, haloalquilamino C₁-C₃, haloalquilcarbonilamino C₁-C₃, hidroxilo, -NR^xR^y y cicloalquilo C₃-C₈, en el que el cicloalquilo está además opcionalmente sustituido con uno, dos, o tres grupos seleccionados independientemente de alcoxi C₁-C₃, alquilo C₁-C₃, alquilamino C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃alquilamino C₂-C₃, amino, arilo, arilalquilo C₁-C₃, halo, haloalquilo C₁-C₃, haloalquilamino C₁-C₃ e hidroxilo; R^x y R^y, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo de tres a seis miembros; e Y se selecciona de



10 en los que

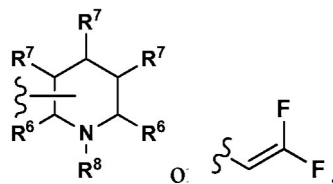
n es 0, 1, 2, o 3;

cada R⁶ se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo C₁-C₆, arilo, arilalquilo C₁-C₃, cicloalquilo C₃-C₆, halo y haloalquilo C₁-C₃;

15 cada R⁷ se selecciona independientemente de hidrógeno, alcoxi C₁-C₃ e hidroxilo; y

R⁸ se selecciona de hidrógeno, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, y alquilcarbonilo C₁-C₆.

En una primera realización del primer aspecto la presente divulgación proporciona un compuesto de fórmula (I) en la que R⁵ es alquilo C₂-C₈, en la que el alquilo C₂-C₈ está opcionalmente sustituido con uno, dos, tres, o cuatro grupos seleccionados independientemente de alcoxi C₁-C₃, amino, alquilamino C₁-C₃, di(alquil C₁-C₃)amino, halo, y cicloalquilo C₃-C₈; o R⁵ es alquilo C₁-C₃-Y en donde Y es



25 en las que R⁶, R⁷, y R⁸ son hidrógeno.

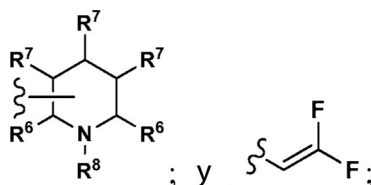
En una segunda realización del primer aspecto la presente divulgación proporciona un compuesto de fórmula (I) en el que R⁵ es alquilo C₂-C₈ opcionalmente sustituido con uno, dos, tres, o cuatro grupos seleccionados independientemente de amino y halo.

30 En una tercera realización del primer aspecto la presente divulgación proporciona un compuesto de fórmula (I) en el que R¹ se selecciona de hidrógeno, alqueno C₂-C₄, alcoxi C₁-C₃alquilo C₁-C₃, alquilo C₁-C₃, arilalquilo C₁-C₃, cicloalquil C₃-C₆alquilo C₁-C₃, haloalquilo C₁-C₃ e hidroxialquilo C₁-C₃;

35 R² se selecciona de hidrógeno, alcoxi C₁-C₃, alquilo C₁-C₃, alquilcarbonilamino C₁-C₃, amino, halo, haloalquilo C₁-C₃, y fenilalquilamino C₁-C₃, en el que el fenilo está opcionalmente sustituido con un grupo alcoxi C₁-C₃;

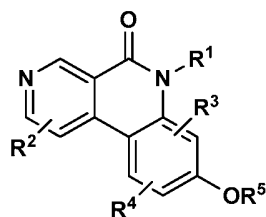
R³ y R⁴ se seleccionan independientemente de hidrógeno, alcoxi C₁-C₄, alcoxi C₁-C₃alquilo C₁-C₃, alcoxycarbonilo C₁-C₃, alquilo C₁-C₄, alquilsulfonilo C₁-C₃, aminocarbonilo, ciano, cicloalquilo C₃-C₆, di(alquil C₁-C₃)aminocarbonilo, halo, haloalcoxi C₁-C₃, haloalquilo C₁-C₃, heteroarilo, hidroxilo, hidroxialquilo C₁-C₃ y fenilo opcionalmente sustituido con un grupo halo;

40 R⁵ es alquilo C₁-C₃-Y o alquilo C₂-C₈, en el que el alquilo C₂-C₈ está opcionalmente sustituido con uno, dos, tres, o cuatro grupos seleccionados independientemente a partir de alcoxi C₁-C₃, alquilamino C₁-C₃, amino, di(alquilo C₁-C₃)amino, halo y cicloalquilo C₃-C₈; y en el que Y se selecciona de



45 en el que R⁶, R⁷, y R⁸ son hidrógeno.

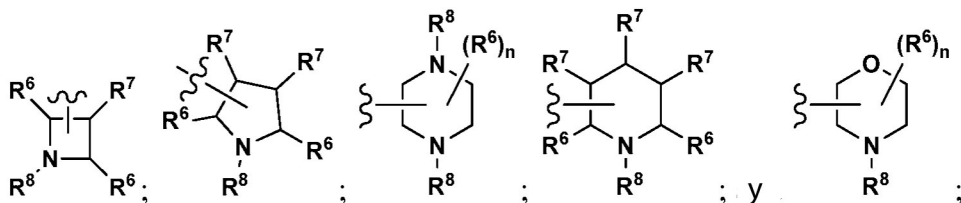
En un segundo aspecto la presente divulgación proporciona un compuesto de fórmula (II)



(II),

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

- 5 R^1 se selecciona de hidrógeno, alqueno C_2-C_4 , alcoxi C_1-C_3 , alcoxi C_1-C_3 alquilo C_1-C_3 , alquilo C_1-C_3 , alquilamino C_1-C_3 , arilalquilo C_1-C_3 , cicloalquilo C_3-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 alquilo C_1-C_3 y haloalquilo C_1-C_3 ;
- 10 R^2 se selecciona de hidrógeno, alcoxi C_1-C_3 , alcoxycarbonilamino C_1-C_3 , alquilo C_1-C_3 , alquilamino C_1-C_3 , alquilcarbonilamino C_1-C_3 , amino, arilamino, arilcarbonilamino, cicloalquilamino C_3-C_6 , cicloalquilcarbonilamino, cicloalquiloxi C_3-C_6 , halo, haloalcoxi C_1-C_3 , haloalquilo C_1-C_3 , haloalquilamino C_2-C_3 , haloalquilcarbonilamino C_2-C_3 e hidroxí;
- 15 R^3 y R^4 se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo C_1-C_4 , ciano, cicloalquilo C_3-C_6 , halo, haloalquilo C_1-C_3 e hidroxí;
- 20 R^5 es alquilo C_1-C_3 -Y o alquilo C_2-C_8 , en el que el alquilo C_2-C_8 está opcionalmente sustituido con uno, dos, o tres grupos independientemente seleccionados de alcoxi C_1-C_3 , alquilamino C_1-C_3 , alcoxi C_1-C_3 alquilamino C_2-C_3 , amino, arilo, halo, haloalquilamino C_1-C_3 , haloalquilcarbonilamino C_1-C_3 , hidroxí, $-NR^X R^Y$, y cicloalquilo C_3-C_8 , en el que el cicloalquilo está además opcionalmente sustituido con uno, dos, o tres grupos seleccionados independientemente de alcoxi C_1-C_3 , alquilo C_1-C_3 , alquilamino C_1-C_3 , alcoxi C_1-C_3 alquilamino C_2-C_3 , amino, arilo, arilalquilo C_1-C_3 , halo, haloalquilo C_1-C_3 , haloalquilamino C_1-C_3 e hidroxí;
- R^X y R^Y , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo de tres a seis miembros; e Y se selecciona de



- 25 en los que n es 0, 1, 2, o 3;
- cada R^6 se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , arilo, arilalquilo C_1-C_3 , cicloalquilo C_3-C_6 , halo y haloalquilo C_1-C_3 ;

- 30 cada R^7 se selecciona independientemente de hidrógeno, alcoxi C_1-C_3 e hidroxí; y R^8 se selecciona de hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 y alquilcarbonilo C_1-C_6 .

- 35 En una primera realización del segundo aspecto la presente divulgación proporciona un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R^5 es alquilo C_2-C_8 opcionalmente sustituido con uno, dos, o tres grupos seleccionados independientemente de alcoxi C_1-C_3 , alquilamino C_1-C_3 , alcoxi C_1-C_3 alquilamino C_2-C_3 , amino, arilo, halo, haloalquilamino C_1-C_3 , haloalquilcarbonilamino C_1-C_3 , hidroxí, $-NR^X R^Y$, y cicloalquilo C_3-C_8 , en el que el cicloalquilo está además opcionalmente sustituido con uno, dos, o tres grupos seleccionados independientemente de alcoxi C_1-C_3 , alquilo C_1-C_3 , alquilamino C_1-C_3 , alcoxi C_1-C_3 alquilamino C_2-C_3 , amino, arilo, arilalquilo C_1-C_3 , halo, haloalquilo C_1-C_3 , haloalquilamino C_1-C_3 e hidroxí. En una segunda realización del segundo aspecto R^5 es alquilo C_2-C_8 opcionalmente sustituido con uno, dos, o tres grupos seleccionados independientemente de amino y halo.
- 40

- 45 En una tercera realización del segundo aspecto la presente divulgación proporciona un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R^1 se selecciona de hidrógeno, alqueno C_2-C_4 , alcoxi C_1-C_3 alquilo C_1-C_3 , alquilo C_1-C_3 , arilalquilo C_1-C_3 y cicloalquilo C_3-C_6 alquilo C_1-C_3 ;
- R^2 se selecciona de hidrógeno, alquilo C_1-C_3 , alquilcarbonilamino C_1-C_3 y amino;
- R^3 y R^4 se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo C_1-C_4 , ciano, cicloalquilo C_3-C_6 , halo e hidroxí; y R^5 es alquilo C_2-C_8 opcionalmente sustituido con uno, dos, o tres grupos seleccionados independientemente de amino y halo.

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

un vehículo farmacéuticamente aceptable.

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

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

Otros aspectos de la presente descripción pueden incluir combinaciones adecuadas de realizaciones descritas en el presente documento.

Aún otros aspectos y realizaciones se pueden encontrar en la descripción proporcionada en el presente documento.

Breve descripción de las figuras

Los aspectos de la divulgación se ilustran en la Figura 1, que muestra resultados obtenidos a partir de un modelo de dolor de formalina usando ratones homocigotos (-/-) con genes inactivados de AAK1 y sus camadas (+/+) de tipo silvestre. Los ratones homocigotos (-/-) con genes inactivados de AAK1 muestran una clara reducción en respuestas al dolor agudo y tónico comparado con sus camadas de tipo silvestre (+/+).

Esta descripción se basa, en parte, en el descubrimiento de que los ratones con genes inactivados de AAK1 presentan una alta resistencia al dolor. Este descubrimiento provocó una investigación que finalmente condujo al descubrimiento de inhibidores de AAK1, composiciones que los comprenden y métodos de su uso.

La descripción de la presente divulgación en el presente documento debe construirse en congruencia con las leyes y principios de enlaces químicos. En algunos casos, puede ser necesario retirar un átomo de hidrógeno con el fin de acomodar un sustituyente en cualquier ubicación dada.

Se debe entender que los compuestos abarcados por la presente divulgación son aquellos que son adecuadamente estables para uso como agente farmacéutico.

Se pretende que la definición de cualquier sustituyente o variable en una ubicación particular en una molécula sea independiente de sus definiciones en otra parte en tal molécula. Por ejemplo, cuando n es 2, cada uno de los dos grupos R⁶ puede ser el mismo o diferente.

Como se usa en la presente memoria descriptiva, los siguientes términos tienen los significados indicados: Como se usa en el presente documento, las formas singulares “un”, “uno”, y “el”, incluyen referencia plural a menos que el contexto lo dicte claramente de otro modo.

En algunos casos, el número de átomos de carbono en cualquier grupo particular se denota antes de la mención del grupo. Por ejemplo, el término “alquilo C₁₋₆” denota un grupo alquilo que contiene uno a seis átomos de carbono. Donde estas designaciones existen, se sustituyen todas las otras definiciones contenidas en el presente documento.

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

El término “alcoxi”, como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo alquilo unido a la porción molecular precursora a través de un átomo de oxígeno.

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

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

El término “alcoxicarbonilo”, como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo alcoxi unido a la porción molecular precursora a través de un grupo carbonilo.

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

El término “alquilo”, como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo derivado de un hidrocarburo saturado de cadena recta o ramificada.

El término “alquilamino”, como se usa en el presente documento se refiere a –NHR, en el que R es un grupo alquilo.

El término “alquilcarbonilo”, como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo alquilo unido a la porción molecular precursora a través de un grupo carbonilo.

El término “alquilcarbonilamino”, como se usa en el presente documento, se refiere a –NHR en el que R es un grupo alquilcarbonilo.

El término “alquilsulfonilo”, como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo alquilo unido a la porción molecular precursora a través de un grupo sulfonilo.

El término “amino”, como se usa en el presente documento, se refiere a –NH₂.

El término “aminocarbonilo”, como se usa en el presente documento, se refiere a –C(O)NH₂.

El término “arilo”, como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo fenilo, o un sistema de anillo fusionado bicíclico en el que uno o ambos de los anillos es un grupo fenilo. Los sistemas de anillo fusionado bicíclico consisten en un grupo fenilo fusionado a un anillo carbocíclico aromático o no aromático de cuatro a seis elementos. Los grupos arilo de la presente invención pueden ser unidos a la porción molecular precursora a través de cualquier átomo de carbono sustituible en el grupo. Los ejemplos representativos de grupos arilo incluyen, pero no se limitan a, indanilo, indenilo, naftilo, fenilo y tetrahidronaftilo.

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

El término “arilamino”, como se usa en el presente documento, se refiere a –NHR en el que R es un grupo arilo.

El término “arilcarbonilo”, como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo arilo unido a la porción molecular precursora a través de un grupo carbonilo.

El término “arilcarbonilamino”, como se usa en el presente documento se refiere a –NHR en el que R es un grupo arilcarbonilo.

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

El término “ciano”, como se usa en el presente documento, se refiere a –CN.

El término “cicloalquilo”, como se usa en el presente documento, se refiere a un sistema de anillo hidrocarburo monocíclico saturado que tiene cero heteroátomos. Los ejemplos representativos de grupos cicloalquilo incluyen, pero no se limitan a, ciclopropilo, ciclopentilo, y ciclohexilo.

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

El término “cicloalquilamino”, como se usa en el presente documento, se refiere a –NHR en el que R es un grupo cicloalquilo.

El término “cicloalquilcarbonilo”, como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo cicloalquilo unido a la porción molecular precursora a través de un grupo carbonilo.

El término “cicloalquilcarbonilamino”, como se usa en el presente documento, se refiere a –NHR en el que R es un grupo cicloalquilcarbonilo.

El término “cicloalquiloxi”, como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo cicloalquilo unido a la porción molecular precursora a través de un átomo de oxígeno.

El término “dialquilamino”, como se usa en el presente documento, se refiere a –NR₂ en el que R es alquilo. Los dos grupos R pueden ser los mismos o diferentes.

El término “dialquilaminocarbonilo”, como se usa en el presente documento, se refiere a –C(O)NR₂, en el que R es alquilo. Los dos grupos R pueden ser los mismos o diferentes.

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

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

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

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

El término "haloalquilcarbonilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo haloalquilo unido a la porción molecular precursora a través de un grupo carbonilo.

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

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

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

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

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

30 El término "sulfonilo", como se usa en el presente documento, se refiere a -SO₂.

Pueden existir centros asimétricos en los compuestos de la presente divulgación. Se debe entender que la divulgación abarca todas las formas isoméricas estereoquímicas, o mezclas de las mismas, las cuales poseen la capacidad de inhibir a AAK1. Los estereoisómeros individuales de los compuestos pueden prepararse sintéticamente a partir de materiales de partida disponibles en el mercado los cuales contienen centros quirales o por preparación de mezclas de productos enantioméricos seguida por separación tal como conversión a una mezcla de diastereómeros, seguida de técnicas de separación o recristalización, cromatográficas, o separación directa de enantiómeros en las columnas cromatográficas quirales. Los compuestos de partida de estereoquímica particular son ya sea comercialmente disponibles o pueden ser elaborados y resueltos por técnicas conocidas en la materia.

40 Ciertos compuestos de la presente divulgación también pueden existir en diferentes formas conformacionales estables que pueden ser separables. La asimetría torsional debido a la rotación restringida acerca de un enlace único asimétrico, por ejemplo, debido al impedimento estérico o cadena de anillo, puede permitir la separación de diferentes conformeros. La presente descripción incluye cada isómero conformacional de estos compuestos y mezclas de los mismos.

50 La frase "compuestos de la presente descripción" y expresiones equivalentes, se entiende que abarcan compuestos de fórmula (I) y enantiómeros, diastereómeros, y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. De manera similar, las referencias a intermedios se entiende que abarcan sus sales donde el contexto así lo permita.

La presente divulgación pretende incluir todos los isótopos de átomos que se originan en los presentes compuestos. Los isótopos incluyen aquellos átomos que tienen el mismo número atómico pero diferentes números másicos. A modo de ejemplo general y sin limitación, los isótopos de hidrógeno incluyen deuterio y tritio. Los isótopos de carbono incluyen ¹³C y ¹⁴C. Los compuestos isotópicamente etiquetados de la descripción pueden en general, prepararse por técnicas convencionales conocidas por aquellos expertos en la materia o por procesos análogos a aquellos descritos en el presente documento, usando un reactivo isotópicamente etiquetado apropiado en lugar del reactivo no etiquetado de otro modo empleado. Tales compuestos pueden tener varios usos potenciales, por ejemplo, como convencionales y reactivos en la determinación de la actividad biológica. En el caso de isótopos estables, tales compuestos pueden tener el potencial para modificar favorablemente las propiedades biológicas, farmacológicas, o farmacocinéticas.

60 Los compuestos de la presente divulgación pueden existir como sales farmacéuticamente aceptables. La frase "sal farmacéuticamente aceptable", como se usa en el presente documento, representa sales o formas zwitteriónicas de los compuestos de la presente divulgación los cuales son dispersables o solubles en agua o aceite, los cuales son, dentro del alcance del juicio médico sano, adecuados para uso en contacto con los tejidos de pacientes sin toxicidad excesiva, irritación, respuesta alérgica, u otro problema o complicación conmensurable con una relación de

beneficio/riesgo razonable, y son efectivos para su uso propuesto. Las sales pueden ser preparadas durante el aislamiento y purificación final de los compuestos o de manera separada haciendo reaccionar un átomo de nitrógeno adecuado con un ácido adecuado. Las sales de adición de ácido representativas incluyen acetato, adipato, alginato, citrato, aspartato, benzoato, bencensulfonato, bisulfato, butirato, alcanforato, alcanforsulfonato; digluconato, bromhidrato, clorhidrato, yodhidrato, glicerofosfato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, formiato, fumarato, clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, 2-hidroxietansulfonato, lactato, maleato, mesitilensulfonato, metansulfonato, naftilensulfonato, nicotinato, 2-naftalensulfonato, oxalato, palmoato, pectinato, persulfato, 3-fenilpropionato, picrato, pivalato, propionato, succinato, tartrato, tricloroacetato, trifluoroacetato, fosfato, glutamato, bicarbonato, paratoluensulfonato, y undecanoato. Los ejemplos de ácidos que pueden emplearse para formar sales de adición farmacéuticamente aceptables incluyen ácidos inorgánicos tales como ácidos clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, y fosfórico, y ácidos orgánicos tales como oxálico, maleico, succínico y cítrico.

Las sales de adición básica pueden ser preparadas durante el aislamiento y purificación final de los compuestos haciendo reaccionar un grupo carboxi con una base adecuada tal como el hidróxido, carbonato, o bicarbonato de un catión de metal o con amoníaco o una amina orgánica primaria, secundaria o terciaria. Los cationes de sales farmacéuticamente aceptables incluyen litio, sodio, potasio, calcio, magnesio, y aluminio, así como también cationes de amina cuaternaria no tóxicos tales como amonio, tetrametilamonio, tetraetilamonio, metilamina, dimetilamina, trimetilamina, trietilamina, dietilamina, etilamina, tributilamina, piridina, N,N-dimetilanilina, N-metilpiperidina, N-metilmorfolina, dicitclohexilamina, procaína, dibencilamina, N,N-dibencilfenetilamina, y N,N'-dibenciletildiamina. Otras aminas orgánicas representativas útiles para la formación de sales de adición de base incluyen etilendiamina, etanolamina, dietanolamina, piperidina, y piperazina. Una realización de esta descripción abarca métodos para inhibir la quinasa 1 asociada a adaptador (AAK1), tanto *in vitro* como *in vivo*, que comprende poner en contacto AAK1 con un compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Cuando es posible que, para su uso en terapia, las cantidades terapéuticamente efectivas de un compuesto de fórmula (I), así como también sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, puedan ser administradas como el químico puro, es posible presentar el principio activo como una composición farmacéutica. Por consiguiente, la divulgación proporciona además, composiciones farmacéuticas, las cuales incluyen cantidades terapéuticamente efectivas de compuestos de fórmula (I) o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, y uno o más vehículos, diluyentes, o excipientes farmacéuticamente aceptables. A menos que se indique de otro modo, una "cantidad terapéuticamente efectiva" de un compuesto es una cantidad suficiente para proporcionar un beneficio terapéutico en el tratamiento o manejo de una enfermedad o afección, o para retardar o minimizar uno o más síntomas asociados con la enfermedad o afección. El término "cantidad terapéuticamente efectiva" puede abarcar una cantidad que mejora la terapia total, reduce o evita los síntomas o causas de una enfermedad o afección, o mejora la eficacia terapéutica de otro agente terapéutico.

El término "cantidad terapéuticamente efectiva", como se usa en el presente documento, se refiere a una cantidad de un compuesto o compuestos suficientes para proporcionar un beneficio terapéutico en el tratamiento o manejo de una enfermedad o afección, o para retardar o minimizar uno o más síntomas asociados con la enfermedad o afección. Una "cantidad terapéuticamente efectiva" de un compuesto significa una cantidad del agente terapéutico, sola o en combinación con otras terapias, que proporciona un beneficio terapéutico en el tratamiento o manejo de la enfermedad o afección. El término "cantidad terapéuticamente efectiva" puede abarcar una cantidad que mejora la terapia total, reduce o evita síntomas o causas de una enfermedad o afección, o mejora la eficacia terapéutica de otro agente terapéutico. Cuando se aplica a un principio activo individual, administrada sola, el término se refiere a tal ingrediente solo. Cuando se aplica a una combinación, el término se refiere a cantidades combinadas de los ingredientes activos que resultan en el efecto terapéutico, si se administran en combinación, en serie, o simultáneamente. Los compuestos de fórmula (I) y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, son como se describen anteriormente. El vehículo o vehículos, diluyente o diluyentes, o excipiente o excipientes deben ser aceptables en el sentido de ser compatibles con los otros ingredientes de la formulación y no deletéreos al recipiente del mismo. De conformidad con otro aspecto de la presente descripción también se proporciona un proceso para la preparación de una formulación farmacéutica que incluye mezclar un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, con uno o más vehículos, diluyentes o excipientes farmacéuticamente aceptables. El término "farmacéuticamente aceptable", como se usa en el presente documento, se refiere a aquellos compuestos, materiales, composiciones, y/o formas de dosificación las cuales son, dentro del alcance del juicio médico sano, adecuadas para uso en contacto con los tejidos de pacientes sin toxicidad excesiva, irritación, respuesta alérgica, u otro problema o complicación conmensurado con una relación de beneficio/riesgo razonable, y son efectivos para su uso destinado.

Las formulaciones farmacéuticas pueden ser presentadas en formas de dosis unitaria que contienen una cantidad predeterminada de principio activo por dosis unitaria. Los niveles de dosificación de entre aproximadamente 0,01 y aproximadamente 250 miligramo por kilogramo ("mg/kg") de peso corporal por día, preferentemente entre aproximadamente 0,05 y aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal por día de los compuestos de la presente descripción son típicos en una monoterapia para la prevención y tratamiento de la enfermedad. Normalmente, las composiciones farmacéuticas de esta descripción serán administradas desde aproximadamente 1 hasta aproximadamente 5 veces por día o alternativamente, como una infusión continua. Tal administración puede ser usada como una terapia aguda o crónica. La cantidad de principio activo que puede ser combinada con los

materiales de partida para producir una forma de dosificación única variará dependiendo de la afección que será tratada, la severidad de la afección, el tiempo de administración, la ruta de administración, la velocidad de excreción del compuesto empleado, la duración de tratamiento, y la edad, género, peso, y condición del paciente. Las formulaciones de dosificación unitaria preferida son aquellas que contienen una sub-dosis o dosis diaria, como se menciona en el presente documento anteriormente, o una fracción de la misma apropiada, de un principio activo. El tratamiento puede ser iniciado con pequeñas dosificaciones sustancialmente menores que la dosis óptima del compuesto. Posteriormente, la dosificación se aumenta por incrementos pequeños hasta que se alcanza el efecto óptimo bajo las circunstancias. En general, el compuesto es más deseablemente administrado a un nivel de concentración que en general, proporcionará los resultados efectivos sin causar algún efecto secundario deletéreo o nocivo.

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

Los compuestos de la divulgación pueden ser administrados en combinación con uno o más agentes terapéuticos o profilácticos adicionales. Por ejemplo, cuando se usan para el tratamiento de dolor, los agentes adicionales posibles incluyen agentes inmunosupresores, agentes anti-inflamatorios y/u otros agentes usados en el tratamiento del dolor.

Los inmunosupresores adecuados para uso en los métodos y composiciones de esta divulgación incluyen aquellos conocidos en la técnica. Los ejemplos incluyen aminopterina, azatioprina, ciclosporina A, D-penicilamina, sales de oro, hidroxycloquina, leflunomida, metotrexato, minociclina, rapamicina, sulfasalazina, tacrólimo (FK506), y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. Un inmunosupresor particular es metotrexato.

Ejemplos adicionales de inmunosupresores incluyen anticuerpos anti-TNF, tales como adalimumab, certolizumab pegol, etanercept e infliximab. Otros incluyen bloqueadores de interleucina-1, tales como anacinra. Otros incluyen anticuerpos anti-célula B (CD20), tales como rituximab. Otros incluyen bloqueadores de activación de células T, tales como abatacept.

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

Fármacos anti-inflamatorios adecuados para uso en los métodos y composiciones de esta divulgación incluyen aquellos conocidos en la técnica. Los ejemplos incluyen glucocorticoides y AINE. Los ejemplos de glucocorticoides incluyen aldosterona, beclometasona, betametasona, cortisona, desoxicorticosterona, dexametasona, fludrocortisonas, hidrocortisona, metilprednisolona, prednisolona, prednisona, triamcinolona, y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Ejemplos de AINE incluyen salicilatos (por ejemplo, aspirina, amoxiprina, benorilato, salicilato de colina magnesio, diflunisal, faislamina, salicilato de metilo, salicilato de magnesio, salicilato de salicilo, y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos), ácidos arilalcanoicos (por ejemplo, diclofenaco, aceclofenaco, acetaminofeno, bromfenaco, etodolaco, indometacina, nabumetona, sulindaco, tolmetina, y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos), ácidos arilpropiónicos (por ejemplo, ibuprofeno, carprofeno, fenbufeno, fenoprofeno, flurbiprofeno, cetoprofeno, ceterolac, loxoprofeno, naproxeno, oxaprozina, ácido tiaprofénico, suprofeno, y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos), ácidos arilantrolínicos (por ejemplo, ácido meclofenámico, ácido mefenámico, y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos), derivados de pirazolidina (por ejemplo, azapropazona, metamizol, oxifenbutazona, fenilbutazona, sulfiprazona, y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos), oxicams (por ejemplo, lornoxicam, meloxicam, piroxicam, tenoxicam, y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos), inhibidores de COX-2 (por ejemplo, celecoxib, etoricoxib, lumiracoxib, parecoxib, rofecoxib, valdecoxib, y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos), y sulfonanilidas (por ejemplo, nimesulida y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos).

Otros agentes usados en el tratamiento de dolor (incluyen pero no se limitan a dolor neuropático e inflamatorio) incluyen, pero no se limitan a, agentes tales como pregabalina, lidocaína, duloxetina, gabapentina, carbamazepina, capsaicina, y otros inhibidores de la reabsorción de serotonina/norepinefrina/dopamina, y opiatos (tales como oxicontina, morfina, y codeína).

En el tratamiento de dolor causado por una enfermedad o afección conocida, tal como diabetes, infección (por ejemplo, herpes zoster o infección de HIV), o cáncer, los compuestos de la descripción pueden ser administrados en combinación con uno o más agentes profilácticos o terapéuticos adicionales dirigidos a la enfermedad o afección subyacente. Por ejemplo, cuando se usan para tratar neuropatía diabética, los compuestos de la descripción pueden ser administrados en combinación con uno o más agentes anti-diabéticos, agentes anti-hiperglicémicos, agentes que disminuyen el lípido/hipolipidémicos, agentes anti-obesidad, agentes anti-hipertensivos, y supresores del apetito. Los ejemplos de agentes anti-diabéticos incluyen biguanidas (por ejemplo, metformina, fenformina), inhibidores de

glucosidasa (por ejemplo, acarbosa, miglitol), insulinas (que incluyen secretagogos de la insulina y sensibilizadores de la insulina), meglitinidas (por ejemplo, repaglinida), sulfonilureas (por ejemplo, glimepirida, gliburida, gliclazida, clorpropamida, y glipizida), combinaciones de biguanida/gliburida (por ejemplo, Glucovance), tiazolidindionas (por ejemplo, troglitazona, rosiglitazona, y pioglitazona), agonistas de PPAR-alfa, agonistas de PPAR-gamma, agonistas duales de PPAR alfa/gamma, inhibidores de glicógeno fosforilasa, inhibidores de la proteína de unión al ácido graso (aP2), péptido-1 similar al glucagón (GLP-1) u otros agonistas del receptor GLP-1, inhibidores de dipeptidil peptidasa IV (DPP4), e inhibidores del co-transvehículo 2 de sodio-glucosa (SGLT2) (por ejemplo, dapagliflozina, canagliflozina, y LX-4211).

Las formulaciones farmacéuticas pueden ser adaptadas para administración por cualquier ruta apropiada, por ejemplo, por la ruta oral (que incluye bucal o sublingual), ruta rectal, nasal, tópica (que incluye bucal, sublingual, o transdérmica), vaginal, o parenteral (que incluye inyecciones o infusiones subcutánea, intracutánea, intramuscular, intra-articular, intrasnovial, intrasternal, intratecal, intralesional, intravenosa, o intradermal). Tales formulaciones pueden ser preparadas por cualquier método conocido en la técnica de farmacia, por ejemplo, llevando en asociación el principio activo con el vehículo o vehículos o excipiente o excipientes. La administración oral o administración por inyección son preferidas.

Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para administración oral pueden presentarse como unidades discretas tales como cápsulas o comprimidos; polvos o gránulos; soluciones o suspensiones en líquidos acuosos o no acuosos; espumas comestibles o látigos; o emulsiones líquidas de aceite en agua o emulsiones de agua en aceite.

Por ejemplo, para administración oral en la forma de un comprimido o cápsula, el componente de fármaco activo puede combinarse con un vehículo inerte farmacéuticamente aceptable no tóxico, oral, tal como etanol, glicerol, agua, y similares. Los polvos se preparan triturando el compuesto a un tamaño fino adecuado y mezclando con un vehículo farmacéutico similarmente triturado tal como un carbohidrato comestible, como, por ejemplo, almidón o manitol. Agentes saborizantes, preservativos, dispersantes y colorantes, también pueden estar presentes.

Las cápsulas son elaboradas preparando una mezcla en polvo, como se describe anteriormente, y rellenando cubiertas de gelatina formadas. Deslizantes y lubricantes tales como sílice coloidal, talco, estearato de magnesio, estearato de calcio, o polietilenglicol sólido, pueden añadirse a la mezcla en polvo antes de la operación de llenado. Un agente disgregante o solubilizante tal como agar-agar, carbonato de calcio, o carbonato de sodio, también puede añadirse para mejorar la disponibilidad del medicamento cuando la cápsula es ingerida.

Además, cuando se desea o es necesario, los aglutinantes adecuados, lubricantes, agentes disgregantes, y agentes colorantes, también pueden ser incorporados en la mezcla. Aglutinantes adecuados incluyen almidón, gelatina, azúcares naturales tales como glucosa o beta-lactosa, edulcorantes de maíz, gomas naturales y sintéticas tales como acacia, tragacanto o alginato de sodio, carboximetilcelulosa, polietilenglicol, y similares. Los lubricantes usados en estas formas de dosificación incluyen oleato de sodio, cloruro de sodio, y similares. Los desintegradores incluyen, sin limitación, almidón, metilcelulosa, agar, bentonita, goma de xantana, y similares. Las tabletas son formuladas, por ejemplo, preparando una mezcla en polvo, granulación o precompresión, añadiendo un lubricante y disgregante, y presionando en comprimidos. Una mezcla en polvo se prepara mezclando el compuesto, triturado adecuado, con un diluyente o base como se describe anteriormente, y opcionalmente, con un aglutinante tal como carboximetilcelulosa, un alginato, gelatina, o polivinilpirrolidona, un retardante de la solución tal como parafina, un acelerador de la resorción tal como una sal cuaternaria y/o un agente de absorción tal como bentonita, caolín, o fosfato dicálcico. La mezcla en polvo puede ser granulada por humectación con un aglutinante tal como jarabe, pasta de almidón, mucílago de acacia, o soluciones de materiales celulósicos o poliméricos y forzando a través de un tamiz. Como una alternativa a la granulación, la mezcla en polvo puede ser corrida a través de la máquina para tabletas y el resultado es cápsulas imperfectamente formadas rotas en gránulos. Los gránulos pueden ser lubricados para prevenir que se peguen a los troqueles que forman tableta por medio de la adición de ácido esteárico, una sal de estearato, talco, o aceite mineral. La mezcla lubricada es entonces comprimida en tabletas. Los compuestos de la presente descripción can también pueden ser combinados con un vehículo inerte de caudal libre y comprimidos en tabletas directamente sin llevarlos a través de las etapas de granulación o precompresión. Un recubrimiento protector claro u oscuro que consiste en una cubierta sellante de laca, un recubrimiento de azúcar o material polimérico, y un recubrimiento pulido de cera, pueden ser proporcionados. Los colorantes pueden añadirse a estos recubrimientos para distinguir las diferentes dosificaciones unitarias.

Los fluidos orales tales como solución, jarabes, y elixires pueden prepararse en forma de dosificación unitaria, de manera que una cantidad dada contiene una cantidad predeterminada del compuesto. Los jarabes pueden prepararse disolviendo el compuesto en una solución acuosa adecuadamente saborizada, mientras los elixires se preparan a través del uso de un vehículo no tóxico. Los solubilizadores y emulsificadores tales como alcoholes isoesterarílicos etoxilados y ésteres de polioxietilen sorbitol, preservativos, aditivos de sabor tales como aceite de menta o edulcorantes naturales, o sacarina u otros edulcorantes artificiales, y similares, también pueden añadirse.

Donde sea apropiado, las formulaciones de dosificación unitaria para administración oral pueden ser microencapsuladas. La formulación puede también ser preparada para prolongar o sostener la liberación como por ejemplo, recubriendo o incrustando material particulado en polímeros, cera, o similares.

Los compuestos de fórmula (I), y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, también pueden administrarse en forma de sistemas de suministro de liposoma, tales como vesículas unilaminares pequeñas, vesículas unilaminares grandes, y vesículas multilaminares. Los liposomas pueden ser formados de varios fosfolípidos, tales como colesterol, estearilamina, o fosfatidilcolinas.

5 Los compuestos de fórmula (I) y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos también pueden administrarse por el uso de anticuerpos monoclonales como vehículos individuales a los cuales las moléculas del compuesto están acopladas. Los compuestos también pueden acoplarse con polímeros solubles como vehículos de fármaco dirigibles. Dichos polímeros pueden incluir polivinilpirrolidona, copolímero de pirano, polihidroxipropilmetacrilamidafenol, polihidroxietilaspirtamidafenol, o polietilenoóxido-polilisina sustituida con restos de palitoilo. Además, los compuestos pueden ser acoplados a una clase de polímeros biodegradables útiles para lograr la liberación controlada de un fármaco, por ejemplo, ácido poliláctico, poléptilon caprolactona, ácido polihidroxibutírico, poliortoésteres, poliacetales, polidihidropiranos, policianoacrilatos, y copolímeros de bloque reticulados o anfipáticos de hidrogeles.

15 Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para administración transdérmica pueden ser presentadas como parches discretos propuestos para permanecer en contacto íntimo con la epidermis del recipiente por un periodo de tiempo prolongado. Por ejemplo, el principio activo puede ser suministrado del parche por iontoforesis como se describe en general en *Pharmaceutical Research* 1986, 3(6), 318.

20 Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para administración tópica pueden ser formuladas como ungüentos, cremas, suspensiones, lociones, polvos, soluciones, pastas, geles, atomizadores, aerosoles, o aceites.

25 Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para administración rectal pueden ser presentadas como supositorios o como enemas.

30 Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para administración nasal en las que el vehículo es un sólido incluyen un polvo grueso que tiene un tamaño de partícula por ejemplo, en el intervalo de 20 a 500 micrómetros que se administra en la manera en que se toma aspirado, es decir, por inhalación rápida a través del pasaje nasal a partir de un contenedor del polvo mantenido cerca de la nariz. Las formulaciones adecuadas en donde el vehículo es un líquido, para administración como un atomizador nasal o gotas nasales, incluyen soluciones acuosas o aceitosas del principio activo.

35 Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para administración por inhalación incluyen, polvos o rocíos de partículas finas, los cuales pueden ser generados por medio de varios tipos de aerosoles presurizados de dosis medida, nebulizadores, o insufladores.

40 Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para administración vaginal pueden ser presentadas como pesarios, tampones, cremas, geles, pastas, espumas, o formulaciones atomizadoras.

45 Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para administración parenteral incluyen soluciones de inyección estéril acuosas y no acuosas, las cuales pueden contener anti-oxidantes, tamponantes, bacteriostáticos, y solutos, los cuales proporcionan la formulación isotónica con la sangre del recipiente propuesto; y suspensiones estériles acuosas y no acuosas las cuales pueden incluir agentes de suspensión y agentes espesantes. Las formulaciones pueden ser presentadas en contenedores de dosis unitaria o dosis múltiple, por ejemplo, ampolletas y viales sellados, y pueden ser almacenados en una afección de secado por congelamiento (liofilizada) que requiere solamente la adición del vehículo líquido estéril, por ejemplo, agua para inyecciones, inmediatamente previo al uso. Las soluciones y suspensiones de inyección extemporánea pueden ser preparadas a partir de polvos estériles, gránulos, y tabletas.

50 Se debe entender que además de los ingredientes particularmente mencionados anteriormente, las formulaciones pueden incluir otros agentes convencionales en la técnica habiendo considerado el tipo de formulación en cuestión, por ejemplo, aquellos adecuados para administración oral pueden incluir agentes saborizantes.

55 El término "paciente" incluye tanto humanos como otros mamíferos. A menos que se indique de otro modo, los términos "manejar", "manejando", abarcan prevenir la recurrencia de la enfermedad o trastorno especificado en un paciente quien ya ha sufrido de la enfermedad o trastorno, y/o alargar el tiempo en que el paciente quien ha sufrido de la enfermedad o trastorno, permanezca en remisión. Los términos abarcan modular el umbral, desarrollo y/o duración de la enfermedad o trastorno, o cambiar la forma en que el paciente responde a la enfermedad o trastorno.

60 El término "tratar" se refiere a: (i) prevenir a una enfermedad, trastorno o afección, de que ocurra en un paciente que puede estar predisuesto a la enfermedad, trastorno, y/o afección, pero que aún no ha sido diagnosticado por tenerla; (ii) inhibir la enfermedad, trastorno o afección, es decir, detener su desarrollo; y (iii) aliviar la enfermedad, trastorno, o afección, es decir, causar la regresión de la enfermedad, trastorno, y/o afección.

65

Esta descripción está propuesta para abarcar compuestos que tienen la Fórmula (I) cuando se preparan por procesos sintéticos o por procesos metabólicos que incluyen aquellos que se originan en el cuerpo humano o animal (*in vivo*) o procesos que se originan *in vitro*.

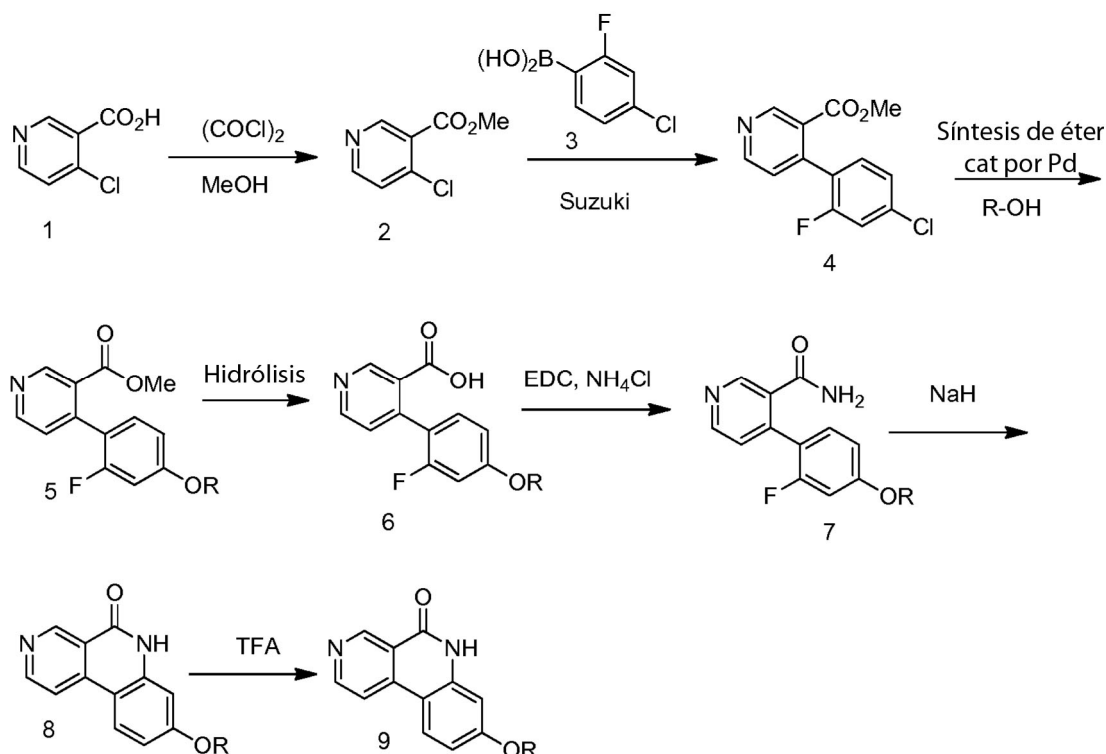
5 Las abreviaturas usadas en el presente documento solicitud, que incluyen particularmente en los esquemas de reacción y ejemplos los cuales siguen, son bien conocidas por aquellos expertos en la técnica. Algunas de las abreviaturas usadas son como sigue: TA o t.a. para temperatura ambiente o tiempo de retención (el contexto lo dictará); t_R para tiempo de retención; h para horas; min para minutos; MeOH para metanol; EtOH para etanol; EtOAc o EtOAC para acetato de etilo; OAc para acetato; DCM para diclorometano; DMA para *N,N*-dimetilacetamida; DMF para *N,N*-dimetilformamida; NMP para *N*-metilpirrolidiona; MeCN o ACN para acetonitrilo; AcCl para cloruro de acetilo; THF para tetrahidrofurano; DMSO para dimetilsulfóxido; MeOD para CD₃OD; m-CPBA para ácido metacloroperóxido; DCM para diclorometano; Me para metilo; Et para etilo; Ac para acetilo; Ph para fenilo; Boc o Boc para *tert*-butoxicarbonilo; EDC para 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida; DBU para 1,8-diazabicycloundec-7-eno; HOBt o HOBt para hidroxibenzotriazol; NCS para *N*-clorosuccinimida; TEA o Et₃N para trietilamina; DIPEA, DIEA, o *i*-Pr₂NEt para diisopropiletilamina; DEA para dietilamina; DAST para trifluoruro de dietilaminoazufre; NBS para *N*-bromosuccinimida; TOSMIC para isocianuro de tosilmétilo; DIBAL para hidruro de diisobutilaluminio; LDA para diisopropilamida de litio; TFA para ácido trifluoroacético; dppf o DPPF para 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno; dba para dibencilidiacetonato; *n*-BuLi para *n*-butil litio; LHMDS o LiHMDS para hexametildisilazida de litio; TMS para trimetilsililo; y PMB-Cl para cloruro de para-metoxibencilo.

EJEMPLOS

La presente divulgación se describirá a continuación en conjunto con ciertas realizaciones las cuales no están propuestas para limitar su alcance. Por el contrario, la presente descripción cubre todas las alternativas, modificaciones, y equivalentes como pueden ser incluidos dentro del alcance de las reivindicaciones. De este modo, los siguientes ejemplos, los cuales incluyen realizaciones específicas, ilustrarán una práctica de la presente descripción, se entiende que los ejemplos son para los propósitos de ilustración de ciertas realizaciones y se presentan para proporcionar lo que se cree es la descripción más útil y fácilmente entendida de sus procedimientos y aspectos conceptuales.

Los compuestos de la presente descripción pueden prepararse usando las reacciones y técnicas descritas en esta sección, así como también otros métodos sintéticos conocidos por aquellos de habilidad ordinaria en la técnica. Las reacciones son realizadas en disolventes apropiados a los reactivos y materiales empleados y adecuadas para la transformación siendo efectuada. También, en la descripción de los métodos sintéticos descritos abajo, se entiende que todas las condiciones de reacción propuestas, que incluyen elección de disolventes, temperatura de reacción, duración del experimento y procedimientos de desarrollo, son elegidos para ser las condiciones convencionales para tal reacción, las cuales pueden ser fácilmente reconocidas por un experto en la técnica. Se entiende por un experto en la técnica de síntesis orgánica que la funcionalidad presente en varias porciones de la molécula debe ser compatible con los reactivos y reacciones propuestas. Tales restricciones a los sustituyentes los cuales son compatibles con las condiciones de reacción serán fácilmente aparentes para un experto en la técnica y entonces deben ser usados métodos alternativos.

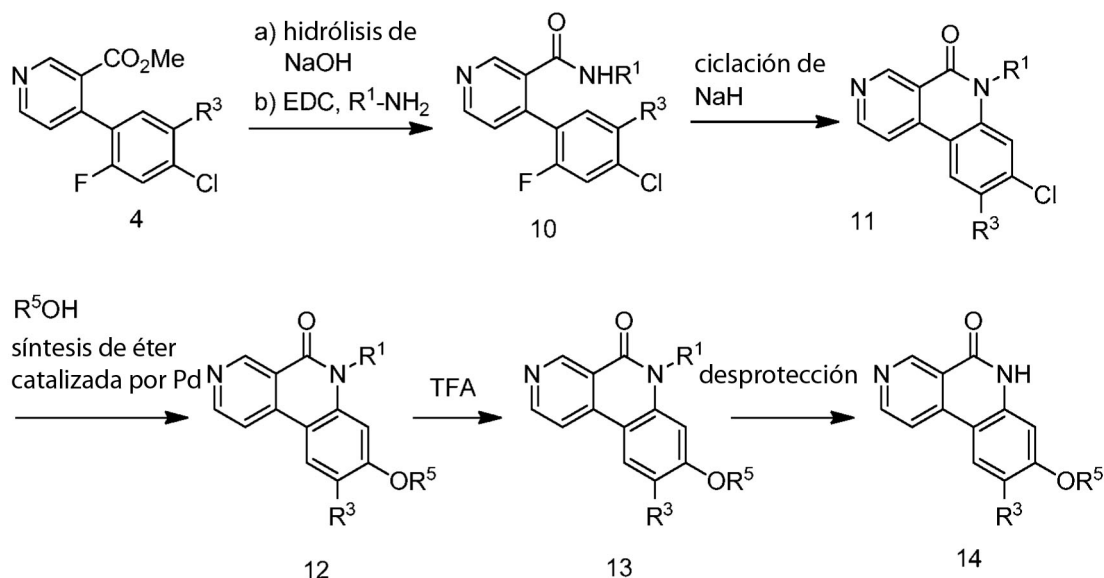
Esquema 1:



- 5 El compuesto de fórmula **9** se preparó por el método resumido en el Esquema 1. Ácido 4-cloronicotínico puede someterse a esterificación usando condiciones convencionales tales como tratamiento con cloruro de oxalilo y metanol. El éster **2**, así obtenido puede someterse a reacción de acoplamiento cruzado Suzuki con un asociado de acoplamiento apropiado tal como ácido fluoroborónico **3**, bajo condiciones de Suzuki convencionales empleando una base tal como carbonato de cesio y un catalizador tal como Pd(PPh₃)₄ como se describe por Zhang, Lei *et. al.* (*Journal of Medicinal Chemistry*, **2011**, *54*, 1724 – 1739). El biaril éster **4**, puede entonces someterse a síntesis de éter catalizada por paladio incluyendo condiciones de reacción familiares a aquellos expertos en la técnica siguiendo los procedimientos tales como aquellos descritos por Gowrisankar, *et. al.* (*J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 11592-11598). Las reacciones pueden ser realizadas usando alcoholes apropiadamente protegidos, racémicos u ópticamente aminos para proporcionar éteres racémicos u ópticamente puros. El biaril éster representado por la fórmula **5**, puede someterse a hidrólisis para proporcionar ácido carboxílico correspondiente **6** bajo condiciones de saponificación convencionales usando una base tal como hidróxido de litio en un disolvente tal como agua como se describe en *Protective Groups in Organic Synthesis* (Greene, Wuts; 3rd ed., **1999**, John Wiley & Sons, Inc.). El ácido **6** puede ser convertido a amida **7** usando condiciones de acoplamiento convencional tales como EDC, HOBt y cloruro de amonio. La amida **7**, después del tratamiento con una fuente de hidruro tal como hidruro de sodio en un disolvente tal como THF bajo atmósfera inerte puede proporcionar la lactama restringida, **8**. La lactama restringida ya sea análoga representada por **8** puede ser sometida a desprotección del grupo amino de la cadena lateral usando condiciones apropiadas como se describe en *Protective Groups in Organic Synthesis* (Greene, Wuts; 3rd ed., **1999**, John Wiley & Sons, Inc.) para proporcionar los compuestos representados por la fórmula **9**.

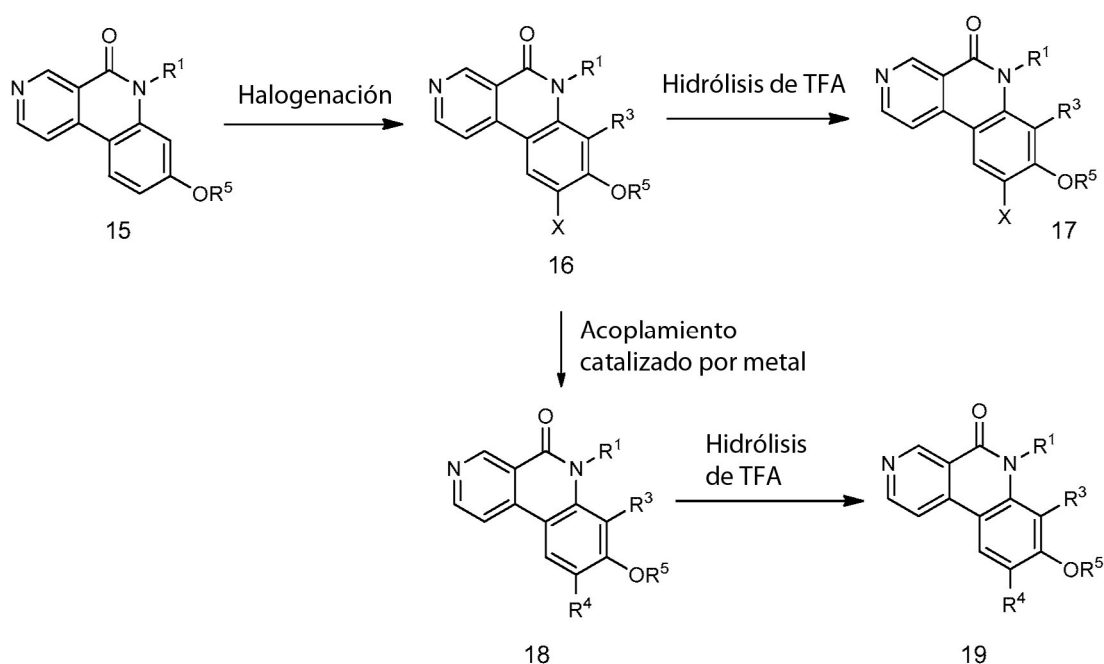
25

Esquema 2:



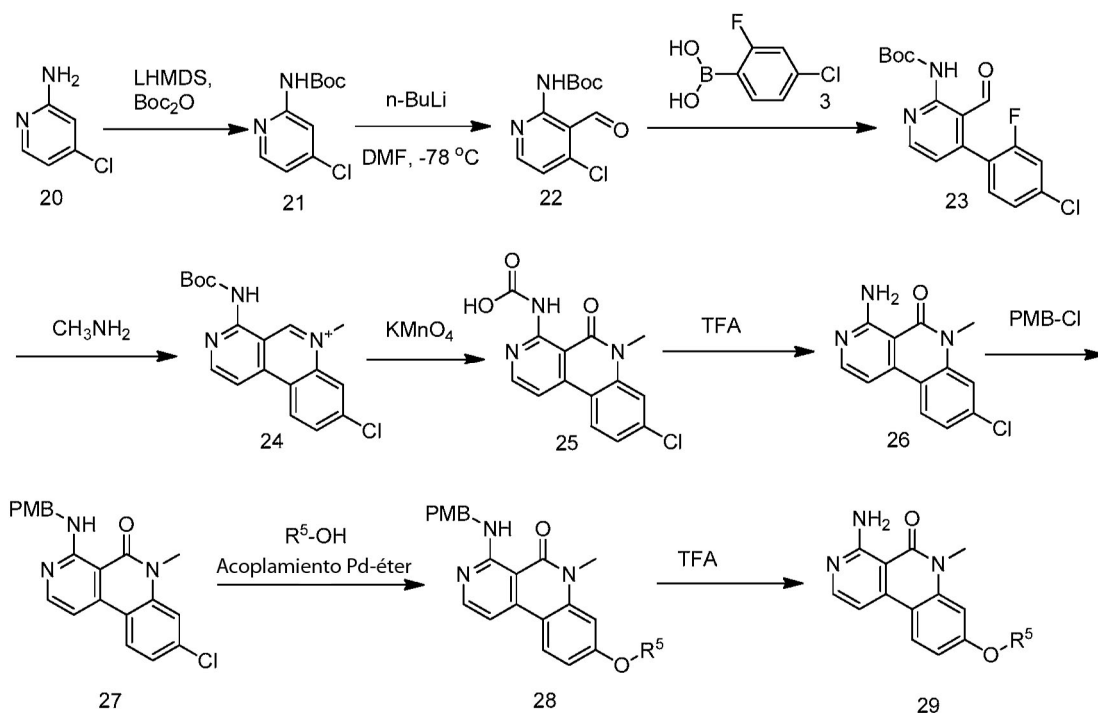
- 5 Los compuestos representados por las fórmulas **13** y **14** se preparan por métodos resumidos en el Esquema 2. El biaril éster **4**, preparado como se describe en Esquema 1, puede someterse a hidrólisis bajo condiciones de saponificación convencionales usando una base tal como hidróxido de litio o sodio en un disolvente tal como agua como se describe en *Protective Groups in Organic Synthesis* (Greene, Wuts; 3rd ed., **1999**, John Wiley & Sons, Inc.) para proporcionar ácidos carboxílicos correspondientes, los cuales después del tratamiento con condiciones de acoplamiento amida convencionales tales como EDC, HOBT y cloruro de amonio o amina sustituida pueden ser convertidos a amidas **10**. La ciclación de amidas **10** puede ser afectada por tratamiento con una fuente de hidruro tal como hidruro de sodio en un disolvente tal como THF bajo atmósfera inerte para proporcionar núcleos de cloro de lactama restringidos **11**. Núcleos de cloro **11** pueden someterse a síntesis de éter catalizada por paladio usando condiciones de reacción familiares para aquellos expertos en la técnica siguiendo los procedimientos tales como aquellos descritos por Gowrisankar, *et. al.* (*J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 11592-11598) para proporcionar los compuestos representados por la fórmula **12**. Las reacciones pueden ser realizadas usando (S) o (R)-aminoalcoholes apropiadamente protegidos, racémicos u ópticamente puros para proporcionar éteres racémicos u ópticamente puros **12**. Los análogos de éter pueden someterse a desprotección del grupo amino de la cadena lateral usando condiciones apropiadas como se describe en *Protective Groups in Organic Synthesis* (Greene, Wuts; 3rd ed., **1999**, John Wiley & Sons, Inc.) para proporcionar los compuestos de fórmula **13**. En casos donde R² está sirviendo como un grupo protector, este grupo puede ser removido usando condiciones apropiadas como se describe en *Protective Groups in Organic Synthesis* (Greene, Wuts; 3rd ed., **1999**, John Wiley & Sons, Inc.).
- 10
- 15
- 20

Esquema 3:



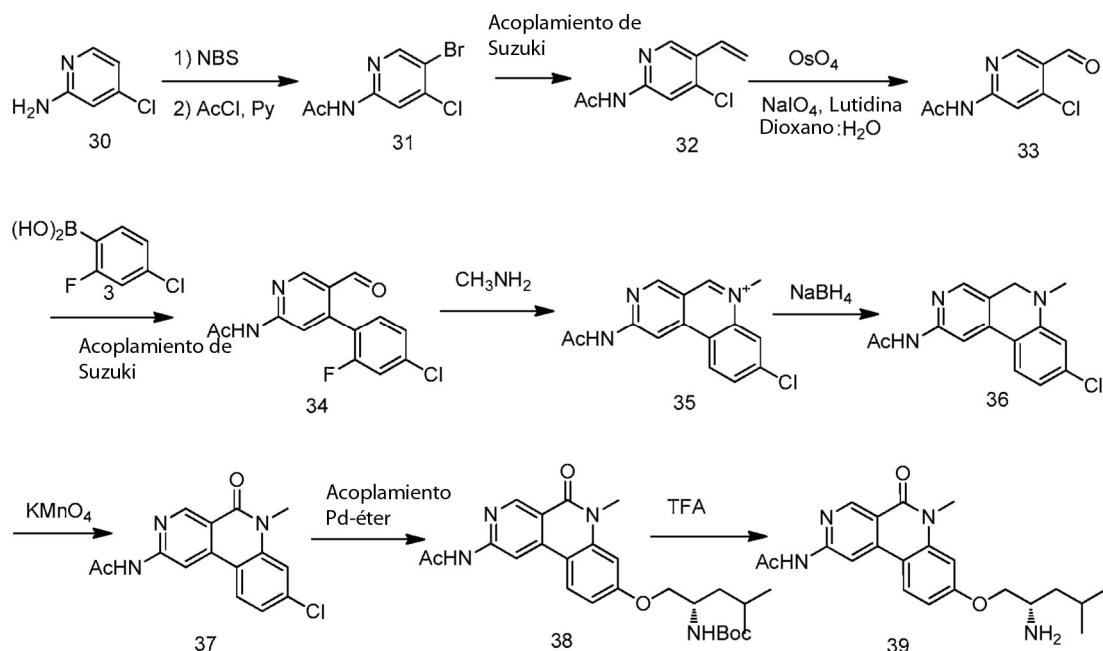
- 5 Los compuestos representados por las fórmulas **17** y **19** se preparan por métodos resumidos en el Esquema 3. El éter de lactama restringido, **15**, sintetizado como se muestra en el Esquema 2, puede someterse a halogenación empleando N-halosuccinimida en disolventes apróticos polares tales como acetonitrilo en la oscuridad para proporcionar mono-halo ($\text{X} = \text{halo}$, $\text{R}^3 = \text{H}$) o éteres dihalo-sustituidos ($\text{R}^3 = \text{X} = \text{halo}$) **16**. La cadena lateral de éteres **16** puede ser sometida a desprotección usando condiciones apropiadas como se describe en *Protective Groups in Organic Synthesis* (Greene, Wuts; 3rd ed., **1999**, John Wiley & Sons, Inc.) para proporcionar los compuestos de fórmula **17**. Alternativamente, el compuesto **16** puede someterse a un acoplamiento de paladio tal como reacción de acoplamiento cruzado de Suzuki con un asociado de acoplamiento apropiado tal como trimetilboroxina o ácido ciclopropilborónico bajo condiciones de Suzuki convencionales empleando una base tal como carbonato de cesio y un catalizador tal como $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ como se describe por Zhang, Lei *et. al.* (*Journal of Medicinal Chemistry*, **2011**, *54*, 1724 – 1739), o a una reacción de cianación catalizada por cobre como se describe por Miroslav *et al.* (*Collection of Czechoslovak Chemical Communications*, **1983**, *48*, 1765-1773) para instalar R^4 de los compuestos representados por la fórmula **18**. La lactama **16** puede ser sometida a una reacción de hidroxilación catalizada por cobre usando condiciones tales como aquellas descritas por Punniyamurthy *et. al.* (*Synthesis*, **2010**, 4268 – 4272) para proporcionar **18** en donde $\text{R}^4 = \text{OH}$. Los análogos de éter **18** pueden someterse a desprotección del grupo amino de la cadena lateral usando condiciones apropiadas como se describe en *Protective Groups in Organic Synthesis* (Greene, Wuts; 3rd ed., **1999**, John Wiley & Sons, Inc.) para proporcionar los compuestos de fórmula **19**.

Esquema 4:



- 5 Los compuestos representados por la fórmula **29** pueden prepararse como se muestra en el Esquema 4. La protección-Boc de **20** usando base tal como LiHMDS y anhídrido de Boc conduce a **21**. La *ortho*-metalación dirigida seguida por tratamiento con dimetilformamida puede proporcionar el derivado de aldehído de piridina **22** usando métodos tales como aquellos descritos por Charles *et. al.* (*J. Med. Chem.*, **2010**, 53, 3330 - 3348). El aldehído puede entonces someterse a una reacción de acoplamiento cruzado de Suzuki con un asociado de acoplamiento apropiado tal como ácido fluoroborónico **3**, bajo condiciones de Suzuki convencionales empleando una base tal como carbonato de cesio y un catalizador tal como Pd(PPh₃)₄ como se describe por Zhang, Lei *et. al.* (*Journal of Medicinal Chemistry*, **2011**, 54, 1724 – 1739) para dar aldehído de biarilo **23**. El tratamiento de aldehído de biarilo **23** con metilamina puede proporcionar fluoruro de iminio cíclico **24**, que después de la oxidación con reactivos tales como KMnO₄ proporciona lactama **25**. El tratamiento de lactama **25** con ácido trifluoroacético puede proporcionar **26**, que puede ser protegido con un grupo tal como *p*-metoxi bencilo usando condiciones apropiadas como se describe en *Protective Groups in Organic Synthesis* (Greene, Wuts; 3rd ed., **1999**, John Wiley & Sons, Inc.) puede proporcionar lactama **27**. El núcleo de lactama **27** puede someterse a síntesis de éter catalizada por paladio usando condiciones de reacción familiares para aquellos expertos en la técnica siguiendo los procedimientos tales como aquellos descritos por Gowrisankar, *et. al.* (*J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 11592-11598) para proporcionar el compuesto representado por la fórmula **28**. El análogo de éter puede someterse a desprotección global del grupo amino de la cadena lateral usando condiciones apropiadas como se describe en *Protective Groups in Organic Synthesis* (Greene, Wuts; 3rd ed., **1999**, John Wiley & Sons, Inc.) para proporcionar el compuesto **29**.

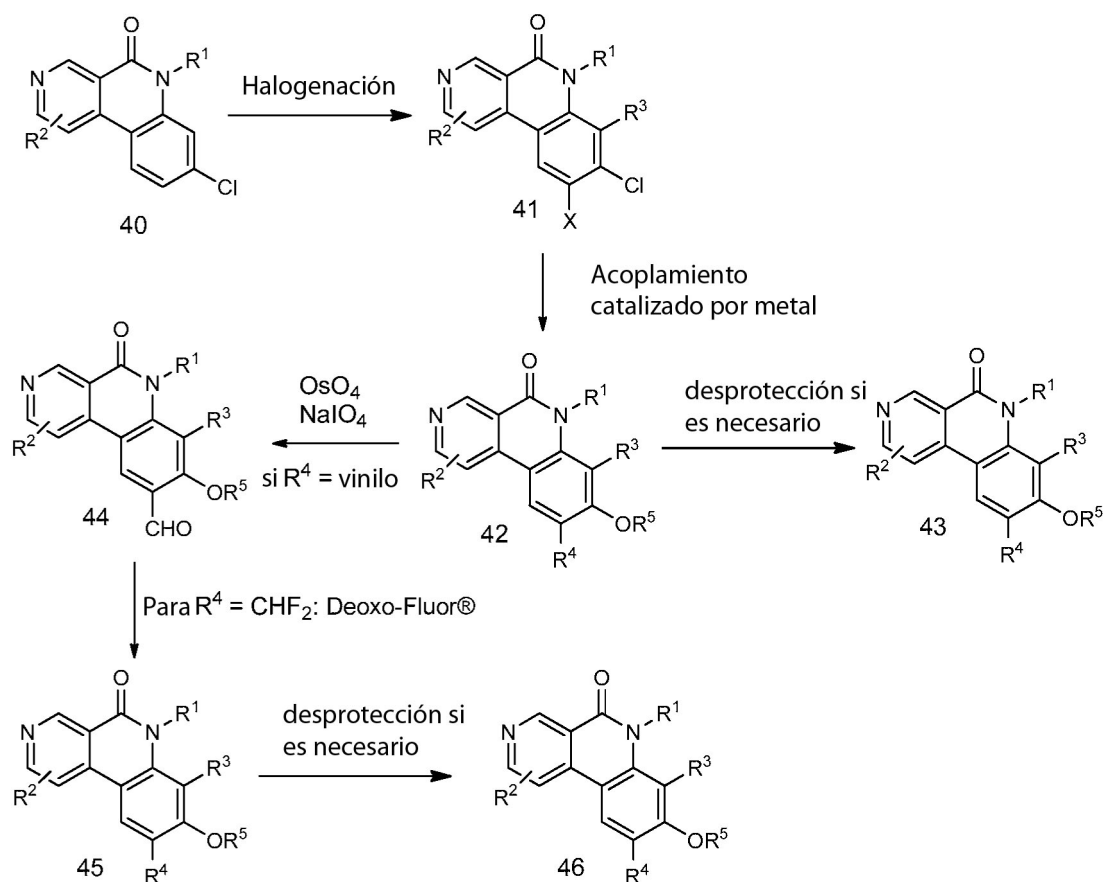
Esquema 5:



- 5 Los compuestos representados por la fórmula **39** pueden prepararse como se muestra en el Esquema 5. La bromación de **30** con NBS seguida por acilación con cloruro de acetilo y piridina puede proporcionar bromuro **31**. El
- 10 acoplamiento cruzado de Suzuki del bromuro **31** con complejo de piridina de anhídrido de ácido vinilborónico bajo condiciones de Suzuki convencionales empleando base tal como carbonato de sodio y un catalizador tal como Pd(PPh₃)₄ como se describe por Zhang, Lei *et. al.* (*Journal of Medicinal Chemistry*, **2011**, *54*, 1724 – 1739) puede proporcionar vinil piridina **32**. La vinil piridina **32** puede ser oxidada usando tetróxido de osmio y metaperyodato de sodio para proporcionar el aldehído correspondiente **33**, que puede entonces someterse a reacción de acoplamiento cruzado de Suzuki con un asociado de acoplamiento apropiado tal como ácido fluoroborónico **3**, bajo condiciones de Suzuki convencionales empleando una base tal como carbonato de cesio y un catalizador tal como Pd(PPh₃)₄ como se describe por Zhang, Lei *et. al.* (*Journal of Medicinal Chemistry*, **2011**, *54*, 1724 – 1739) para dar aldehído de biarilo **34**. El tratamiento de aldehído de biarilo **34** con metilamina puede conducir al fluoruro de iminio cíclico **35** que puede ser reducido a la piperidina restringida correspondiente **36** usando un agente tal como borohidruro de sodio. La piperidina restringida **36** después de la oxidación con KMnO₄ puede proporcionar lactama **37**. El núcleo de lactama **37** puede someterse a síntesis de éter catalizada por paladio usando condiciones de reacción familiares para aquellos expertos en la técnica siguiendo los procedimientos tales como aquellos descritos por Gowrisankar, *et. al.* (*J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 11592-11598) para proporcionar el compuesto representado por la fórmula **38**. El análogo de éter puede someterse a desprotección del grupo amino de la cadena lateral usando condiciones apropiadas como se describe en *Protective Groups in Organic Synthesis* (Greene, Wuts; 3rd ed., **1999**, John Wiley & Sons, Inc.) para proporcionar los compuestos **39**.

25

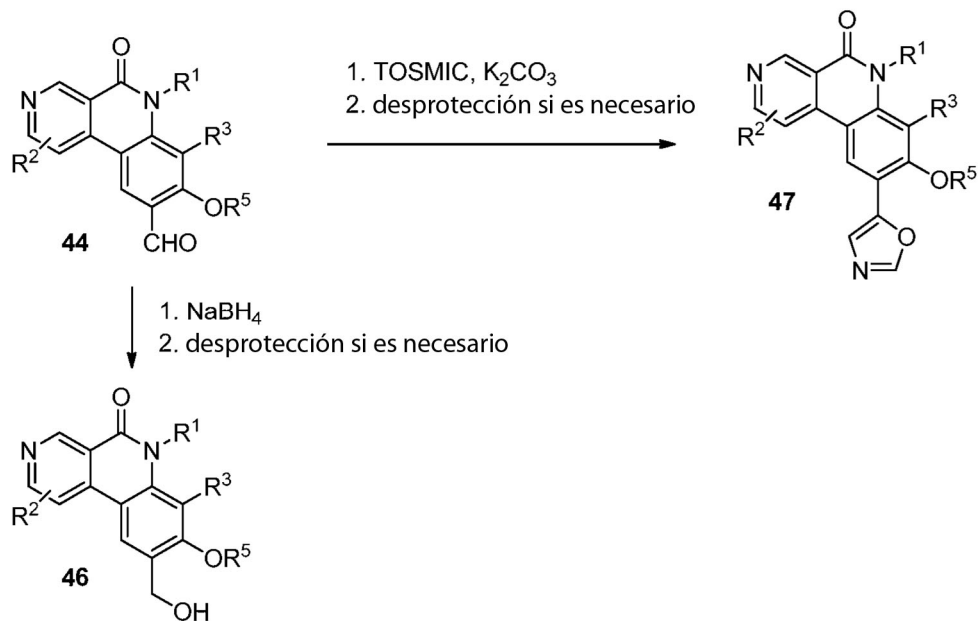
Esquema 6:



- 5 Los compuestos representados por las fórmulas **42 - 46** se preparan por métodos resumidos en el Esquema 6. El éter de lactama restringido, **40**, sintetizado como se muestra en el Esquema 2, puede someterse a halogenación empleando *N*-halosuccinimida en disolventes apróticos polares tales como acetonitrilo en la oscuridad para proporcionar mono-halo (X = halo, R³ = H) o éteres dihalo-sustituidos (R³ = X = halo) **41**. El compuesto **41** puede someterse a un acoplamiento de paladio tal como una reacción de acoplamiento cruzado Suzuki con un asociado de acoplamiento apropiado tal como trimetilboroxina, ácido vinilborónico o ácido ciclopropilborónico bajo condiciones de Suzuki convencionales empleando una base tal como carbonato de cesio y un catalizador tal como Pd(PPh₃)₄ como se describe por Zhang, Lei *et. al.* (*Journal of Medicinal Chemistry*, **2011**, *54*, 1724 – 1739), o a una reacción de cianación catalizada por cobre como se describe por Miroslav *et al.* (*Collection of Czechoslovak Chemical Communications*, **1983**, *48*, 1765-1773) para instalar R⁴ de los compuestos representados por la fórmula **42**. La lactama **41** puede ser alternativamente sometida a una reacción de hidroxilación catalizada por cobre usando condiciones tales como aquellas descritas por Punniyamurthy *et. al.* (*Synthesis*, **2010**, 4268 – 4272) para proporcionar **42** en donde R⁴ = OH. En los casos de intermedios **42** donde R⁴ = vinilo, el desdoblamiento oxidativo del grupo vinilo con reactivos tales como tetróxido de osmio y peryodato de sodio puede proporcionar aldehídos **44**. El aldehído puede ser convertido al análogo de difluorometilo **45** por tratamiento con Deoxo-Fluor®. Si R⁵ contiene un grupo amina u otro grupo funcional que es protegido, el grupo protector en los análogos **42** y **45** es removido tratando el sustrato con los reactivos apropiados como se describe en *Protective Groups in Organic Synthesis* (Greene, Wuts; 3rd ed., 1999, John Wiley & Sons, Inc.) para proporcionar los compuestos de fórmula **43** y **46**, respectivamente.

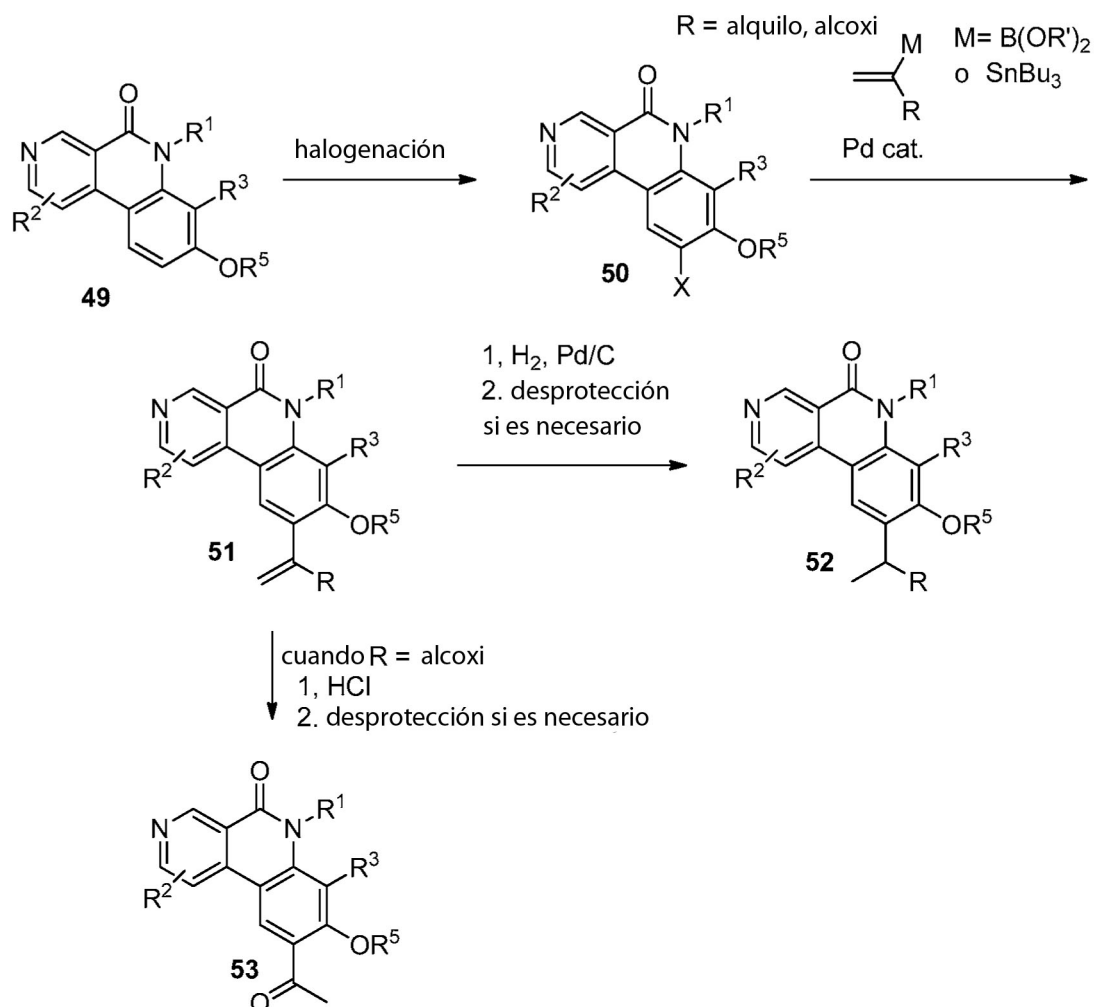
25

Esquema 7:



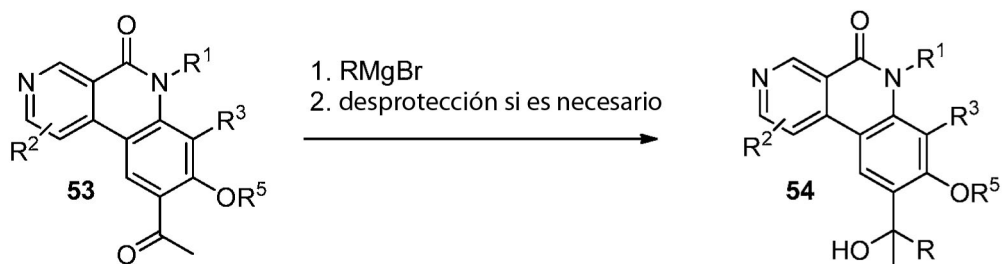
- 5 Los compuestos representados por las fórmulas **47** y **48** se preparan por métodos resumidos en el Esquema 7. El aldehído, **44**, sintetizado como se muestra en el Esquema 6, puede someterse a TOSMIC y una base tal como carbonato de potasio para proporcionar oxazoles **47**. Alternativamente, los aldehídos **44** pueden someterse a una reducción con reactivos tales como borohidruro de sodio o borohidruro de litio en un disolvente tal como EtOH o MeOH para proporcionar los compuestos representados por la fórmula **48**. Si R^5 contiene un grupo amina u otro grupo funcional que es protegido, el grupo protector es removido tratando el sustrato con los reactivos apropiados como se describe en Protective Groups in Organic Synthesis (Greene, Wuts; 3rd ed., 1999, John Wiley & Sons, Inc.) para proporcionar los compuestos desprotegidos de la fórmula **47** y **48**.
- 10

Esquema 8:



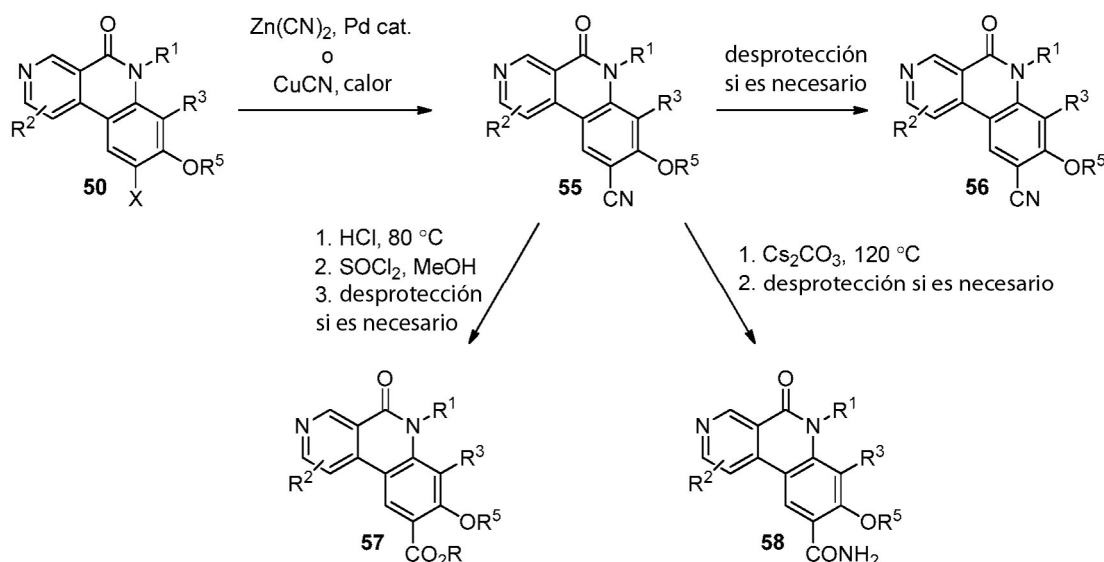
- 5 Los compuestos representados por las fórmulas **52** - **53** se preparan por métodos resumidos en el Esquema 8. El éter de lactama restringido, **49**, sintetizado como se muestra en los esquemas de reacción anteriores, puede someterse a halogenación empleando N-halosuccinimida en disolventes apróticos polares tales como acetonitrilo en la oscuridad para proporcionar halo éteres **50**. El compuesto **50** puede someterse a un acoplamiento de paladio tal como reacción de acoplamiento cruzado de Suzuki con un asociado de acoplamiento apropiado tal como un ácido
- 10 vinilborónico bajo condiciones de Suzuki convencionales empleando una base tal como carbonato de cesio y un catalizador tal como Pd(PPh₃)₄ como se describe por Zhang, Lei *et. al.* (*Journal of Medicinal Chemistry*, **2011**, *54*, 1724 – 1739), o a un acoplamiento de Stille con un asociado de acoplamiento apropiado tal como un tributil(1-etoxivinil)estano o bajo condiciones Stille convencional empleando un catalizador tal como
- 15 tris(dibencilidina)acetona)dipaladio y un ligando tal como DPPF a temperatura elevada para proporcionar los compuestos representados por la fórmula **51**. El grupo vinilo de **51** puede someterse a una hidrogenación en la presencia de paladio en carbono para proporcionar los compuestos representados por la fórmula **52**. Alternativamente, si R es un grupo alcoxi, **51** puede someterse a hidrólisis con un ácido acuoso tal como HCl para proporcionar los compuestos de cetona representados por la fórmula **53**. Si R¹ contiene un grupo amina u otro grupo funcional que es protegido, el grupo protector es removido tratando el sustrato con los reactivos apropiados como se describe en Protective Groups in Organic Synthesis (Greene, Wuts; 3rd ed., 1999, John Wiley & Sons, Inc.) para
- 20 proporcionar los compuestos desprotegidos de la fórmula **52** y **53**.

Esquema 9:



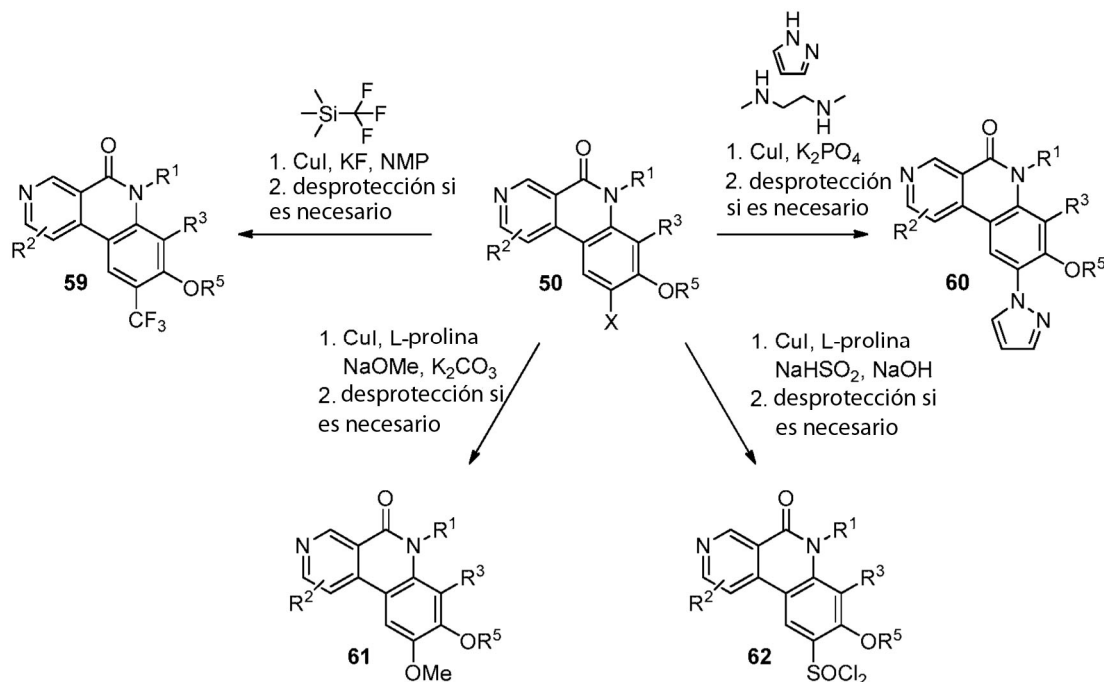
- 5 Los compuestos representados por la fórmula **54** se preparan por métodos resumidos en el Esquema 9. El éter de lactama restringido, **53**, sintetizado como se muestra en el Esquema 8, puede tratarse con un reactivo Grignard en un disolvente tal como éter dietílico o THF para proporcionar los compuestos representados por la fórmula **54**. Si R⁵ contiene un grupo amina u otro grupo funcional que es protegido, el grupo protector es removido tratando el sustrato con los reactivos apropiados como se describe en Protective Groups in Organic Synthesis (Greene, Wuts; 3rd ed., 1999, John Wiley & Sons, Inc.) para proporcionar los compuestos desprotegidos de la fórmula **54**.

Esquema 10:



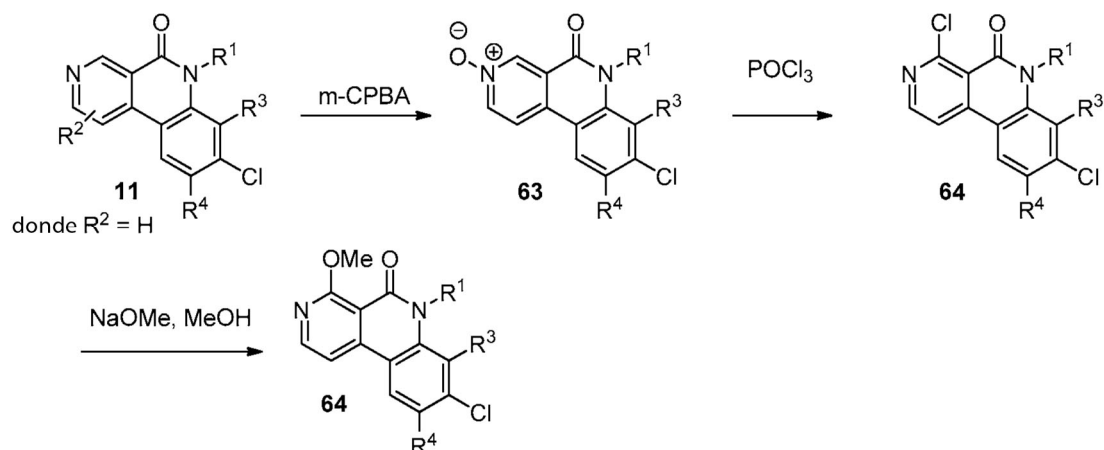
- 15 Los compuestos representados por las fórmulas **56 - 58** se preparan por métodos resumidos en el Esquema 10. El éter de lactama restringido, **50**, sintetizado como se muestra en el Esquema 8, puede someterse a cianación empleando un acoplamiento de Negishi convencional usando Zn(CN)₂ y un catalizador tal como Pd(PPh₃)₄ en un disolvente tal como DMF, o usando CuCN a temperaturas que varían desde 50 hasta 120 °C para proporcionar los compuestos representados por la fórmula **55**. El compuesto de nitrilo **55** puede ser hidrolizado con HCl acuoso a temperatura elevada seguida por formación de éster con cloruro de tionilo o de oxalilo seguido por apagado con un alcohol para proporcionar los compuestos representados por la fórmula **57**. Alternativamente, el compuesto de nitrilo **55** puede ser hidrolizado a la amida empleando una base tal como carbonato de cesio en un disolvente tal como DMF a temperaturas que varían desde 100 -120 °C para proporcionar los compuestos representados por la fórmula **58**. Si R⁵ contiene un grupo amina u otro grupo funcional que es protegido, el grupo protector es removido tratando el sustrato con los reactivos apropiados como se describe en Protective Groups in Organic Synthesis (Greene, Wuts; 3rd ed., 1999, John Wiley & Sons, Inc.) para proporcionar los compuestos de fórmula **56 - 58**.

Esquema 11:



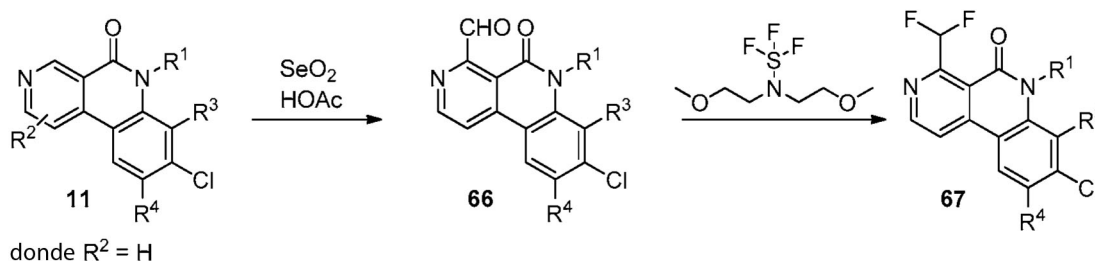
- 5 Los compuestos representados por las fórmulas **60** - **62** se preparan por métodos resumidos en el Esquema 11. El éter de lactama restringido, **50**, sintetizado como se muestra en el Esquema 8, puede someterse a trifluorometilación catalizada por paladio empleando yoduro de cobre (I) y trimetil(trifluorometil)silano en un disolvente tal como NMP a altas temperaturas para proporcionar los compuestos representados por la fórmula **59**. Alternativamente, el compuesto halo **50** puede someterse a acoplamiento catalizado por cobre empleando yoduro de cobre (I), 1H-pirazol, N1, N2-dimetiletan-1,2-diamina, y una base tal como fosfato de potasio en un disolvente tal como DMF y 1,4-dioxano a altas temperaturas para proporcionar los compuestos representados por la fórmula **60**. Alternativamente, el compuesto halo **50** puede someterse a metilación catalizada por cobre empleando yoduro de cobre (I), L-prolina, metóxido de sodio, y una base tal como carbonato de potasio en un disolvente tal como DMSO a temperatura elevada para proporcionar los compuestos representados por la fórmula **61**. Alternativamente, el compuesto halo **50** puede someterse a sulfoxilación catalizada por cobre empleando yoduro de cobre (I), L-prolina, sal sódica de ácido metansulfínico, y una base tal como hidróxido de sodio en un disolvente tal como DMSO a temperatura elevada para proporcionar los compuestos representados por la fórmula **62**. Si R^5 contiene un grupo amina u otro grupo funcional que es protegido, el grupo protector es removido tratando el sustrato con los reactivos apropiados como se describe en Protective Groups in Organic Synthesis (Greene, Wuts; 3rd ed., 1999, John Wiley & Sons, Inc.) para proporcionar los compuestos de fórmula **60** - **62**.

Esquema 12:



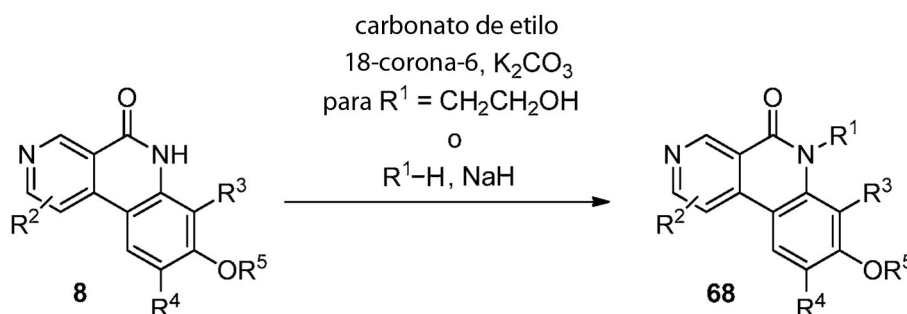
Los intermedios representados por la fórmula **65** se preparan por métodos resumidos en el Esquema 12. La biaril amida **11**, preparada como se describe en Esquema 2, puede ser sometida a oxidación con *m*-CPBA en un disolvente tal como DCM para proporcionar los compuestos representados por la fórmula **63**. Los intermedios **63** pueden tratarse con POCl_3 seguido por metóxido de sodio en metanol para proporcionar los intermedios representados por la fórmula **65**.

Esquema 13:



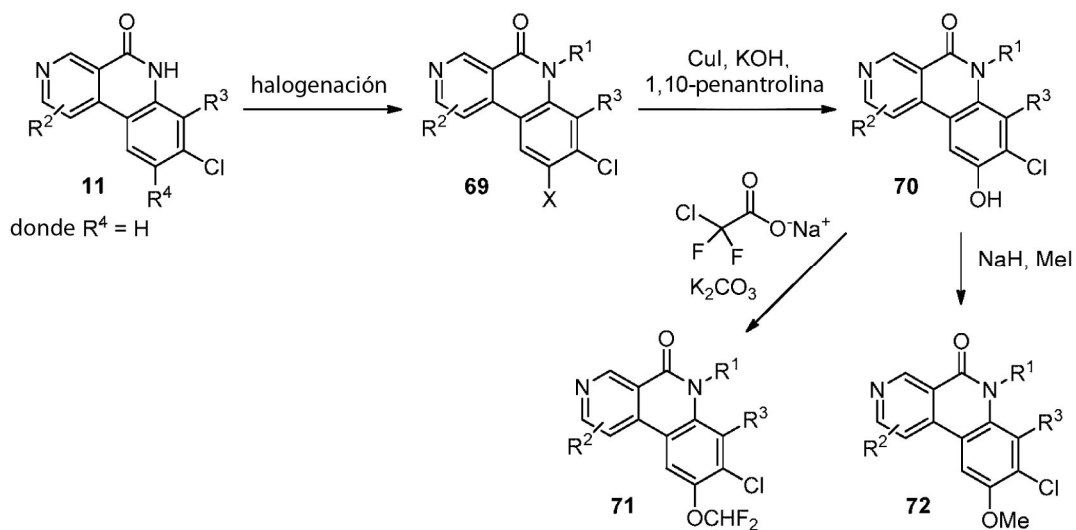
Los intermedios representados por la fórmula **67** se preparan por métodos resumidos en el Esquema 13. Las biaril amidas **11**, preparadas como se describe en Esquema 2, pueden ser sometidas a oxidación con dióxido de selenio en un disolvente tal como AcOH para proporcionar los compuestos representados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

Esquema 14:



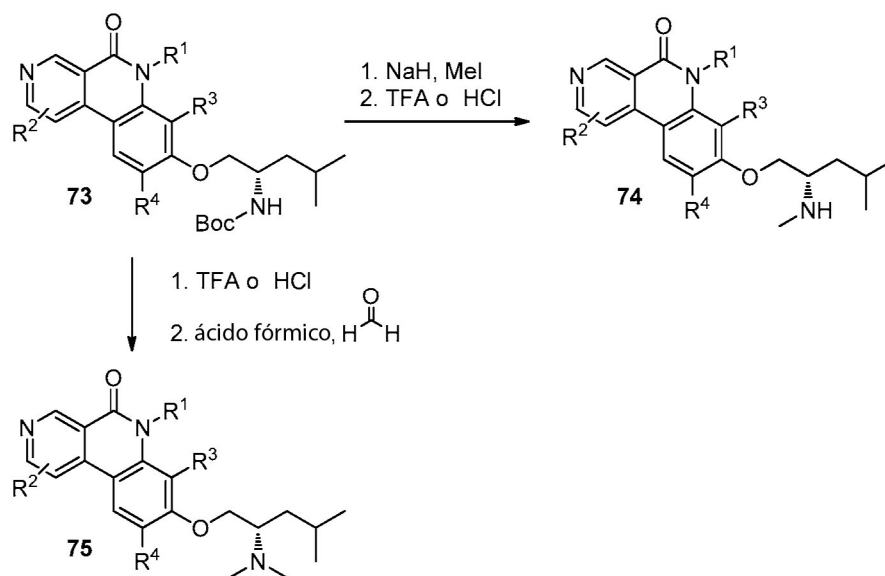
Los intermedios representados por la fórmula **68** se preparan por métodos resumidos en el Esquema 14. Las biaril amidas **8**, preparadas como se describe en Esquema 1, pueden ser sometidas a alquilación con un haluro de alquilo en la presencia de una base tal como NaH o carbonato de potasio en un disolvente tal como DMF, o en el caso de $R^1 = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, la amida puede ser sometida a carbonato de etilo en la presencia de 18-corona-6 y una base tal como carbonato de potasio para proporcionar los intermedios representados por la fórmula **68**.

Esquema 15:



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

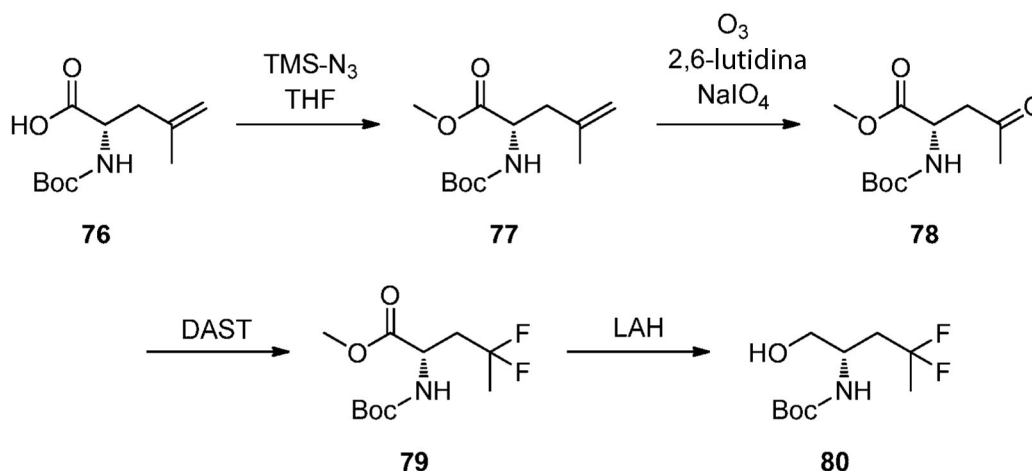
15 Esquema 16:



- 20 Los compuestos representados por las fórmulas **74** y **75** se preparan por métodos resumidos en el Esquema 16. El intermedio **73**, preparado como se describe en Esquema 2, puede someterse a alquilación con yoduro de metilo y una base tal como hidruro de sodio en un disolvente tal como DMF, seguido por desprotección con TFA o HCl para proporcionar los compuestos de la fórmula **74**. Alternativamente, el intermedio **73** puede ser desprotegido con TFA o HCl, seguido por tratamiento con formaldehído en ácido fórmico para proporcionar los compuestos de la fórmula **75**.

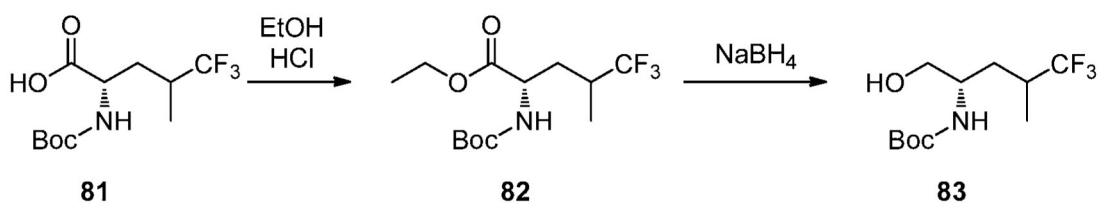
25

Esquema 17:



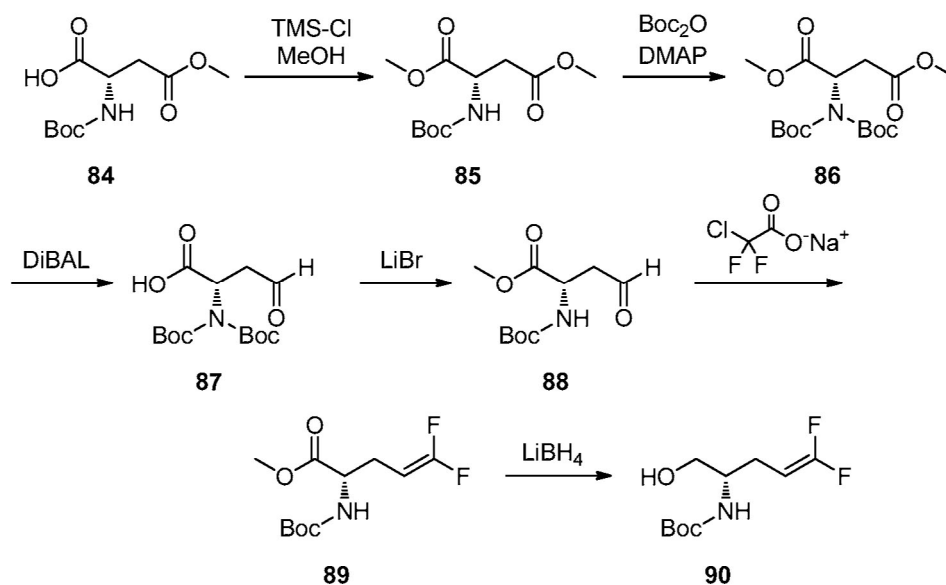
- 5 El intermedio **80** se prepara por métodos resumidos en el Esquema 17. El intermedio **80** puede esterificarse por tratamiento con TMS-diazometano en un disolvente tal como THF a baja temperatura, o convirtiendo el ácido al cloruro de ácido con cloruro de tionilo o cloruro de oxalilo y apagado con un alcohol tal como MeOH o EtOH para proporcionar el éster **77**.
- 10 El intermedio **77** puede someterse a tetróxido de osmio y peryodato de sodio en la presencia de 2,6-lutidina en un disolvente tal como 1,4-dioxano y agua para proporcionar el intermedio **78**. El intermedio **78** puede tratarse con DAST para proporcionar el intermedio **79**. El intermedio **79** puede someterse a reducción con un reactivo tal como hidruro de aluminio y litio o borohidruro de litio en un disolvente tal como THF para proporcionar el intermedio **80**.

15 Esquema 18:



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

Esquema 19:



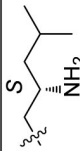

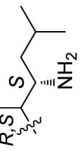
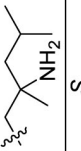
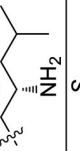
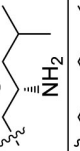


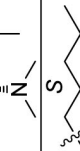

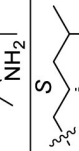
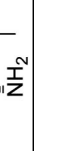
- 5 El intermedio **90** se prepara por métodos resumidos en el Esquema 19. El intermedio **84** puede esterificarse por tratamiento con TMS-Cl en MeOH para proporcionar el éster **85**. El intermedio **85** puede tratarse con Boc_2O y DMAP en un disolvente tal como acetonitrilo para proporcionar el intermedio **86**. El intermedio **86** puede someterse a reducción con un reactivo tal como DIBAL en un disolvente tal como THF o éter dietílico para proporcionar el intermedio **87**. El intermedio **87** puede ser mono-desprotegido por tratamiento con LiBr en acetonitrilo para proporcionar el intermedio **88**. El intermedio **88** puede someterse a 2-cloro-2,2-difluoroacetato de sodio en DMF para proporcionar el intermedio **89**. El intermedio **89** puede ser reducido con LiBH_4 en THF para proporcionar el intermedio **90**.

- 15 Diversos análogos sintetizados usando los Esquemas de reacción 1-19 se listan en la Tabla 1. Las potencias funcionales de AAK1 para compuestos seleccionados son listadas como intervalos de Cl_{50} donde $a = <1$ nM; $b = 1-10$ nM; $c = 10,01-100$ nM; $d = 100,01-2000$ nM. Los compuestos preparados según los ejemplos 108-111; 113; 115; 118; 121-126; 128-129; 131-135; 137; 140-157 están de acuerdo con la presente invención.

(continuación)

Ej.	Estereo quím.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	(M+H) ⁺	Cl ₅₀ de AAK1 (nM)	Cl ₅₀ de célula (nM)
9	S	alilo	H	H	H		352,2	9,7	24
10	S	Me	H	Cl	Cl		394,2	c	29
11	S	Bn	H	H	H		402,2	73	--
12	S	CH ₂ CH ₂ OMe	H	H	H		370,2	85	--
13	S	CH ₂ -cic-Pr	H	H	H		366,2	c	--
14	S	Me	H	H	F		344,2	7,0	b
15	RS	Me	H	H	H		366,1	c	c
16	S	Me	4-Me	H	H		340,2	c	c
17	S	Me	4-NH ₂	H	H		341,2	3,0	b
18	S	Me	2-NHAc	H	H		383,2	d	--
19	R	Me	4-Me	H	H		340,2	c	c

(continuación)

Ej.	Estereo quim.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	(M+H) ⁺	Cl ₅₀ de AAK1 (nM)	Cl ₅₀ de célula (nM)
31	Dia-2	Me	4-Me	H	CH(OH)Me		384,2	c	--
32	RS	Me	4-Me	H	H		354,2	3,9	c
33	mezcla de dia	Me	4-Me	H	H		354,0	c	11
34	RS	Me	4-Me	H	OCH3		384,2	5,9	--
35	S	Me	4-Me	H	C(OH)Me ₂		398,0	114	--
36	S	Me	4-Me	H	Et		368,4	0,35	--
37	Ent-1	Me	4-Me	H	H		354,2	3,9	c
38	Ent-2	Me	4-Me	H	H		354,2	13	--
39	S	Me	H	H	H		354,0	c	--
40	S	Me	4-Me	H	H		368,0	123	--
41	RS	Me	4-Me	H	Cl		388,0	0,64	3,3
42	S	Me	4-OCH3	H	H		356,0	d	--

(continuación)

Ej.	Estereo quím.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	(M+H) ⁺	Cl ₅₀ de AAK1 (nM)	Cl ₅₀ de célula (nM)
43	S	Me	H	H	Cl		360,2	b	5,0
44	S	CH ₂ CH ₂ OH	H	H	H		356,2	41	--
45	S	CH ₂ CF ₃	H	H	H		394,2	29	--
46	S	Me	H	H	Et		354,2	b	3,1
47	S	Me	H	H	iPr		368,2	4,5	c
48	S	Me	H	H	5-oxazol		393,2	b	1,8
49	S	H	4-Me	H	Br		402,0	b	0,6
50	S	Me	4-NHPMB	H	H		461,0	33	--
51	S	Me	H	H	4-F-Ph		420,0	d	--
52	S	Me	4-NH2	H	F		359,2	b	2,4
53	S	Me	H	H	H		342,2	119	--

(continuación)

Ej.	Estereo quím.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	(M+H) ⁺	Cl ₅₀ de AAK1 (nM)	Cl ₅₀ de célula (nM)
54	S	Me	H	H	H		340,2	c	--
55	S	Me	H	H	H		348,2	c	--
56	RS	Me	H	H	CN		391,2	b	b
57	RS	Me	H	H	H		324,2	229	--
58	Enant-1	Me	H	H	H		340,0	11	c
59	Enant-2	Me	H	H	H		340,0	b	c
60	S	Me	4-CHF2	H	H		376,2	d	--
61	S	Me	4-Me	Cl	H		373,8	126	--
62	S	Me	4-Me	H	Cl		373,8	b	b
63	S	Me	4-Me	H	Me		353,9	b	b
64	S	Me	4-Me	H	CN		365,2	a	0,6

(continuación)

Ej.	Estereo quím.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	(M+H) ⁺	Cl ₅₀ de AAK1 (nM)	Cl ₅₀ de célula (nM)
65	S	Me	4-Me	H	CN		379,0	a	b
66	S	Me	2-Me	H	Br		418,0	d	--
67	S	Me	2-Me	H	H		340,2	893	--
68	S	Me	2-Me	H	Cl		373,8	c	--
69	S	Me	H	H	H		314,2	c	--
70	S	Me	4-Me	H	F		358,2	b	b
71	S	Me	4-Me	H	CH ₂ OH		370,2	b	--
72	S	Me	4-Me	H	5-oxazol		407,2	a	a
73	RS	Me	4-Me	H	CN		405,4	b	b
74	S	Me	4-Me	H	N-pirazol		406,2	b	--
75	S	Me	4-Me	H	CF ₃		408,2	b	b

(continuación)

Ej.	Estereo quím.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	(M+H) ⁺	Cl ₅₀ de AAK1 (nM)	Cl ₅₀ de célula (nM)
76	S	Me	4-Me	H	SO ₂ Me		466,1	d	--
77	S	H	4-Me	H	H		326,2	b	--
78	R	Me	4-Me	H	CN		365,2	0,8	b
79	S	CH ₂ CH ₂ OMe	4-Me	H	Cl		384,2	b	--
80	S	CH ₂ CH ₂ OMe	4-Me	H	H		418,2	134	--
81	S	Me	4-Me	F	H		358,2	d	--
82	S	H	4-Me	F	H		342,2	150	--
83	S	Me	4-Me	H	5-tiazol		423,2	b	b
84	S	Me	4-Me	H	CO ₂ Me		398,2	b	--
85	S	Me	1-F	H	H		344,2	c	--
86	S	Me	4-Me	H	2-piridilo		417,6	c	c

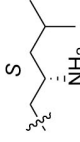
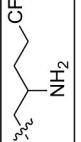
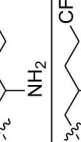
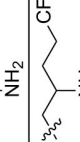
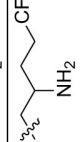
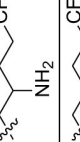
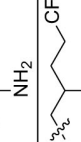
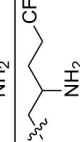
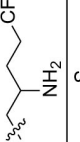
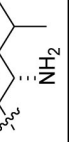


(continuación)

Ej.	Estereo quím.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	(M+H) ⁺	Cl ₅₀ de AAK1 (nM)	Cl ₅₀ de célula (nM)
87	<i>Dia-1</i>	Me	4-Me	H	H		394,6	b	--
88	<i>Dia-2</i>	Me	4-Me	H	H		394,6	b	c
89	S	Me	4-Me	H	OMe		370,2	b	--
90	S	Me	4-Me	H	OCHF ₂		406,2	c	--
91	<i>Enant-1</i>	Me	4-Me	H	H		366,1	c	--
92	<i>Enant-2</i>	Me	4-Me	H	H		366,1	b	--
93	RS	Me	H	H	H		352,0	c	--
94	S	Me	4-Me	H	CONH ₂		383,2	c	--
95	S	Me	4-Me	H	H		354,0	c	--
96	S	Me	4-Me	H	CONMe ₂		411,2	d	--
97	RS	Me	1-F	H	H		358,2	b	c
98	S	Me	1-OCH ₃	H	H		356,0	d	--

(continuación)

Ej.	Estereo quím.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	(M+H) ⁺	Cl ₅₀ de AAK1 (nM)	Cl ₅₀ de célula (nM)
99	S	H	4-Me	OCH3	H		356,2	d	--
100	S	H	4-Me	F	Br		423,0	b	--
101	S	H	4-Me	H	F		344,0	b	5,2
102	RS	H	4-Me	H	F		358,0	b	--
103	S	H	4-Me	F	Cl		378,0	b	c
104	S	Me	4-Me	H	CH ₂ OMe		384,2	c	--
105	RS	H	4-Me	F	H		358,0	c	--
106	S	Me	4-Me	H	CN		385,3	a	a
107	S	Me	4-Me	F	Cl		392,2	b	--
108	S	H	H	H	Br		390,0	b	b
109	S	H	H	H	Me		326,2	b	b

(continuación)

Ej.	Estereo quím.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	(M+H) ⁺	Cl ₅₀ de AAK1 (nM)	Cl ₅₀ de célula (nM)
110	S	Me	H	H	iso-Bu		382,2	c	--
111	<i>Enant 1</i>	Me	H	H	H		366,2	b	c
112	<i>Enant 2</i>	Me	H	H	H		366,2	b	c
113	RS	Me	H	H	Br		444,0	b	b
114	RS	Me	H	H	5-oxazol		433,2	b	c
115	RS	Me	H	H	Cl		400,6	b	b
116	<i>Enant 1</i>	Me	H	H	Cl		400,0	c	c
117	<i>Enant 2</i>	Me	H	H	Cl		400,0	b	b
118	RS	Me	4-NH2	H	H		381,2	b	c
119	<i>Enant 1</i>	Me	4-NH2	H	H		381,2	b	b
120	<i>Enant 2</i>	Me	4-NH2	H	H		381,2	b	b
121	S	Me	H	H	CHF2		376,2	b	b

(continuación)

Ej.	Estereo quím.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	(M+H) ⁺	Cl ₅₀ de AAK1 (nM)	Cl ₅₀ de célula (nM)
122	S	Me	4-Me	H	Br		418,0	b	b
123	RS	Me	4-Me	H	H		380,2	c	--
124	RS	Me	4-Me	H	Cl		414,0	a	--
125	S	Me	4-Me	H	cic-Pr		379,9	b	--
126	Enant 1	Me	H	H	CN		391,0	16	56
127	Enant 2	Me	H	H	CN		391,0	b	b
128	RS	Me	4-Me	H	Br		458,4	a	--
129	S	Me	4-Me	H	i-Pr		382,2	b	b
130	S	CH2-CH2-OH	4-Me	H	H		370,2	c	--
131	S	CH2-CH2-OMe	4-Me	H	Br		463,2	c	--
132	S	CH2-CH2-OH	4-Me	H	Cl		404,2	a	--

(continuación)

Ej.	Estereo quim.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	(M+H) ⁺	Cl ₅₀ de AAK1 (nM)	Cl ₅₀ de célula (nM)
133	R	Me	4-Me	H	Br		418,2	0,4	2,3
134	S	Me	4-Me	F	Br		436,0	c	--
135	Enant 1	Me	H	H	H		352,2	c	--
136	Enant 2	Me	H	H	H		352,2	b	--
137	RS	Me	4-Me	H	Br		443,9	b	--
138	Enant 1	Me	4-Me	H	Br		443,9	b	c
139	Enant 2	Me	4-Me	H	Br		443,9	a	b
140	RS	Me	H	H	Br		429,9	b	c
141	RS	Me	H	H	Cl		386,0	b	c
142	S	H	4-Me	H	Cl		346,0	a	b
143	S	CH2-CH2-OH	4-Me	H	Br		448,0	b	b
144		Me	4-Me	H	H	OMe	255,2	d	--
145	S	Me	4-NHC(O)NH Me	H	F		416,2	c	c

(continuación)

Ej.	Estereo quim.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	(M+H) ⁺	Cl ₅₀ de AAK1 (nM)	Cl ₅₀ de célula (nM)
146	RS	Me	H	H	H		342,2	d	--
147	RS	Me	4-Me	H	H		356,2	1330	--
148	RS	H	4-Me	H	Br		420,0	d	d
149	RS	Me	4-Me	H	Br		434,0	c	--
150	RS	Me	H	H	H		325,2	c	--
151		Me	H	H	H		311,2	c	--
152	S	Me	4-Me	H	H		341,0	c	--
153	RS	Me	4-Me	H	H		357,1	d	--
154	RS	Me	H	H	Br		402,1	c	--
155	RS	Me	4-Me	H	H		339,0	d	--
156		Me	4-Me	H	H		325,0	c	--
157	Enant 1	Me	H	H	H		325,0	c	--
158	Enant 2	Me	H	H	H		325,0	c	--

Descripción de las Realizaciones Específicas

En los siguientes ejemplos, se registraron los espectros de RMN del protón en ya sea un espectrómetro Bruker 400 o 500 MHz. Los desplazamientos químicos se informan en valores δ con respecto a tetrametilsilano. Se corrieron CL/EM en un Shimadzu LC acoplado a un Waters Micromass ZQ. Los tiempos de retención de HPLC se obtuvieron usando al menos uno de los siguientes métodos:

Métodos de LC-MS:

- 10 CL/EM Método A: Columna: PUROSPHER@star RP-18 (4X55mm), 3 μ m; Tampón: 20mM de NH₄OAc en agua; FaseM A: Tampón + ACN(90+10); FaseM B: Tampón + MeCN(10+90); Caudal: 2,5 ml/min)
 CL/EM Método B: Columna: ZORBAX SB C18 (46X50mM), 5 μ m; FaseM A en modo positivo: 10 % de MeOH – 90 % de H₂O – 0,1 % de TFA; FaseM B: 90 % de MeOH – 10 % de H₂O – 0,1 % de TFA; Caudal: 5 ml/min).
 15 CL/EM Método C: Columna – Ascentis Express C8 (5X2,1mM), 2,7 μ m; FaseM A: 2 % de MeCN – 98 % de H₂O – 10mM de NH₄COOH; FaseM B: 98 % de ACN – 2 % de H₂O – 10 mM de NH₄COOH; Caudal: 1 ml/min).
 CL/EM Método D: Columna –ACQUITY UPLC BEH C18 (2,1 X 50 mM), 1,7 μ m; FaseM A:0,1 % de TFA en agua; FaseM B: 1 % de TFA en ACN; Caudal: 1/min)
 CL/EM Método E: Columna –ACQUITY UPLC BEH C18 (2,1 X 50 mM), 1,7 μ m; FaseM A: 5 mM de NH₄OAc:ACN (95:5); FaseM B: 5 mM de NH₄OAc: ACN (5:95); Caudal: 1/min).
 20 CL/EM Método F: Columna: X-Bridge BEH C18 (50 X 2,1 mM), 2,5 μ m; FaseM A: ACN + H₂O (2+98) + 0,1 % de TFA; FaseM B: ACN + H₂O (98+2) + 0,05 % de TFA; Caudal: 1,2 ml/min).
 LC-MS método G: Columna: Kinetex C18 (50 X 2,1 mM), 2,6 μ m; FaseM A: 2 % de ACN – 98 % de H₂O – 10mM; FaseM B: 98 % de ACN – 2 % de H₂O – 10mM de NH₄COOH; Caudal: 1/min).
 LC-MS método H: Columna: BEH C18 (50 X 3,0 mM), 1,7 μ m; FaseM A: 5 % de ACN – 95 % de H₂O – 10mM; FaseM B: 95 % de ACN – 5 % de H₂O – 10mM de NH₄COOH; Caudal: 1,2/min).
 25 LC-MS método I: Columna: Ace Excel 2 C18 (50 X 3,0 mM), 2,0 μ m; FaseM A: 2 % de ACN – 98 % de H₂O – 10mM; FaseM B: 98 % de ACN – 2 % de H₂O – 10mM de NH₄COOH; Caudal: 1,2/min).

Métodos de HPLC Quiral:

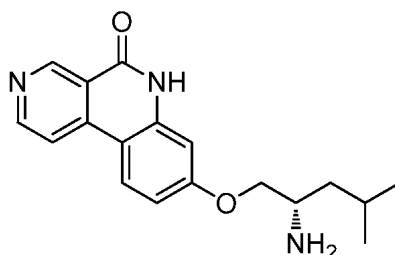
- 30 Método A: CHIRALCEL OJH (250x4,6) mM de 5 micrómetros Fase móvil: 0,2 % de DEA en n-hexano: etanol (80:20)
 Método B: CHIRALPAK AD-H (250x4,6) mM de 5 micrómetros Fase Móvil A: 0,2 % de DEA en n-hexano (70) B: etanol (30)
 35 Método C: CHIRALPAK- ASH (250x4,6) mM de 5 micrómetros Fase Móvil A: 0,2 % de DEA en n-hexano: etanol (90:10)

Métodos de HPLC Analíticos:

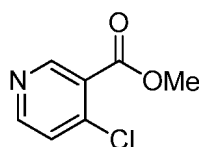
- 40 Método A: columna sunfire C18 analítica Waters (4,6 x 150 mM, 3,5 μ m); fase móvil: Tampón: 0,05 % de TFA en H₂O pH = 2,5 ajustado con amoníaco
 A = tampón y acetonitrilo (95:5), B = acetonitrilo y tampón (95:5); 0 – 15 min, 0 % de B → 50 % de B; 15 – 18 min, 50 % de B → 100 % de B; 18 – 23 min, 100 % de B; velocidad de caudal = 1 ml/min; λ = 254 nm y
 45 220 nm; tiempo de corrida = 28 min.
 Método B: columna xbridge de fenilo analítica Waters (4,6 x 150 mM, 3,5 μ m), fase móvil: Tampón: 0,05 % de TFA en H₂O pH = 2,5 ajustado con amoníaco
 50 A = tampón y acetonitrilo (95:5), B = acetonitrilo y tampón (95:5); 0 – 15 min, 0 % de B → 50 % de B; 15 – 18 min, 50 % de B → 100 % de B; 18 – 23 min, 100 % de B; velocidad de caudal = 1 ml/min; λ = 254 nm y 220 nm; tiempo de corrida = 28 min.
 Método C: columna sunfire C18 analítica Waters (3,0 x 150 mM, 3,5 μ m); fase móvil: A = 10mM de bicarbonato de amonio (pH=9,5)/95 % de H₂O/5 % de metanol, B = 10mM de bicarbonato de amonio (pH=9,5)/5 % de H₂O/95 % de metanol; 0 – 15 min, 0 % de B → 100 % de B; 15 – 18 min, 100 % de B; velocidad de caudal = 1 ml/min; λ = 254 nm; tiempo de corrida = 18 min.
 55 Método D: columna xbridge de fenilo analítica Waters (3,0 x 150 mM, 3,5 μ m), fase móvil: A = 10mM de bicarbonato de amonio (pH=9,5)/95 % de H₂O/5 % de metanol, B = 10mM de bicarbonato de amonio (pH=9,5)/5 % de H₂O/95 % de metanol; 0 – 15 min, 0 % de B → 100 % de B; 15 – 18 min, 100 % de B; velocidad de caudal = 1 ml/min; λ = 254 nm; tiempo de corrida = 18 min.
 60

Ejemplo 1

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



5

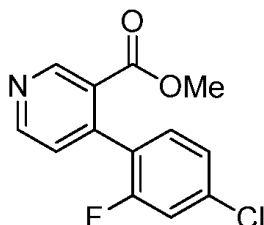


Parte A. 4-cloronicotinato de metilo

10

Una solución de ácido 4-cloronicotínico (20 g, 127 mmol) en diclorometano (600 ml) y DMF (15 ml), se enfrió a 0 °C, se trató con cloruro de oxalilo (27,8 ml, 317 mmol) por goteo. Después de la adición, la mezcla se agitó por otras 2 h a TA. La mezcla entonces se enfrió nuevamente a 0 °C y se añadió lentamente MeOH (30 ml). La reacción se calentó a TA y se agitó por 0,5 h. La mezcla se diluyó con diclorometano (500 ml) y NaHCO₃ acuoso saturado (100 ml) después se extrajo con DCM (3x1000 ml). La capa DCM se lavó con salmuera (2x100 ml), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. El producto bruto obtenido como aceite amarillo (20 g, 92 % de rendimiento) se recuperó para la siguiente etapa sin purificación adicional. CL/EM (ESI) *m/e* 172,0 [(M+H)⁺, calcd para C₇H₇ClNO₂: 172,6]; CL/EM tiempo de retención (método B): *t_R* = 1,21 min. RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 9,27 (s, 1H), 8,86 (sa, 1H), 7,98 (sa, 1H), 4,05 (s, 3H).

20

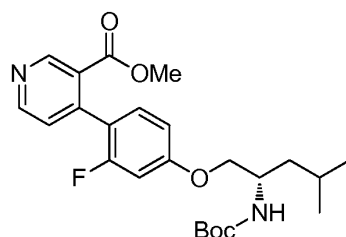


Parte B. 4-(4-cloro-2-fluorofenil)nicotinato de metilo

25

4-cloronicotinato de metilo (20 g, 117 mmol), ácido (4-cloro-2-fluorofenil)borónico (22,4 g, 128 mmol), Pd(Ph₃P)₄ (9,4 g, 8,16 mmol) y Cs₂CO₃ (114 g, 350 mmol) se recuperaron en una mezcla del disolvente 1,4-dioxano (400 ml) y agua (30 ml) y se purgó con nitrógeno por 5 min y se calentó a 85°C. Después de la agitación durante la noche a esta temperatura la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se filtró a través de un lecho de tierra diatomácea (Celite®). El lecho se lavó adicionalmente con acetato de etilo. Lo filtrado combinado se lavó con agua (1x100 ml), se secó (Na₂SO₄) y se concentró a presión reducida para proporcionar el producto bruto que se purificó mediante combi flash (gradiente de metanol y cloroformo) para proporcionar 4-(4-cloro-2-fluorofenil)nicotinato de metilo (13 g, 48,9 mmol, 42 %, con purificación de 77 % por CL/EM) como un sólido marrón. CL/EM (ESI) *m/e* 266,0 [(M+H)⁺, calcd para C₁₃H₁₀ClFNO₂ 266,1]; CL/EM tiempo de retención (método B): *t_R* = 1,69 min.

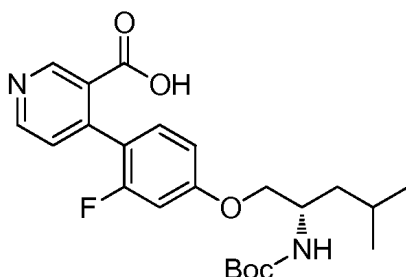
30



35

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

4-(4-cloro-2-fluorofenil)nicotinato de metilo (50 mg, 0,188 mmol) en tolueno (1 ml) se trató con carbonato de cesio (92 mg, 0,282 mmol) y *N*-Boc-L-Leucinol (121 mg, 0,565 mmol). La mezcla se purgó con gas nitrógeno por 5 min y se trató con di-*tert*-butil(2',4',6'-triisopropil-[1,1'-bifenil]-2-il)fosfina (48,0 mg, 0,113 mmol). Después de purgar la mezcla con nitrógeno por otros 5 min, se añadió acetato de paladio (II) (42,3 mg, 0,188 mmol) y se hizo burbujear nitrógeno a través de otros 10 min. La mezcla se selló herméticamente y se calentó a 80 °C por 12 h. La mezcla se filtró a través de un lecho de tierra diatomácea (Celite®) y se lavó con acetato de etilo (2x3 ml). Los lavados se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por combi flash (acetato de etilo y éter de petróleo) para proporcionar 4-(4-((2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-4-metilpentil)oxi)-2-fluorofenil)nicotinato de (S)-metilo (50 mg, 0,112 mmol, 60 % de rendimiento). CL/EM (ESI) *m/e* 447,2 [(M+H)⁺, calcd para C₂₄H₃₂FN₂O₅ 447,2]; CL/EM tiempo de retención (método C): *t_R* = 2,17 min.



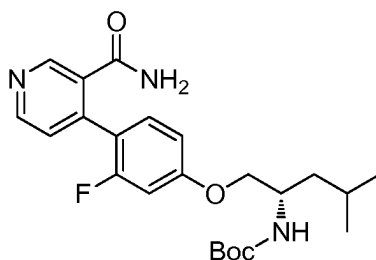
15

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

Se recuperó (S)-metil-4-(4-((2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-4-metilpentil)oxi)-2-fluorofenil)nicotinato (50,0 mg, 0,112 mmol) en una mezcla de tetrahidrofurano (1 ml), metanol (1 ml) y agua (1 ml). A la solución se añadió hidróxido de litio (8,05 mg, 0,336 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a TA por 2 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se diluyó con agua y el pH se ajustó a 4 usando HCl acuoso 1,5N. El producto bruto de la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (3x5 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (1x5 ml), se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron a presión reducida para proporcionar ácido (S)-4-(4-((2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-4-metilpentil)oxi)-2-fluorofenil)nicotínico (30 mg, 0,060 mmol, 53 % de rendimiento) como un sólido blanquecino. CL/EM (ESI) *m/e* 433,2 [(M+H)⁺, calcd para C₂₃H₃₀FN₂O₅ 433,2]; CL/EM tiempo de retención (método C): *t_R* = 1,74 min.

20

25

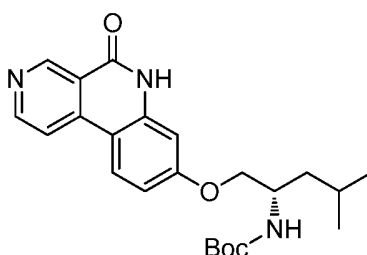


Parte E. (1-(4-(3-carbamoilpiridin-4-il)-3-fluorofenoxi)-4-metilpentan-2-il)carbamato de (S)-*tert*-butilo

Se recuperó ácido (S)-4-(4-((2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-4-metilpentil)oxi)-2-fluorofenil)nicotínico (75 mg, 0,173 mmol) en DMF (2 ml) y se enfrió a 0 °C. A la solución se añadió EDC (49,9 mg, 0,260 mmol) y HOBt (53,1 mg, 0,347 mmol). Después de agitar la mezcla de reacción por 5 min, se añadió cloruro de amonio (55,7 mg, 1,040 mmol) y la mezcla resultante se agitó por 5 min. Se añadió diisopropiletilamina (0,121 ml, 0,694 mmol) y la mezcla se dejó agitar a temperatura ambiente por una 12 h adicionales. La mezcla después se apagó con hielo y el residuo se filtró y se secó bajo vacío para proporcionar (1-(4-(3-carbamoilpiridin-4-il)-3-fluorofenoxi)-4-metilpentan-2-il)carbamato de (S)-*tert*-butilo (50 mg, 0,098 mmol, 57 % de rendimiento) como un sólido amarillo ligero. CL/EM (ESI) *m/e* 432,2 [(M+H)⁺, calcd para C₂₃H₃₁FN₃O₄ 432,2]; CL/EM tiempo de retención (método C): *t_R* = 1,83 min.

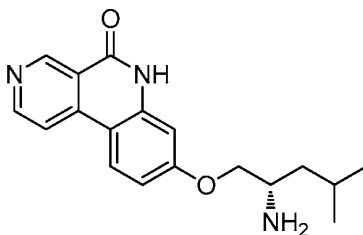
35

40



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

Se recuperó hidruro de sodio (5,56 mg, 0,232 mmol, 60 % en aceite mineral) en tetrahidrofurano (1 ml) y se enfrió a 0 °C. La suspensión se trató con (1-(4-(3-carbamoilpiridin-4-il)-3-fluorofenoxi)-4-metilpentan-2-il)carbamato de (S)-*terc*-butilo (50 mg, 0,116 mmol) en THF (1 ml) por goteo y la temperatura se mantuvo a 0 °C por 30 min. La mezcla de reacción después se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó por 2 h. La reacción se apagó con hielo y se extrajo con acetato de etilo (3x5 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (1x5 ml), se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron a presión reducida para proporcionar (4-metil-1-((5-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][2,7]naftiridin-8-il)oxi)pentan-2-il)carbamato de (S)-*terc*-butilo (40 mg, 0,097 mmol, 84 % de rendimiento) como un sólido incoloro. CL/EM (ESI) *m/e* 412,2 [(M+H)⁺, calcd para C₂₃H₃₀N₃O₄ 412,2]; CL/EM tiempo de retención (método C): *t_R* = 1,97 min.

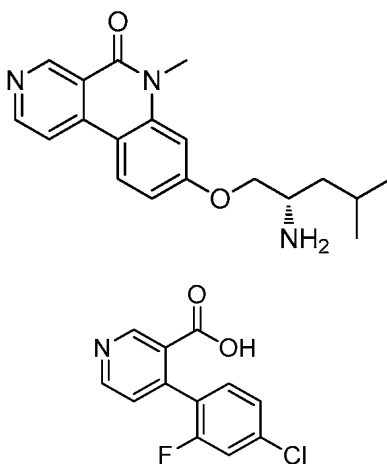


15 Parte G. (S)-8-(2-amino-4-metilpentiloxi)benzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona

(4-metil-1-((5-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][2,7]naftiridin-8-il)oxi)pentan-2-il)carbamato de (S)-*terc*-butilo (10 mg, 0,024 mmol) en diclorometano (1 ml) se enfrió a 0 °C. A la solución se añadió cloruro de hidrógeno (0,886 mg, 0,012 ml, 0,024 mmol, 2M en éter dietílico) por goteo. La temperatura de la mezcla de reacción se mantuvo a 0 °C por 30 min y después la mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó por 2 h. La mezcla de reacción después se concentró a presión reducida para proporcionar (S)-8-((2-amino-4-metilpentil)oxi)benzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona (4 mg, 0,012 mmol, 49 % de rendimiento) como un sólido amarillo pálido. CL/EM (ESI) *m/e* 312,2 [(M+H)⁺, calcd para C₁₈H₂₂N₃O₂ 312,2]; CL/EM tiempo de retención (método A): *t_R* = 1,1 min; Tiempo de retención HPLC (método A): *t_R* = 6,85 min; Tiempo de retención HPLC (método B): *t_R* = 7,51 min RMN-¹H (400 MHz, D₂O) δ ppm 9,30 (s.a., 1H), 8,77 (s.a., 1H), 8,36 (s.a., 1H), 8,07 (s.a., 1H), 6,95 (s.a., 1H), 6,72 (s.a., 1H), 4,41 (d, *J* = 9,03 Hz, 1H), 4,26 (s.a., 1H), 3,89 (s.a., 1H), 3,38 (s, 1H), 1,72 - 1,88 (m, 2H), 1,05 (d, *J* = 2,51 Hz, 6H).

Ejemplo 2

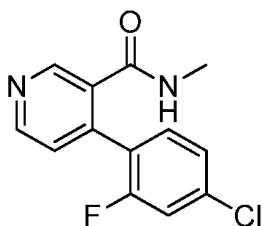
30 (S)-8-((2-amino-4-metilpentil)oxi)-6-metilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona



35 Parte A. ácido 4-(4-cloro-2-fluorofenil)nicotínico

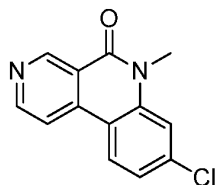
A una solución de 4-(4-cloro-2-fluorofenil)nicotinato de metilo (15 g, 56,5 mmol) (como se preparó en el Ejemplo 1, Parte B) en una mezcla del disolvente metanol (150 ml) y agua (150 ml) se enfrió a 0° C se añadió hidróxido de sodio (9,03 g, 226 mmol) y la mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó por 1 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el pH de la solución acuosa resultante se ajustó a pH = 4 usando ácido clorhídrico 1,5N tiempo durante que el producto se picó como un sólido. La filtración de la mezcla proporcionó ácido 4-(4-cloro-2-fluorofenil)nicotínico (9 g, 35,8 mmol, 63 % de rendimiento) como un sólido blanquecino. CL/EM (ESI) *m/e* 252,0 [(M+H)⁺, calcd para C₁₂H₈ClFNO₂ 252,1]; CL/EM tiempo de retención (método A): *t_R* = 0,97 min.

45



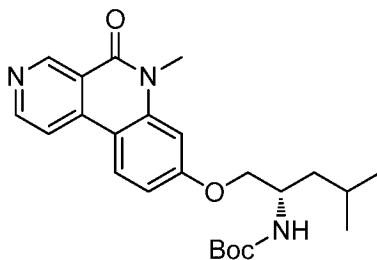
Parte B. 4-(4-cloro-2-fluorofenil)-*N*-metilnicotinamida

- 5 A una solución de ácido 4-(4-cloro-2-fluorofenil)nicotínico (2 g, 7,95 mmol en diclorometano (40 ml) enfriada a 0 °C se añadió cloruro de oxalilo (2,09 ml, 23,8 mmol) seguido por DMF (2 ml). La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó por 2 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se trató con diclorometano (25 ml). Esta solución se añadió a una mezcla de clorhidrato de metilamina (5,37 g, 79 mmol) y trietilamina (11,08 ml, 79 mmol) en diclorometano (25 ml) enfriada a 0 °C. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente por 3 h y después se lavó con una solución saturada de bicarbonato de sodio. La capa orgánica se separó, se secó (Na₂SO₄) y se concentró a presión reducida para proporcionar 4-(4-cloro-2-fluorofenil)-*N*-metilnicotinamida (1,3 g, 4,91 mmol, 62 %) como un sólido blanquecino. CL/EM (ESI) *m/e* 265,1 [(M+H)⁺, calcd para C₁₃H₁₁ClFN₂O 265,1]; CL/EM tiempo de retención (método C): *t_R* = 1,69 min.



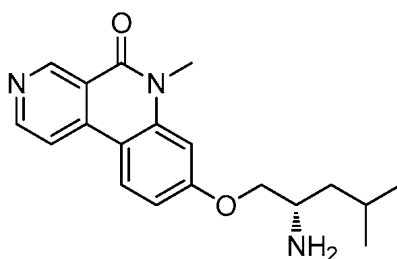
- 15 Parte C. 8-cloro-6-metilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6*H*)-ona

- 20 Se recuperó hidruro de sodio (80 mg, 3,32 mmol) en THF (1 ml) y se enfrió a 0 °C. A la suspensión, se añadió por goteo 4-(4-cloro-2-fluorofenil)-*N*-metilnicotinamida (440 mg, 1,66 mmol) en THF (1 ml) y la temperatura se mantuvo a 0 °C por 30 min. La mezcla de reacción después se calentó a temperatura ambiente y se agitó por 2 h. La mezcla de reacción se apagó con hielo y se extrajo con acetato de etilo (3 x 5 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (1 x 5 ml) se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron a presión reducida para proporcionar 8-cloro-6-metilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6*H*)-ona (440 mg, 1,798 mmol) como un aceite marrón ligero. CL/EM (ESI) *m/e* 245,1 [(M+H)⁺, calcd para C₁₃H₁₀ClN₂O 245,1]; CL/EM tiempo de retención (método C): *t_R* = 1,79 min.



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

- 35 A una solución de 8-cloro-6-metilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6*H*)-ona (440 mg, 1,80 mmol) en tolueno (8 ml) a temperatura ambiente, se añadió carbonato de cesio (879 mg, 2,70 mmol) y di-*terc*-butil(2',4',6'-trisisopropil-[1,1'-bifenil]-2-il)fosfina (458 mg, 1,079 mmol) y la mezcla se desgasificó por 5 min. La mezcla después se trató con *N*-Boc L-Leucinol (1160 mg, 5,39 mmol) seguido por acetato de paladio (II) (121 mg, 0,54 mmol) y la mezcla se desgasificó por otros 10 min. La mezcla de reacción se selló y se calentó a 80 °C. Después de la agitación durante la noche la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró a través de tierra diatomácea (Celite[®]). El lecho se lavó con acetato de etilo y lo filtrado combinado se concentró a presión reducida para proporcionar el producto bruto que se purificó por combi flash (gradiente de acetato de etilo y éter de petróleo) para proporcionar (*S*)- (4-metil-1-((6-metil-5-oxo-5,6 dihidrobenzo[c][2,7]naftiridin-8-il)oxi)pentan-2-il)carbamato de *terc*-butilo (190 mg, 0,34 mmol, 19 % de rendimiento) como un sólido blanquecino. CL/EM (ESI) *m/e* 426,2 [(M+H)⁺, calcd para C₂₄H₃₂N₃O₄ 426,2]; CL/EM tiempo de retención (método C): *t_R* = 2,10 min.



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

5 A una solución de (4-metil-1-((6-metil-5-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][2,7]naftiridin-8-il)oxi)pentan-2-il)carbamato de (S)-*terc*-butilo (190mg, 0,447 mmol) en diclorometano (4 ml) a 0 °C se añadió cloruro de hidrógeno (81 mg, 0,558 ml, 2,233 mmol) en 1,4-dioxano (4 M) por goteo y la mezcla de reacción se agitó a 0 °C por 30 min después se calentó a temperatura ambiente y se dejó agitar por 2 h. Los disolventes se removieron a presión reducida para proporcionar el producto bruto que se purificó por HPLC preparativa (0,1 % TFA en agua) para proporcionar (S)-8-((2-amino-4-

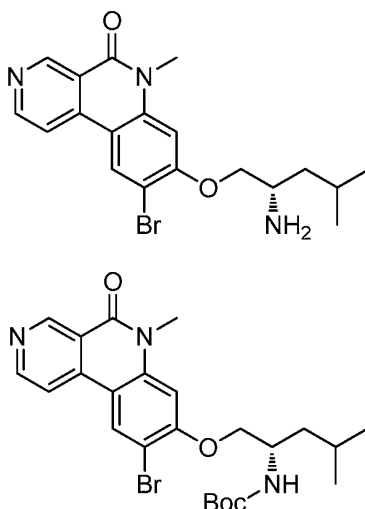
10 metilpentil)oxi)-6-metilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona (51 mg, 0,157 mmol, 35 % de rendimiento) como un sólido amarillo. CL/EM (ESI) m/e 326,2 [(M+H)⁺, calcd para C₁₉H₂₄N₃O₂ 326,2]; CL/EM tiempo de retención (método A): t_R = 1,21 min; Tiempo de retención HPLC (método A): t_R = 7,39 min; Tiempo de retención HPLC (método B): t_R = 7,40 min. RMN-¹H (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 9,48 (s, 1H), 8,77 (d, J = 5,77 Hz, 1H), 8,43 (d, J = 8,78 Hz, 1H), 8,26 (d, J = 5,77 Hz, 1H), 7,09 - 7,16 (m, 2H), 4,20 (dd, J = 9,41, 3,89 Hz, 1H), 4,02 (dd, J = 9,29, 7,03 Hz, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,35 - 3,39 (m, 1H), 1,81 - 1,91 (m, 1H), 1,41 - 1,56 (m, 2H), 0,98 - 1,05 (m, 6H).

15

Ejemplo 3

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

20

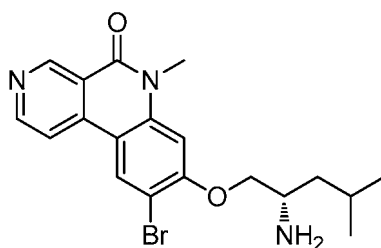


25 Parte A. (1-((9-bromo-6-metil-5-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][2,7]naftiridin-8-il)oxi)-4-metilpentan-2-il)carbamato de (S)-*terc*-butilo

A una solución de (4-metil-1-((6-metil-5-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][2,7]naftiridin-8-il)oxi)pentan-2-il)carbamato de (S)-*terc*-butilo (0,100 g, 0,235 mmol) (como se preparó en el Ejemplo. 2, Parte D) en acetonitrilo anhidro (5 ml) se añadió *N*-bromosuccinimida (0,042 g, 0,235 mmol) y la mezcla se calentó a 85 °C por 5 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (10 ml), se extrajo con acetato de etilo (2x20 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se evaporaron a presión reducida para proporcionar el producto bruto que se purificó por TLC preparativa (gradiente de acetato de etilo y éter de petróleo) para proporcionar (1-((9-bromo-6-metil-5-oxo-5,6-

30 dihidrobenzo[c][2,7]naftiridin-8-il)oxi)-4-metilpentan-2-il)carbamato de (S)-*terc*-butilo (80 mg, 0,159 mmol, 68 % de rendimiento) como un sólido blanquecino. CL/EM (ESI) m/e 504,2 [(M+H)⁺, calcd para C₂₄H₃₁BrN₃O₄ 504,1]; CL/EM tiempo de retención (método A): t_R = 2,23 min.

35



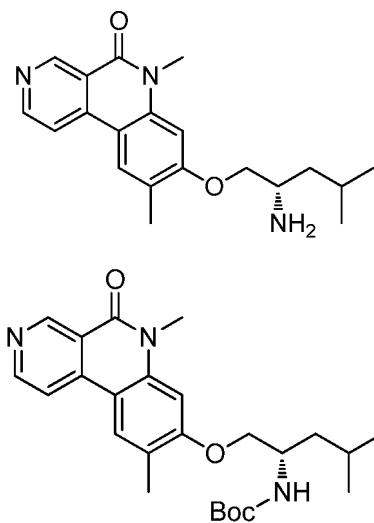
Parte B. (S)-8-((2-amino-4-metilpentil)oxi)-9-bromo-6-metilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona

- 5 A una solución de (1-((9-bromo-6-metil-5-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][2,7]naftiridin-8-il)oxi)-4-metilpentan-2-il)carbamato de (S)-*terc*-butilo (80 mg, 1,586 mmol) en metanol anhidro (5 ml) se añadió una solución 4 M de HCl en 1,4-dioxano (2 ml, 8 mmol) por goteo a 0° C. La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó por 2 h. La mezcla después se concentró a presión reducida para proporcionar el producto bruto que se purificó por HPLC preparativa (acetato de amonio 10 mM en agua; acetonitrilo) para proporcionar (S)-8-((2-amino-4-metilpentil)oxi)-9-bromo-6-metilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona (20 mg, 0,049 mmol, 30 % de rendimiento) como un sólido blanquecino. CL/EM (ESI) *m/e* 404,1 [(M+H)⁺, calcd para C₁₉H₂₃BrN₃O₂ 404,1]; CL/EM tiempo de retención (método A): *t_R* = 1,47 min; Tiempo de retención HPLC (método A): *t_R* = 9,55 min; Tiempo de retención HPLC (método B): *t_R* = 10,23 min; RMN-¹H (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 9,48 (s, 1H), 8,80 (d, *J* = 5,77 Hz, 1H), 8,67 (s, 1 H), 8,26 (d, *J* = 5,77 Hz, 1H), 7,15 (s, 1H), 4,37 (dd, *J* = 9,54, 3,76 Hz, 1H), 4,18 (dd, *J* = 9,66, 6,40 Hz, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,48 - 3,56 (m, 1H), 1,89 (m, 1H), 1,51 - 1,72 (m, 2H), 1,05 (t, *J* = 6,27 Hz, 6H).

Ejemplo 4

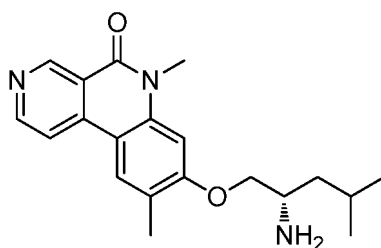
(S)-8-((2-amino-4-metilpentil)oxi)-6,9-dimetilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona

20



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

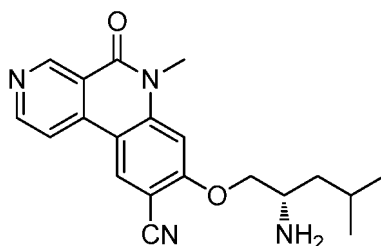
- En un matraz de fondo redondo de 10 ml, (1-((9-bromo-6-metil-5-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][2,7]naftiridin-8-il)oxi)-4-metilpentan-2-il)carbamato de (S)-*terc*-butilo (como se preparó en el Ejemplo. 3, Parte A) (150 mg, 0,297 mmol), 2,4,6-trimetil-1,3,5,2,4,6-trioxatriborinano (41,1 mg, 0,327 mmol), Cs₂CO₃ (291 mg, 0,892 mmol) y PdCl₂(dppf) (21,76 mg, 0,030 mmol) se recuperaron en una mezcla de 1,4-dioxano (2 ml) y agua (0,1 ml). La mezcla de reacción se purgó con nitrógeno por 5 min y se calentó a 90° C por 15 h. Se retiró 1,4-dioxano a presión reducida y el residuo se disolvió en acetato de etilo (20 ml). La capa de acetato de etilo se lavó con agua (10x2 ml) y se secó sobre sulfato de sodio. La eliminación del disolvente dio el producto bruto (0,08 g), que se filtró a través de columna de gel de sílice (24 g gel de sílice, mezcla MeOH-CHCl₃). El producto se aisló como sólido blanquecino (0,05 g, 0,11 mmol, 38 % de rendimiento). CL/EM (ES-API) *m/e* 440,2 [(M+H)⁺, calcd para C₂₅H₃₄N₃O₄, 440,3]; CL/EM tiempo de retención (método B): *t_R* = 1,95 min.



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

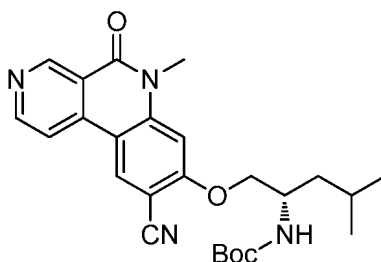
- 5 En un matraz de fondo redondo de 25 ml, (1-((6,9-dimetil-5-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][2,7]naftiridin-8-il)oxi)-4-metilpentan-2-il)carbamato de (S)-*terc*-butilo (80 mg, 0,182 mmol) se recuperó en MeOH (6 ml). La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se añadió una solución 4M de HCl en 1,4-dioxano (3,75 ml, 12 mmol) y la mezcla se agitó a TA por 2 h. El MeOH se retiró y el producto bruto se disolvió en acetato de etilo (20 ml). La capa de acetato de etilo se lavó con agua (10 ml) y se secó sobre sulfato de sodio. La eliminación del disolvente dio el producto bruto que se purificó por columna de gel de sílice (mezcla MeOH-CHCl₃) para proporcionar (S)-8-((2-amino-4-metilpentil)oxi)-6,9-dimetilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona (0,03 g, 0,09 mmol, 49 % de rendimiento) como sólido amarillo. CL/EM (ESI) *m/e* 340,2 [(M+H)⁺, calcd para C₂₀H₂₆N₃O₂, 340,4]; CL/EM tiempo de retención (método B): *t_R* = 1,33 min. Tiempo de retención HPLC (método A): *t_R* = 8,58 min; Tiempo de retención HPLC (método B): *t_R* = 8,12 min. RMN-¹H (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 9,51 (s, 1H), 8,79 (d, *J* = 6,02 Hz, 1H), 8,40 (d, *J* = 5,77 Hz, 1H), 8,33 (s, 1H), 7,10 (s, 1H), 4,50 (dd, *J* = 10,67, 3,14 Hz, 1H), 4,36 (dd, *J* = 10,67, 5,90 Hz, 1H), 3,77-3,87 (m, 4H), 2,46 (s, 3H), 1,79-1,92 (m, 2H), 1,66-1,77 (m, 1H), 1,08 (dd, *J* = 6,27, 4,02 Hz, 6H).

Ejemplo 5



20

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

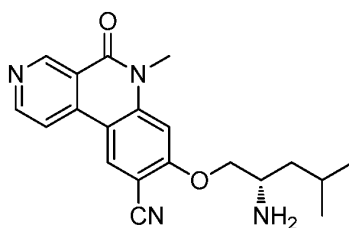


25

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

- 30 En un tubo sellado de 25 ml, (1-((9-bromo-6-metil-5-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][2,7]naftiridin-8-il)oxi)-4-metilpentan-2-il)carbamato de (S)-*terc*-butilo (150 mg, 0,297 mmol) (como se preparó en el Ejemplo. 3, Parte A) se recuperó en DMA (4 ml). A esta mezcla se añadió CuCN (53,3 mg, 0,595 mmol) y la mezcla se calentó a 150° C por 24 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con acetato de etilo (20 ml) y se filtró a través de tierra diatomácea (Celite[®]). La solución de acetato de etilo se lavó con salmuera (10 ml) y agua (10 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida para proporcionar el producto bruto como sólido gomoso que se llevó adelante sin purificación adicional. CL/EM (ESI) *m/e* 451,2 [(M+H)⁺, calcd para C₂₅H₃₁N₄O₄, 451,5]; CL/EM tiempo de retención (método B): *t_R* = 2,02 min.

35

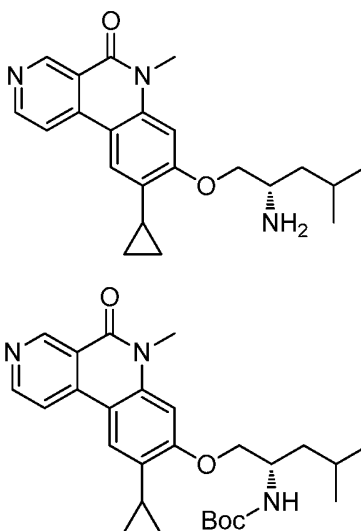


Parte B. (S)-8-((2-amino-4-metilpentil)oxi)-6-metil-5-oxo-5,6 dihidrobenzo[c][2,7]naftiridin-9-carbonitrilo

- 5 En un matraz de fondo redondo de 25 ml, (S)-*terc*-butil (1-((9-ciano-6-metil-5-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][2,7]naftiridin-8-il)oxi)-4-metilpentan-2-il)carbamato (75 mg, 0,167 mmol) se recuperó en MeOH (4 ml) y se enfrió a 0 °C. La mezcla se trató con solución 4M de HCl en 1,4-dioxano (2 ml, 8 mmol) y se agitó por 2 h a TA. El MeOH se retiró y el producto bruto se disolvió en EtOAc (20 ml). La capa de acetato de etilo se lavó con agua (2x10 ml) y se secó sobre sulfato de sodio. La eliminación del disolvente dio el producto bruto que se purificó por columna de gel de sílice (MeOH-CHCl₃ mezcla) para obtener (S)-8-((2-amino-4-metilpentil)oxi)-6-metil-5-oxo-5,6 dihidrobenzo[c][2,7]naftiridin-9-carbonitrilo (4 mg, 0,01 mmol, 7 % de rendimiento durante 2 etapas) como un sólido amarillo. CL/EM (ESI) *m/e* 351,2, [(M+H)⁺, calcd para C₂₀H₂₃N₄O₂, 351,4]; CL/EM tiempo de retención (método B): *t_R* = 1,43 min. Tiempo de retención HPLC (método A): *t_R* = 9,69 min; Tiempo de retención HPLC (método B): *t_R* = 9,31 min. RMN-¹H (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 9,56 (sa, 1H), 8,93 (s, 2H), 8,37 (d, *J* = 4,77 Hz, 1H), 7,25 (s, 1H), 4,63 (dd, *J* = 10,67, 3,14 Hz, 1H), 4,47 (dd, *J* = 10,79, 6,02 Hz, 1H), 3,81-3,89 (m, 4H), 1,83-1,91 (m, 2H), 1,72 (t, *J* = 6,53 Hz, 1H), 1,08 (d, *J* = 5,02 Hz, 6H).

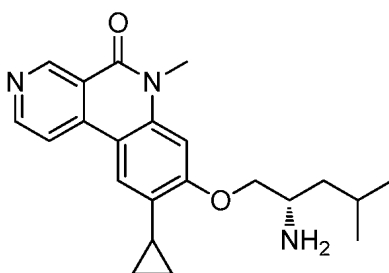
Ejemplo 6

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



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

- 30 Una mezcla de (1-((9-bromo-6-metil-5-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][2,7]naftiridin-8-il)oxi)-4-metilpentan-2-il)carbamato de (S)-*terc*-butilo (150 mg, 0,297 mmol) (como se preparó en el Ejemplo. 3, Parte A), ácido ciclopropilborónico (28,1 mg, 0,327 mmol), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (17,2 mg, 0,015 mmol) y Cs₂CO₃ (291 mg, 0,892 mmol) en tolueno (5 ml) y agua (0,43 ml) se purgó con nitrógeno por 5 min después se calentó a 90°C durante la noche (16 h). Después del enfriamiento, se retiró tolueno a presión reducida y el producto se extrajo con acetato de etilo (20 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera (2x20 ml), se secó sobre Na₂SO₄, y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc-hexano) para proporcionar (1-((9-ciclopropil-6-metil-5-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][2,7]naftiridin-8-il)oxi)-4-metilpentan-2-il)carbamato de (S)-*terc*-butilo (70 mg, 0,150 mmol, 51 % de rendimiento) como un sólido gomoso blanquecino. CL/EM (ESI) *m/z* 466,4 [(M+H)⁺, calcd para C₂₇H₃₆N₃O₄ 466,3]; CL/EM tiempo de retención (método E): *t_R* = 1,19 min.

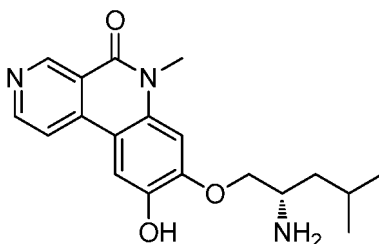


Parte B: (S)-8-((2-amino-4-metilpentil)oxi)-9-ciclopropil-6-metilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona

- 5 A una solución de (1-((9-ciclopropil-6-metil-5-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][2,7]naftiridin-8-il)oxi)-4-metilpentan-2-il)carbamato de (S)-*tert*-butilo (60 mg, 0,129 mmol) en MeOH (4 ml), a 0 °C se añadió una solución 4M de HCl en 1,4-dioxano (2 ml, 8 mmol). La solución resultante se agitó por 2 h a TA. El metanol se retiró a presión reducida y el residuo se extrajo con acetato de etilo (2x5 ml). La fase orgánica se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado (2x5 ml), se secó sobre Na₂SO₄, y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por columna de gel de sílice (MeOH-CHCl₃) para proporcionar (S)-8-((2-amino-4-metilpentil)oxi)-9-ciclopropil-6-metilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona (8 mg, 0,022 mmol, 17 % de rendimiento) como un sólido blanquecino. CL/EM (ESI) *m/z* 366,2 [(M+H)⁺, calcd para C₂₂H₂₈N₃O₂ 366,2]; CL/EM tiempo de retención (método B): *t_R* = 1,34 min. Tiempo de retención HPLC (método B): *t_R* = 4,87 min y Tiempo de retención HPLC (método A): *t_R* = 9,18 min. RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 9,47 (s, 1H), 8,75 (d, *J* = 5,7 Hz, 1H), 8,28 (d, *J* = 5,7 Hz, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,06 (s, 1H), 4,27 (m, 1H), 4,06-4,15 (m, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,38-3,48 (m, 1H), 2,23-2,38 (m, 1H), 1,83-1,94 (m, 1H), 1,56-1,67 (m, 1H), 1,46-1,55 (m, 1H), 1,00-1,08 (m, 6H), 0,79-0,94 (m, 4H).

Ejemplo 7

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

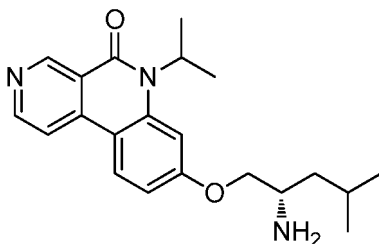


- 25 A mezcla de (1-((9-bromo-6-metil-5-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][2,7]naftiridin-8-il)oxi)-4-metilpentan-2-il)carbamato de (S)-*tert*-butilo (0,05 g, 0,099 mmol) (como se preparó en el Ejemplo. 3, Parte A), hidróxido de *tetra-N*-butilamonio. Se añadió 30 H₂O (0,463 g, 1,784 mmol) y agua (1,5 ml) durante 0,1 h a una solución agitada de yoduro de cobre (II) (1,89 mg, 9,91 μmol) y 2-metil 8-quinolinol (3,16 mg, 0,020 mmol) en DMSO (1 ml). La mezcla de reacción se calentó a 120 °C y se agitó por 14 h. La mezcla resultante se enfrió a temperatura ambiente. El producto bruto se purificó por HPLC de fase inversa (acetato de amonio 10 mM) para proporcionar una (S)-8-((2-amino-4-metilpentil)oxi)-9-hidroxi-6-metilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona (0,004 g, 0,011 mmol, 12 % de rendimiento) como un sólido marrón. CL/EM (ESI) *m/e* 342,2 [(M+H)⁺, calcd para C₁₉H₂₄N₃O₃, 342,2]; Tiempo de retención HPLC (método F): *t_R* = 1,62 min. Tiempo de retención HPLC (método B): *t_R* = 5,88 min. RMN-¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 9,39 (s, 1H), 8,62 (d, *J* = 6,00 Hz, 1H), 7,96 (d, *J* = 5,60 Hz, 1H), 7,56 (s, 1H), 6,73 (s, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,67-3,70 (m, 1H), 3,49-3,59 (m, 2H), 1,81-1,85 (m, 1H), 1,56-1,63 (m, 2H), 1,05 (d, *J* = 6,80 Hz, 3H), 0,98 (d, *J* = 6,80 Hz, 3H).

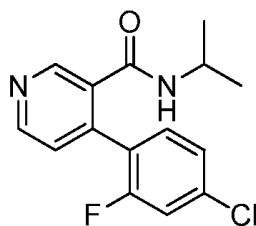
35

Ejemplo 8

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

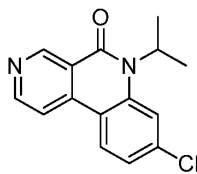


40



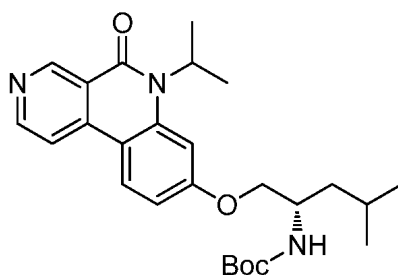
Parte A. 4-(4-cloro-2-fluorofenil)-N-isopropilnicotinamida

- 5 A una solución de ácido 4-(4-cloro-2-fluorofenil)nicotínico (400 mg, 1,590 mmol) (preparada como en el Ejemplo 2, Parte A) en DMF (6 ml) enfriada a 0 °C se añadió EDC (457 mg, 2,384 mmol) y HOBT (487 mg, 3,18 mmol) y la mezcla se agitó por 5 min. A la solución resultante, se añadieron DIPEA (0,83 ml, 4,77 mmol) seguido por propan-2-
 10 amina (470 mg, 7,95 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 12 h. La mezcla de reacción se trató con hielo y se extrajo con acetato de etilo (3 x10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (1x10 ml), se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron a presión reducida para proporcionar 4-(4-cloro-2-fluorofenil)-N-isopropilnicotinamida (480 mg, 1,64 mmol, 100 %) como un sólido blanquecino. CL/EM (ESI) *m/e* 293,2 [(M+H)⁺, calcd para C₁₅H₁₅ClFN₂O 293,1]; CL/EM tiempo de retención (método C): *t_R* = 1,84 min.



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

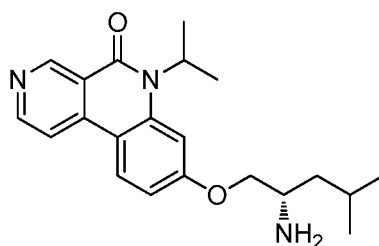
- 20 A una suspensión de hidruro de sodio (79 mg, 3,28 mmol) en THF (8 ml) a 0 °C, se añadió una solución de 4-(4-cloro-2-fluorofenil)-N-isopropilnicotinamida (480 mg, 1,640 mmol) en THF (10 ml) por goteo durante un periodo de 10 min. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C por 1 h y después se calentó a temperatura ambiente y se agitó por 1 h adicional. La mezcla de reacción después se trató con hielo y se extrajo con acetato de etilo (3x5 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (1x5 ml), se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron a presión reducida para proporcionar 8-cloro-6-isopropilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona bruto (250 mg, 0,917 mmol, 56 % de rendimiento). CL/EM (ESI) *m/e* 273,0 [(M+H)⁺, calcd para C₁₅H₁₄ClN₂O 273,1]; CL/EM tiempo de retención (método C): *t_R* = 1,98 min; RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 9,67 (s, 1H), 8,70 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H), 8,17 – 8,19 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,92 – 7,94 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 7,62 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,26 – 7,31 (dd, *J* = 8,8, 2,0 Hz, 1H), 3,21 – 3,28 (m, 1H), 1,71 (d, *J* = 6,8 Hz, 6H).



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

- 35 A una solución 8-cloro-6-isopropilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona (250 mg, 0,917 mmol) en tolueno (2 ml) a temperatura ambiente se añadió carbonato de cesio (448 mg, 1,375 mmol) y di-terc-butil(2',4',6'-trisisopropil-[1,1'-bifenil]-2-il)fosfina (234 mg, 0,550 mmol) y la mezcla se desgasificó por 5 min. La mezcla después se trató con *N*-Boc-L-leucinol (591 mg, 2,75 mmol) seguido por acetato de paladio (II) (61,7 mg, 0,275 mmol) y se desgasificó por otros 10 min. La mezcla de reacción se selló y se calentó a 80 °C. La mezcla de reacción después se enfrió a temperatura ambiente y se filtró a través de tierra diatomácea (Celite®). El lecho se lavó con acetato de etilo y lo filtrado combinado se concentró a presión reducida para proporcionar el producto bruto que se purificó por combi
 40 flash (gradiente de acetato de etilo y éter de petróleo) proporcionó (1-((6-isopropil-5-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][2,7]naftiridin-8-il)oxi)-4-metilpentan-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo (160 mg, 0,198 mmol, 21 % de rendimiento) como un sólido blanquecino. CL/EM (ESI) *m/e* 454,2 [(M+H)⁺, calcd para C₂₆H₃₆N₃O₄ 454,3]; CL/EM tiempo de retención (método C): *t_R* = 2,17 min.

45

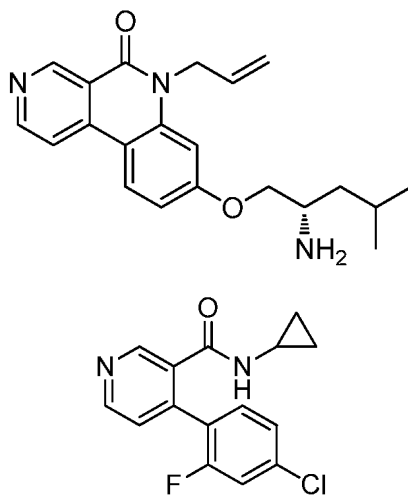


Parte D. (S)-8-((2-amino-4-metilpentil)oxi)-6-isopropilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona

- 5 A una solución de (1-((6-isopropil-5-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][2,7]naftiridin-8-il)oxi)-4-metilpentan-2-il)carbamato de ((S)-*terc*-butilo (160mg, 0,353 mmol) en diclorometano anhidro (4 ml) se añadió una solución 2 M de HCl en éter dietílico (0,88 ml, 1,76 mmol) por goteo a 0° C. La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó por 2 h. La mezcla de reacción después se concentró a presión reducida para proporcionar el producto bruto que se purificó por HPLC preparativa (acetato de amonio 10 mM en agua; acetonitrilo) para proporcionar (S)-8-((2-amino-4-metilpentil)oxi)-6-isopropilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona (45 mg, 0,127 mmol, 36 % de rendimiento) como un sólido blanquecino. CL/EM (ESI) m/e 354,2 [(M+H)⁺, calcd para C₂₁H₂₈N₃O₂ 354,2]; CL/EM tiempo de retención (método C): t_R = 1,81 min; Tiempo de retención HPLC (método A): t_R = 8,85 min; Tiempo de retención HPLC (método B): t_R = 9,50 min. RMN-¹H (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 9,43 (d, J = 0,75 Hz, 1H), 8,75 (d, J = 5,77 Hz, 1H), 8,42 (d, J = 9,04 Hz, 1H), 8,22 (d, J = 5,52 Hz, 1H), 7,30 (d, J = 2,26 Hz, 1H), 7,10 (dd, J = 8,78, 2,26 Hz, 1H), 5,26 - 5,43 (m, 1H), 4,16 (dd, J = 9,16, 3,89 Hz, 1H), 3,98 (dd, J = 9,29, 7,03 Hz, 1H), 3,27 - 3,31 (m, 1H), 1,81 - 1,92 (m, 1H), 1,73 (d, J = 7,03 Hz, 6H), 1,41 - 1,51 (m, 2H), 1,02 (dd, J = 9,54, 6,53 Hz, 6H).

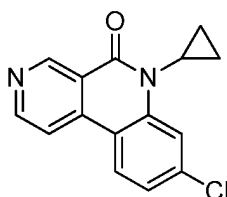
Ejemplo 9

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



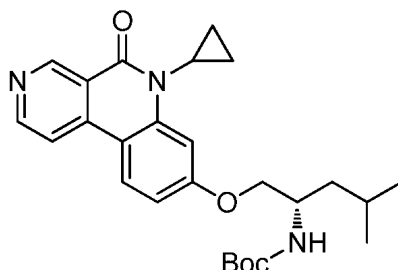
- 25 Parte A. 4-(4-cloro-2-fluorofenil)-N-ciclopropilnicotinamida

- A una solución de ácido 4-(4-cloro-2-fluorofenil)nicotínico (500 mg, 1,987 mmol) (preparada como en el Ejemplo 2, Parte A) en DMF (6 ml) se enfrió a 0 °C se añadió EDC (571 mg, 2,98 mmol) y HOBT (609 mg, 3,97 mmol) y la mezcla se agitó por 5 min. A la solución resultante se añadió DIPEA (1,04 ml, 5,96 mmol) seguido por ciclopropanamina (567 mg, 9,93 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 12 h. La mezcla de reacción se trató con hielo y se extrajo con acetato de etilo (3x10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (1x10 ml), se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron a presión reducida para proporcionar 4-(4-cloro-2-fluorofenil)-N-ciclopropilnicotinamida (480 mg, 1,65 mmol, 83 % de rendimiento). CL/EM (ESI) m/e 291,0 [(M+H)⁺, calcd para C₁₅H₁₃ClF₂N₂O 291,1]; CL/EM tiempo de retención (método C): t_R = 1,79 min.

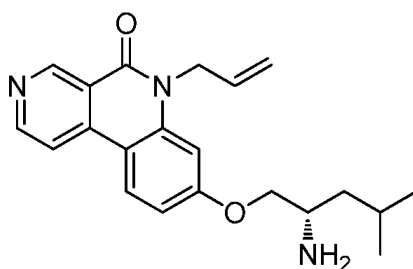


Parte B. 8-cloro-6-ciclopropilbenzo[*c*][2,7]naftiridin-5(6*H*)-ona

A una suspensión de hidruro de sodio (72,6 mg, 3,03 mmol) en THF (8 ml) a 0 °C se añadió una solución de 4-(4-cloro-2-fluorofenil)-*N*-ciclopropilnicotinamida (440 mg, 1,51 mmol) en THF (10 ml) por goteo durante un periodo de 10 min. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C por 1 h y después se calentó a temperatura ambiente y se agitó por otra hora. La mezcla de reacción después se trató con hielo y se extrajo con acetato de etilo (3x5 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2x5 ml), se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron a presión reducida para proporcionar 8-cloro-6-ciclopropilbenzo[*c*][2,7]naftiridin-5(6*H*)-ona bruto (340 mg, 1,26 mmol, 83 % de rendimiento) como un sólido blanquecino. CL/EM (ESI) *m/e* 271,0 [(M+H)⁺, calcd para C₁₅H₁₂ClN₂O 271,1]; CL/EM tiempo de retención (método C): *t_R* = 1,89 min.

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

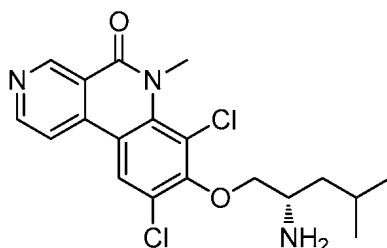
A una solución de 8-cloro-6-ciclopropilbenzo[*c*][2,7]naftiridin-5(6*H*)-ona (200 mg, 0,739 mmol) en tolueno (2 ml) a temperatura ambiente se añadió carbonato de cesio (361 mg, 1,108 mmol) y di-*tert*-butil(2',4',6'-trisisopropil-[1,1'-bifenil]-2-il)fosfina (188 mg, 0,443 mmol) y la mezcla se desgasificó con nitrógeno por 5 min. La mezcla después se trató con *N*-Boc-*L*-leucinol (477 mg, 2,216 mmol) seguido por acetato de paladio (II) (49,8 mg, 0,222 mmol) y se desgasificó por otros 10 min. La mezcla de reacción se selló y se calentó a 80 °C. Después de la agitación durante la noche la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró a través de tierra diatomácea (Celite®). El lecho se lavó con acetato de etilo y lo filtrado combinado se concentró a presión reducida para proporcionar el producto bruto que se purificó por combi flash (acetato de etilo y éter de petróleo) para proporcionar (1-((6-ciclopropil-5-oxo-5,6-dihidrobenzo[*c*][2,7]naftiridin-8-il)oxi)-4-metilpentan-2-il)carbamato de (*S*)-*tert*-butilo (100 mg, 0,195 mmol, 26 % de rendimiento) como un sólido blanquecino. CL/EM (ESI) *m/e* 452,2 [(M+H)⁺, calcd para C₂₆H₃₄N₃O₄ 452,3]; CL/EM tiempo de retención (método C): *t_R* = 2,11 min.

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

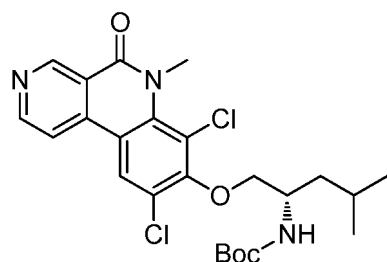
A una solución de (1-((6-ciclopropil-5-oxo-5,6-dihidrobenzo[*c*][2,7]naftiridin-8-il)oxi)-4-metilpentan-2-il)carbamato de (*S*)-*tert*-butilo (100 mg, 0,221 mmol) en diclorometano anhidro (2 ml) se añadió una solución 2 M de HCl en éter dietílico (0,176 ml, 0,353 mmol) por goteo a 0 °C. La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó por 2 h. La mezcla de reacción después se concentró a presión reducida para proporcionar el producto bruto que se purificó por HPLC preparativa (0,1 % de TFA en agua) para proporcionar (*S*)-6-alil-8-((2-amino-4-metilpentil)oxi)benzo[*c*][2,7]naftiridin-5(6*H*)-ona (8 mg, 22,76 μmol, 10 % de rendimiento) como un sólido amarillo. CL/EM (ESI) *m/e* 352,2 [(M+H)⁺, calcd para C₂₁H₂₆N₃O₂ 352,2]; CL/EM tiempo de retención (método C): *t_R* = 1,80 min; Tiempo de retención HPLC (método A): *t_R* = 8,06 min; Tiempo de retención HPLC (método B): *t_R* = 9,21 min. RMN-¹H (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 9,56 (s, 1 H), 8,85 (d, *J* = 6,27 Hz, 1H), 8,55 (d, *J* = 9,04 Hz, 1H), 8,48 (d, *J* = 6,27 Hz, 1H), 7,20 (dd, *J* = 8,91, 2,38 Hz, 1H), 7,14 (d, *J* = 2,26 Hz, 1H), 6,08 (dd, *J* = 17,32, 10,54 Hz, 1H), 5,28 (dd, *J* = 10,54, 1,00 Hz, 1H), 5,18 (dd, *J* = 17,32, 1,25 Hz, 1H), 5,09 - 5,13 (m, 2H), 4,44 (dd, *J* = 10,54, 3,26 Hz, 1H), 4,27 (dd, *J* = 10,42, 6,40 Hz, 1H), 3,77 (dd, *J* = 6,78, 3,51 Hz, 1H), 1,64 - 1,88 (m, 3H), 1,07 (dd, *J* = 6,40, 4,89 Hz, 6H).

Ejemplo 10

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



5



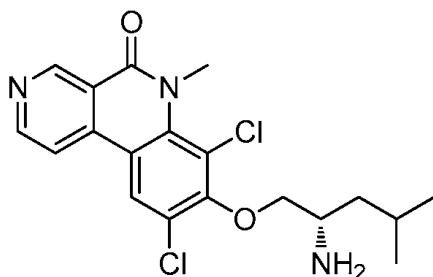
10

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

15

A una solución agitada de (4-metil-1-((6-metil-5-oxo-5,6-dihidrobencoc[2,7]naftiridin-8-il)oxi)pentan-2-il)carbamato de (S)-*terc*-butilo (0,120 g, 0,282 mmol) (preparada como en el Ejemplo 2, Parte D) en acetonitrilo anhidro (2 ml) bajo nitrógeno, se añadió *N*-clorosuccinimida (0,045 g, 0,338 mmol) y la solución se calentó a 85 °C por 12 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (10 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2x20 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se evaporaron a presión reducida para proporcionar el producto bruto que se purificó por TLC preparativa (acetato de etilo en éter de petróleo) para proporcionar (1-((7,9-dicloro-6-metil-5-oxo-5,6-dihidrobencoc[2,7]naftiridin-8-il)oxi)-4-metilpentan-2-il)carbamato de (S)-*terc*-butilo (120 mg, 0,243 mmol, 86 % de rendimiento, con 55 % de pureza por CL/EM) como un sólido amarillo. CL/EM (ESI) *m/e* 494,2 [(M+H)⁺, calcd para C₂₄H₃₀Cl₂N₃O₄ 494,1]; CL/EM tiempo de retención (método A): *t_R* = 2,24 min.

20



25

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

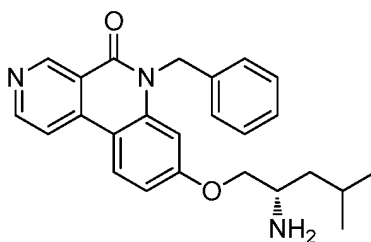
30

A una solución de (1-((7,9-dicloro-6-metil-5-oxo-5,6-dihidrobencoc[2,7]naftiridin-8-il)oxi)-4-metilpentan-2-il)carbamato de (S)-*terc*-butilo (0,120 g, 0,243 mmol) en metanol anhidro (5 ml) se añadió una solución 4M de HCl en 1,4-1,4-dioxano (2 ml, 8 mmol) por goteo a 0° C. La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó por 2 h. La mezcla de reacción después se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto bruto, que se purificó por HPLC preparativa (acetato de amonio 10 mM en agua; acetonitrilo) para proporcionar (S)-8-((2-amino-4-metilpentil)oxi)-7,9-dicloro-6-metilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona (28 mg, 0,063 mmol, 26 % de rendimiento) como un sólido amarillo. CL/EM (ESI) *m/e* 394,2 [(M+H)⁺, calcd para C₁₉H₂₂Cl₂N₃O₂ 394,1]; CL/EM tiempo de retención HPLC (método A): *t_R* = 5,21 min; Tiempo de retención HPLC (método B): *t_R* = 5,73 min. RMN-¹H (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 9,50 (d, *J* = 0,75 Hz, 1H), 8,87 (d, *J* = 5,52 Hz, 1H), 8,58 (s, 1 H), 8,32 (d, *J* = 5,27 Hz, 1H), 4,17 (dd, *J* = 9,03, 4,02 Hz, 1H), 4,05 (dd, *J* = 9,03, 7,28 Hz, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,37 - 3,43 (m, 1H), 1,82 - 1,93 (m, 1H), 1,38 - 1,57 (m, 2H), 0,99 - 1,05 (m, 6H).

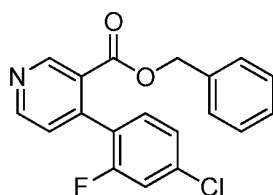
35

Ejemplo 11

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



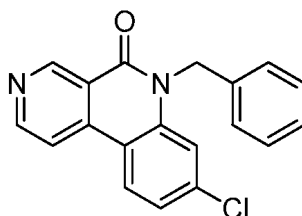
5



10 Parte A. (S)-8-(2-amino-4-metilpentiloxi)-6-bencilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona de N-bencil-4-(4-cloro-2-fluorofenil)nicotinamida

15 A una solución de ácido 4-(4-cloro-2-fluorofenil)nicotínico (600mg, 2,38 mmol) (como se preparó en el Ejemplo. 2, Parte A) en DMF (6 ml) enfiada a 0 °C se añadió EDC (457 mg, 2,38 mmol) y HOBT (365 mg, 2,38 mmol) y la mezcla se agitó por 5 min. A la solución resultante se añadió DIPEA (0,416 ml, 2,384 mmol) seguido por amida de bencilo (307 mg, 2,86 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 12 h. La mezcla de reacción se trató con hielo y se extrajo con acetato de etilo (3x10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (1x10 ml), se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron a presión reducida para proporcionar N-bencil-4-(4-cloro-2-fluorofenil)nicotinamida (680 mg, 2,00 mmol, 84 % de rendimiento). CL/EM (ESI) *m/e* 341,0 [(M+H)⁺], calcd para C₁₉H₁₅ClFN₂O 341,1; CL/EM tiempo de retención (método A): *t_R* = 1,73 min.

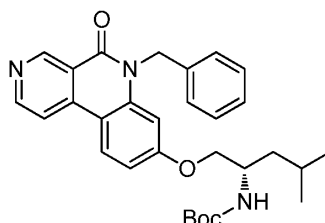
20



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

30 A una suspensión de hidruro de sodio (96 mg, 3,99 mmol) en THF (13 ml) a 0 °C se añadió una solución de N-bencil-4-(4-cloro-2-fluorofenil)nicotinamida (680 mg, 1,995 mmol) en THF (10 ml) por goteo durante un periodo de 10 min. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C por 1 h y después se calentó a temperatura ambiente y se agitó por otra hora. La mezcla de reacción después se trató con hielo y se extrajo con acetato de etilo (3x5 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (1x5 ml), se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron a presión reducida para proporcionar 6-bencil-8-clorobenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona bruto (640 mg, 2,00 mmol, 100 %). CL/EM (ESI) *m/e* 321,0 [(M+H)⁺], calcd para C₁₉H₁₄ClN₂O 321,0; CL/EM tiempo de retención (método A): *t_R* = 1,95 min.

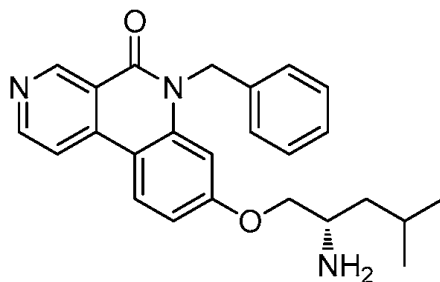
30



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

A una solución de 6-bencil-8-clorobenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona (640mg, 2,00 mmol) en tolueno (12 ml) a temperatura ambiente, se añadió carbonato de cesio (975 mg, 2,99 mmol) y N-Boc L-Leucinol (1287 mg, 5,99 mmol) y la mezcla se desgasificó con nitrógeno por 5 min. La mezcla después se trató con di-*tert*-butil(2',4',6'-triiisopropil-

[1,1'-bifenil]-2-il)fosfina (508 mg, 1,197 mmol) seguido por acetato de paladio (II) (448 mg, 2,00 mmol) y se desgasificó por otros 10 min. La mezcla de reacción se selló y se calentó a 80 °C. Después de la agitación durante la noche la mezcla de reacción enfriada a temperatura ambiente y se filtró a través de tierra diatomácea (Celite®). El lecho se lavó con acetato de etilo y lo filtrado combinado se concentró a presión reducida para proporcionar el producto bruto que se purificó por combi flash (acetato de etilo/éter de petróleo) para proporcionar (1-((6-bencil-5-oxo-5,6-dihidrobenzo[*c*][2,7]naftiridin-8-il)oxi)-4-metilpentan-2-il)carbamato de (*S*)-*tert*-butilo (500mg, 0,738 mmol, 37 % de rendimiento) como un sólido blanquecino. CL/EM (ESI) *m/e* 502,3 [(M+H)⁺, calcd para C₃₀H₃₆N₃O₄ 502,4]; CL/EM tiempo de retención (método D): *t_R* = 1,26 min.

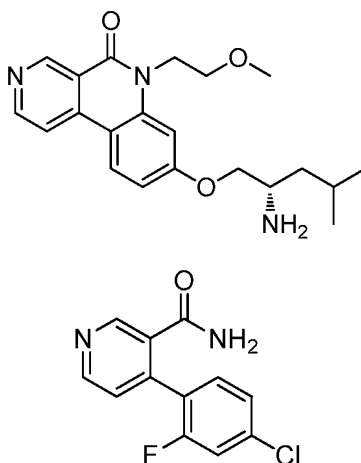


Parte D. (*S*)-8-((2-amino-4-metilpentil)oxi)-6-bencilbenzo[*c*][2,7]naftiridin-5(6*H*)-ona

A una solución de (1-((6-bencil-5-oxo-5,6-dihidrobenzo[*c*][2,7]naftiridin-8-il)oxi)-4-metilpentan-2-il)carbamato de (*S*)-*tert*-butilo (35mg, 0,070 mmol) en diclorometano anhidro (1 ml) se añadió una solución 2 M de HCl en éter dietílico (0,17 ml, 0,349 mmol) por goteo a 0° C. La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó por 2 h. La mezcla de reacción después se concentró a presión reducida para proporcionar el producto bruto que se purificó por TLC preparativa (acetato de etilo in éter de petróleo) para proporcionar (*S*)-8-((2-amino-4-metilpentil)oxi)-6-bencilbenzo[*c*][2,7]naftiridin-5(6*H*)-ona (10 mg, 0,024 mmol, 35 % de rendimiento) como un sólido amarillo ligero. CL/EM (ESI) *m/e* 402,2 [(M+H)⁺, calcd para C₂₅H₂₈N₃O₂ 402,2]; CL/EM tiempo de retención (método C): *t_R* = 1,77 min; Tiempo de retención HPLC (método A): *t_R* = 5,54 min; Tiempo de retención HPLC (método B): *t_R* = 6,17 min. RMN-¹H (400 MHz CD₃OD) δ ppm 9,61 (s.a., 1H), 8,87 (d, *J* = 4,52 Hz, 1H), 8,53 (d, *J* = 9,04 Hz, 1H), 8,47 (d, *J* = 6,02 Hz, 1H), 7,28 - 7,38 (m, 5H), 7,15 (dd, *J* = 8,91, 2,38 Hz, 1H), 7,04 (d, *J* = 2,26 Hz, 1H), 5,72 (d, *J* = 5,77 Hz, 2H), 4,27 (dd, *J* = 10,54, 3,26 Hz, 1H), 4,10 (dd, *J* = 10,42, 6,40 Hz, 1H), 3,69 (dd, *J* = 6,65, 3,14 Hz, 1H), 1,68 - 1,81 (m, 1H), 1,57 - 1,67 (m, 2H), 1,00 - 1,05 (m, 6H).

Ejemplo 12

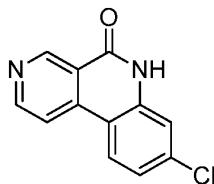
(*S*)-8-((2-amino-4-metilpentil)oxi)-6-(2-metoxietil)benzo[*c*][2,7]naftiridin-5(6*H*)-ona



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

A una solución agitada de ácido 4-(4-cloro-2-fluorofenil)nicotínico (1,1 g, 4,37 mmol) (como se preparó en el Ejemplo. 2, Parte A) en DMF anhidro (10 ml) enfriada a 0° C se añadió HOBT (1,339 g, 8,74 mmol), EDC (1,257 g, 6,56 mmol), DIEA (3,05 ml, 17,49 mmol) seguido por cloruro de amonio (1,169 g, 21,86 mmol). La mezcla de reacción se dejó calentar a TA y se agitó por 12 h bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2x100 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para proporcionar 4-(4-cloro-2-fluorofenil)nicotinamida (0,900 g, 3,59 mmol, 82 % de rendimiento) CL/EM (ESI) *m/e* 251 [(M+H)⁺, calcd para C₁₂H₉ClF₂N₂O 251]; CL/EM tiempo de

retención (método A): $t_R = 1,34$ min.



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

A una solución de 4-(4-cloro-2-fluorofenil)nicotinamida (0,9 g, 3,59 mmol) en THF (20 ml) a 0 °C se añadió hidruro de sodio (0,258 g, 10,77 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 0 °C por 1 h y después se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante la noche (14 h). La mezcla de reacción después se apagó con hielo y se extrajo con acetato de etilo (2x100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (1x100 ml), se secó (Na₂SO₄) y se concentró a presión reducida para proporcionar 8-clorobenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona bruto (0,80 g, 3,47 mmol, 97 % de rendimiento). CL/EM (ESI) m/e 231,2 [(M+H)⁺, calcd para C₁₂H₈ClN₂O 231]; CL/EM tiempo de retención (método D): $t_R = 0,61$ min.

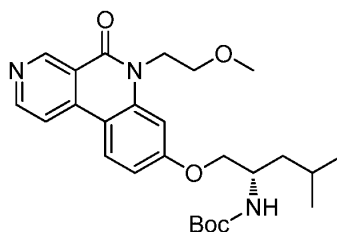


15

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

A una solución agitada de 8-clorobenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona (0,150 g, 0,650 mmol) en DMF anhidro (2 ml) a 0 °C se añadió éter de 2-bromoetil metilo (0,090 g, 0,650 mmol) bajo nitrógeno. La mezcla de reacción se dejó calentar a TA y se agitó por 12 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (10 ml) y se extrajeron con acetato de etilo (2 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para proporcionar 8-cloro-6-(2-metoxietil)benzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona (150mg, 0,520 mmol, 80 % de rendimiento). CL/EM (ESI) m/e 289,1 [(M+H)⁺, calcd para C₁₅H₁₃ClN₂O₂ 289,1]; CL/EM tiempo de retención (método A): $t_R = 1,65$ min.

25

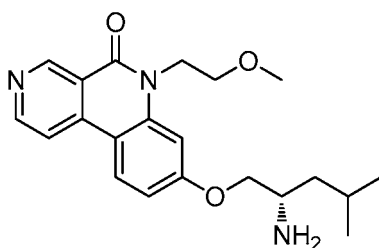


30 Parte D. (1-((6-(2-metoxietil)-5-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][2,7]naftiridin-8-il)oxi)-4-metilpentan-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo

A una solución de 8-cloro-6-ciclopropilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona (100 mg, 0,346 mmol) en tolueno (5 ml) a temperatura ambiente se añadió carbonato de cesio (169 mg, 0,520 mmol) y *N*-Boc-L-leucinol (226 mg, 1,039 mmol) y la mezcla se desgasificó con nitrógeno por 5 min. La mezcla después se trató con di-*terc*-butil(2',4',6'-triisopropil-[1,1'-bifenil]-2-il)fosfina (47,8 mg, 0,208 mmol) seguido por acetato de paladio (II) (23,3 mg, 0,104 mmol) y se desgasificó por otros 10 min. La mezcla de reacción se selló y se calentó a 80 °C. Después de la agitación durante la noche la mezcla de reacción enfriada a temperatura ambiente y se filtró a través de tierra diatomácea (Celite[®]). El lecho se lavó con acetato de etilo (15 ml) y lo filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar el producto bruto que se purificó por combi flash (gradiente de acetato de etilo y éter de petróleo) proporcionó (1-((6-(2-metoxietil)-5-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][2,7]naftiridin-8-il)oxi)-4-metilpentan-2-il)carbamato de (S)-*terc*-butilo (80 mg, 0,170 mmol, 49 % de rendimiento) como una goma marrón. CL/EM (ESI) m/e 470,3 [(M+H)⁺, calcd C₂₆H₃₆N₃O₅ 470,3]; CL/EM tiempo de retención (método A): $t_R = 2,02$ min.

35

40

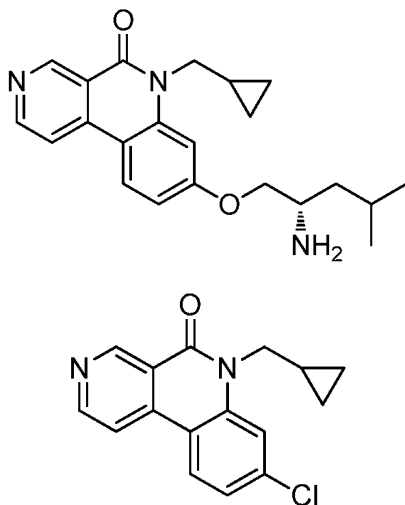


Parte E. (S)-8-((2-amino-4-metilpentil)oxi)-6-(2 metoxietil)benzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona

- 5 A una solución de 1-((6-(2-metoxietil)-5-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][2,7]naftiridin-8-il)oxi)-4-metilpentan-2-il)carbamato de (S)-*terc*-butilo (0,080 g, 0,170 mmol) en metanol anhidro (5 ml) se añadió una solución 4M de HCl en 1,4-dioxano (0,21 ml, 0,85 mmol) por goteo a 0°C. La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó por 2 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto bruto que se purificó por HPLC preparativa (acetato de amonio 10 mM en agua:acetonitrilo) para proporcionar (S)-8-((2-amino-4-metilpentil)oxi)-6-(2-metoxietil)benzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona (20 mg, 0,054 mmol, 32 % de rendimiento) un sólido blanco. CL/EM (ESI) m/e 370,2 [(M+H)⁺, calcd para C₂₁H₂₈N₃O₃ 370,2]; CL/EM tiempo de retención (método A): t_R = 1,34 min; Tiempo de retención HPLC (método A): t_R = 8,36 min; Tiempo de retención HPLC (método B): t_R = 8,78 min. RMN-¹H (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 9,45 (s, 1H), 8,76 (d, J = 5,77 Hz, 1H), 8,40 (d, J = 9,03 Hz, 1H), 8,23 (d, J = 6,02 Hz, 1H), 7,29 (d, J = 2,26 Hz, 1H), 7,11 (d, J = 8,78 Hz, 1H), 4,61 (t, J = 5,65 Hz, 2H), 4,36 (s, 1H), 4,20 (s, 1H), 3,81 (t, J = 5,77 Hz, 2H), 3,63 - 3,71 (m, 1H), 3,37 (s, 3H), 1,86 (m, 1H), 1,67 (qt, J = 14,01, 7,09 Hz, 2H), 1,06 (d, J = 5,77 Hz, 6H).

Ejemplo 13

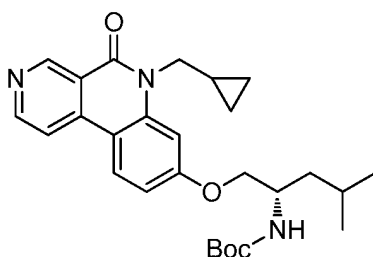
- 20 (S)-8-((2-amino-4-metilpentil)oxi)-6-(ciclopropilmetil)benzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona



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

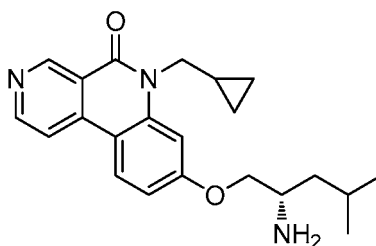
- A una solución agitada de 8-clorobenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona (100 mg, 0,434 mmol) (como se preparó en el Ejemplo. 12, Parte B) en DMF anhidro (2 ml) a 0 °C se añadió bromuro de ciclopropil metilo (0,088 g, 0,650 mmol) bajo nitrógeno. La mezcla de reacción se dejó calentar a TA y se agitó por 12 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (10 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2x20 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida a 8-cloro-6-(ciclopropilmetil)benzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona (100 mg, 0,351 mmol, 81 % de rendimiento, 53 % puro por CL/EM). CL/EM (ESI) m/e 285,1 [(M+H)⁺, calcd para C₁₆H₁₄ClN₂O 285,1]; CL/EM tiempo de retención (método D): t_R = 0,91 min.

35



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

5 A una solución 8-cloro-6-(ciclopropilmetil)benzo[c][2,7]naftiridin-5(6*H*)-ona (100 mg, 0,351 mmol) en tolueno anhidro (5 ml) a temperatura ambiente se añadió carbonato de cesio (172 mg, 0,527 mmol) y Boc-L-leucinol (229 mg, 1,054 mmol) y la mezcla se desgasificó con nitrógeno por 5 min. La mezcla después se trató con di-terc-butil(2',4',6'-triiisopropil-[1,1'-bifenil]-2-il)fosfina (48,5 mg, 0,211 mmol) seguido por acetato de paladio (II) (23,65 mg, 0,105 mmol) y se desgasificó por otros 10 min. La mezcla de reacción se selló y se calentó a 80 °C. Después de la agitación durante la noche la mezcla de reacción enfriada a temperatura ambiente y se filtró a través de tierra diatomácea (Celite®). El lecho se lavó con acetato de etilo (15 ml) y lo filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto bruto que se purificó por HPLC preparativa (acetato de etilo en éter de petróleo) para proporcionar (1-((6-(ciclopropilmetil)-5-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][2,7]naftiridin-8-il)oxi)-4-metilpentan-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo (80 mg, 0,172 mmol, 49 % de rendimiento) como un sólido gomoso marrón. CL/EM (ESI) *m/e* 466,3 [(M+H)⁺, calcd C₂₇H₃₆N₃O₄ 466,3]; CL/EM tiempo de retención (método A): *t_R* = 2,199 min.

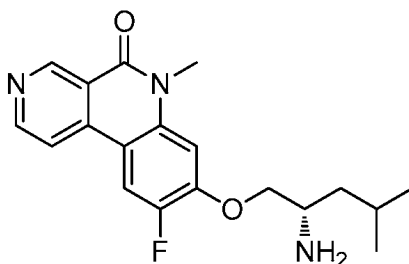


20 Parte C. (S)-8-((2-amino-4-metilpentil)oxi)-6-(ciclopropilmetil)benzo[c][2,7]naftiridin-5(6*H*)-ona

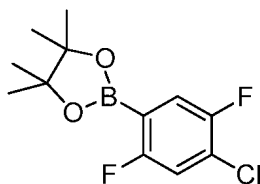
A una solución de (1-((6-(ciclopropilmetil)-5-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][2,7]naftiridin-8-il)oxi)-4-metilpentan-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo (0,08 g, 0,172 mmol) en metanol anhidro (5 ml) se añadió una solución 4M de HCl en 1,4-dioxano (2 ml, 65,8 mmol) por goteo a 0 °C. La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó por 2 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto bruto que se purificó por HPLC preparativa (acetato de amonio 10 mM en agua:acetonitrilo) para proporcionar (S)-8-((2-amino-4-metilpentil)oxi)-6-(ciclopropilmetil)benzo[c][2,7]naftiridin-5(6*H*)-ona (22 mg, 0,060 mmol, 35 % de rendimiento) como una goma amarilla. CL/EM (ESI) *m/e* 366,2 [(M+H)⁺, calcd para C₂₂H₂₈N₃O₂ 366,2]; CL/EM tiempo de retención (método A): *t_R* = 1,47 min; Tiempo de retención HPLC (método A): *t_R* = 9,470 min; Tiempo de retención HPLC (método B): *t_R* = 5,250 min. RMN-¹H (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 9,47 (d, *J* = 0,50 Hz, 1H), 8,78 (d, *J* = 5,77 Hz, 1H), 8,46 (d, *J* = 9,04 Hz, 1H), 8,26 (d, *J* = 5,52 Hz, 1H), 7,28 (d, *J* = 2,26 Hz, 1H), 7,14 (dd, *J* = 9,03, 2,26 Hz, 1H), 4,39 (d, *J* = 6,78 Hz, 2H), 4,31 (dd, *J* = 9,79, 3,76 Hz, 1H), 4,13 (dd, *J* = 9,79, 6,78 Hz, 1H), 3,53 (dd, *J* = 7,15, 3,64 Hz, 1H), 1,87 (m, 1H), 1,59 (q, *J* = 13,72, 7,03 Hz, 2H), 1,36 - 1,45 (m, 1H), 1,04 (dd, *J* = 7,28, 6,78 Hz, 6H), 0,57 - 0,63 (m, 4H).

35 Ejemplo 14

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

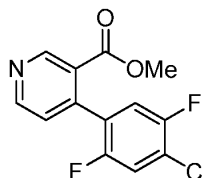


40



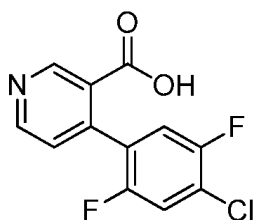
5 Parte A. 2-(4-cloro-2,5-difluorofenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano

5 A una solución de 1-bromo-4-cloro-2,5-difluorobenceno (200 mg, 0,879 mmol) en THF (10 ml) enfriada a $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ se añadió bromuro de isopropilmagnesio (1M en THF, 1,055 ml, 1,055 mmol) por goteo y la mezcla de reacción se agitó a esta temperatura por 1 h. La mezcla de reacción después se calentó a $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ y se agitó por otra hora. La mezcla resultante se enfrió nuevamente a $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ y se trató por goteo con una solución de 2-isopropoxi-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (196 mg, 1,055 mmol). La mezcla de reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se trató con una solución saturada de cloruro de amonio (3 ml). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con diclorometano (2 x 2 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto bruto que se purificó por cromatografía en columna en sílice (7:3 – acetato de etilo:hexano) para proporcionar 2-(4-cloro-2,5-difluorofenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (150 mg, 0,546 mmol, 62 % de rendimiento) como un aceite. RMN- ^1H (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm 7,46 – 7,49 (m, 1H), 7,09 – 7,13 (m, 1 H), 1,35 (s, 12H).



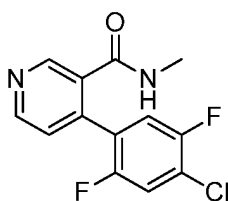
20 Parte B. 4-(4-cloro-2,5-difluorofenil)nicotinato de metilo

25 A una solución agitada de 4-cloronicotinato de metilo (100 mg, 0,583 mmol) en una mezcla del disolvente de 1,4-dioxano:agua (4:1, 20 ml) a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno se añadió carbonato de potasio (62,6 mg, 0,453 mmol) seguido por bromuro de tetrabutilamonio (73,0 mg, 0,226 mmol). La mezcla resultante se desgasificó con nitrógeno por 10 min y se trató con *N*-(6-cloro-4-(trimetilestanil)piridin-2-il)acetamida (60,4 mg, 0,181 mmol) seguido por cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (10,60 mg, 0,015 mmol). La mezcla se desgasificó nuevamente por 10 min y se calentó a $80\text{ }^{\circ}\text{C}$ por 8 h. La mezcla de reacción después se enfrió a temperatura ambiente y se apagó con agua (20 ml) y se extrajo con acetato de etilo (5 ml). La capa orgánica se separó y se lavó con agua (3x 5 ml), se secó (Na_2SO_4) y se concentró a presión reducida para proporcionar 4-(4-cloro-2,5-difluorofenil)nicotinato de metilo bruto (400 mg, 0,592 mmol, 20 % de rendimiento, 42 % puro por CL/EM). Esto se recuperó por la siguiente etapa sin purificación adicional. CL/EM (ESI) m/e 284,0 [(M+H) $^+$], calcd para $\text{C}_{13}\text{H}_9\text{ClF}_2\text{NO}_2$ 284,02]; CL/EM tiempo de retención (método A): $t_R = 1,82$ min.



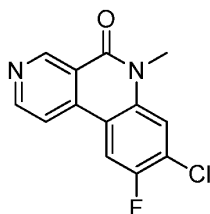
35 Parte C. ácido 4-(4-cloro-2,5-difluorofenil)nicotínico

40 A una solución de 4-(4-cloro-2,5-difluorofenil)nicotinato de metilo (400 mg, 1,41 mmol) en agua:THF (1:1, 8 ml) se añadió LiOH (67,5 mg, 2,82 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 4 h. La mezcla de reacción se apagó con agua (5 ml) y se lavó con acetato de etilo (2x5 ml). La capa acuosa se separó y se acidificó con HCl 1,5N y se concentró a presión reducida para proporcionar ácido 4-(4-cloro-2,5-difluorofenil)nicotínico (180 mg, 0,541 mmol, 38 % de rendimiento) como un sólido. CL/EM (ESI) m/e 270 [(M+H) $^+$], calcd para $\text{C}_{12}\text{H}_7\text{ClF}_2\text{NO}_2$ 270]; CL/EM tiempo de retención (método B): $t_R = 1,48$ min.



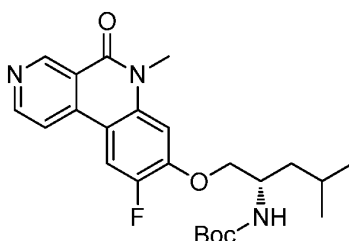
Parte D. 4-(4-cloro-2,5-difluorofenil)-*N*-metilnicotinamida

- 5 se recuperó ácido 4-(4-cloro-2,5-difluorofenil)nicotínico (170 mg, 0,630 mmol) en cloruro de tionilo (0,14 ml, 1,89 mmol) y se calentó a 65 °C por 1 h. El disolvente se evaporó a presión reducida para proporcionar un aceite bruto, que se disolvió en diclorometano y se añadió a una mezcla de clorhidrato de metanamina (63,9 mg, 0,946 mmol) y DIEA (0,11 ml, 0,63 mmol) en DCM (8 ml) por goteo a 0 °C. La mezcla de reacción después se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó por 7 h. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (5 ml) y se lavó con agua (3x 5 ml) seguido por salmuera (1x10 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para proporcionar el producto bruto que se purificó por cromatografía de capa delgada preparativa (3:2 acetato de etilo:hexano) para proporcionar 4-(4-cloro-2,5-difluorofenil)-*N*-metilnicotinamida (90 mg, 0,264 mmol, 42 % de rendimiento) como un sólido blanco. CL/EM (ESI) *m/e* 283,0 [(M+H)⁺], calcd para C₁₃H₁₀ClF₂N₂O 283,0]; CL/EM tiempo de retención (método A): *t_R* = 1,46 min.



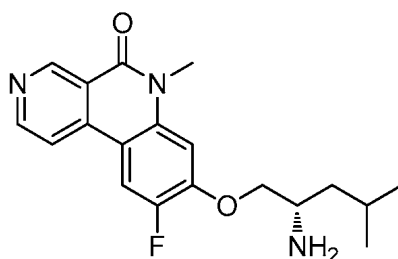
Parte E. 8-cloro-9-fluoro-6-metilbenzo[*c*][2,7]naftiridin-5(6*H*)-ona

- 20 A una suspensión de hidruro de sodio (56,6 mg, 1,42 mmol) en THF (5 ml) a 0 °C se añadió lentamente 4-(4-cloro-2,5-difluorofenil)-*N*-metilnicotinamida (100 mg, 0,354 mmol) en THF (5 ml). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente por 1 h. La reacción después se apagó por adición de agua fría (1 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2x2 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron con sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (1:1 acetato de etilo en éter de petróleo) para proporcionar 8-cloro-9-fluoro-6-metilbenzo[*c*][2,7]naftiridin-5(6*H*)-ona (82 mg, 0,297 mmol, 84 % de rendimiento) como sólido blanco. CL/EM (ESI) *m/e* 262,5 [(M+H)⁺], calcd para C₁₃H₉ClFN₂O 263,0]; CL/EM tiempo de retención (método D): *t_R* = 1,79 min; Tiempo de retención HPLC (método A): *t_R* = 7,35 min; Tiempo de retención HPLC (método B): *t_R* = 7,07 min.



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

- 35 A una suspensión agitada de 8-cloro-9-fluoro-6-metilbenzo[*c*][2,7]naftiridin-5(6*H*)-ona (40 mg, 0,152 mmol), (1-hidroxi-4-metilpentan-2-il)carbamato de (*S*)-*tert*-butilo (39,7 mg, 0,183 mmol), di-*tert*-butil(2',4',6'-triiopropil-[1,1'-bifenil]-2-il)fosfina (38,8 mg, 0,091 mmol) y carbonato de cesio (74,4 mg, 0,228 mmol) en tolueno (4 ml) se añadió acetato de paladio (II) (10,26 mg, 0,046 mmol). Se hizo burbujear gas nitrógeno a través de la mezcla por 5 min, y después la mezcla de reacción se calentó a 85 °C por 8 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con acetato de etilo (2 ml) y se filtró a través de tierra diatomácea (Celite®). Lo filtrado se lavó con agua (2x2 ml) y salmuera (2x2 ml), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (60 % de acetato de etilo en hexanos) para proporcionar (1-((9-fluoro-6-metil-5-oxo-5,6-dihidrobenzo[*c*][2,7]naftiridin-8-il)oxi)-4-metilpentan-2-il)carbamato de (*S*)-*tert*-butilo (28 mg, 0,023 mmol, 15 % de rendimiento). CL/EM (ESI) *m/e* 444,2 [(M+H)⁺], calcd para C₂₄H₃₁FN₃O₄ 444,2]; CL/EM tiempo de retención (método A): *t_R* = 2,02 min.

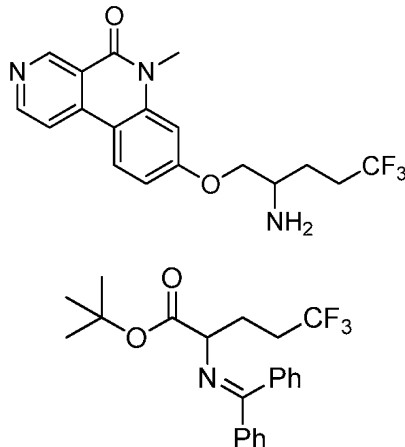


Parte G. (S)-8-((2-amino-4-metilpentil)oxi)-9-fluoro-6-metilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona

- 5 A una solución agitada de 1-((9-fluoro-6-metil-5-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][2,7]naftiridin-8-il)oxi)-4-metilpentan-2-il)carbamato de (S)-*tert*-butilo (25 mg, 0,056 mmol) en éter dietílico (4 ml) se añadió una solución 2M de ácido clorhídrico en éter dietílico (42,5 μ l, 0,085 mmol) a 0 °C por goteo durante 10 min. El baño de hielo se retiró y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 2 h. El disolvente se retiró y el material bruto se recuperó en agua (5 ml). La capa acuosa se lavó con acetato de etilo (3 ml) y se trató con 10 % de NaHCO₃ (20 ml). La solución resultante se extrajo con acetato de etilo (3x10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (2x10 ml), se secaron (sulfato de sodio), se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar bruto material que se purificó mediante TLC preparativa (40 % de acetato de etilo en Hexano) para proporcionar (S)-8-((2-amino-4-metilpentil)oxi)-9-fluoro-6-metilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona (15 mg, 0,041 mmol, 73 % de rendimiento) como un sólido blanco. CL/EM (ESI) *m/e* 344,2 [(M+H)⁺, calcd para C₁₉H₂₃FN₃O₂ 344,2]; CL/EM tiempo de retención (método A): *t_R* = 1,35 min; Tiempo de retención HPLC (método A): *t_R* = 8,31 min; Tiempo de retención HPLC (método B): *t_R* = 8,85 min; RMN-¹H (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 9,66 - 9,71 (m, 1 H), 8,83 - 8,87 (m, 1 H), 7,90 - 7,95 (m, 1 H), 7,79 - 7,83 (m, 1 H), 6,91 - 6,95 (m, 1 H), 4,10 - 4,14 (m, 1 H), 3,89 - 3,95 (m, 1 H), 3,76 - 3,80 (m, 3 H), 3,35 - 3,44 (m, 1 H), 1,78 - 1,86 (m, 1 H), 1,39 (t, *J* = 7,00 Hz, 2 H), 0,96 - 1,03 (m, 6 H).

20 Ejemplo 15

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

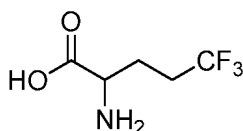


25

Parte A. 2-((difenilmetil)amino)-5,5,5-trifluoropentanoato de *tert*-butilo

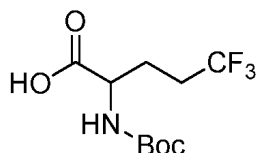
- 30 A una solución agitada de 2-((difenilmetil)amino)acetato de *tert*-butilo (1 g, 3,39 mmol) en THF (20 ml) enfriada a -78 °C bajo atmósfera de nitrógeno, se añadió una solución 2M de LDA en THF (2,54 ml, 5,08 mmol) por goteo durante 30 min. A esta mezcla después se añadió trifluorometansulfonato de 3,3,3-trifluoropropilo (1,083 g, 4,40 mmol). La reacción gradualmente se calentó a TA y se agitó por 4 h. La mezcla de reacción se apagó por adición de cloruro de amonio acuoso saturado a 0 °C. La mezcla de reacción después se extrajo con acetato de etilo (3x10 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (1x10 ml) y salmuera (1x10 ml), se secaron sobre sulfato de sodio y después se concentraron a presión reducida. El aceite bruto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (2 % acetato de etilo en hexano) para proporcionar 2-((difenilmetil)amino)-5,5,5-trifluoropentanoato de *tert*-butilo (800 mg, 2,02 mmol, 60 % de rendimiento) como un aceite amarillo. CL/EM (ESI) *m/e* 391,9 [(M+H)⁺, calcd para C₂₂H₂₅F₃NO₂, 392,2]; CL/EM tiempo de retención (método E): *t_R* = 2,49 min.

40



Parte B. ácido 2-amino-5,5,5-trifluoropentanóico (sal de clorhidrato)

5 A una solución agitada de 2-((difenilmetileno)amino)-5,5,5-trifluoropentanoato de *tert*-butilo (800 mg, 2,023 mmol) en 50 % de HCl acuoso (0,123 ml, 2,023 mmol) se sometió a reflujo a 100 °C por 8 h. La mezcla de reacción se enfrió a ta y se concentró a presión reducida para proporcionar clorhidrato del ácido 2-amino-5,5,5-trifluoropentanóico (400 mg, 1,82 mmol, 90 % de rendimiento, 78 % puro por CL/EM) como un sólido blanco. CL/EM (ESI) *m/e* 171,7 [(M+H)⁺, calcd para C₅H₇F₃O₂, 172,1]; CL/EM tiempo de retención (método E): *t_R* = 0,80 min.

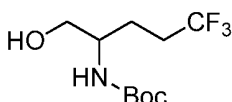


10

Parte C. ácido 2-((*tert*-butoxicarbonilamino)-5,5,5-trifluoropentanóico

15 A una solución agitada de clorhidrato del ácido 2-amino-5,5,5-trifluoropentanóico (400 mg, 1,503 mmol, 78 % by CL/EM) en THF (8 ml) y agua (8 ml) a TA se añadió K₂CO₃ (831 mg, 6,01 mmol) y la solución se agitó por 10 min. A esta mezcla se añadió Boc₂O (656 mg, 3,01 mmol). La mezcla de reacción se agitó por 8 h a TA después se concentró a presión reducida. La capa acuosa se lavó con acetato de etilo (3x5 ml). La capa acuosa se acidificó con solución de ácido cítrico saturado (5 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3x8 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (3x5 ml) seguido por solución de salmuera (1x10 ml), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para proporcionar ácido 2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-5,5,5-trifluoropentanóico (500 mg, 1,84 mmol, 100 % de rendimiento) como un aceite incoloro. El material se recuperó en la siguiente etapa sin purificación adicional. RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 5,04 (s, 1H), 4,38 (s, 1H), 2,15-2,28 (m, 2H), 1,91-1,95 (m, 2H), 1,46 (s, 9H).

20

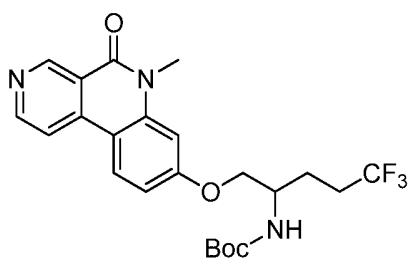


25

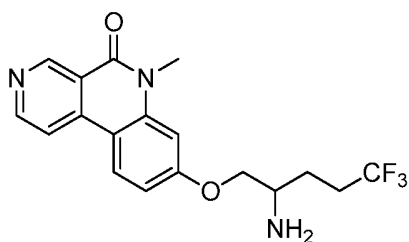
Parte D. 5,5,5-trifluoro-1-hidroxipentan-2-ilcarbamato de *Terc*-butilo

30 A una solución agitada de ácido 2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-5,5,5-trifluoropentanóico (500 mg, 1,843 mmol) en THF (15 ml) enfriada a -10 °C bajo atmósfera de nitrógeno se añadió N-metilmorfolina (0,223 ml, 2,028 mmol) seguido por cloroforniato de isobutilo (0,266 ml, 2,028 mmol) por goteo. La solución después se agitó por 30 min, después se filtró. Lo filtrado se añadió a borohidrato de sodio (147 mg, 3,87 mmol) en agua (10 ml), se agitó por 5 min y se diluyó con acetato de etilo (10 ml). La capa orgánica se separó y se lavó con salmuera (2x10 ml), se secó (Na₂SO₄) y se evaporó a presión reducida para proporcionar (5,5,5-trifluoro-1-hidroxipentan-2-il)carbamato de *tert*-butilo (400 mg, 1,555 mmol, 84 % de rendimiento) como un sólido blanco, que se recuperó para la siguiente etapa sin purificación adicional. RMN-¹H (400 MHz, MeOD) δ 3,44-3,56 (m, 3H), 2,16-2,26 (m, 2H), 1,83-1,92 (m, 1H), 1,57-1,67 (m, 1H), 1,47 (s, 9H).

35

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

45 La reacción se llevó a cabo como en el Ejemplo 2, Parte D para proporcionar el producto (5,5,5-trifluoro-1-((6-metil-5-oxo-5,6-dihidrobencoc[2,7]naftiridin-8-il)oxi)pentan-2-il)carbamato de *tert*-butilo (160 mg, 0,237 mmol, 23 % de rendimiento) como un sólido blanco. CL/EM (ESI) *m/e* 466,31 [(M+H)⁺, calcd para C₂₃H₂₇F₃N₃O₄, 466,19]; CL/EM tiempo de retención (método D): *t_R* = 1,04 min.



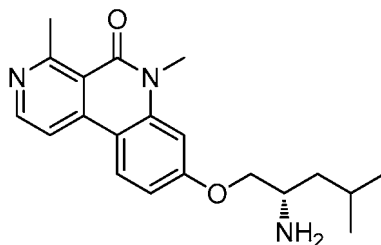
Parte F. 8-((2-amino-5,5,5-trifluoropentiloxi)-6-metilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona

5 A una solución de (5,5,5-trifluoro-1-((6-metil-5-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][2,7]naftiridin-8-il)oxi)pentan-2-il)carbamato de *terc*-butilo (150 mg, 0,322 mmol) en éter dietílico (10 ml) bajo atmósfera de nitrógeno, enfriada a 0 °C se añadió HCl 4M en 1,4-dioxano (0,098 ml, 0,392 mmol) lentamente durante un periodo de 5 min. La mezcla de reacción amarillo ligero se agitó a 0 °C por 5 min, después se calentó a temperatura ambiente y se dejó agitar por 12 h. El disolvente se retiró a presión reducida. El aceite amarillo residual se diluyó con agua (3 ml) y se extrajo con EtOAc (2x4 ml). La capa acuosa se separó y se trató con solución de Na₂CO₃ saturada (3 ml). La capa acuosa resultante se extrajo con EtOAc (3x5 ml). Las capas orgánicas combinadas se separaron y se lavaron con agua (2x5 ml), salmuera (1x5 ml) y se secaron sobre sulfato de sodio. Lo filtrado se evaporó a presión reducida y se purificó por SFC (CO₂ y 0,5 % DEA en Metanol) para proporcionar 8-((2-amino-5,5,5-trifluoropentil)oxi)-6-metilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona (102,8 mg, 0,278 mmol, 86 % de rendimiento) como un sólido blanco. CL/EM (ESI) *m/e* 366,2 [(M+H)⁺, calcd para C₁₈H₁₉F₃N₃O₂ 366,13]; CL/EM tiempo de retención (método C): *t_R* = 1,77 min; Tiempo de retención HPLC (método A): *t_R* = 7,79 min; Tiempo de retención HPLC (método B): *t_R* = 8,20 min. RMN-¹H (400 MHz, MeOD) δ 9,48 (d, *J* = 0,80 Hz, 1H), 8,78 (d, *J* = 5,60 Hz, 1H), 8,44 (d, *J* = 8,80 Hz, 1H), 8,27 (d, *J* = 5,60 Hz, 1H), 7,17 (d, *J* = 2,40 Hz, 1H), 7,12 (dd, *J* = 2,40, 8,80 Hz, 1H), 4,17-4,20 (m, 1H), 4,09 (dd, *J* = 6,00, 9,40 Hz, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,28-3,28 (m, 1H), 2,33-2,49 (m, 2H), 1,92-1,99 (m, 1H), 1,73-1,80 (m, 1H).

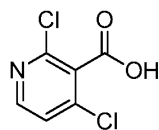
20

Ejemplo 16

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



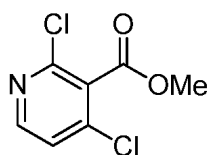
25



30 Parte A: ácido 2,4-dicloronicotínico

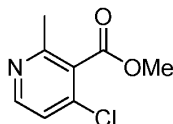
A una solución de 2,4-dicloropiridina (7 g, 47,3 mmol) en THF (70 ml) a -78°C se añadió una solución 2M de LDA en THF (28,4 ml, 56,8 mmol) y se agitó por 30 min. La mezcla de reacción se apagó con exceso de hielo seco y se agitó por 30 min a TA. Después de la neutralización con HCl 1,5N, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (100 ml) y se lavó con salmuera (2x50 ml) y agua (100 ml). La capa orgánica se separó, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida para proporcionar ácido 2,4-dicloronicotínico (4,5 g, 23,44 mmol, 50 % de rendimiento) como un sólido marrón. RMN-¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8,47 (d, 1H), 7,74 (d, 1H).

40



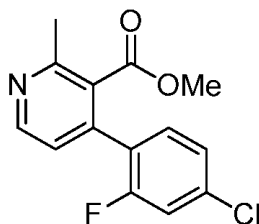
Parte B: 2,4-dicloronicotinato de metilo

A una solución de ácido 2,4-dicloronicotínico (500 mg, 2,60 mmol) en acetonitrilo (10 ml) enfriada a 0 °C se añadió DBU (0,981 ml, 6,51 mmol) seguido por yoduro de metilo (0,814 ml, 13,0 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante la noche (14 h). Después del término de la reacción, el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo se recuperó en acetato de etilo (10 ml) y se lavó con agua (1x5 ml), se secó sobre Na₂SO₄, y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc-hexano) para proporcionar 2,4-dicloronicotinato de metilo (260 mg, 1,262 mmol, 49 % de rendimiento) como aceite amarillo pálido. CL/EM, (ESI) *m/z* 206,1 [(M+H)⁺, calcd para C₇H₆Cl₂NO₂ 205,97]; CL/EM tiempo de retención (método D): t_R = 0,85 min. RMN-¹H (300 MHz, CD₃OD) δ ppm 8,42 (d, *J* = 5,4 Hz, 1H), 7,59 (d, *J* = 5,4 Hz, 1H), 3,99 (s, 3H).



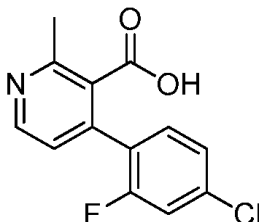
Parte C: 4-cloro-2-metilnicotinato de metilo

Una mezcla de 2,4-dicloronicotinato de metilo (2 g, 9,71 mmol), trimetilboroxina (1,462 g, 11,65 mmol), Cs₂CO₃ (6,33 g, 19,42 mmol) y PdCl₂(dppf) (0,710 g, 0,971 mmol) en 1,4-dioxano (30 ml) y agua (2 ml) se purgó con nitrógeno por 5 min y se calentó a 70 °C por 16 h. La reacción se concentró a presión reducida y se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (mezcla EtOAc-hexano) para proporcionar 4-cloro-2-metilnicotinato de metilo (550 mg, 2,94 mmol, 31 % de rendimiento) como un aceite rojo. RMN-¹H (300 MHz, CD₃OD) δ ppm 8,44 (d, *J* = 5,7 Hz, 1H), 7,43 (d, *J* = 5,7 Hz, 1H), 3,98 (s, 3H), 2,54 (s, 3H).



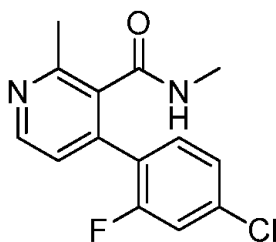
Parte D: 4-(4-cloro-2-fluorofenil)-2-metilnicotinato de metilo

Una mezcla de 4-cloro-2-metilnicotinato de metilo (4 g, 21,55 mmol), ácido (4-cloro-2-fluorofenil)borónico (4,13 g, 23,71 mmol), triciclohexilfosfina (1,813 g, 6,47 mmol), Pd(OAc)₂ (0,484 g, 2,155 mmol) y Cs₂CO₃ (14,04 g, 43,1 mmol) en DMA (15 ml) se purgó con nitrógeno por 5 min y se calentó a 100 °C durante la noche (14 h). Después del enfriamiento, la mezcla de reacción se filtró a través de tierra diatomácea (Celite®). Se retiró DMA a presión reducida y el residuo se diluyó con acetato de etilo (10 ml). La fase orgánica se concentró a presión reducida y se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc-hexano) para proporcionar 4-(4-cloro-2-fluorofenil)-2-metilnicotinato de metilo (1 g, 3,58 mmol, 17 % de rendimiento) como un aceite rojo. CL/EM, (ESI) *m/z* 280,1 [(M+H)⁺, calcd para C₁₄H₁₂ClFNO₂ 280,0]; CL/EM tiempo de retención (método D): t_R = 0,80 min.



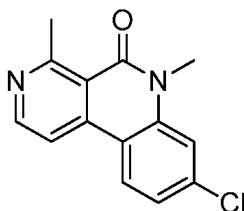
Parte E: ácido 4-(4-cloro-2-fluorofenil)-2-metilnicotínico

A una solución de 4-(4-cloro-2-fluorofenil)-2-metilnicotinato de metilo (40 mg, 0,143 mmol) en MeOH (2 ml) y agua (3 ml) se añadió NaOH (11,44 mg, 0,286 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a TA por 14 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se acidificó con HCl 1,5N, se extrajo con acetato de etilo (5 ml). La capa orgánica se lavó con NaHCO₃ saturado (2x10 ml) y agua (10 ml); se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida para proporcionar ácido 4-(4-cloro-2-fluorofenil)-2-metilnicotínico bruto (30 mg, 0,113 mmol, 79 % de rendimiento) como sólido marrón. Esto se recuperó en la siguiente etapa sin purificación adicional. CL/EM, (ESI) *m/z* 266,1 [(M+H)⁺, calcd para C₁₃H₁₀ClFNO₂, 266,0]; CL/EM tiempo de retención (método D): t_R = 0,64 min.



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

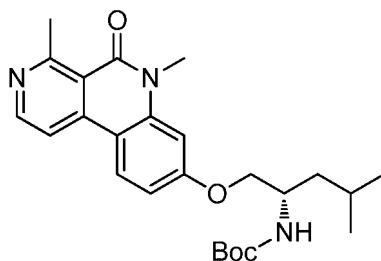
- 5 A una solución de ácido 4-(4-cloro-2-fluorofenil)-2-metilnicotínico (180 mg, 0,678 mmol) en DCM (5 ml) y DMF (0,2 ml) a 0 °C, se añadió cloruro de oxalilo (0,178 ml, 2,033 mmol). La mezcla de reacción se agitó por 3 h a TA después se diluyó con DCM (5 ml) y se trató con una solución de clorhidrato de metilamina (457 mg, 6,78 mmol) en DCM (5 ml) enfriada a 0°C. La mezcla se agitó por otra hora a TA. La solución se extrajo con DCM (20 ml), se lavó con NaHCO₃ saturado (2x10 ml) y agua (20 ml); se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida para proporcionar 4-(4-cloro-2-fluorofenil)-N,2-dimetilnicotinamida (50 mg, 0,179 mmol, 27 % de rendimiento) como una goma marrón. CL/EM, (ESI) *m/z* 279,2 [(M+H)⁺, calcd para C₁₄H₁₃ClFN₂O 279,1]; CL/EM tiempo de retención (método D): t_R = 0,62 min.



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

- A una solución de 4-(4-cloro-2-fluorofenil)-N,2-dimetilnicotinamida (40 mg, 0,144 mmol) en THF (3 ml) enfriada a 0 °C se añadió NaH (10,33 mg, 0,431 mmol) y la mezcla de reacción se agitó por 4 h. Después del término de la reacción, la mezcla de reacción se apagó con agua helada y el producto se extrajo con acetato de etilo (20 ml). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida para proporcionar 8-cloro-4,6-dimetilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona (30 mg, 0,116 mmol, 81 % de rendimiento) como un sólido blanquecino. CL/EM, (ESI) *m/z* 259,2 [(M+H)⁺, calcd para C₁₄H₁₂ClN₂O 259,1]; CL/EM tiempo de retención (Método D): t_R = 0,65 min.

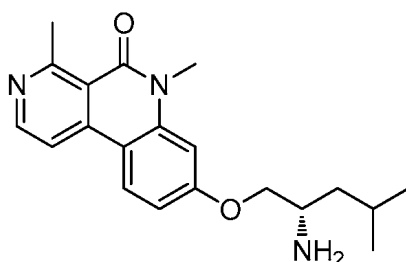
25



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

- 30 A mezcla de 8-cloro-4,6-dimetilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona (60 mg, 0,232 mmol), (1-hidroxi-4-metilpentan-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo (101 mg, 0,464 mmol), Cs₂CO₃ (113 mg, 0,348 mmol), Pd(OAc)₂ (15,6 mg, 0,070 mmol) y 2-di-*t*-butilfosfin-2',4',6'-tri-*i*-propil-1,1'-bifenilo (5,91 mg, 0,014 mmol) en tolueno (5 ml) se purgó con nitrógeno por 5 min y se calentó a 100 °C durante la noche (14 h). Después del enfriamiento, la mezcla de reacción se filtró a través de tierra diatomácea (Celite®), se concentró a presión reducida y se disolvió en acetato de etilo (5 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (2x10 ml) y agua (20 ml); se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida para proporcionar (1-((4,6-dimetil-5-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][2,7]naftiridin-8-il)oxi)-4-metilpentan-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo (55 mg bruto) como un sólido gomoso. El producto bruto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. CL/EM, (ESI) *m/z* 440,4 [(M+H)⁺, calcd para C₂₅H₃₄N₃O₄, 440,2]; CL/EM tiempo de retención (método D): t_R = 0,89 min.

40

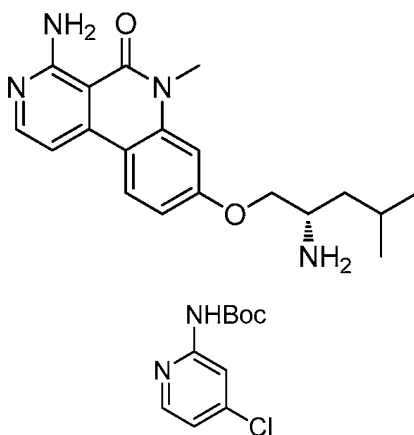


Parte I: (S)-8-((2-amino-4-metilpentil)oxi)-4,6-dimetilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona

- 5 A una solución de (1-((4,6-dimetil-5-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][2,7]naftiridin-8-il)oxi)-4-metilpentan-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo (30 mg, 0,068 mmol) en MeOH (3 ml) a 0 °C se añadió HCl (4N in 1,4-dioxano, 3 ml, 12,00 mmol). La solución se calentó a temperatura ambiente y se agitó por 2 h. La mezcla de reacción después se concentró a presión reducida y el residuo se disolvió en acetato de etilo (10 ml). La capa orgánica se lavó con NaHCO₃ saturado (2x10 ml) y agua (20 ml); se secó sobre Na₂SO₄, y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por TLC preparativa (DCM-MeOH mezcla) para proporcionar (S)-8-((2-amino-4-metilpentil)oxi)-4,6-
- 10 dimetilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona (8 mg, 0,021 mmol, 31 % de rendimiento) como un sólido marrón. CL/EM, (ESI) *m/z* 340,2 [(M+H)⁺, calcd para C₂₀H₂₆N₃O₂, 340,2]; CL/EM tiempo de retención (método B): *t_R* = 1,27 min. Tiempo de retención HPLC (método A): *t_R* = 8,30 y Tiempo de retención HPLC (método B): *t_R* = 8,97 min. RMN-¹H (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 8,53 (d, *J* = 5,77 Hz, 1H), 8,33 (d, *J* = 9,54 Hz, 1H), 8,08 (d, *J* = 5,77 Hz, 1H), 7,00-7,06 (m, 2H), 4,21 (m, 1H), 4,02 (m, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,47-3,52 (m, 1H), 3,06 (s, 3H), 1,82-1,93 (m, 1H), 1,67-1,76 (m, 2H), 1,26-1,56 (m, 6H).

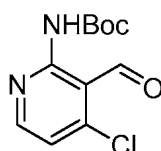
Ejemplo 17

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



- 25 Parte A. (4-cloropiridin-2-il)carbamato de *terc*-butilo

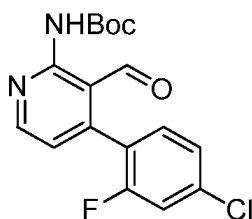
- A una solución de LHMDS (1M en THF, 17,11 ml, 17,11 mmol) en THF (5 ml) a -5 °C se añadió una solución de 4-cloropiridin-2-amina (1 g, 7,78 mmol) en THF (5 ml) y la mezcla se agitó por 5 min. A esta mezcla se añadió una solución de Boc₂O (1,898 ml, 8,18 mmol) en THF (5 ml). La mezcla se agitó a 0 °C por 2 h y se apagó por adición de NH₄Cl acuoso. El pH de la solución se ajustó a 6 por adición de HCl 1,5N y se extrajo con acetato de etilo (3x15 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con bicarbonato de sodio (15 ml), agua (15 ml) y salmuera (15 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (gradiente acetato de etilo, éter de petróleo) para proporcionar (4-cloropiridin-2-il)carbamato de *terc*-butilo (1,435 g, 6,28 mmol, 81 % de rendimiento). RMN-¹H. RMN-¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,10 (s, 1H), 8,23 (d, *J* = 5,20 Hz, 1H), 7,88 (d, *J* = 2,00 Hz, 1H), 7,15 (dd, *J* = 2,00, 5,20 Hz, 1H), 1,48 (s, 9H).



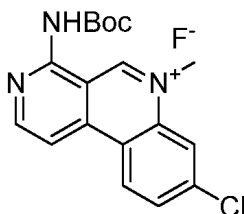
- 40

Parte B. 4-cloro-3-formilpiridin-2-ilcarbamato de *tert*-Butilo

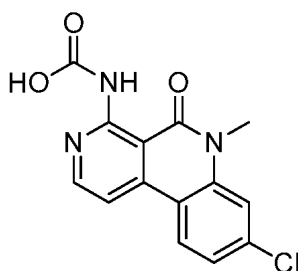
A una solución agitada de (4-cloropiridin-2-il)carbamato de *tert*-Butilo (1,00 g, 4,37 mmol) en THF (30 ml) enfriada a -78 °C se añadió *n*-butilitio (2,55 M en hexano, 4,1 ml, 10,06 mmol) por goteo. Después que se completó la adición la solución se agitó a -78 °C por 1 h. Se añadió por goteo DMF (1,591 ml, 20,55 mmol) y la solución resultante se agitó a -78 °C por 1 h adicional. La mezcla de reacción después se apagó por adición de solución de cloruro de amonio acuoso saturado (20 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2x25 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (1x20 ml), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía de alúmina neutral (acetato de etilo/hexanos) para proporcionar (4-cloro-3-formilpiridin-2-il)carbamato de *tert*-Butilo (530 mg, 2,06 mmol, 27 % de rendimiento) como un sólido amarillo. RMN-¹H (400 MHz, *CDC*₃) δ 10,73 (s, 1H), 10,55 (s, 1H), 8,52 (d, *J* = 5,3 Hz, 1H), 7,06 (d, *J* = 5,3 Hz, 1H), 1,56 (s, 9 H); CL/EM (ESI) *m/e* 255,2 [(M-H)⁻], calcd para C₁₁H₁₂ClN₂O₃ 255,1]. CL/EM tiempo de retención (método A): *t_R* = 1,75 min.

Parte C. 4-(4-cloro-2-fluorofenil)-3-formilpiridin-2-ilcarbamato de *tert*-Butilo

A una suspensión agitada de (4-bromo-3-formilpiridin-2-il)carbamato de *tert*-Butilo (100 mg, 0,332 mmol), ácido (4-cloro-2-fluorofenil)borónico (57,9 mg, 0,332 mmol) y carbonato de cesio (216 mg, 0,664 mmol) en THF (50 ml) y agua (8 ml), se añadió Pd(PPh₃)₄ (19,19 mg, 0,017 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 85 °C durante la noche (14 h). La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua (30 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2x25 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (1x25 ml), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (acetato de etilo/hexanos) para proporcionar 4-(4-cloro-2-fluorofenil)-3-formilpiridin-2-ilcarbamato de *tert*-Butilo (60 mg, 0,17 mmol, 35 % de rendimiento). CL/EM (ESI) *m/e* 351,2 [(M+H)⁺], calcd para C₁₇H₁₇ClFN₂O₃ 351,1]. CL/EM tiempo de retención (método A): *t_R* = 2,07 min.

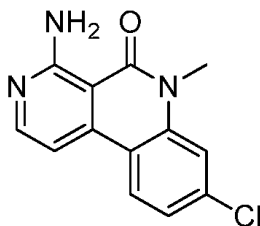
Parte D. fluoruro de 4-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-8-cloro-6-metilbenzo[*c*][2,7]naftiridin-6-io

A una solución agitada de (4-(4-cloro-2-fluorofenil)-3-formilpiridin-2-il)carbamato de *tert*-Butilo (700 mg, 1,996 mmol) en etanol (10 ml) a 0 °C se añadió metilamina (8M en EtOH) (620 mg, 2,49 ml, 19,96 mmol) y la reacción se agitó a TA por 5 h. Después del consumo del material de partida, disolvente se retiró a presión reducida. El residuo se lavó con hexano (50 ml) y lo sólido así obtenido se secó bajo vacío para proporcionar la sal de fluoruro del fluoruro de 4-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-8-cloro-6-metilbenzo[*c*][2,7]naftiridin-6-io (900 mg, 1,69 mmol, 84 % de rendimiento) como un sólido amarillo. CL/EM (ESI) *m/e* 344,2 [(M)⁺], calcd para C₁₈H₁₉ClN₃O₂ 344,1]; CL/EM tiempo de retención (método C): *t_R* = 1,90 min.

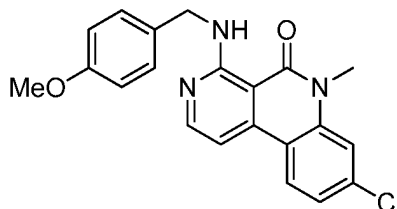


Parte E. ácido 8-cloro-6-metil-5-oxo-5,6-dihidrobenzo[*c*][2,7]naftiridin-4-ilcarbámico

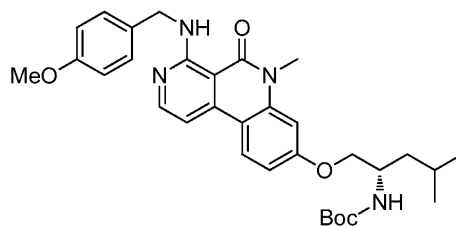
A una solución agitada de fluoruro de 4-((*terc*-butoxicarbonil)amino)-8-cloro-6-metilbenzo[*c*][2,7]naftiridin-6-io (0,35 g, 0,65 mmol) y NaOH (0,162 g, 4,06 mmol) en una mezcla de DCM (10 ml) y agua (10 ml), se añadió KMnO₄ (0,642 g, 4,06 mmol) en porciones a TA y la reacción se calentó a 90 °C por 1 h. La solución se diluyó con agua (10 ml) y se extrajo con DCM (2x20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua 50 ml, se secaron sobre sulfato de sodio, y se concentraron a presión reducida para proporcionar ácido (8-cloro-6-metil-5-oxo-5,6-dihidrobenzo[*c*][2,7]naftiridin-4-il)carbámico (305 mg, 0,422 mmol, 65 % de rendimiento) como un sólido amarillo, que se llevó a cabo sin purificación adicional. CL/EM (ESI) *m/e* 304,1 [(M+H)⁺, calcd para C₁₄H₁₁ClN₃O₃ 304,04]; CL/EM tiempo de retención (Método D): *t_R* = 1,01 min.

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

Una solución de ácido (8-cloro-6-metil-5-oxo-5,6-dihidrobenzo[*c*][2,7]naftiridin-4-il)carbámico (300 mg, 0,415 mmol) en HCl concentrado (15 ml, 494 mmol) se calentó a 90 °C por 2 h. El pH de la mezcla de reacción se ajustó a 8 con solución de bicarbonato de sodio saturado y se extrajo con DCM (2x30 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 ml), se secaron sobre sulfato de sodio, y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC preparativa (0,1 % de TFA en MeOH) para proporcionar 4-amino-8-cloro-6-metilbenzo[*c*][2,7]naftiridin-5(6*H*)-ona (30 mg, 0,110 mmol, 27 % de rendimiento) como una sal TFA mono. CL/EM (ESI) *m/e* 260,0 [(M+H)⁺, calcd para C₁₃H₁₁ClN₃O 260,05]; CL/EM tiempo de retención (método B): *t_R* = 1,18 min; Tiempo de retención HPLC (método A): *t_R* = 5,24 min; Tiempo de retención HPLC (método B): *t_R* = 6,31 min; 400 MHz, RMN-¹H (DMSO-*d*₆) δ 9,95 (s, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,56 (d, *J* = 8,80 Hz, 1H), 8,23 (d, *J* = 6,80 Hz, 1H), 7,82 (dd, *J* = 6,80, 7,20 Hz, 2H), 7,54 (dd, *J* = 2,00, 8,80 Hz, 1H), 3,72 (s, 3H).

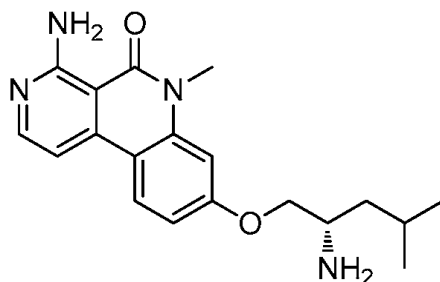
Parte G. 8-cloro-4-(4-metoxibencilamino)-6-metilbenzo[*c*][2,7]naftiridin-5(6*H*)-ona

A una solución agitada de 4-amino-8-cloro-6-metilbenzo[*c*][2,7]naftiridin-5(6*H*)-ona (30 mg, 0,059 mmol) en DMF (10 ml) a 0 °C se añadió NaH (7,09 mg, 0,295 mmol) y la reacción se agitó por 5 min. A esta mezcla, se añadió 1-(clorometil)-4-metoxibenceno (0,026 ml, 0,191 mmol) y se agitó a TA por 16 h. La reacción se apagó por adición de hielo y la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo (2x10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (25 ml), se secaron sobre sulfato de sodio, y se concentraron a presión reducida para proporcionar 8-cloro-4-(4-metoxibencil)amino)-6-metilbenzo[*c*][2,7]naftiridin-5(6*H*)-ona (29 mg, 0,044 mmol, 75 % de rendimiento). CL/EM (ESI) *m/e* 380,27 [(M+H)⁺, calcd para C₂₁H₁₉ClN₃O₂ 380,11]; CL/EM tiempo de retención (Método D): *t_R* = 0,86 min.

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

La reacción se llevó a cabo como en el Ejemplo 2, Parte D para proporcionar el producto bruto, que se purificó por columna de gel de sílice usando (acetato de etilo y hexano) para proporcionar 1-((4-(4-metoxibencil)amino)-6-metil-

5-oxo-5,6-dihidrobenzo[*c*][2,7]naftiridin-8-il)oxi)-4-metilpentan-2-il)carbamato de (*S*)-*terc*-Butilo (0,29 g, 0,422 mmol, 61 % de rendimiento) como un aceite amarillo. CL/EM (ESI) *m/e* 561,5 [(*M*+*H*)⁺, calcd para C₃₂H₄₁N₄O₅ 561,3]; CL/EM tiempo de retención (Método D): *t_R* = 1,03 min.



5

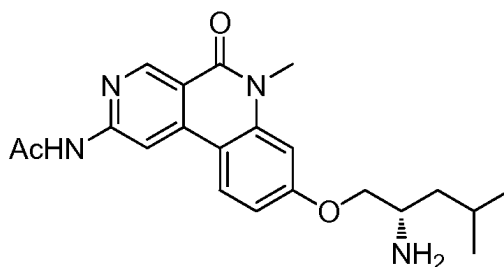
Parte I. (*S*)-4-amino-8-((2-amino-4-metilpentiloxi)-6-metilbenzo[*c*][2,7]naftiridin-5(6*H*)-ona

A una solución agitada de (1-((4-((4-metoxibencil)amino)-6-metil-5-oxo-5,6-dihidrobenzo[*c*][2,7]naftiridin-8-il)oxi)-4-metilpentan-2-il)carbamato de (*S*)-*terc*-Butilo (100 mg, 0,145 mmol) en DCM (10 ml) a TA se añadió TFA (4 ml, 51,9 mmol) por goteo y la reacción se calentó a 45 °C por 12 h. Después que la reacción se completó, los orgánicos volátiles se evaporaron a presión reducida y el residuo obtenido se purificó por HPLC preparativa (0,1 % TFA en agua/acetonitrilo como fase móvil) para proporcionar (*S*)-4-amino-8-((2-amino-4-metilpentiloxi)-6-metilbenzo[*c*][2,7]naftiridin-5(6*H*)-ona (16 mg, 0,046 mmol, 32 % de rendimiento) como una sal TFA mono como un sólido blanquecino. CL/EM (ESI) *m/e* 341,2 [(*M*+*H*)⁺, calcd para C₁₉H₂₅N₄O₂ 341,2]; CL/EM tiempo de retención (método B): *t_R* = 1,08 min; Tiempo de retención HPLC (método A): *t_R* = 8,02 min; Tiempo de retención HPLC (método B): *t_R* = 8,40 min; RMN-¹H (400 MHz, MeOD) δ 8,44 (d, *J* = 8,80 Hz, 1H), 8,00 (d, *J* = 7,20 Hz, 1H), 7,71 (d, *J* = 7,20 Hz, 1H), 7,24 (d, *J* = 2,40 Hz, 1H), 7,21-7,22 (m, 1H), 4,51 (dd, *J* = 3,20, 10,80 Hz, 1H), 4,34 (dd, *J* = 6,40, 10,40 Hz, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,78-3,82 (m, 1H), 1,65-1,89 (m, 3H), 1,08 (d, *J* = 4,40 Hz, 3H), 1,06 (d, *J* = 4,40 Hz, 3H).

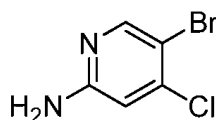
20

Ejemplo 18

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



25

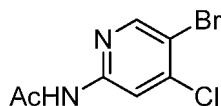


30

Parte A. 4-cloropiridin-2-amina

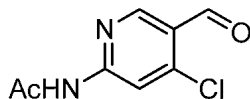
A una solución agitada de 4-cloropiridin-2-amina (8 g, 62,2 mmol) en acetonitrilo (600 ml) a TA se añadió *N*-bromosuccinimida (11,08 g, 62,2 mmol) en porciones y la reacción se agitó por 14 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con EtOAc (3x50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (100 ml), salmuera (100 ml) y se secaron sobre sulfato de sodio. Los orgánicos se concentraron a presión reducida para proporcionar 5-bromo-4-cloropiridin-2-amina como sólido amarillo (13 g, 99 %) que se usó sin purificación adicional. CL/EM (ESI) *m/e* 207,0 [(*M*+*H*)⁺, calcd para C₅H₅BrClN₂ 206,9]; CL/EM tiempo de retención (método B): *t_R* = 0,8 min.

40

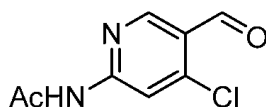


Parte B. *N*-(5-bromo-4-cloropiridin-2-il)acetamida

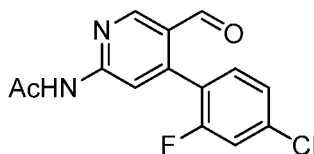
A una solución agitada de 5-bromo-4-cloropiridin-2-amina (11,6 g, 55,9 mmol) en piridina (100 ml) a 0 °C se añadió cloruro de acetilo (3,98 ml, 55,9 mmol) y la reacción se agitó a TA por 3 h. La mezcla de reacción se apagó con agua fría y se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con EtOAc (3x50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (100 ml), salmuera (100 ml) y se secaron sobre sulfato de sodio. Los orgánicos se concentraron a presión reducida para proporcionar *N*-(5-bromo-4-cloropiridin-2-il)acetamida (14,6 g, 55,9 mmol, 100 % de rendimiento) como un sólido blanco que se llevó a cabo sin purificación adicional. CL/EM (ESI) *m/e* 249 [(M+H)⁺, calcd para C₇H₇BrClN₂O 248,9], CL/EM tiempo de retención (método B): *t_R* = 1,64 min; RMN-¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,87 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 2,11 (s, 3H).

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

A una solución agitada de *N*-(5-bromo-4-cloropiridin-2-il)acetamida (7 g, 28,1 mmol), complejo 2,4,6-trivinil-1,3,5,2,4,6-trioxatriborinano con piridina (1:1) (8,78 g, 36,5 mmol), carbonato de sodio (5,95 g, 56,1 mmol) solución en 7 ml de agua y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0,973 g, 0,842 mmol) en una mezcla de Tolueno (50 ml) y Etanol (8 ml), gas nitrógeno se hizo burbujear por 5 min. La mezcla de reacción se calentó a 85 °C por 14 horas. Después del término, la reacción se diluyó con EtOAc (50 ml), se filtró a través de tierra diatomácea (Celite®). Lo filtrado se diluyó con agua y la capa orgánica se separó, se lavó con solución de salmuera, se secó sobre sulfato de sodio. Los orgánicos se concentraron a presión reducida y el residuo así obtenido se purificó por columna combi flash 120 g usando hexano/acetato de etilo. El producto eluido a 30 % de EtOAc en hexano y las fracciones requeridas se concentraron para proporcionar *N*-(4-cloro-5-vinilpiridin-2-il)acetamida (5,92 g, 27,7 mmol, 99 % de rendimiento) como sólido amarillo. CL/EM (ESI) *m/e* 197,2 [(M+H)⁺, calcd para C₉H₁₀ClN₂O 197,04] CL/EM tiempo de retención (método A): *t_R* = 1,50 min; RMN-¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,79 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,18 (d, *J* = 6,40 Hz, 1H), 6,88 (dd, *J* = 11,20, 17,60 Hz, 1H), 5,99 (dd, *J* = 0,80, 17,60 Hz, 1H), 5,47 (dd, *J* = 0,80, 11,40 Hz, 1H), 2,12 (s, 3H).

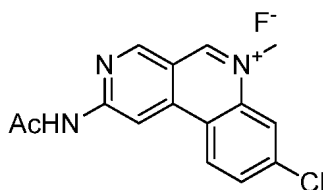
Parte D. *N*-(4-cloro-5-formilpiridin-2-il)acetamida

A una solución agitada de *N*-(4-cloro-5-vinilpiridin-2-il)acetamida (6 g, 30,5 mmol) y 2,6-lutidina (7,11 ml, 61,0 mmol) en una mezcla de 1,4-dioxano (110 ml) y agua (25 ml) a 0 °C se añadió tetróxido de cesio (2,5 % en 2-metil-2-propanol, 9,58 ml, 30,5 mmol) seguido por la adición de peryodato de sodio (19,58 g, 92 mmol) y la reacción se agitó por 4 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc (2x100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se concentraron a presión reducida y residuo así obtenido se purificó por columna combi flash, 120 g columna de sílice usando hexano/EtOAc como eluyente. El producto deseado se aisló a 30 % EtOAc en hexano. Las fracciones requeridas se concentraron a presión reducida para proporcionar *N*-(4-cloro-5-formilpiridin-2-il)acetamida como un sólido blanquecino (5,8 g, 28,1 mmol, 92 % de rendimiento). CL/EM (ESI) *m/e* 197,0 [(M)⁺, calcd para C₈H₆ClN₂O₂ 197,04] CL/EM tiempo de retención (método A): *t_R* = 1,21 min; RMN-¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,20 (s, 1H), 10,18 (s, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 2,16 (s, 3H).

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

A una solución agitada de *N*-(4-cloro-5-formilpiridin-2-il)acetamida (3g, 15,11 mmol), ácido (4-cloro-2-fluorofenil)borónico (2,63 g, 15,11 mmol), carbonato de cesio (9,84 g, 30,2 mmol) en una mezcla de agua (8 ml) y THF (25 ml) se añadió tetraquis(trifenilfosfina)paladio (19,19 mg, 0,017 mmol) y la reacción se calentó a 85 °C durante la noche (14 h). La mezcla de reacción se diluyó con agua (25 ml) y se extrajo con EtOAc (2x25 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (25 ml), salmuera (25 ml), se secaron sobre sulfato de sodio, y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (hexano/EtOAc como eluyente), proporcionando *N*-(4-(4-cloro-2-fluorofenil)-5-formilpiridin-2-il)acetamida como un sólido blanquecino (2,8 g, 9,01 mmol, 60 % de rendimiento). CL/EM (ESI) *m/e* 291,0 [(M)⁺, calcd para C₁₄H₉ClF₂N₂O₂ 291,0], CL/EM tiempo

de retención (método A): $t_R = 1,69$ min; RMN- ^1H (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 11,14 (s, 1H), 9,84 (d, $J = \text{Hz}$, 1H), 8,88 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,61 (dd, $J = 2,00, 10,00$ Hz, 1H), 7,46-7,48 (m, 2H), 2,11 (s, 3H).

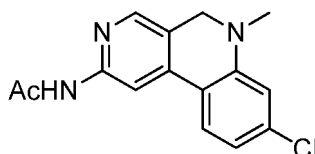


5

Parte F. fluoruro de 2-Acetamido-8-cloro-6-metilbenzo[c][2,7]naftiridin-6-io

A una solución agitada de *N*-(4-(4-cloro-2-fluorofenil)-5-formilpiridin-2-il)acetamida (0,39 g, 1,332 mmol) y tamices moleculares 4 Å (50 mg) en diclorometano (35 ml) a 0 °C se añadió amina de metilo (8M en EtOH, 0,041 g, 0,166 ml, 1,332 mmol) por goteo y la reacción se agitó a TA durante la noche (12 h). La mezcla de reacción se diluyó con DCM (40 ml) y se filtró a través de un lecho de tierra diatomácea (Celite®). Lo filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar fluoruro de 2-acetamido-8-cloro-6-metilbenzo[c][2,7]naftiridin-6-io (450 mg, 1,24 mmol, 93 % de rendimiento) como un sólido amarillo que se usó en la siguiente etapa sin purificación. CL/EM (ESI) m/e 286,1 [(M) $^+$], calcd para $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{ClN}_3\text{O}$ 286,1]; CL/EM tiempo de retención (Método D): $t_R = 0,71$ min.

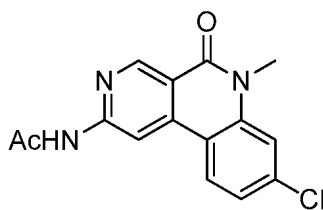
15



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

A una solución agitada de fluoruro de 2-acetamido-8-cloro-6-metilbenzo[c][2,7]naftiridin-6-io (2,1 g, 2,47 mmol) en una mezcla de THF (20 ml) y MeOH (5 ml) a 0 °C se añadió NaBH_4 (0,199 g, 5,27 mmol) en tres porciones y la reacción se agitó a TA por 45 min. Los orgánicos volátiles se removieron a presión reducida; se añadió solución de cloruro de amonio saturado (30 ml) y la solución se extrajo con acetato de etilo (2x30 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (25 ml), se secaron sobre sulfato de sodio, y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/ acetato de etilo) para proporcionar *N*-(8-cloro-6-metil-5,6-dihidrobenzo[c][2,7]naftiridin-2-il)acetamida (0,71 g, 2,29 mmol, 93 % de rendimiento) como un sólido amarillo. CL/EM (ESI) m/e 288,2 [(M+H) $^+$], calcd para $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{ClN}_3\text{O}$ 288,1]; CL/EM tiempo de retención (método C): $t_R = 1,87$ min; Tiempo de retención HPLC (método A): $t_R = 12,76$ min; Tiempo de retención HPLC (método B): $t_R = 13,07$ min; RMN- ^1H (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 10,46 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,16 (d, $J = 0,40$ Hz, 1H), 7,63 (d, $J = 8,40$ Hz, 1H), 6,88 (dd, $J = 2,00, 8,00$ Hz, 1H), 6,82 (d, $J = 2,00$ Hz, 1H), 4,26 (s, 2H), 2,89 (s, 3H), 2,11 (s, 3H).

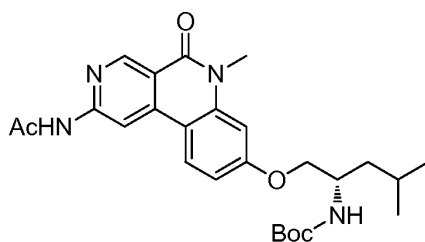
30



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

A una solución agitada de *N*-(8-cloro-6-metil-5,6-dihidrobenzo[c][2,7]naftiridin-2-il)acetamida (0,6 g, 1,199 mmol) en DCM (20 ml) a TA se añadió manganato de bario (1,536 g, 5,99 mmol) en tres porciones y la reacción se calentó a 45 °C por 60 h. Después que la reacción se completó, la mezcla de reacción se diluyó con DCM (70 ml) y se hizo pasar a través de tierra diatomácea (Celite®). Lo filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (DCM/ MeOH como un eluyente) para proporcionar *N*-(8-cloro-6-metil-5-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][2,7]naftiridin-2-il)acetamida (0,4 g, 1,071 mmol, 89 % de rendimiento) como un sólido blanquecino. CL/EM (ESI) m/e 302,1 [(M+H) $^+$], calcd para $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{ClN}_3\text{O}_2$ 302,1]; CL/EM tiempo de retención (método C): $t_R = 1,88$ min; Tiempo de retención HPLC (método A): $t_R = 8,82$ min; Tiempo de retención HPLC (método B): $t_R = 7,99$ min; RMN- ^1H (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 11,01 (s, 1H), 9,24 (s, 1H), 8,92 (s, 1H), 8,26 (d, $J = 8,80$ Hz, 1H), 7,69 (d, $J = 2,00$ Hz, 1H), 7,48 (dd, $J = 2,00, 8,80$ Hz, 1H), 3,68 (s, 3H), 2,20 (s, 3H).

45

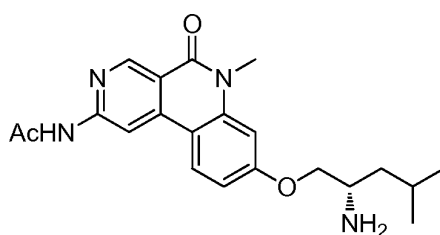


Parte I. 1-(2-acetamido-6-metil-5-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][2,7]naftiridin-8-iloxi)-4-metilpentan-2-ilcarbamato de (S)-*terc*-Butilo

5

La reacción se llevó a cabo como en el Ejemplo 2, Parte D para proporcionar 1-(2-acetamido-6-metil-5-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][2,7]naftiridin-8-iloxi)-4-metilpentan-2-ilcarbamato de (S)-*terc*-Butilo bruto (160 mg, 0,33 mmol, 20,5 % puro por CL/EM) como un aceite marrón. Esto se recuperó para la siguiente etapa sin purificación. CL/EM (ESI) *m/e* 483,34 [(M+H)⁺, calcd para C₂₆H₃₅N₄O₅ 483,25]; CL/EM tiempo de retención (Método E): *t_R* = 1,13 min.

10



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

15

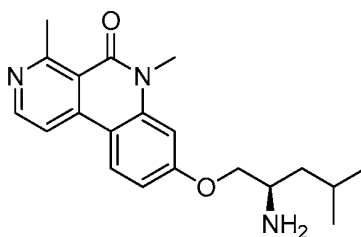
A una solución agitada de (1-(2-acetamido-6-metil-5-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][2,7]naftiridin-8-iloxi)-4-metilpentan-2-il)carbamato de (S)-*terc*-Butilo (140 mg, 0,059 mmol) en CH₂Cl₂ (15 ml) a 0 °C se añadió TFA (1,2 ml, 15,58 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a TA por 40 min. Después que la reacción se completó, los orgánicos volátiles se evaporaron a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC preparativa (0,1 % de TFA en agua/Acetonitrilo) para proporcionar (S)-*N*-(8-(2-amino-4-metilpentiloxi)-6-metil-5-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][2,7]naftiridin-2-il)acetamida (2 mg, 3,93 μmol, 6,6 % de rendimiento) como una sal TFA mono. CL/EM (ESI) *m/e* 383,2 [(M+H)⁺, calcd para C₂₁H₂₇N₄O₃ 383,2]; CL/EM tiempo de retención (método C): *t_R* = 1,80 min; Tiempo de retención HPLC (método A): *t_R* = 5,14 min; Tiempo de retención HPLC (método B): *t_R* = 5,62 min; RMN-¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 9,28 (s, 1H), 8,93 (s, 1H), 8,35 (d, *J* = 8,80 Hz, 1H), 7,17 (s, 1H), 7,15 (d, *J* = 2,00 Hz, 1H), 4,46 (d, *J* = 8,80 Hz, 1H), 4,28 (dd, *J* = 6,40, 10,80 Hz, 1H), 3,76-3,79 (m, 4H), 2,29 (s, 3H), 1,65-1,88 (m, 3H), 1,08 (d, *J* = 4,40 Hz, 3H), 1,07 (d, *J* = 4,40 Hz, 3H).

20

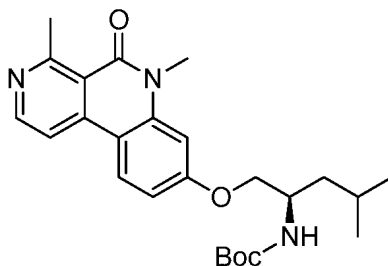
25

Ejemplo 19

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

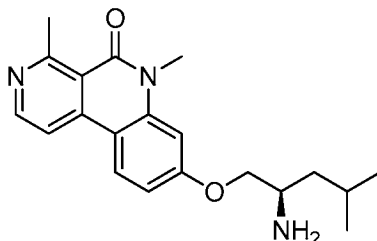


30



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

5 El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 16 usando (1-hidroxi-4-metilpentan-2-il)carbamato de (*R*)-*terc*-Butilo en parte de H para proporcionar (1-((4,6-dimetil-5-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][2,7]naftiridin-8-il)oxi)-4-metilpentan-2-il)carbamato de (*R*)-*terc*-Butilo (620 mg, 0,564 mmol, 49 % de rendimiento) como un sólido amarillo. CL/EM, (ESI) m/z 440,3 [(M+H)⁺, calcd para C₂₅H₃₄N₃O₄ 440,3].



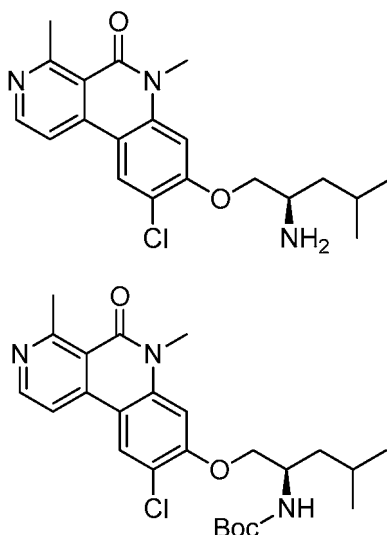
10

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

15 Una solución a temperatura ambiente de (1-((4,6-dimetil-5-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][2,7]naftiridin-8-il)oxi)-4-metilpentan-2-il)carbamato de (*R*)-*terc*-Butilo (102 mg, 0,232 mmol) en diclorometano (1 ml) se trató con HCl (1,160 ml, 4,64 mmol) y se agitó por 1 h. La mezcla resultante se concentró a un aceite y se purificó por cromatografía líquida de alto desempeño de fase inversa (Phenomenex Luna C18 30x100mm 10 micrómetros; elución de gradiente agua/metanol/0,1 % TFA). Las fracciones que contienen el producto se neutralizaron con bicarbonato de sodio acuoso saturado y se concentró a presión reducida. El residuo se dividió entre acetato de etilo y salmuera y las capas se separaron. Los acuosos se extrajeron dos veces más con acetato de etilo y los orgánicos combinados se lavaron una vez con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron, y se concentraron para proporcionar (*R*)-8-((2-amino-4-metilpentil)oxi)-4,6-dimetilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6*H*)-ona (11,5 mg, 0,033 mmol, 14 % de rendimiento) como un aceite lechoso. CL/EM, (ESI) m/z 340,2 [(M+H)⁺, calcd para C₂₀H₂₆N₃O₂ 340,2]; Tiempo de retención HPLC (método C): t_R = 13,02 min; Tiempo de retención HPLC (método D): t_R = 13,05 min; RMN-¹H (500MHz, METANOL-*d*₄) δ 8,68 - 8,63 (m, 2H), 8,58 (d, $J=9,0$ Hz, 1H), 7,22 (dd, $J=9,0, 2,3$ Hz, 1H), 7,20 (d, $J=2,3$ Hz, 1H), 4,52 (dd, $J=10,5, 3,3$ Hz, 1H), 4,34 (dd, $J=10,7, 6,6$ Hz, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,80 - 3,75 (m, 1H), 3,25 (s, 3H), 1,91 - 1,81 (m, 1H), 1,80 - 1,73 (m, 1H), 1,72 - 1,64 (m, 1H), 1,07 (d, $J=5,8$ Hz, 3H), 1,06 (d, $J=5,8$ Hz, 3H).

Ejemplo 20

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

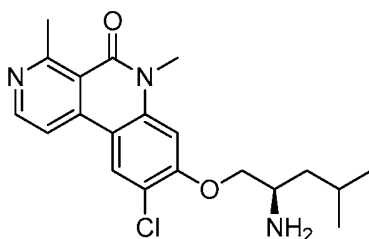


35

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

40 Una mezcla de (1-((4,6-dimetil-5-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][2,7]naftiridin-8-il)oxi)-4-metilpentan-2-il)carbamato de (*R*)-*terc*-Butilo (248 mg, 0,564 mmol) preparada como se describe en el Ejemplo 19, Parte A, NCS (151 mg, 1,128 mmol), y acetonitrilo (5 ml) se calentó a 90 °C por 1 h y después se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El material bruto se concentró a presión reducida para proporcionar (1-((9-cloro-4,6-dimetil-5-oxo-5,6-

dihidrobenzo[*c*][2,7]naftiridin-8-il)oxi)-4-metilpentan-2-il)carbamato de (*R*)-*tert*-Butilo (15 mg, 0,032 mmol, 6 % rendimiento bruto). La mezcla se llevó a cabo sin purificación adicional. CL/EM, (ESI) m/z 474,2 [(M+H)⁺, calcd para C₂₅H₃₃ClN₃O₄ 474,2].



5

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

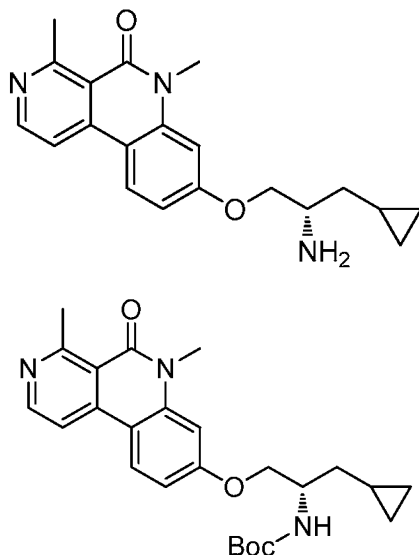
Una solución a temperatura ambiente de (1-((9-cloro-4,6-dimetil-5-oxo-5,6-dihidrobenzo[*c*][2,7]naftiridin-8-il)oxi)-4-metilpentan-2-il)carbamato de (*R*)-*tert*-Butilo (15 mg, 0,032 mmol) en diclorometano (0,5 ml) se trató con HCl (4M en 1,4-dioxano) (0,396 ml, 1,58 mmol) y se agitó por 1 h. La mezcla resultante se concentró y el residuo se purificó por cromatografía líquida de alto desempeño de fase inversa (Phenomenex Luna C18 30 x 100 mm 10 micrómetros; elución de gradiente agua/acetonitrilo/acetato de amonio 10 mM). Las fracciones que contienen el producto se concentraron a presión reducida para proporcionar (1-((9-cloro-4,6-dimetil-5-oxo-5,6-dihidrobenzo[*c*][2,7]naftiridin-8-il)oxi)-4-metilpentan-2-il)carbamato de (*R*)-*tert*-Butilo (9,0 mg, 0,023 mmol, 73 % de rendimiento) como un sólido blanco. CL/EM, (ESI) m/z 373,2 [(M+H)⁺, calcd para C₂₀H₂₅ClN₃O₂ 373,2]; Tiempo de retención HPLC (método C): t_R = 14,21 min; Tiempo de retención HPLC (método D): t_R = 14,30 min; RMN-¹H (400MHz, CLOROFORMO-*d*) δ 8,70 (d, $J=5,8$ Hz, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,79 (d, $J=5,8$ Hz, 1H), 6,83 (s, 1H), 4,18 (dd, $J=8,8, 3,8$ Hz, 1H), 4,04 - 3,97 (m, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,48 (qd, $J=6,9, 3,5$ Hz, 1H), 3,17 (s, 3H), 1,84 (dquin, $J=13,7, 6,7$ Hz, 1H), 1,49 (t, $J=7,0$ Hz, 2H), 1,03 (d, $J=6,5$ Hz, 3H), 1,01 (d, $J=6,5$ Hz, 3H).

20

Ejemplo 21

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

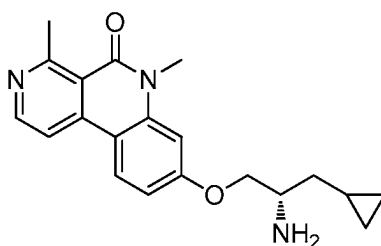
25



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

El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 16 usando (1-ciclopropil-3-hidroxiopropan-2-il)carbamato de (*S*)-*tert*-Butilo (0,287 g, 1,334 mmol) en Parte de H para proporcionar (1-ciclopropil-3-((4,6-dimetil-5-oxo-5,6-dihidrobenzo[*c*][2,7]naftiridin-8-il)oxi)propan-2-il)carbamato de (*S*)-*tert*-Butilo (230 mg, 0,526 mmol, 59 % de rendimiento) como un aceite incoloro. CL/EM, (ESI) m/z 438,3 [(M+H)⁺, calcd para C₂₅H₃₂N₃O₄ 438,2]; RMN-¹H (400MHz, CLOROFORMO-*d*) δ 8,61 (d, $J=5,5$ Hz, 1H), 8,09 (d, $J=8,8$ Hz, 1H), 7,77 (d, $J=5,5$ Hz, 1H), 6,96 - 6,79 (m, 2H), 4,92 (s.a., 1H), 4,35 - 3,98 (m, 3H), 3,70 (s, 3H), 3,13 (s, 3H), 1,63 (t, $J=6,9$ Hz, 2H), 1,47 (s, 9H), 0,83 - 0,70 (m, 1H), 0,61 - 0,42 (m, 2H), 0,21 - 0,04 (m, 2H).

40

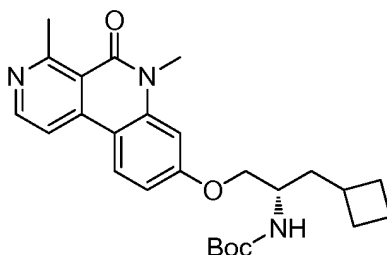
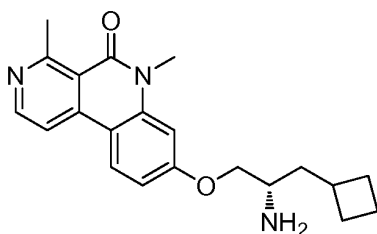


Parte B: (S)-8-(2-amino-3-ciclopropilpropoxi)-4,6-dimetilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona

- 5 Una suspensión a temperatura ambiente de (1-ciclopropil-3-((4,6-dimetil-5-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][2,7]naftiridin-8-il)oxi)propan-2-il)carbamato de (S)-*terc*-Butilo (50 mg, 0,114 mmol) (preparada como se describe en el Ejemplo 16 usando (1-ciclopropil-3-hidroxiopropan-2-il)carbamato de (S)-*terc*-Butilo (0,287 g, 1,334 mmol) en Parte de H) en éter dietílico (1 ml) se trató con HCl (4M en 1,4-dioxano) (0,571 ml, 2,286 mmol) y se agitó por 1 h. La mezcla resultante se concentró a presión reducida a un sólido amarillo. El material bruto se purificó por cromatografía líquida de alto
- 10 desempeño de fase inversa (Phenomenex Luna C18 30 x 100 mm 10 micrómetros; elución de gradiente agua/metanol/TFA). Las fracciones que contienen el producto se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se dividió entre bicarbonato de sodio acuoso saturado y acetato de etilo. Las capas se separaron y los acuosos se extrajeron dos veces más con acetato de etilo. Los orgánicos combinados se lavaron una vez con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron, y se concentraron para proporcionar (S)-8-(2-amino-3-ciclopropilpropoxi)-4,6-dimetilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona (9,0 mg, 0,025 mmol, 22 % de rendimiento por la
- 15 etapa final) como un sólido blanco. CL/EM, (ESI) m/z 338,2 [(M+H)⁺, calcd para C₂₀H₂₄N₃O₂ 338,2]; Tiempo de retención HPLC (método C): t_R = 13,05 min; Tiempo de retención HPLC (método D): t_R = 13,88 min; RMN-¹H (400MHz, CLOROFORMO-d) δ 8,65 (d, $J=5,8$ Hz, 1H), 8,16 (d, $J=8,8$ Hz, 1H), 7,83 (d, $J=5,5$ Hz, 1H), 6,92 (dd, $J=8,9$, 2,4 Hz, 1H), 6,87 (d, $J=2,3$ Hz, 1H), 4,15 (dd, $J=8,9$, 3,9 Hz, 1H), 3,97 (dd, $J=8,8$, 7,0 Hz, 1H), 3,75 (s, 3H),
- 20 3,48 - 3,35 (m, 1H), 3,17 (s, 3H), 1,59 - 1,42 (m, 2H), 0,87 - 0,74 (m, 1H), 0,64 - 0,47 (m, 2H), 0,25 - 0,17 (m, 1H), 0,16 - 0,10 (m, 1H).

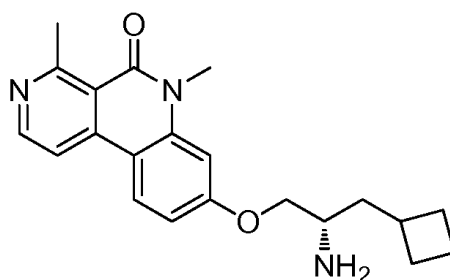
Ejemplo 22

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



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

- 35 El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 16 usando (1-ciclobutil-3-hidroxiopropan-2-il)carbamato de (S)-*terc*-Butilo (0,359 g, 1,566 mmol) en Parte de H para proporcionar (1-ciclobutil-3-((4,6-dimetil-5-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][2,7]naftiridin-8-il)oxi)propan-2-il)carbamato de (S)-*terc*-Butilo (400 mg, 0,886 mmol, 85 % de rendimiento) como un aceite incoloro. CL/EM, (ESI) m/z 452,3 [(M+H)⁺, calcd para C₂₆H₃₄N₃O₄ 452,3]; RMN-¹H (400MHz, CLOROFORMO-d) δ 8,62 (d, $J=5,8$ Hz, 1H), 8,11 (d, $J=8,8$ Hz, 1H), 7,79 (d, $J=5,5$ Hz, 1H), 6,94 - 6,79 (m, 2H), 4,76 (d, $J=7,5$ Hz, 1H), 4,07 (d, $J=3,5$ Hz, 2H), 3,93 (s.a., 1H), 3,71 (s, 3H), 3,14 (s, 3H), 2,55 - 2,35 (m, 1H),
- 40 2,15 - 2,05 (m, 2H), 1,97 - 1,59 (m, 7H), 1,47 (s, 9H).

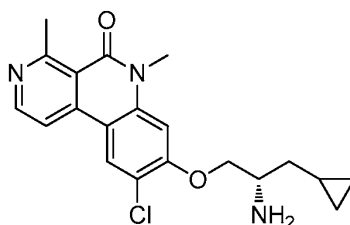


Parte B: (S)-8-(2-amino-3-ciclobutilpropoxi)-4,6-dimetilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona

- 5 Una suspensión a temperatura ambiente de (1-ciclobutil-3-((4,6-dimetil-5-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][2,7]naftiridin-8-il)oxi)propan-2-il)carbamato de (S)-*tert*-Butilo (70 mg, 0,155 mmol) en éter dietílico (1 ml) se trató con HCl (4M en 1,4-dioxano) (0,775 ml, 3,10 mmol) y se agitó por 1 h. La mezcla resultante se concentró a presión reducida a un sólido amarillo. El material bruto se purificó por cromatografía líquida de alto desempeño de fase inversa (Phenomenex Luna C18 30 x 100 mm 10 micrómetros; elución de gradiente agua/metanol/TFA). Las fracciones que
10 contienen el producto se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se dividió entre bicarbonato de sodio acuoso saturado y acetato de etilo. Las capas se separaron y los acuosos se extrajeron dos veces más con acetato de etilo. Los orgánicos combinados se lavaron una vez con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron, y se concentraron a presión reducida para proporcionar (S)-8-(2-amino-3-ciclobutilpropoxi)-4,6-dimetilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona (17 mg, 0,046 mmol, 30 % de rendimiento) como un sólido blanco. CL/EM, (ESI) m/z 352,3 [(M+H)⁺, calcd para C₂₁H₂₆N₃O₂ 352,2]; Tiempo de retención HPLC (método C): t_R = 14,15 min; Tiempo de retención HPLC (método D): t_R = 14,78 min; RMN-¹H (400MHz, CLOROFORMO-d) δ 8,64 (d, $J=5,8$ Hz, 1H), 8,15 (d, $J=9,0$ Hz, 1H), 7,82 (d, $J=5,8$ Hz, 1H), 6,89 (dd, $J=8,9$, 2,4 Hz, 1H), 6,84 (d, $J=2,3$ Hz, 1H), 4,04 (dd, $J=8,9$, 3,9 Hz, 1H), 3,86 (dd, $J=8,8$, 7,5 Hz, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,23 (td, $J=7,5$, 5,5, 3,8 Hz, 1H), 3,16 (s, 3H), 2,60 - 2,43 (m, 1H), 2,21 - 2,08 (m, 2H), 2,01 - 1,81 (m, 2H), 1,80 - 1,55 (m, 4H).

20 Ejemplo 23

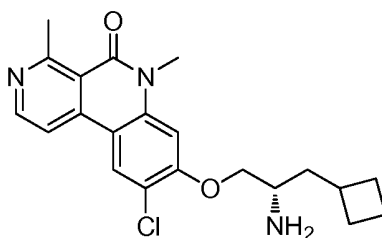
(S)-8-(2-amino-3-ciclopropilpropoxi)-9-cloro-4,6-dimetilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona



- 25 El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 20 para proporcionar (S)-8-(2-amino-3-ciclopropilpropoxi)-9-cloro-4,6-dimetilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona (12,5 mg, 0,030 mmol, 24 % de rendimiento por la etapa final) como un sólido amarillo pálido. CL/EM, (ESI) m/z 372,2 [(M+H)⁺, calcd para C₂₀H₂₃ClN₃O₂ 372,2]; Tiempo de retención HPLC (método C): t_R = 14,16 min; Tiempo de retención HPLC (método D): t_R = 15,03 min; RMN-¹H (400MHz, CLOROFORMO-d) δ 8,66 (d, $J=5,5$ Hz, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,74 (d, $J=5,8$ Hz, 1H), 6,81 (s, 1H), 4,22 (dd, $J=8,7$, 3,9 Hz, 1H), 4,05 (dd, $J=8,5$, 7,0 Hz, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,49 (qd, $J=6,8$, 4,0 Hz, 1H), 3,20 - 3,12 (m, 3H), 1,63 - 1,46 (m, 2H), 0,89 - 0,75 (m, 1H), 0,67 - 0,45 (m, 2H), 0,25 - 0,18 (m, 1H), 0,17 - 0,10 (m, 1H).

35 Ejemplo 24

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

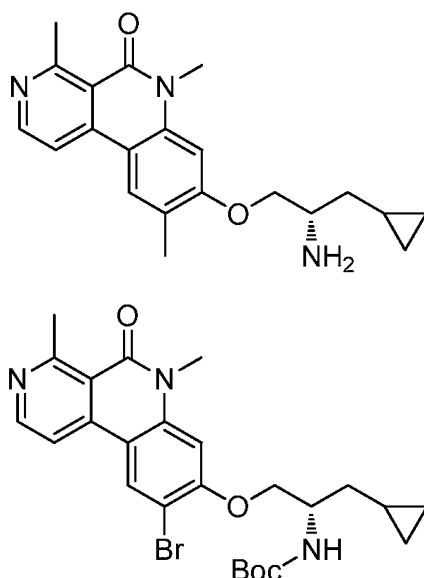


- 40 El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 20 para proporcionar (S)-8-(2-amino-3-ciclobutilpropoxi)-9-cloro-4,6-dimetilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona (10,5 mg, 0,027 mmol, 24 % de rendimiento por

la etapa final) como un sólido incoloro. CL/EM, (ESI) m/z 386,2 [(M+H)⁺, calcd para C₂₁H₂₅CIN₃O₂ 386,2]; Tiempo de retención HPLC (método C): t_R = 14,92 min; Tiempo de retención HPLC (método D): t_R = 15,61 min; RMN-¹H (400MHz, CLOROFORMO-d) δ 8,68 (d, $J=5,5$ Hz, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,77 (d, $J=5,8$ Hz, 1H), 6,81 (s, 1H), 4,14 (dd, $J=8,7, 3,9$ Hz, 1H), 4,01 - 3,91 (m, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,34 (d, $J=4,5$ Hz, 1H), 3,17 (s, 3H), 2,62 - 2,44 (m, 1H), 2,22 - 2,06 (m, 2H), 2,01 - 1,82 (m, 2H), 1,82 - 1,63 (m, 4H).

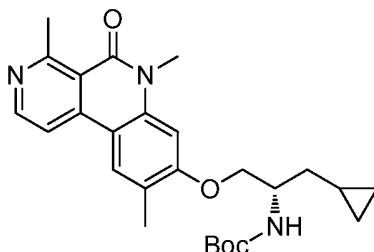
Ejemplo 25

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



15 Parte A: (1-((9-bromo-4,6-dimetil-5-oxo-5,6-dihidrobencoc[2,7]naftiridin-8-il)oxi)-3-ciclopropilpropan-2-il)carbamato de (S)-*tert*-Butilo

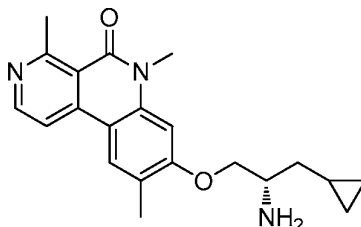
A mezcla de (1-ciclopropil-3-((4,6-dimetil-5-oxo-5,6-dihidrobencoc[2,7]naftiridin-8-il)oxi)propan-2-il)carbamato de (S)-*tert*-Butilo (100 mg, 0,229 mmol) preparada como se describe en el Ejemplo 21, Parte A en acetonitrilo (5 ml) se calentó a 90 °C por 1 h resultando en una solución anaranjada homogénea. La solución se trató con bicarbonato de sodio acuoso saturado y se concentró a presión reducida. El residuo se dividió entre salmuera y acetato de etilo y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo dos veces más con acetato de etilo y los orgánicos combinados se lavaron una vez con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron, y se concentraron a un sólido. Lo sólido se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (1 % amoníaco en metanol/diclorometano) para proporcionar (1-((9-bromo-4,6-dimetil-5-oxo-5,6-dihidrobencoc[2,7]naftiridin-8-il)oxi)-3-ciclopropilpropan-2-il)carbamato de (S)-*tert*-Butilo (53 mg, 0,103 mmol, 45 % de rendimiento) como un aceite incoloro que solidificó después de reposo. CL/EM, (ESI) m/z 516,2, 518,2 Br patrón [(M+H)⁺, calcd para C₂₅H₃₁BrN₃O₄ 516,2].



30 Parte B: ((1-ciclopropil-3-((4,6,9-trimetil-5-oxo-5,6-dihidrobencoc[2,7]naftiridin-8-il)oxi)propan-2-il)carbamato de (S)-*tert*-Butilo

Una mezcla a temperatura ambiente de (1-((9-bromo-4,6-dimetil-5-oxo-5,6-dihidrobencoc[2,7]naftiridin-8-il)oxi)-3-ciclopropilpropan-2-il)carbamato de (S)-*tert*-Butilo (51 mg, 0,099 mmol), trimetilboroxina (0,015 ml, 0,109 mmol), Aducto PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (8,06 mg, 9,88 μ mol), carbonato de cesio (64,4 mg, 0,198 mmol), 1,4-dioxano (1 ml), y agua (0,33 ml) se cargó a un vial de presión nominal y se purgó con una corriente de nitrógeno por 10 minutos. El vial se selló y se agitó bajo nitrógeno a 75 °C por 12 h. La mezcla resultante se enfrió a temperatura ambiente y se filtró a vacío. Lo filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se dividió entre acetato de etilo y salmuera. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo dos veces más con acetato de etilo. Los orgánicos combinados se

secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron, y se concentraron a un aceite. El aceite se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (1 % de amoníaco 2M en metanol/diclorometano) para proporcionar (1-ciclopropil-3-((4,6,9-trimetil-5-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][2,7]naftiridin-8-il)oxi)propan-2-il)carbamato de (S)-*tert*-Butilo (41 mg, 0,091 mmol, 92 % de rendimiento) como un aceite incoloro. CL/EM, (ESI) m/z 452,3 [(M+H)⁺, calcd para C₂₆H₃₄N₃O₄ 452,3]; RMN-¹H (400MHz, CLOROFORMO-d) δ 8,59 (d, $J=5,8$ Hz, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,78 (d, $J=5,8$ Hz, 1H), 6,74 (s, 1H), 4,91 (d, $J=7,3$ Hz, 1H), 4,35 - 4,04 (m, 3H), 3,71 (s, 3H), 3,14 (s, 3H), 2,31 (s, 3H), 1,72 - 1,59 (m, 2H), 1,48 (s, 9H), 0,86 - 0,70 (m, 1H), 0,60 - 0,44 (m, 2H), 0,21 - 0,00 (m, 2H).

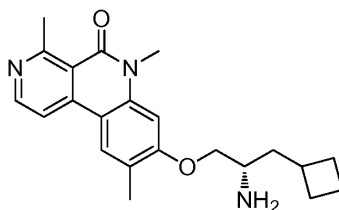


Parte C: (S)-8-(2-amino-3-ciclopropilpropoxi)-4,6,9-trimetilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona

Una solución a temperatura ambiente de (1-ciclopropil-3-((4,6,9-trimetil-5-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][2,7]naftiridin-8-il)oxi)propan-2-il)carbamato de (S)-*tert*-Butilo (41 mg, 0,091 mmol) en metanol (0,5 ml) se trató con HCl (4M en 1,4-dioxano) (0,454 ml, 1,816 mmol) y se agitó por 1 h. La mezcla resultante se concentró a presión reducida a sólido amarillo. El material bruto se purificó por cromatografía líquida de alto desempeño de fase inversa (Phenomenex Luna C18 30x100 mm 10 micrómetros; elución de gradiente agua/metanol/TFA). Las fracciones que contienen el producto se neutralizaron con bicarbonato de sodio acuoso saturado y se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se dividió entre agua y acetato de etilo y las capas se separaron. Los acuosos se extrajeron dos veces más con acetato de etilo y los orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron, y se concentraron para proporcionar (S)-8-(2-amino-3-ciclopropilpropoxi)-4,6,9-trimetilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona (10,7 mg, 0,028 mmol, 93 % de rendimiento) como un sólido incoloro. CL/EM, (ESI) m/z 352,2 [(M+H)⁺, calcd para C₂₁H₂₆N₃O₂ 352,2]; Tiempo de retención HPLC (método C): t_R = 13,71 min; Tiempo de retención HPLC (método D): t_R = 14,29 min; RMN-¹H (400MHz, CLOROFORMO-d) δ 8,63 (d, $J=5,5$ Hz, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,84 (d, $J=5,8$ Hz, 1H), 6,74 (s, 1H), 4,15 (dd, $J=8,8, 4,0$ Hz, 1H), 4,00 (dd, $J=8,7, 6,9$ Hz, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,50 - 3,37 (m, 1H), 3,17 (s, 3H), 2,37 (s, 3H), 1,61 - 1,44 (m, 2H), 1,02 - 0,74 (m, 1H), 0,68 - 0,45 (m, 2H), 0,30 - 0,06 (m, 2H).

Ejemplo 26

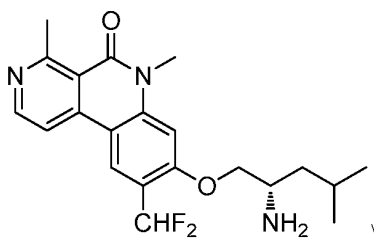
(S)-8-(2-amino-3-ciclobutilpropoxi)-4,6,9-trimetilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona



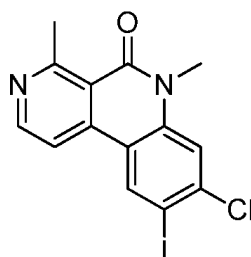
El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 25 partiendo de (1-ciclobutil-3-((4,6-dimetil-5-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][2,7]naftiridin-8-il)oxi)propan-2-il)carbamato de (S)-*tert*-Butilo, preparada como se describe en el Ejemplo 22, Parte A para proporcionar (S)-8-(2-amino-3-ciclobutilpropoxi)-4,6,9-trimetilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona (18 mg, 0,046 mmol, 26 % de rendimiento por la etapa final) como una película opaca. CL/EM, (ESI) m/z 366,3 [(M+H)⁺, calcd para C₂₂H₂₈N₃O₂ 366,2]; Tiempo de retención HPLC (método C): t_R = 14,65 min; Tiempo de retención HPLC (método D): t_R = 15,04 min; RMN-¹H (400MHz, CLOROFORMO-d) δ 8,62 (d, $J=5,8$ Hz, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,82 (d, $J=5,8$ Hz, 1H), 6,69 (s, 1H), 4,05 (dd, $J=8,8, 4,0$ Hz, 1H), 3,88 (dd, $J=8,5, 7,3$ Hz, 1H), 3,74 (s, 3H), 3,34 - 3,20 (m, 1H), 3,16 (s, 3H), 2,63 - 2,46 (m, 1H), 2,36 (s, 3H), 2,23 - 2,08 (m, 2H), 2,01 - 1,59 (m, 6H).

Ejemplo 27

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



5



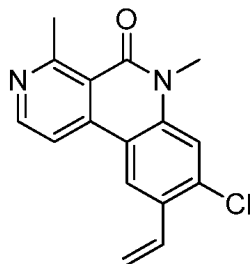
Parte A: 8-cloro-9-yodo-4,6-dimetilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona

10

A una solución de 8-cloro-9-yodo-4,6-dimetilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona (1 g, 3,87 mmol) preparada como se describe en el Ejemplo 16, Parte G, en ácido acético (30 ml) se añadió H₂SO₄ (0,021 ml, 0,387 mmol) y ácido peryódico (0,881 g, 3,87 mmol). La solución se calentó a 80°C por 20 min después se añadió yodo (0,294 g, 1,160 mmol). La mezcla se agitó por otras 3 h a 80°C. La solución enfriada a temperatura ambiente después se concentró a presión reducida. Se añadió EtOAc al residuo y la capa se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado después H₂O. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar 8-cloro-9-yodo-4,6-dimetilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona (1,2 g, 3,12 mmol, 81 % rendimiento bruto) como un sólido blanquecino. El material se llevó a cabo sin purificación adicional. CL/EM (ESI) *m/e* 385,0 [(M+H)⁺, calcd para C₁₄H₁₁ClIN₂O, 385,0]; CL/EM tiempo de retención (método B): *t_R* = 1,09 min.

15

20



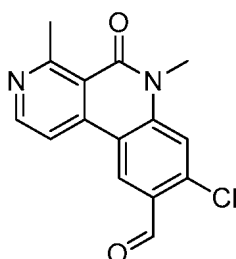
Parte B: 8-cloro-4,6-dimetil-9-vinilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona

25

Una solución de 8-cloro-9-yodo-4,6-dimetilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona (1,2 g, 2,71 mmol), complejo 2,4,6-trivinilciclotriboroxano piridina (0,784 g, 3,26 mmol), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0,157 g, 0,136 mmol) y Na₂CO₃ (0,575 g, 5,43 mmol) en tolueno (30 ml) y agua (0,5 ml) se purgó con nitrógeno y se calentó a 90°C por 16 h. Después del enfriamiento a temperatura ambiente, la mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se recuperó en acetato de etilo y se filtró a través de tierra diatomácea (Celite®). La capa EtOAc se lavó con salmuera y agua. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El material bruto se purificó por cromatografía instantánea en gel de sílice usando EtOAc-hexano como el eluyente para proporcionar 8-cloro-4,6-dimetil-9-vinilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona (0,6 g, 1,43 mmol, 68 % de rendimiento) como un sólido gomoso marrón. CL/EM (ESI) *m/e* 285,0 [(M+H)⁺, calcd para C₁₆H₁₄ClN₂O, 285,1]; CL/EM tiempo de retención (método B): *t_R* = 2,25 min.

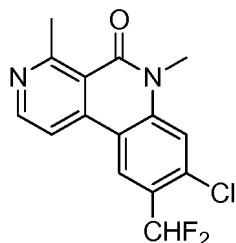
30

35

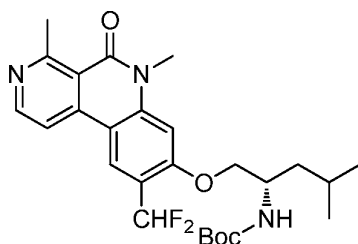


Parte C: 8-cloro-4,6-dimetil-5-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][2,7]naftiridin-9-carbaldehído

- 5 A una solución de 8-cloro-4,6-dimetil-9-vinilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6*H*)-ona (600 mg, 2,107 mmol), tetróxido de cesio (2,5 % en 2-metil-2-propanol) (0,794 ml, 0,063 mmol), y 2,6-dimetilpiridina (0,491 ml, 4,21 mmol) en 1,4-dioxano (30 ml) y agua (30 ml) enfriada a 0°C se añadió peryodato de sodio (1803 mg, 8,43 mmol). La mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó por 3 h. La mezcla se diluyó con acetato de etilo y se filtró a través de tierra diatomácea (Celite®). La capa orgánica se concentró a presión reducida para proporcionar un sólido marrón.
- 10 Lo sólido se lavó con hexano (3x20 ml) y se secó bajo vacío para proporcionar 8-cloro-4,6-dimetil-5-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][2,7]naftiridin-9-carbaldehído 0,6 g, 2,107 mmol, 84 % de rendimiento) como un sólido gomoso. CL/EM (ESI) *m/e* 287,0 [(M+H)⁺, calcd para C₁₅H₁₂ClN₂O₂, 287,1]; CL/EM tiempo de retención (método B): *t_R* = 2,03 min.



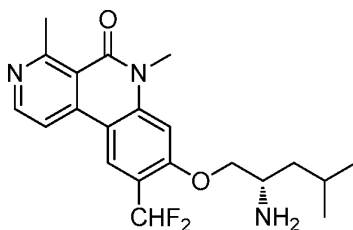
- 15
- Parte D: 8-cloro-9-(difluorometil)-4,6-dimetilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6*H*)-ona
- 20 A una solución de 8-cloro-4,6-dimetil-5-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][2,7]naftiridin-9-carbaldehído (600 mg, 1,779 mmol) en DCM (15 ml) se añadió trifluoruro de bis-(2-metoxietil)aminosulfuro (Deoxo-Fluor) (1,968 g, 8,89 mmol). La mezcla después se calentó a 40°C por 3 h. Después del enfriamiento a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con DCM y la capa DCM se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado después H₂O, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía instantánea en gel de sílice usando EtOAc-hexano como el eluyente para proporcionar 8-cloro-9-(difluorometil)-4,6-dimetilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6*H*)-ona (0,7 g, 1,519 mmol, 84 % de rendimiento) como un sólido blanquecino. CL/EM (ESI) *m/e* 309,0 [(M+H)⁺, calcd para C₁₅H₁₂ClF₂N₂O, 309,1]; CL/EM tiempo de retención (método B): *t_R* = 2,38 min. RMN-¹H (400 MHz, METANOL-*d*₄) δ ppm 8,68 - 8,74 (m, 2H), 8,32 (d, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,00 - 7,33 (m, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,13 (s, 3H).
- 25



- 30
- Parte E: (1-((9-(difluorometil)-4,6-dimetil-5-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][2,7]naftiridin-8-il)oxi)-4-metilpentan-2-il)carbamato de (S)-*terc*-Butilo

- 35 Una solución de 8-cloro-9-(difluorometil)-4,6-dimetilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6*H*)-ona (700 mg, 1,519 mmol), (1-hidroxi-4-metilpentan-2-il)carbamato de (S)-*terc*-Butilo (660 mg, 3,04 mmol), 2-di-*t*-butilfosfin-2',4',6'-tri-*i*-propil-1,1'-bifenilo (387 mg, 0,912 mmol), PdOAc₂ (34,1 mg, 0,152 mmol) y Cs₂CO₃ (990 mg, 3,04 mmol) en tolueno (20 ml) se calentó a 80°C por 16 h. Después del enfriamiento a temperatura ambiente, la mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se recuperó en acetato de etilo y se filtró a través de tierra diatomácea (Celite®). La capa orgánica se lavó con salmuera y agua; se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía instantánea en gel de sílice usando EtOAc-hexano como el eluyente para proporcionar (1-((9-(difluorometil)-4,6-dimetil-5-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][2,7]naftiridin-8-il)oxi)-4-metilpentan-2-il)carbamato de (S)-
- 40

tert-Butilo (0,6 g, 0,58 mmol, 54 % de rendimiento) como un sólido gomoso marrón. CL/EM (ESI) *m/e* 490,2 [(M+H)⁺, calcd para C₂₆H₃₄F₂N₃O₄, 490,2]; CL/EM tiempo de retención (método B): *t_R* = 2,72 min.



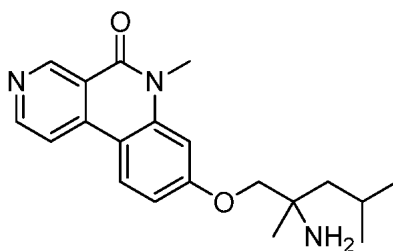
5

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

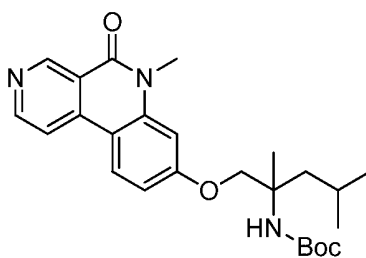
A una solución de (1-((9-(difluorometil)-4,6-dimetil-5-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][2,7]naftiridin-8-il)oxi)-4-metilpentan-2-il)carbamato de (S)-*tert*-Butilo (500 mg, 0,480 mmol) en MeOH (10 ml) a 0°C se añadió HCl 4N en 1,4-dioxano (20 ml, 80 mmol). La solución se calentó a temperatura ambiente y se agitó por 2 h. La mezcla después se concentró a presión reducida. El residuo se recuperó en EtOAc y la capa EtOAc se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado después H₂O, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC preparativa para proporcionar (S)-8-((2-amino-4-metilpentil)oxi)-9-(difluorometil)-4,6-dimetilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona (60 mg, 0,149 mmol, 31 % de rendimiento) como sólido amarillo pálido. CL/EM (ESI) *m/e* 390,2 [(M+H)⁺, calcd para C₂₁H₂₆F₂N₃O₂, 390,2]; CL/EM tiempo de retención (método A): *t_R* = 2,09 min; Tiempo de retención HPLC (método A): *t_R* = 10,1 min; Tiempo de retención HPLC (método B): *t_R* = 9,18 min; RMN-¹H (400 MHz, METANOL-*d*₄) δ ppm 8,73 (s, 1H), 8,66 (s, 2H), 7,07 - 7,41 (m, 2H), 4,66 - 4,53 (m, 1H), 4,52 - 4,49 (m, 1H), 3,78 - 3,89 (m, 4H), 3,22 (s, 3H), 1,74 - 1,88 (m, 2H), 1,63 - 1,71 (m, 1H), 1,04 (m, 6H).

20 Ejemplo 28

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



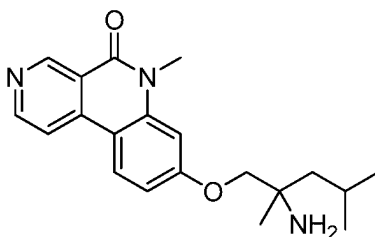
25



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

8-Cloro-6-metilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona (0,15 g, 0,613 mmol), preparada como se describe en el Ejemplo 2, Parte C, y (1-hidroxi-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de *tert*-Butilo (0,284 g, 1,226 mmol) se sometieron a síntesis de éter como se describe en el Ejemplo 2, Parte D, para proporcionar (2,4-dimetil-1-((6-metil-5-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][2,7]naftiridin-8-il)oxi)pentan-2-il)carbamato de *tert*-butilo (0,3 g, 28 % de rendimiento) como sólido amarillo pálido. CL/EM (ESI) *m/e* 440,2 [(M+H)⁺, calcd para C₂₅H₃₄N₃O₄, 440,2]; CL/EM tiempo de retención (método C): *t_R* = 2,67 min.

35

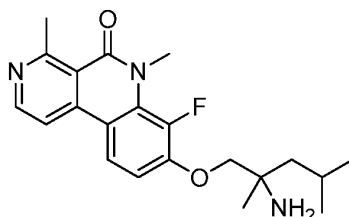


Parte B. 8-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-6-metilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona

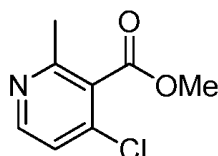
- 5 Se recuperó(2,4-dimetil-1-((6-metil-5-oxo-5,6 dihidrobenzo[c][2,7]naftiridin-8-il)oxi)pentan-2-il)carbamato de *terc*-Butilo para desprotección adicional de Boc como se describe en el Ejemplo 2, parte E para proporcionar 8-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-6-metilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona (30 mg, 12 % de rendimiento) como sólido blanquecino. CL/EM (ESI) *m/e* 340,0 [(M+H)⁺, calcd para C₂₀H₂₆N₃O₂, 340,2]; CL/EM tiempo de retención (método G): *t_R* = 1,88 min. RMN-¹H (400 MHz, METANOL-*d*₄) δ ppm 9,43 (s, 1H), 8,73 (d, *J*=6,0 Hz, 1H), 8,35 (d, *J*=8,5 Hz, 1H), 8,19 (d, *J*=6,0 Hz, 1H), 7,12 - 7,01 (m, 2H), 4,05 - 3,92 (m, 2H), 3,77 (s, 3H), 1,95 - 1,80 (m, 1H), 1,58 (qd, *J*=14,2, 5,5 Hz, 2H), 1,30 (s, 3H), 1,04 (d, *J*=6,5 Hz, 3H), 1,01 (d, *J*=6,5 Hz, 3H). HPLC Quiral (Método CHIRALPAK AD-H (250x4,6) mm, 5 micrómetros, Fase Móvil CO₂ (65 %), Co-disolventes 0,3 % DEA en MeOH (35 %), Contrapresión 101), SFC quiral tiempo de retención *t_{R1}* = 5,44 min; SFC quiral tiempo de retención *t_{R2}* = 7,77 min.

15 Ejemplo 29

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



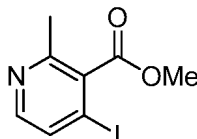
20



Parte A. 4-cloro-2-metilnicotinato de metilo

- 25 A una solución de 2,4-dicloronicotinato de metilo (10,0 g, 48,5 mmol) en una mezcla del disolvente 1,4-dioxano (400 ml) y agua (40 ml) se añadió trimetilboroxina (6,79 ml, 48,5 mmol) seguido por aducto PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (1,982 g, 2,427 mmol) y carbonato de cesio (31,6 g, 97 mmol). La mezcla de reacción se desgasificó con argón por 5 minutos. La mezcla de reacción se calentó a reflujo por 8 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró a través de tierra diatomácea (Celite[®]). El lecho se lavó con acetato de etilo y lo filtrado combinado se concentró a presión reducida para proporcionar el producto bruto que se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (gradiente de acetato de etilo y éter de petróleo) para proporcionar 4-cloro-2-metilnicotinato de metilo (5,20 g, 28 mmol, 58 % de rendimiento) como un líquido amarillo. CL/EM (ESI) *m/e* 185,7 [(M+H)⁺, calcd para C₈H₈ClNO₂ 185,6]; CL/EM tiempo de retención (método G): *t_R* = 1,90 min.

30

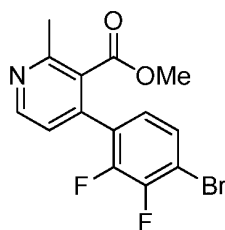


35

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

- 40 A una solución de 4-cloro-2-metilnicotinato de metilo (6,00 g, 32,3 mmol) en acetonitrilo (80 ml) se añadió cloruro de acetilo (3,45 ml, 48,5 mmol) seguido por yoduro de sodio (48,5 g, 323 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 80°C por 16hrs. La mezcla de reacción se evaporó a sequedad y el residuo se ajustó a pH 6 añadiendo solución de carbonato de potasio saturado. El producto se extrajo con diclorometano (250 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera (2x100 ml), se secó sobre Na₂SO₄, y se concentró a presión reducida para proporcionar 4-yodo-2-

metilnicotinato de metilo (2,00 g, 7,22 mmol, 22 % rendimiento bruto) como semisólido incoloro, que se llevó a cabo sin purificación adicional. CL/EM (ESI) m/e 278,0 [(M+H)⁺, calcd para C₈H₉INO₂ 278,0]; CL/EM tiempo de retención (método C): t_R = 2,13 min.

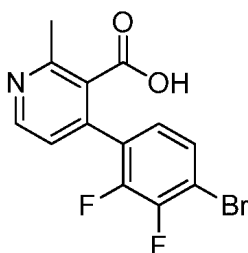


5

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

En un recipiente para microondas, se recuperó 4-yodo-2-metilnicotinato de metilo (1,00 g, 3,61 mmol) en una mezcla de 1,4-dioxano (18 ml) y agua (2 ml) en atmósfera inerte. Se añadieron ácido (4-bromo-2,3-difluorofenil)borónico (1,03 g, 4,33 mmol) y Na₂CO₃ (765 mg, 7,22 mmol) a la mezcla de reacción y se desgasificó por 5 minutos. Se añadió Pd(Ph₃P)₄ (83 mg, 0,072 mmol) a la mezcla de reacción y se calentó en microondas a 110°C por 90 min. La mezcla de reacción se diluyó con agua (150 ml) y se extrajo con acetato de etilo (200 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera (2x100 ml), se secó sobre Na₂SO₄, y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (gradiente de acetato de etilo y éter de petróleo) para proporcionar 4-(4-bromo-2,3-difluorofenil)-2-metilnicotinato de metilo (540 mg, 1,58 mmol, 44 % de rendimiento) como un líquido amarillo. CL/EM (ESI) m/e 344,0 [(M+2H)⁺, calcd para C₁₄H₁₂BrF₂NO₂ 344,1]; CL/EM tiempo de retención (método C): t_R = 2,48 min.

15



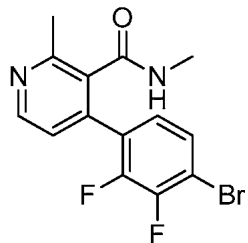
20

Parte D. ácido 4-(4-bromo-2,3-difluorofenil)-2-metilnicotínico

A una solución de 4-(4-bromo-2,3-difluorofenil)-2-metilnicotinato de metilo (800 mg, 2,34 mmol) en MeOH (10 ml) se añadió NaOH (935 mg, 23,38 mmol) en agua (10 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 16hrs. La mezcla de reacción se evaporó a presión reducida y el residuo obtenido se ajustó a pH ~3 añadiendo solución de HCl 1,5N. El producto se extrajo con diclorometano y las capas se separaron. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, y se concentró a presión reducida para proporcionar ácido 4-(4-bromo-2,3-difluorofenil)-2-metilnicotínico (700 mg, 2,133 mmol, 91 % rendimiento bruto) como un sólido blanquecino que se llevó a cabo sin purificación adicional. CL/EM (ESI) m/e 330,0 [(M+2H)⁺, calcd para C₁₃H₁₀BrF₂NO₂ 330,1]; CL/EM tiempo de retención (método C): t_R = 1,34 min.

25

30



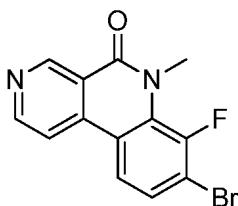
35

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

A una solución de ácido 4-(4-bromo-2,3-difluorofenil)-2-metilnicotínico (700 mg, 2,13 mmol) en diclorometano (20 ml) a 0 °C se añadió cloruro de oxalilo (0,56 ml, 6,40 mmol) por goteo seguido por DMF (0,03 ml, 0,43 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 45 °C por 4h. La mezcla de reacción se evaporó a sequedad. El residuo se recuperó en diclorometano (50 ml) a 0 °C y se añadió a esto clorhidrato de metilamina (1,56 g, 23,08 mmol) seguido por trietilamina (4,83 ml, 34,6 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 2h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con diclorometano (100 ml). La capa orgánica se separó, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida para proporcionar 4-(4-bromo-2,3-difluorofenil)-N,2-dimetilnicotinamida (600 mg, 1,76 mmol, 76 % rendimiento bruto) como semisólido amarillo, que se llevó a cabo sin

40

purificación adicional. CL/EM (ESI) m/e 343,0 [(M+2H)⁺, calcd para C₁₄H₁₃BrF₂N₂O 343,0]; CL/EM tiempo de retención (método C): t_R = 1,61 min.

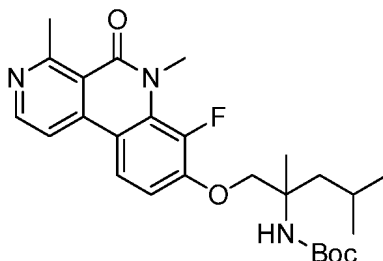


5

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

A una solución de 4-(4-bromo-2,3-difluorofenil)-N,2-dimetilnicotinamida (600 mg, 1,76 mmol) en tetrahidrofurano (20 ml) a 0 °C se añadió NaH (176 mg, 4,40 mmol) y la mezcla de reacción se llevó a temperatura ambiente gradualmente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 15h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (100 ml). La capa orgánica se separó, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida para proporcionar 8-bromo-7-fluoro-4,6-dimetilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona (400 mg, 1,24 mmol, 71 % de rendimiento) como sólido amarillo. CL/EM (ESI) m/e 322,8 [(M+2H)⁺, calcd para C₁₄H₁₂BrFN₂O 322,9]; CL/EM tiempo de retención (método G): t_R = 2,21 min.

15

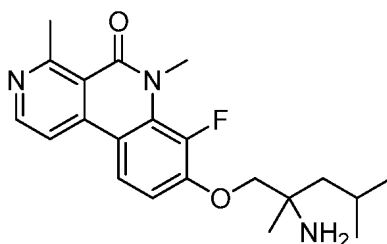


Parte G. (1-((7-fluoro-4,6-dimetil-5-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][2,7]naftiridin-8-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de *tert*-Butilo

20

A una solución agitada de 8-bromo-7-fluoro-4,6-dimetilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona (350 mg, 1,090 mmol) y (1-hidroxi-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de *tert*-Butilo (504 mg, 2,180 mmol) en tolueno (10 ml) se añadió carbonato de cesio (355 mg, 1,09 mmol) y 2-Di-*t*-butilfosfin-2',4',6'-tri-*i*-propil-1,1'-bifenilo (28 mg, 0,065 mmol). La mezcla de reacción se desgasificó con argón por 5 min y se añadió a esto después acetato de paladio (7,34 mg, 0,033 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 100 °C por 18 h. Después, se filtró a través de tierra diatomácea (Celite®) y lo filtrado se evaporó para proporcionar (1-((7-fluoro-4,6-dimetil-5-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][2,7]naftiridin-8-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de *tert*-Butilo que se recuperó en la siguiente etapa sin purificación. CL/EM (ESI) m/e 472,2 [(M+H)⁺, calcd para C₂₆H₃₅FN₃O₄ 472,2]; CL/EM tiempo de retención (método C): t_R = 2,17 min.

25



30

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

A una solución de *tert*-Butilo (1-((7-fluoro-4,6-dimetil-5-oxo-5,6 dihidrobenzo[c][2,7]naftiridin-8-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato (200 mg, 0,424 mmol) en MeOH (6 ml) a 0 °C se añadió HCl 4M en 1,4-dioxano (3 ml, 99,0 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C por 2h. Después de 2h, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para proporcionar el producto bruto que se purificó por HPLC preparativa para proporcionar 8-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-7-fluoro-4,6-dimetilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona (10 mg, 0,024 mmol, 6 % de rendimiento) como un sólido blanquecino. CL/EM (ESI) m/e 372,0 [(M+H)⁺, calcd para C₂₁H₂₇FN₃O₂ 372,2]; CL/EM tiempo de retención (método G): t_R = 1,99 min. Tiempo de retención HPLC (método A): t_R = 8,37 min; Tiempo de retención HPLC (método B): t_R = 9,72 min. RMN-¹H (400MHz, METANOL-*d*₄) δ ppm 8,58 (d, J = 6 Hz, 1 H), 8,22 (dd, J = 9,2 Hz, J = 2 Hz, 1 H), 8,14 (d, J = 6 Hz, 1 H), 7,23 (m, 1 H), 4,31 (d, J = 10 Hz, 1 H), 4,23 (d, J = 10,4 Hz, 1 H), 3,88 (d, J = 9,2 Hz, 3 H), 3,06 (s, 3 H), 1,90 (m, 2 H), 1,73 (m, 1 H), 1,52 (s, 3 H), 1,05 (m, 6 H).

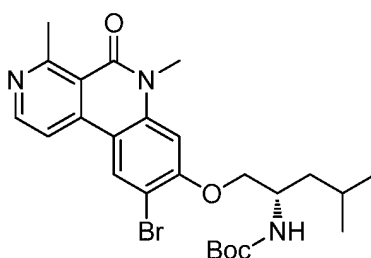
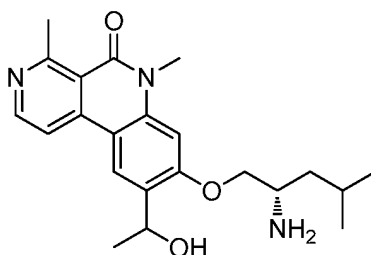
35

40

Ejemplo 30 y Ejemplo 31

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

5

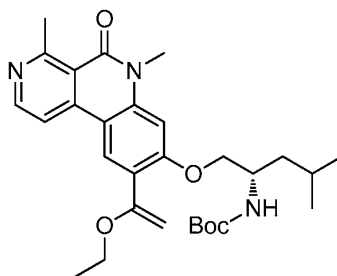


10

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

15

Se sometió 1-((4,6-dimetil-5-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][2,7]naftiridin-8-il)oxi)-4-metilpentan-2-il)carbamato de (S)-terc-Butilo, preparado como se describe en el Ejemplo 16, Parte H, a brominación seguido de la condición mencionada en el Ejemplo 3, Parte A para proporcionar 1-((9-bromo-4,6-dimetil-5-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][2,7]naftiridin-8-il)oxi)-4-metilpentan-2-il)carbamato de (S)-terc-Butilo (1,6 g, 2,62 mmol, 77 % de rendimiento) como sólido amarillo pálido. CL/EM (ESI) m/e 518,2 [(M)⁺, calcd para CH₃₃BrN₃O₄ 518,1]; CL/EM tiempo de retención (método C): t_R = 2,46 min.



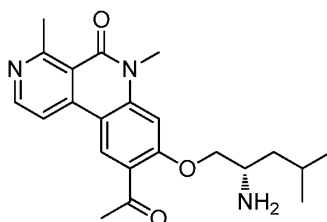
20

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

25

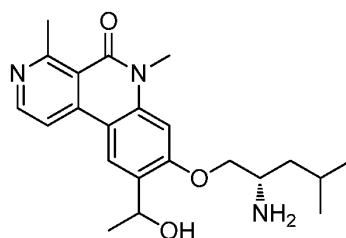
A una solución de 1-((9-bromo-4,6-dimetil-5-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][2,7]naftiridin-8-il)oxi)-4-metilpentan-2-il)carbamato de (S)-terc-Butilo (500 mg, 0,964 mmol) en 1,4-dioxano (5 ml), se añadieron tributil(1-etoxivinil)estano (697 mg, 1,929 mmol), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (88 mg, 0,096 mmol) y DPPF (53,5 mg, 0,096 mmol). La mezcla de reacción se dejó agitar a 100 °C por 12h. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo en acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró que proporcionó 1-((9-(1-etoxivinil)-4,6 dimetil-5-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][2,7]naftiridin-8-il)oxi)-4-metilpentan-2-il)carbamato de (S)-terc-Butilo (0,3 g, 0,33 mmol, 34 % rendimiento bruto) como sólido marrón que se llevó a cabo sin purificación adicional. CL/EM (ESI) m/e 510,2 [(M+H)⁺, calcd para C₂₉H₄₀N₃O₅, 510,3]; CL/EM tiempo de retención (Método = C): t_R = 2,60 min.

30



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

Se trató (1-((9-(1-etoxivinil)-4,6-dimetil-5-oxo-5,6 dihidrobenzo[c][2,7]naftiridin-8-il)oxi)-4-metilpentan-2-il)carbamato de (S)-*tert*-Butilo (200 mg, 0,392 mmol) con ácido clorhídrico en 1,4-dioxano (981 μ l, 3,92 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se dejó agitar a TA por 2h y después se evaporó a sequedad. El material bruto se neutralizó con acuoso 10 % de NaHCO₃ y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró que proporcionó (S)-9-acetil-8-((2-amino-4-metilpentil)oxi)-4,6-dimetilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona (0,11 g, 0,164 mmol, 42 % de rendimiento) como sólido marrón. El material se llevó a cabo sin purificación adicional. CL/EM (ESI) *m/e* 382,2 [(M+H)⁺, calcd para C₂₂H₂₈N₃O₃, 382,2]; CL/EM tiempo de retención (método E): *t_R* = 0,78 min.



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

A una solución de (S)-9-acetil-8-((2-amino-4-metilpentil)oxi)-4,6 dimetilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona (100 mg, 0,257 mmol) en Etanol (2 ml) se añadió NaBH₄ (97 mg, 2,57 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se dejó agitar a TA por 16h. Después, se apagó con NH₄Cl, se diluyó con agua y se extrajo en acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron. La mezcla de reacción cruda se purificó por HPLC preparativa que proporcionó 8-(((S)-2-amino-4-metilpentil)oxi)-9-(1-hidroxi-etil)-4,6-dimetilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona (0,03 g, 27 % de rendimiento) como semi-sólido amarillo pálido. CL/EM (ESI) *m/e* 384,1 [(M+H)⁺, calcd para C₂₂H₃₀N₃O₃, 384,2]; CL/EM tiempo de retención (método E): *t_R* = 0,73 min.

96533-072 - Se hizo la separación quiral que proporcionó dos diastereómeros como sólido blanquecino. El diastereómero-1 se eluyó al momento de la retención (Columna HPLC : (250X30X5 μ) Fase Móvil A: 0,2 % de Hexano DEA; M, fase B:Etanol): *t_R* = 21,9 min.

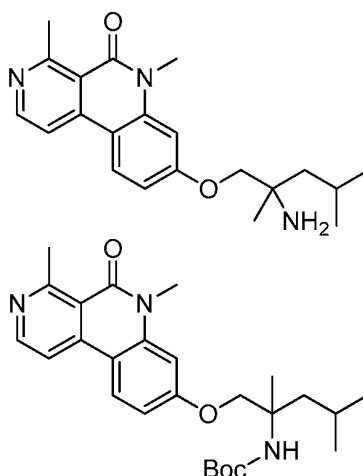
96533-072-11 - RMN-¹H (400 MHz, METANOL-*d*₄): ppm 1,01 - 1,07 (m, 6H), 1,55 (d, *J*=6,46 Hz, 4H), 1,58 - 1,68 (m, 1H), 1,83 - 1,92 (m, 1H), 3,09 (s, 3H), 3,35 (d, *J*=1,69 Hz, 1H), 3,80 (s, 3H), 4,13 - 4,19 (m, 1H), 4,28 - 4,34 (m, 1H), 5,32 (d, *J*=6,46 Hz, 1H), 7,04 (s, 1H), 8,16 (d, *J*=5,84 Hz, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,58 (d, *J*=5,77 Hz, 1H).

El diastereómero-2 se eluyó al momento de la retención (Columna HPLC : (250X30X5 μ) Fase Móvil A: 0,2 % DEA Hexano; M, fase B:Etanol) *t_R* = 24,9 min.

RMN-¹H (400 MHz, METANOL-*d*₄): ppm 1,03 (t, *J*=6,84 Hz, 6H), 1,43 - 1,58 (m, 5H), 1,88 (dt, *J*=13,73, 6,97 Hz, 1H), 3,09 (s, 3H), 3,35 (d, *J*=1,69 Hz, 1H), 3,80 (s, 3H), 4,03 - 4,13 (m, 1H), 4,21 - 4,29 (m, 1H), 5,31 (d, *J*=6,40 Hz, 1H), 7,03 (s, 1H), 8,15 (d, *J*=5,84 Hz, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,57 (d, *J*=5,77 Hz, 1H).

Ejemplo 32

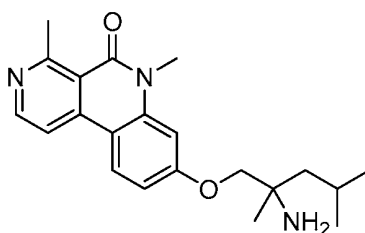
8-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-4,6-dimetilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona



40

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

8-Cloro-4,6-dimetilbenzo[*c*][2,7]naftiridin-5(6*H*)-ona (0,15 g, 0,580 mmol), preparada como se describe en el Ejemplo 16, Parte G, y (1-hidroxi-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de *terc*-Butilo (0,161 g, 0,696 mmol) se sometieron al acoplamiento Buchwald como se describe en el Ejemplo 16, Parte H, para proporcionar (1-((4,6-dimetil-5-oxo-5,6-dihidrobenzo[*c*][2,7]naftiridin-8-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de *terc*-butilo (0,22 g, 0,199 mmol, 34 % rendimiento bruto). El producto bruto se usó por la siguiente etapa sin purificación adicional. CL/EM (ESI) *m/e* 454,1 [(*M*+*H*)⁺, calcd para C₂₆H₃₆N₃O₄, 454,3]; CL/EM tiempo de retención (método D): *t_R* = 0,93 min.

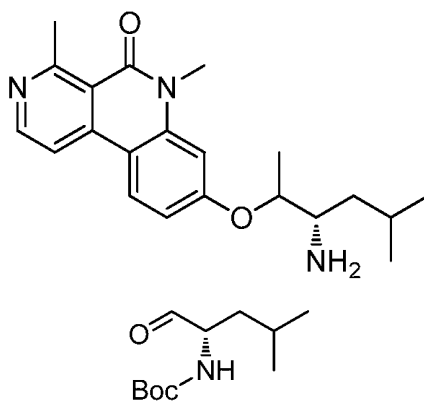


Parte B. 8-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-4,6-dimetilbenzo[*c*][2,7]naftiridin-5(6*H*)-ona

Se sometió (1-((4,6-dimetil-5-oxo-5,6-dihidrobenzo[*c*][2,7]naftiridin-8-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de *terc*-Butilo (0,22 g, 0,199 mmol) a desprotección del grupo Boc usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 2, Parte E para dar 8-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-4,6 dimetilbenzo[*c*][2,7]naftiridin-5(6*H*)-ona (8 mg, 0,022 mmol, 11 % de rendimiento) como sólido blanco. CL/EM (ESI) *m/e* 354,2 [(*M*+*H*)⁺, calcd para C₂₁H₂₈N₃O₂, 354,2]; CL/EM tiempo de retención (método C): *t_R* = 1,57 min. Tiempo de retención HPLC (método A): *t_R* = 8,67 min; Tiempo de retención HPLC (método B): *t_R* = 9,46 min. RMN-¹H (400 MHz, METANOL-*d*₄) δ ppm δ 8,54 (s, 1H), 8,34-8,36 (sa, 1H), 8,10 (sa, 1H), 7,06 (s, 1H), 4,11-4,17 (m, 2H), 3,73 (s, 3H), 3,06 (s, 3H), 1,70 - 1,98 (m, 2H), 1,68 (sa, 1H), 1,45 (s, 3H), 1,02 - 1,08 (m, 6H).

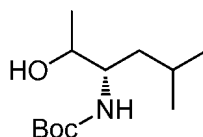
Ejemplo 33

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



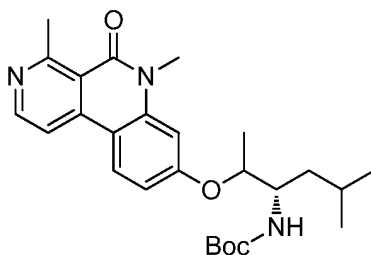
Parte A. (4-metil-1-oxopentan-2-il)carbamato de (*S*)-*terc*-Butilo

A una solución de (1-hidroxi-4-metilpentan-2-il)carbamato de (*S*)-*terc*-Butilo (2 g, 9,20 mmol) en DCM (30 ml) se añadió Peryodinano Dess-Martin (5,86 g, 13,81 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se dejó agitar a TA por 16h. La mezcla de reacción se apagó con NaHCO₃, se diluyó con agua y se extrajo en acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró lo cual proporcionó (4-metil-1-oxopentan-2-il)carbamato de (*S*)-*terc*-Butilo como aceite incoloro (1,4 g, 6,50 mmol, 71 % rendimiento bruto). El material se llevó a cabo sin purificación adicional. RMN-¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 0,8-0,96 (m, 6H), 1,31-1,49 (m, 11H), 1,57-1,66 (m, 1H), 3,81-3,89 (m, 1H), 7,27 (d, 1H), 9,43 (s, 1H).

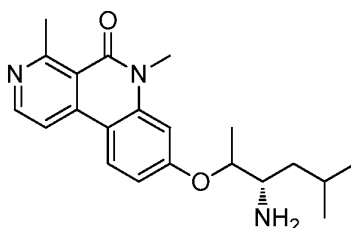


Parte B. ((3S)-2-hidroxi-5-metilhexan-3-il)carbamato de *tert*-Butilo

Una solución de (4-metil-1-oxopentan-2-il)carbamato de (*S*)-*tert*-Butilo (1,3 g, 6,04 mmol) en éter dietílico (50 ml) enfriada a -78 °C y se trató con bromuro de metil magnesio (1,4 M en éter dietílico) (8,63 ml, 12,08 mmol). La suspensión se agitó a 0 °C por 1h y después se agitó por una hora adicional a TA. La mezcla de reacción se apagó con NH₄Cl. La mezcla de reacción se extrajo con éter dietílico (3 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄, y se concentraron para proporcionar el producto, ((3S)-2-hidroxi-5-metilhexan-3-il)carbamato de *tert*-Butilo (1 g, 4,32 mmol, 72 % rendimiento bruto) como aceite incoloro. El material se llevó a cabo sin purificación adicional. RMN-¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 0,78-0,93 (m, 6H), 0,98 (d, 3H), 1,11-1,41 (m, 2H), 1,42 (s, 9H), 1,45-1,64 (m, 1H), 3,30-3,63 (m, 2H), 4,37 (d, 1H), 6,19 (d, 1H).

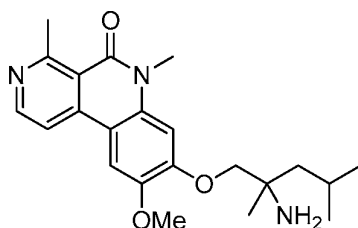
Parte C. ((3S)-2-((4,6-dimetil-5-oxo-5,6-dihidrobenzo[*c*][2,7]naftiridin-8-il)oxi)-5-metilhexan-3-il)carbamato de *tert*-Butilo

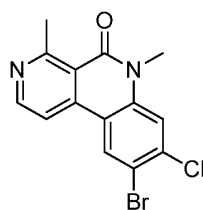
A mezcla de 8-cloro-4,6-dimetilbenzo[*c*][2,7]naftiridin-5(6*H*)-ona (0,05 g, 0,193 mol), ((3S)-2-hidroxi-5-metilhexan-3-il)carbamato de *tert*-Butilo (0,067 g, 0,290 mmol), Cs₂CO₃ (0,315 g, 0,966 mol), 2-di-*t*-butilfosfin-2',4',6'-tri-*i*-propil-1,1'-bifenilo (8,21 mg, 0,019 mol) y Pd(OAc)₂ (2,60 mg, 0,012 mol) se recuperaron en Tolueno (2 ml) y se calentó durante la noche a 90 °C. Después del enfriamiento, la mezcla de reacción se concentró, después se diluyó con acetato de etilo y agua. La capa de acetato de etilo se recolectó, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró lo cual proporcionó ((3S)-2-((4,6-dimetil-5-oxo-5,6-dihidrobenzo[*c*][2,7]naftiridin-8-il)oxi)-5-metilhexan-3-il)carbamato de *tert*-butilo, (70 mg, 0,154 mmol, 80 % rendimiento bruto) como sólido marrón. El producto bruto se usó por la siguiente etapa sin purificación adicional. CL/EM (ESI) *m/e* 454,2 [(M+H)⁺, calcd para C₂₆H₃₆N₃O₄, 454,3]; CL/EM tiempo de retención (método D): *t*_R = 0,91 min.

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

Se sometió ((3S)-2-((4,6-dimetil-5-oxo-5,6-dihidrobenzo[*c*][2,7]naftiridin-8-il)oxi)-5-metilhexan-3-il)carbamato de *tert*-Butilo (0,16 g, 0,353 mmol) a desprotección del grupo Boc (procedimiento descrito en el Ejemplo 2, Parte E) que proporcionó la mezcla diastereomérica 8-(((3S)-3-amino-5-metilhexan-2-il)oxi)-4,6-dimetilbenzo[*c*][2,7]naftiridin-5(6*H*)-ona (17 mg, 0,017 mmol, 5 % de rendimiento) como un sólido blanco. CL/EM (ESI) *m/e* 354,2 [(M+H)⁺, calcd para C₂₁H₂₈N₃O₂, 354,2]; CL/EM tiempo de retención (método C): *t*_R = 1,56 min. Tiempo de retención HPLC (método A): *t*_R = 9,40 min; Tiempo de retención HPLC (método B): *t*_R = 9,36 min. RMN-¹H (400MHz, METANOL-*d*₄) 8,57 (d, *J*=5,5 Hz, 1H), 8,41 (d, *J*=9,0 Hz, 1H), 8,15 (d, *J*=6,0 Hz, 1H), 7,15 - 7,06 (m, 2H), 4,68 (quin, *J*=5,9 Hz, 1H), 3,76 (s, 4H), 3,09 (s, 3H), 1,88 - 1,50 (m, 3H), 1,44 (s, 3H), 1,03 (d, *J*=6,5 Hz, 3H), 0,98 (d, *J*=6,5 Hz, 3H).

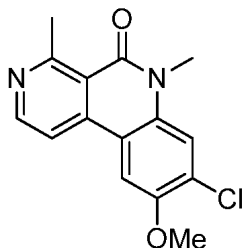
Ejemplo 34

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



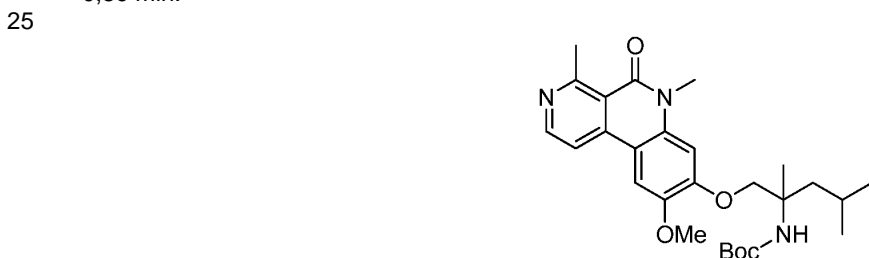
Parte A. 9-bromo-8-cloro-4,6-dimetilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona

- 5 A una solución de 8-cloro-4,6-dimetilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona (0,2 g, 0,773 mmol) en acetonitrilo (4 ml) a -30 °C se añadió ácido trifluoroacético (0,089 ml, 1,160 mmol) y 1-bromopirrolidin-2,5-diona (0,151 g, 0,850 mmol). La mezcla se calentó a 80 °C durante la noche. La mezcla de reacción se concentró, se diluyó con acetato de etilo y exceso de 10 % de NaHCO₃ acuoso. La capa de acetato de etilo se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa para proporcionar 9-bromo-8-cloro-4,6 dimetilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona (120 mg, 0,351 mmol, 45 % de rendimiento) como sólido blanco. CL/EM (ESI) *m/e* 337,0 [(M+H)⁺, calcd para C₁₄H₁₁BrClN₂O, 337,0]; CL/EM tiempo de retención (Método C): *t_R* = 2,55 min; RMN-¹H (400 MHz, METANOL-*d*₄) ppm 3,11 (s, 3H), 3,75 (s, 3H), 7,81 (s, 1H), 8,20-8,26 (m, 1H), 8,68 (d, *J*=5,6 Hz, 1H), 8,79 (s, 1H).



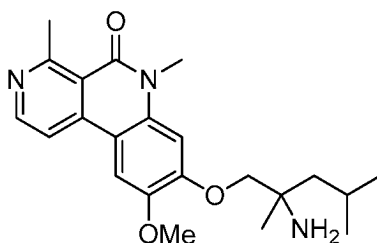
15 Parte B. 8-cloro-9-metoxi-4,6-dimetilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona

- 20 A mezcla de 9-bromo-8-cloro-4,6-dimetilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona (0,05 g, 0,148 mmol), yoduro de cobre(I) (0,031 g, 0,163 mmol), L-prolina (0,020 g, 0,178 mmol), metóxido de sodio (0,040 g, 0,741 mmol) y K₂CO₃ (0,041 g, 0,296 mmol) se agitaron en DMSO (1,5 ml). La mezcla se calentó a 80 °C por 16h. Después del enfriamiento, la mezcla de reacción cruda se diluyó con metanol, se filtró a través de tierra diatomácea (Celite®) y se concentró a presión reducida para proporcionar 8-cloro-9-metoxi-4,6-dimetilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona, como sólido marrón (40 mg). CL/EM (ESI) *m/e* 289,0 [(M)⁺, calcd para C₁₅H₁₄ClN₂O₂, 289,1]; CL/EM tiempo de retención (método D): *t_R* = 0,89 min.



30 Parte C. *tert*-butil(1-((9-metoxi-4,6-dimetil-5-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][2,7]naftiridin-8-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato

- 35 8-Cloro-9-metoxi-4,6-dimetilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona (0,04 g, 0,139 mmol) se sometió a acoplamiento Buchwald (Ejemplo 16, Parte H) con (1-hidroxi-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de *tert*-Butilo (0,048 g, 0,208 mmol) lo cual proporcionó (1-((9-metoxi-4,6-dimetil-5-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][2,7]naftiridin-8-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de *tert*-butilo como sólido blanco (15 mg, 0,029 mmol, 21 % de rendimiento). CL/EM (ESI) *m/e* 484,2 [(M+H)⁺, calcd para C₂₇H₃₈N₃O₅, 484,3]; CL/EM tiempo de retención (Método C): *t_R* = 2,42 min.

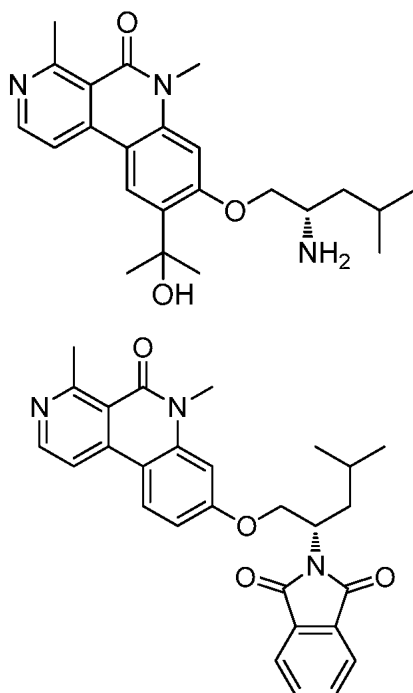


Parte D. 8-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-9-metoxi-4,6 dimetilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona

5 Se sometió (1-((9-metoxi-4,6-dimetil-5-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][2,7]naftiridin-8-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de *tert*-Butilo (0,015 g, 0,031 mmol) a desprotección del grupo Boc como por el Ejemplo 2, Parte E para proporcionar 8-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-9-metoxi-4,6 dimetilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona (8 mg, 0,02 mmol, 63 % de rendimiento) como un sólido amarillo. CL/EM (ESI) m/e 384,2 [(M+H)⁺, calcd para C₂₂H₃₀N₃O₃, 384,5]; CL/EM tiempo de retención (Método C), t_R = 6,57 min. RMN-¹H (400MHz, METANOL-d₄) 8,63 (d, $J=6,0$ Hz, 1H), 8,51 (s.a., 1H), 8,02 (s, 1H), 7,23 (s, 1H), 4,39 (d, $J=10,5$ Hz, 1H), 4,32 - 4,24 (m, 1H), 4,10 (s, 3H), 3,83 (s, 3H), 3,19 (s, 3H), 1,99 - 1,86 (m, 2H), 1,73 (d, $J=9,0$ Hz, 1H), 1,55 (s, 3H), 1,09 (d, $J=6,5$ Hz, 3H), 1,05 (d, $J=6,5$ Hz, 3H).

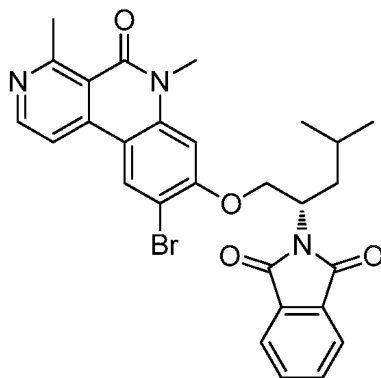
Ejemplo 35

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



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

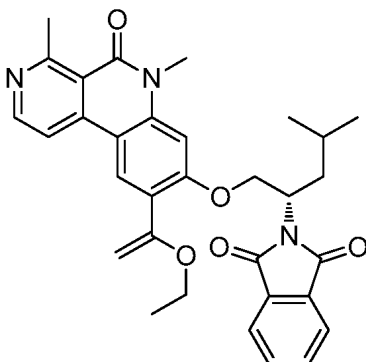
8-Cloro-4,6-dimetilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona (1,4 g, 5,41 mmol) y (S)-2-(1-hidroxi-4-metilpentan-2-il)isoindolin-1,3-diona (4,01 g, 16,23 mmol) se sometieron a acoplamiento Buchwald como se describe en el Ejemplo 16, Parte H) para dar (S)-2-(1-((4,6-dimetil-5-oxo 5,6-dihidrobenzo[c][2,7]naftiridin-8-il)oxi)-4-metilpentan-2-il)isoindolin-1,3-diona como sólido amarillo (1,4 g, 2,62 mmol, 49 % de rendimiento). CL/EM (ESI) m/e 470,2 [(M+H)⁺, calcd para C₂₈H₂₈N₃O₄ 470,2]; CL/EM tiempo de retención (método C): t_R = 2,05 min.



30

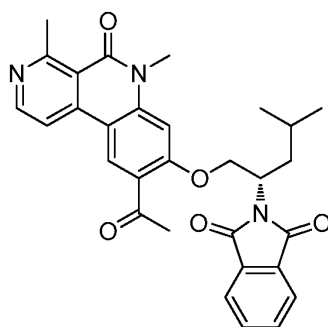
Parte B. (S)-2-(1-((9-bromo-4,6-dimetil-5-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][2,7]naftiridin-8-il)oxi)-4-metilpentan-2-il)isoindolin-1,3-diona

A una solución de (S)-2-(1-((4,6-dimetil-5-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][2,7]naftiridin-8-il)oxi)-4-metilpentan-2-il)isoindolin-1,3-diona (1g, 1,917 mmol) en acetonitrilo (20 ml) se añadió NBS (0,341 g, 1,917 mmol) y la solución se calentó a 80 °C durante la noche para proporcionar (S)-2-(1-((9-bromo-4,6-dimetil-5-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][2,7]naftiridin-8-il)oxi)-4-metilpentan-2-il)isoindolin-1,3-diona (1,2 g, 1,69 mmol, 88 % rendimiento bruto) como sólido marrón. El material se llevó adelante sin purificación adicional. CL/EM (ESI) *m/e* 548,0 [(M+H)⁺], calcd para C₂₈H₂₇BrN₃O₄ 548,1; CL/EM tiempo de retención (método D): *t_R* = 0,76 min.



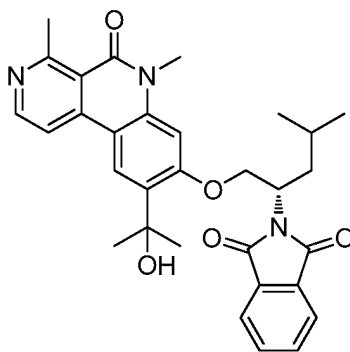
Parte C. (S)-2-(1-((9-(1-etoxivinil)-4,6-dimetil-5-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][2,7]naftiridin-8-il)oxi)-4-metilpentan-2-il)isoindolin-1,3-diona

Una solución de (S)-2-(1-((9-bromo-4,6-dimetil-5-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][2,7]naftiridin-8-il)oxi)-4-metilpentan-2-il)isoindolin-1,3-diona (100 mg, 0,182 mmol), tributil(1-etoxivinil)estano (132 mg, 0,365 mmol), DPPF (20,22 mg, 0,036 mmol) y Pd₂(dba)₃ (16,70 mg, 0,018 mmol) en 1,4-dioxano (5 ml) se purgó con nitrógeno por 5 min después se calentó a 100 °C durante la noche. Después del enfriamiento a temperatura ambiente, los volátiles se concentraron a presión reducida. El residuo se recuperó en acetato de etilo y se filtró a través de tierra diatomácea (Celite®). Lo filtrado orgánico se lavó con H₂O, después salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida para proporcionar (S)-2-(1-((9-(1-etoxivinil)-4,6-dimetil-5-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][2,7]naftiridin-8-il)oxi)-4-metilpentan-2-il)isoindolin-1,3-diona (0,15 g, 0,131 mmol, 72 % rendimiento bruto) como un sólido gomoso negro. El material se llevó adelante sin purificación adicional. CL/EM (ESI) *m/e* 540,3 [(M+H)⁺], calcd para C₃₂H₃₄N₃O₅ 540,2; CL/EM tiempo de retención (método G): *t_R* = 1,21 min.



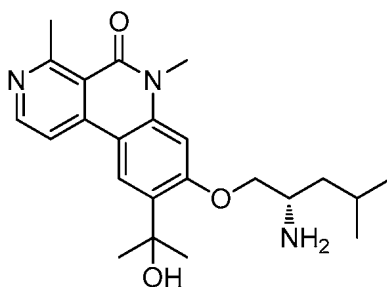
Parte D. (S)-2-(1-((9-acetil-4,6-dimetil-5-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][2,7]naftiridin-8-il)oxi)-4-metilpentan-2-il)isoindolin-1,3-diona

Se sometió (S)-2-(1-((9-(1-etoxivinil)-4,6-dimetil-5-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][2,7]naftiridin-8-il)oxi)-4-metilpentan-2-il)isoindolin-1,3-diona (150 mg, 0,278 mmol) a hidrólisis ácida para proporcionar (S)-2-(1-((9-acetil-4,6-dimetil-5-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][2,7]naftiridin-8-il)oxi)-4-metilpentan-2-il)isoindolin-1,3-diona (0,1 g, 0,14 mmol, 51 % de rendimiento) como sólido marrón. El material bruto se llevó adelante sin purificación adicional. CL/EM (ESI) *m/e* 512,1 [(M+H)⁺], calcd para C₃₀H₃₀N₃O₅ 512,2; CL/EM tiempo de retención (método D): *t_R* = 0,89 min.



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

5
A una solución de (S)-2-(1-((9-acetil-4,6-dimetil-5-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][2,7]naftiridin-8-il)oxi)-4-metilpentan-2-il)isoindolin-1,3-diona (220 mg, 0,430 mmol) en THF (6 ml) se añadió bromuro de metil magnesio (1,4 M en éter dietílico) (0,922 ml, 1,290 mmol) a -10°C y se agitó por durante la noche a TA. La mezcla de reacción se apagó cuidadosamente con agua y se diluyó con EtOAc. La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice para proporcionar (S)-2-(1-((9-(2-hidroxiopropan-2-il)-4,6-dimetil-5-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][2,7]naftiridin-8-il)oxi)-4-metilpentan-2-il)isoindolin-1,3-diona (0,2 g, 0,152 mmol, 35 % de rendimiento) como un sólido gomoso marrón. CL/EM (ESI) m/e 528,2 [(M+H)⁺, calcd para C₃₁H₃₄N₃O₅ 528,2; CL/EM tiempo de retención (método D): t_R = 0,89 min.

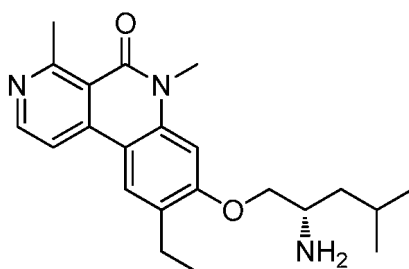


Parte F. (S)-8-((2-amino-4-metilpentil)oxi)-9-(2-hidroxiopropan-2-il)-4,6-dimetilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona

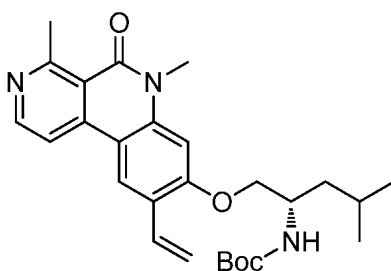
20
A una solución de (S)-2-(1-((9-(2-hidroxiopropan-2-il)-4,6-dimetil-5-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][2,7]naftiridin-8-il)oxi)-4-metilpentan-2-il)isoindolin-1,3-diona (200 mg, 0,152 mmol) en etanol (5 ml), se añadió hidrazina (4,76 µl, 0,152 mmol) a TA después la mezcla se calentó a 60 °C por 4h. La mezcla de reacción se filtró, se concentró y se purificó por HPLC preparativa para proporcionar (S)-8-((2-amino-4-metilpentil)oxi)-9-(2-hidroxiopropan-2-il)-4,6-dimetilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona como sólido blanco (9 mg, 0,021 mmol, 14 % de rendimiento). CL/EM (ESI) m/e 398,0 [(M+H)⁺, calcd para C₂₃H₃₂N₃O₃ 398,2; CL/EM tiempo de retención (método G): t_R = 1,99 min. Tiempo de retención HPLC (método A): t_R = 8,63 min; Tiempo de retención HPLC (método B): t_R = 9,79 min. RMN-¹H (400 MHz, METANOL-*d*₄) ppm 0,94 - 1,10 (m, 6H), 1,25 - 1,37 (m, 1H), 1,49 - 1,78(m, 7H), 1,82 - 1,93 (m, 1H), 2,96 - 3,19 (m, 2H), 3,56 - 3,65 (m, 1H), 3,80 (s, 3H), 4,16 - 4,29 (m, 1H), 4,34 - 4,49 (m, 1H), 7,01 - 7,15 (m, 1H), 8,10 - 8,22 (m, 1H), 8,51 - 8,64 (m, 2H).

30 Ejemplo 36

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



35



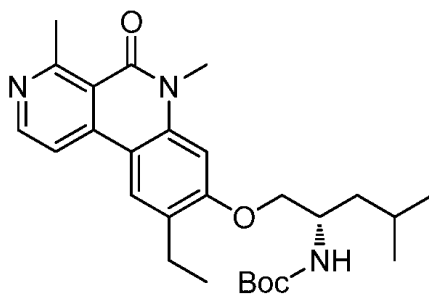
Parte A: (1-((4,6-dimetil-5-oxo-9-vinil-5,6-dihidrobenzo[c][2,7]naftiridin-8-il)oxi)-4-metilpentan-2-il)carbamato de (S)-*terc*-Butilo

5

A la solución de (1-((9-bromo-4,6-dimetil-5-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][2,7]naftiridin-8-il)oxi)-4-metilpentan-2-il)carbamato de (S)-*terc*-Butilo (300 mg, 0,579 mmol), preparada como se describe en el Ejemplo 3, Parte A, en la mezcla del disolvente se añadió tolueno (10 ml), agua (0,5 ml) y etanol (2 ml) carbonato de sodio (184 mg, 1,736 mmol), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (33,4 mg, 0,029 mmol) y 2,4,6-trivinil-1,3,5,2,4,6-trioxatriborinano con piridina (1:1) (167 mg, 0,694 mmol). La mezcla de reacción se desgasificó por 30 min. Después la mezcla de reacción se dejó agitar a 90 °C por 16 h. Después del enfriamiento a temperatura ambiente la mezcla se filtró a través de tierra diatomácea (Celite®) eluyendo con EtOAc. Lo filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se recuperó en EtOAc y agua. La solución se extrajo con acetato de etilo (2 x 15 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (10 ml), salmuera (10 ml), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (60 % acetato de etilo en hexano) para proporcionar (S)-*terc*-Butilo (1-((4,6-dimetil-5-oxo-9-vinil-5,6-dihidrobenzo[c][2,7]naftiridin-8-il)oxi)-4-metilpentan-2-il)carbamato (300 mg, 0,110 mmol, 19 % de rendimiento) como un semisólido amarillo pálido. CL/EM, (ESI) m/z 466,5 [(M+H)⁺, calcd para C₂₇H₃₆N₃O₄ 466,3]; CL/EM tiempo de retención (método E): t_R = 1,18 min.

10

15



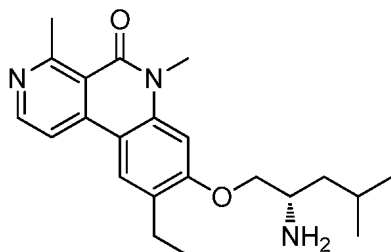
20

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

25

Una solución de (1-((4,6-dimetil-5-oxo-9-vinil-5,6-dihidrobenzo[c][2,7]naftiridin-8-il)oxi)-4-metilpentan-2-il)carbamato de (S)-*terc*-Butilo (50 mg, 0,107 mmol) en MeOH (3 ml) se desgasificó con nitrógeno por 5 min, se añadió después paladio en carbono (1,143 mg, 10,74 μmol). La mezcla de reacción se dejó agitar bajo un balón de hidrógeno por 16 h. La mezcla de reacción después se filtró a través de tierra diatomácea (Celite®) y lo filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por TLC preparativa (2 % de MeOH en MDC) para proporcionar (1-((9-etil-4,6-dimetil-5-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][2,7]naftiridin-8-il)oxi)-4-metilpentan-2-il)carbamato de (S)-*terc*-Butilo (31 mg, 0,058 mmol, 54 % de rendimiento) como sólido amarillo pálido. CL/EM, (ESI) m/z 468,5 [(M+H)⁺, calcd para C₂₇H₃₈N₃O₄ 468,3]; CL/EM tiempo de retención (método D): t_R = 1,31 min.

30



35

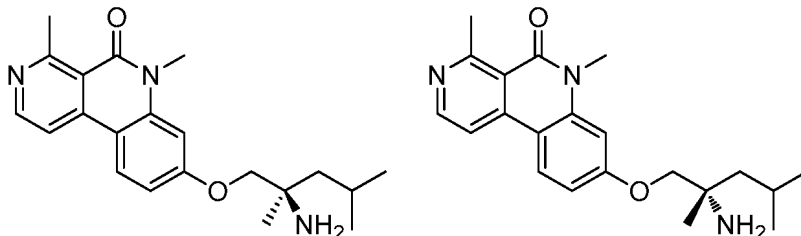
Parte C: (S)-8-((2-amino-4-metilpentil)oxi)-9-etil-4,6-dimetilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona

40

Preparada como se describe en el Ejemplo 2, Parte E para proporcionar el compuesto del título (4 mg, 10,62 μmol, 33 % de rendimiento) como una goma amarillo pálido. CL/EM, (ESI) m/z 368,4 [(M+H)⁺, calcd para C₂₂H₃₀N₃O₂ 368,2]; CL/EM tiempo de retención (método B): t_R = 2,18 min. Tiempo de retención HPLC (método A): t_R = 8,87 min;

Tiempo de retención HPLC (método B): $t_R = 9,53$ min. RMN- ^1H (400 MHz, MeOH- d_4) δ ppm 8,51 (d, $J=5,60$ Hz, 1H) 8,17 (s, 1H) 8,13 (d, $J=5,60$ Hz, 1H) 6,97 (s, 1H) 4,17-4,20 (m, 1H) 4,04 - 4,04 (m, 1H) 3,76 (s, 3H) 3,31 - 3,38 (m, 1H) 3,06 (s, 3H) 2,80 - 2,82 (m, 2H) 1,81- 1,89 (m, 1H) 1,53-1,58 (m, 1H) 1,45- 1,50 (m, 1H) 1,27 -1,31 (m, 3H), 0,98-1,02 (m, 6H).

5 Ejemplo 37 (Enantiómero 1) y Ejemplo 38 (Enantiómero 2) (*R*)-8-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-4,6-dimetilbenzo[*c*][2,7]naftiridin-5(6*H*)-ona y (*S*)-8-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-4,6-dimetilbenzo[*c*][2,7]naftiridin-5(6*H*)-ona



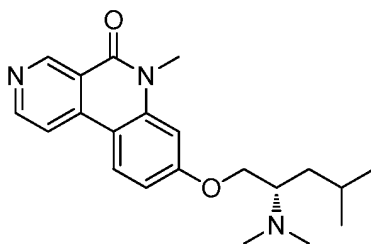
10 La resolución de 8-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-4,6 dimetilbenzo[*c*][2,7]naftiridin-5(6*H*)-ona, preparada en el Ejemplo 32, se llevó a cabo por HPLC quiral (Método: Co-disolvente: 0,3 % de DEA en metanol, Columna: Chiralpak AD H (250 x 21) mm 5u) resultando en dos enantiómeros. No se determinó la estereoquímica absoluta de cada enantiómero.

15 Enantiómero-1: CL/EM (ESI) m/e 354,2 [(M+H) $^+$], calcd para $\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{N}_3\text{O}_2$, 354,2; CL/EM tiempo de retención (método C): $t_R = 1,57$ min. Tiempo de retención HPLC (método A): $t_R = 8,67$ min; Tiempo de retención HPLC (método B): $t_R = 9,46$ min. RMN- ^1H (400 MHz, METANOL- d_4) δ ppm δ 8,54 (s, 1H), 8,34-8,36 (sa, 1H), 8,10 (sa, 1H), 7,06 (s, 1H), 4,11-4,17 (m, 2H), 3,73 (s, 3H), 3,06 (s, 3H), 1,70 - 1,98 (m, 2H), 1,68 (sa, 1H), 1,45 (s, 3H), 1,02 - 1,08 (m, 6H); HPLC Quiral tiempo de retención, $t_R = 9,36$ min.

20 Enantiómero-2: CL/EM (ESI) m/e 354,2 [(M+H) $^+$], calcd para $\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{N}_3\text{O}_2$, 354,2; CL/EM tiempo de retención (método C): $t_R = 1,57$ min. HPLC (Método B) tiempo de retención (método A): $t_R = 8,67$ min; Tiempo de retención HPLC (método B): $t_R = 9,46$ min. RMN- ^1H (400 MHz, METANOL- d_4) δ ppm δ 8,54 (s, 1H), 8,34-8,36 (sa, 1H), 8,10 (sa, 1H), 7,06 (s, 1H), 4,11-4,17 (m, 2H), 3,73 (s, 3H), 3,06 (s, 3H), 1,70 - 1,98 (m, 2H), 1,68 (sa, 1H), 1,45 (s, 3H), 1,02 - 1,08 (m, 6H); HPLC Quiral (Método B) tiempo de retención: $t_R = 10,68$ min.

Ejemplo 39

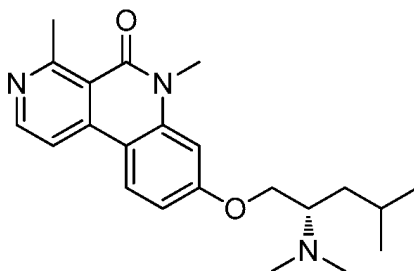
30 (*S*)-8-((2-(dimetilamino)-4-metilpentil)oxi)-6-metilbenzo[*c*][2,7]naftiridin-5(6*H*)-ona



35 A una solución agitada de (*S*)-8-((2-amino-4-metilpentil)oxi)-6-metilbenzo[*c*][2,7]naftiridin-5(6*H*)-ona (0,06 g, 0,184 mmol) (síntesis descrita en el Ejemplo 2, Parte E) en ácido fórmico (0,035 ml, 0,922 mmol) se añadió formaldehído (0,025 ml, 0,922 mmol) a temperatura ambiente. Entonces la mezcla de reacción después se calentó a reflujo por 16 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con 50 ml de agua y se extrajo con 80 ml de diclorometano. La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato de sodio, y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC de fase inversa (acetonitrilo/agua/ NH_4OAc 10 mM) para proporcionar (*S*)-8-((2-(dimetilamino)-4-metilpentil)oxi)-6 metilbenzo[*c*][2,7]naftiridin-5(6*H*)-ona (8 mg, 0,021 mmol, 11 % de rendimiento) como un sólido blanco. CL/EM (ESI) m/e 354,0 [(M+H) $^+$], calcd para $\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{N}_3\text{O}_2$, 354,5; CL/EM tiempo de retención (método C): $t_R = 1,85$ min. Tiempo de retención HPLC (método A): $t_R = 8,02$ min; Tiempo de retención HPLC (método B): $t_R = 9,19$ min. RMN- ^1H (400 MHz, METANOL- d_4) δ ppm 1,01 (d, $J = 6,80$ Hz, 6H), 1,50-1,61 (m, 2H), 1,73-1,80 (m, 1H), 2,52 (s, 1H), 3,15-3,16 (m, 1H), 3,73 (s, 3H), 4,23-4,31 (m, 2H), 7,04 (d, $J = 8,00$ Hz, 2H), 8,15 (s, 1H), 8,30 (d, $J = 8,00$ Hz, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,39 (s, 1H).

Ejemplo 40

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

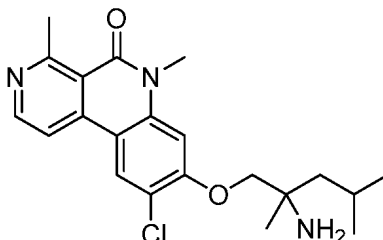


5

A una suspensión de (S)-8-((2-amino-4-metilpentil)oxi)-4,6 dimetilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona (0,1 g, 0,295 mmol) (síntesis descrita en el Ejemplo 16, parte I) en ácido fórmico (0,011 ml, 0,295 mmol) se añadió formaldehído (8,12 μ L, 0,295 mmol) a TA. La mezcla de reacción se calentó a 100 $^{\circ}$ C por 16 h en un tubo sellado. Después del enfriamiento a temperatura ambiente, la mezcla se concentró a presión reducida. El residuo después se dividió entre agua (50 ml) y diclorometano (80 ml). La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC de fase inversa (acetato de amonio 10mM/AcCN) para proporcionar (S)-8-((2-(dimetilamino)-4-metilpentil)oxi)-4,6-dimetilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona (30 mg, 0,078 mmol, 26 % de rendimiento) como un sólido blanco. CL/EM (ESI) m/e 368,0 [(M+H)⁺, calcd para C₂₂H₃₀N₃O₂, 368,2]; CL/EM tiempo de retención (Método C): t_R = 1,86 min. Tiempo de retención HPLC (método A): t_R = 7,98 min; Tiempo de retención HPLC (método B): t_R = 9,44 min. RMN-¹H (400 MHz, METANOL-*d*₄) δ ppm δ 1,01 (d, J = 6,80 Hz, 6H), 1,61-1,95 (m, 3H), 2,66-2,69 (m, 6H), 3,06 (s, 3H), 3,37-3,43 (m, 1H), 3,74 (s, 3H), 4,37 (d, J = 4,80 Hz, 2H), 7,04-7,08 (m, 2H), 8,10 (d, J = 5,60 Hz, 1H), 8,36 (d, J = 8,80 Hz, 1H), 8,53 (d, J = 5,60 Hz, 1H).

20 Ejemplo 41

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



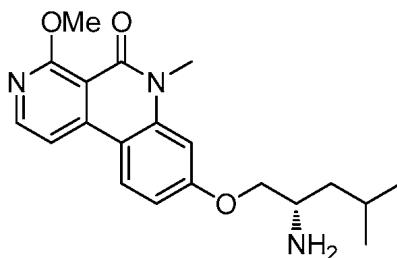
25

A la solución agitada de 8-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-4,6 dimetilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona (Preparada en el Ejemplo 32, Parte B) (0,08 g, 0,226 mmol) en acetonitrilo (5 ml) se añadió NCS (0,030 g, 0,226 mmol) a TA y la mezcla de reacción se agitó por 2h. La mezcla después se evaporó a sequedad. El residuo se purificó por HPLC de fase inversa (0,1 % de TFA en agua/AcCN) para proporcionar 8-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-9-cloro-4,6-dimetilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona (12 mg, 0,030 mmol, 13 % de rendimiento). CL/EM (ESI) m/e 388,0 [(M+H)⁺, calcd para C₂₁H₂₇ClN₃O₂, 388,2] como un sólido blanquecino. CL/EM tiempo de retención (método C): t_R = 2,13 min. Tiempo de retención HPLC (método A): t_R = 8,97 min; Tiempo de retención HPLC (método B): t_R = 10,16 min. RMN-¹H (400MHz, METANOL-*d*₄) δ ppm 0,99-1,02 (m, 6H), 1,30 (s, 3H), 1,54-1,66 (m, 2H), 1,84-1,90 (m, 1H), 3,05 (s, 1H), 3,73 (s, 1H), 4,04 (q, J = 23,20 Hz, 2H), 7,03 (s, 1H), 8,06 (d, J = 6,00 Hz, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,54 (d, J = 6,00 Hz, 1H).

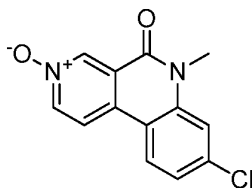
35

Ejemplo 42

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

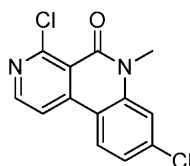


40



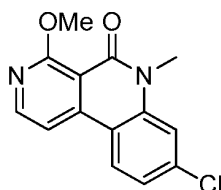
Parte A. 3-óxido de 8-cloro-6-metil-5-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][2,7]naftiridina

5 A la solución agitada de 8-cloro-6-metilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6*H*)-ona (1,0 g, 4,09 mmol), preparada como se describe en el Ejemplo 2, Parte C, en DCM (20 ml) enfriada a 0°C se añadió *m*-CPBA (1,763 g, 10,22 mmol). La mezcla de reacción después se calentó a temperatura ambiente y se agitó por 4 h. La mezcla de reacción después se diluyó con diclorometano (100 ml) y se lavó con solución de bicarbonato de sodio saturado (200 ml), solución de salmuera (50 ml). Los orgánicos después se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y concentraron para proporcionar 3-óxido de 8-cloro-6-metil-5-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][2,7]naftiridina (1,0 g, 3,84 mmol, 94 % rendimiento bruto) como un sólido amarillo. El material se llevó a cabo sin purificación adicional. CL/EM (ESI) *m/e* 261,0, [(M+H)⁺, calcd para C₁₃H₁₀ClN₂O₂, 261,0]; CL/EM tiempo de retención (método C): *t_R* = 1,65 min.



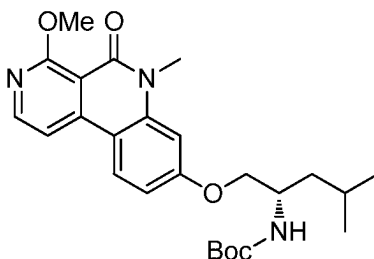
Parte B. 4,8-dicloro-6-metilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6*H*)-ona

15 A una solución agitada de 3-óxido de 8-cloro-6-metil-5-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][2,7]naftiridina (0,5 g, 1,918 mmol) en POCl₃ (3,58 ml, 38,4 mmol) se calentó a reflujo por 6 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo después se dividió entre diclorometano (100 ml) y solución de bicarbonato de sodio saturado (200 ml). La capa orgánica se separó y se lavó nuevamente con solución de salmuera (50 ml), se secó sobre sulfato de sodio, y se concentró para proporcionar 4,8-dicloro-6 metilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6*H*)-ona (0,3 g, 1,075 mmol, 56 % rendimiento bruto). El material se llevó a cabo sin purificación adicional. CL/EM (ESI) *m/e* 280,8, [(M+2H)⁺, calcd para C₁₃H₉Cl₂N₂O, 280,8]; CL/EM tiempo de retención (método C): *t_R* = 2,06 min.



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

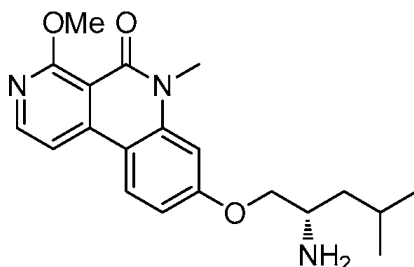
30 A una solución de 4,8-dicloro-6-metilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6*H*)-ona (1,0 g, 3,58 mmol) en MeOH (1 ml) se añadió metóxido de sodio (0,806 ml, 3,58 mmol). La mezcla resultante se calentó en un microondas a 80°C por 25 min. La mezcla de reacción después se diluyó con agua (20 ml) y se extrajo con acetato de etilo (30 ml). La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó a sequedad para proporcionar 8-cloro-4-metoxi-6-metilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6*H*)-ona (0,4 g, 1,391 mmol, 39 % rendimiento bruto) como un sólido marrón. El material se llevó a cabo sin purificación adicional. CL/EM (ESI) *m/e* 274,8 [(M+H)⁺, calcd para C₁₄H₁₂ClN₂O₂, 275,0]; CL/EM tiempo de retención (método C): *t_R* = 2,06 min.



40

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

Preparada como se describe en el Ejemplo 16, Parte H para proporcionar el producto del título (0,1 g, 0,135 mmol, 62 % de rendimiento) como un semi sólido. CL/EM (ESI) *m/e* 456,0, [(M+H)⁺, calcd para C₂₅H₃₄N₃O₅, 456,2]; CL/EM tiempo de retención (método C): *t_R* = 2,26 min.

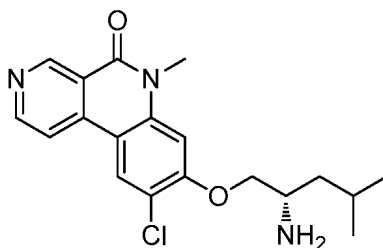


10 Parte E. (*S*)-8-((2-amino-4-metilpentil)oxi)-4-metoxi-6 metilbenzo[*c*][2,7]naftiridin-5(6*H*)-ona

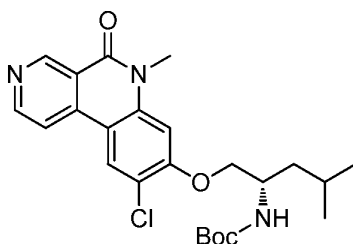
Preparada como se describe en el Ejemplo 2, Parte E para proporcionar el producto del título (10 mg, 0,027 mmol, 20 % de rendimiento) como una goma. CL/EM (ESI) *m/e* 356,0, [(M+H)⁺, calcd para C₂₀H₂₆N₃O₃, 356,4]; CL/EM tiempo de retención (método C): *t_R* = 1,83 min. Tiempo de retención HPLC (método A): *t_R* = 8,48 min; Tiempo de retención HPLC (método B): *t_R* = 7,61 min. RMN-¹H (400 MHz, METANOL-*d*₄) δ ppm 8,24 (d, *J*=6,0 Hz, 1H), 8,13 (d, *J*=9,0 Hz, 1H), 7,62 (d, *J*=6,0 Hz, 1H), 6,99 - 6,91 (m, 1H), 6,90 (d, *J*=2,5 Hz, 1H), 4,11 (dd, *J*=9,5, 4,0 Hz, 1H), 4,06 (s, 3H), 3,92 (dd, *J*=9,3, 7,3 Hz, 1H), 3,65 (s, 3H), 1,93 - 1,81 (m, 1H), 1,45 (td, *J*=7,7, 6,3 Hz, 2H), 1,03 (d, *J*=6,5 Hz, 3H), 1,01 (d, *J*=6,5 Hz, 3H).

20 Ejemplo 43

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



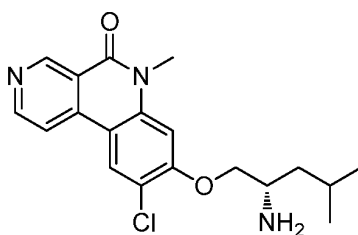
25



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

El (4-metil-1-((6-metil-5-oxo-5,6-dihidrobenzo[*c*][2,7]naftiridin-8-il)oxi)pentan-2-il)carbamato de (*S*)-*terc*-Butilo (0,4 g, 0,714 mmol), preparada como se describe en el Ejemplo 19, Parte B, se sometió a cloración usando NCS como se describe en el Ejemplo 41, para proporcionar (1-((9-cloro-6-metil-5-oxo-5,6-dihidrobenzo[*c*][2,7]naftiridin-8-il)oxi)-4-metilpentan-2-il)carbamato de (*S*)-*terc*-Butilo (0,3 g, 0,437 mmol, 61 % de rendimiento) como un sólido amarillo. CL/EM (ESI) *m/e* 460,2 [(M+H)⁺, calcd para C₂₄H₃₁ClN₃O₄, 460,2]; CL/EM tiempo de retención (Método C) *t_R* = 2,17 min.

35



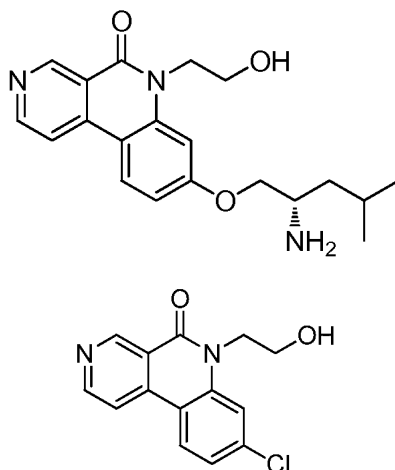
Parte B. (S)-8-((2-amino-4-metilpentil)oxi)-9-cloro-6 metilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona

- 5 Se sometió 1-((9-cloro-6-metil-5-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][2,7]naftiridin-8-il)oxi)-4-metilpentan-2-il)carbamato de (S)-*tert*-Butilo a desprotección de Boc, como se describe en el Ejemplo 2, Parte E, para proporcionar (S)-8-((2-amino-4-metilpentil)oxi)-9-cloro-6 metilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona (0,1 g, 0,27 mmol, 72 % de rendimiento) como un sólido blanquecino. CL/EM (ESI) m/e 360,2 [(M+H)⁺, calcd para C₁₉H₂₃ClN₃O₂, 360,1]; Tiempo de retención HPLC (método A): t_R = 8,94 min; Tiempo de retención HPLC (método B): t_R = 5,4 min. RMN-¹H (400 MHz, METANOL-*d*4) δ ppm 9,43 (d, $J=0,50$ Hz, 1H), 8,76 (d, $J=5,52$ Hz, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,16 - 8,20 (m, 1H), 7,10 (s, 1H), 4,23 - 4,27 (m, 1H), 4,02 - 4,08 (m, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,34 - 3,40 (m, 1H), 1,84 - 1,94 (m, 1H), 1,42 - 1,58 (m, 2H), 1,03 (dd, $J=8,66$, 6,65 Hz, 6H).

Ejemplo 44

15

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

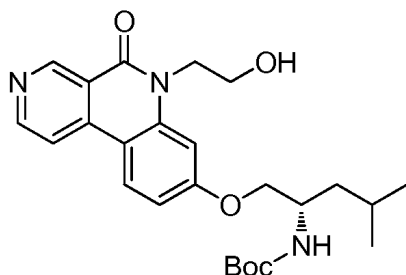


20

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

- 25 A una solución agitada de 8-clorobenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona (80 mg, 0,347 mmol) en DMF anhidro (5 ml) bajo una atmósfera de nitrógeno se añadió carbonato de etilo (122 mg, 1,387 mmol), K₂CO₃ (96 mg, 0,694 mmol), y 18-corona-6 (18,31 mg, 0,069 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 80 °C por 12 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (10 ml) se extrajo nad con acetato de etilo (2x20 ml). Las capas de acetato de etilo combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para proporcionar 8-cloro-6-(2-hidroxietil)benzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona (80 mg, 0,291 mmol, 84 % rendimiento bruto). El material se llevó a cabo sin purificación adicional. CL/EM (ESI) m/e 275,0 [(M+H)⁺, calcd para C₁₄H₁₂ClN₂O₂, 275,1]; RMN-¹H (400 MHz, MeOD) δ 9,55 (s, 1H), 8,87 (d, $J=5,6$ Hz, 1H), 8,50 (d, $J=8,8$ Hz, 1H), 8,34 (d, $J=5,6$ Hz, 1H), 7,88 (d, $J=1,6$ Hz, 1H), 7,44 (dd, $J=8,4$, 2,0 Hz, 1H), 4,57 (t, $J=6,0$ Hz, 2H), 3,96 (t, $J=6,0$ Hz, 2H).

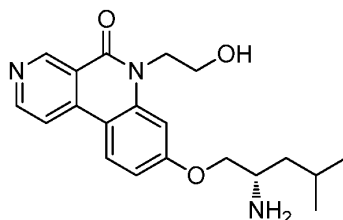
30



35

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

5 Preparada como se describe en el Ejemplo 16, Parte H para proporcionar (1-((6-(2-hidroxietil)-5-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][2,7]naftiridin-8-il)oxi)-4-metilpentan-2-il)carbamato de (S)-*terc*-Butilo (60 mg, 0,132 mmol, 45 % de rendimiento) como un aceite blanco, CL/EM (ESI) m/e 456,2, $[(M+H)^+]$, calcd para $C_{25}H_{34}N_3O_5$, 456,2; CL/EM tiempo de retención (método C): $t_R = 1,81$ min.



10

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

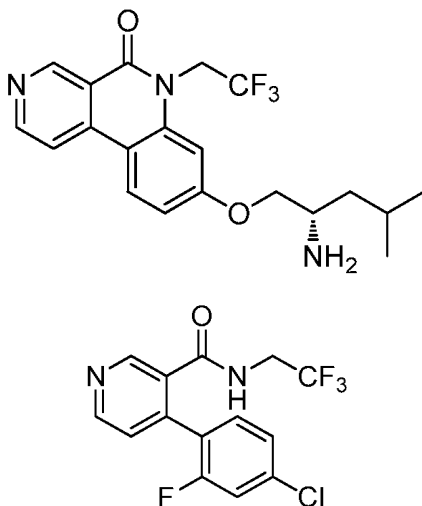
15 Preparada como se describe en el Ejemplo 2, Parte E para proporcionar (S)-8-((2-amino-4-metilpentil)oxi)-6-(2-hidroxietil)benzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona (6 mg, 0,015 mmol, 12 % de rendimiento) como un sólido amarillo. CL/EM (ESI) m/e 356,2, $[(M+H)^+]$, calcd para $C_{20}H_{26}N_3O_3$, 356,2; CL/EM tiempo de retención (método C): $t_R = 1,59$ min. Tiempo de retención HPLC (método A): $t_R = 7,66$ min; Tiempo de retención HPLC (método B): $t_R = 7,99$ min. RMN- 1H (400 MHz, *MeOD*) δ 9,50 (s, 1H), 8,79 (d, $J=6,0$ Hz, 1H), 8,47 (d, $J=8,8$ Hz, 1H), 8,29 (d, $J=5,6$ Hz, 1H), 7,34 (d, $J=2,0$ Hz, 1H), 7,14 (dd, $J=8,8, 2,4$ Hz, 1H), 4,59 (t, $J=6,4$ Hz, 2H), 4,34 (dd, $J=10,0, 3,6$ Hz, 1H), 4,17 (dd, $J=10,0, 6,4$ Hz, 1H), 3,98 (t, $J=6,0$ Hz, 2H), 3,63-3,53 (m, 1H), 1,92-1,80 (m, 1H), 1,66 – 1,59 (m, 2H), 1,06 - 1,03 (m, 6H).

20

Ejemplo 45

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

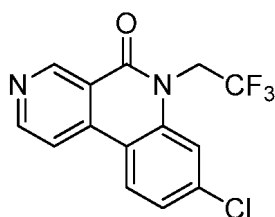
25



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

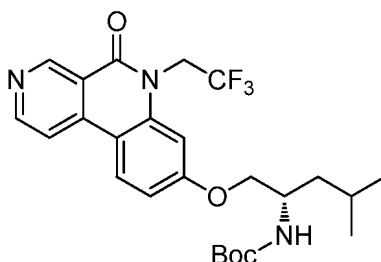
35 A solución agitada de ácido 4-(4-cloro-2-fluorofenil)nicotínico (300 mg, 1,192 mmol), preparada como se describe en el Ejemplo 2, Parte A, en DMF anhidro (2 ml) bajo nitrógeno se añadió HOBt (365 mg, 2,384 mmol), DIEA (0,927 ml, 4,77 mmol) y EDC (343 mg, 1,788 mmol). La mezcla de reacción enfriada a 0 °C y se trató con 2,2,2-trifluoroetanamina (236 mg, 2,384 mmol) por goteo y se calentó a TA y se dejó agitar por 12 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (20 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para proporcionar 4-(4-cloro-2-fluorofenil)-N-(2,2,2-trifluoroetil)nicotinamida (200 mg, 0,601 mmol, 50 % rendimiento bruto) como un sólido amarillo. CL/EM (ESI) m/e 333,2, $[(M+H)^+]$, calcd para $C_{14}H_{10}ClF_4N_2O$, 333,0; CL/EM tiempo de retención (método A): $t_R = 1,66$ min.

40



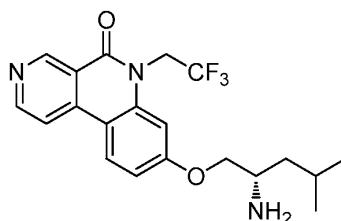
Parte B. 8-cloro-6-(2,2,2-trifluoroetil)benzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona

- 5 Preparada como se describe en el Ejemplo 2, Parte C para proporcionar 8-cloro-6-(2,2,2-trifluoroetil)benzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona (150 mg, 0,480 mmol, 80 % de rendimiento) CL/EM (ESI) m/e 313,1, [(M+H)⁺, calcd para C₁₄H₉ClF₃N₂O, 313,0]; CL/EM tiempo de retención (método D): t_R = 0,95 min.



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

- 15 Preparada como se describe en el Ejemplo 16, Parte H para proporcionar (4-metil-1-((5-oxo-6-(2,2,2-trifluoroetil)-5,6-dihidrobenzo[c][2,7]naftiridin-8-il)oxi)pentan-2-il)carbamato de (S)-*terc*-Butilo (100 mg, 0,203 mmol, 42 % de rendimiento) como un sólido marrón. CL/EM (ESI) m/e 494,5, [(M+H)⁺, calcd para C₂₅H₃₁F₃N₃O₄ 494,2]; CL/EM tiempo de retención (método C): t_R = 2,17 min.

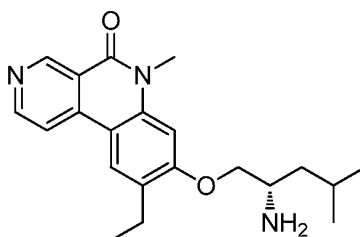


- 20 Parte D. (S)-8-((2-amino-4-metilpentil)oxi)-6-(2,2,2-trifluoroetil)benzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona

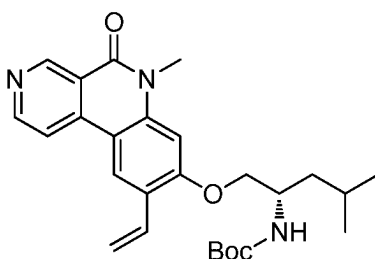
- 25 Preparada como se describe en el Ejemplo 2, Parte E para proporcionar (S)-8-((2-amino-4-metilpentil)oxi)-6-(2,2,2-trifluoroetil)benzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona (25 mg, 0,061 mmol, 30 % de rendimiento), sólido blanco. CL/EM (ESI) m/e 394,2, [(M+H)⁺, calcd para C₂₀H₂₃F₃N₃O₂, 394,2]; CL/EM tiempo de retención (método C): t_R = 1,78 min. Tiempo de retención HPLC (método A): t_R = 5,26 min; Tiempo de retención HPLC (método B): t_R = 5,60 min. RMN-¹H (400 MHz, MeOD) δ 9,49 (s, 1H), 8,81 (d, $J=5,6$ Hz, 1H), 8,46 (d, $J=8,8$ Hz, 1H), 8,28 (d, $J=5,6$ Hz, 1H), 7,23 (s a, 1H), 7,15 (dd, $J=8,8$, 2,0 Hz, 1H), 5,32 (dd, $J=8,8$, 6,4 Hz, 2H), 4,21 (dd, $J=9,2$, 3,6 Hz, 1H), 4,03 (dd, $J=9,2$, 7,2 Hz, 1H), 3,40-3,33 (m, 1H), 1,92-1,80 (quin, $J=6,8$, 1H), 1,52 - 1,46 (m, 2H), 1,02 (d, $J=6,4$ Hz, 3H), 1,00 (d, $J=6,4$ Hz, 3H).

30 Ejemplo 46

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

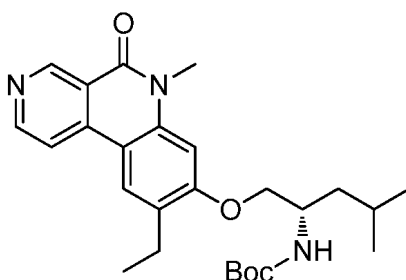


35



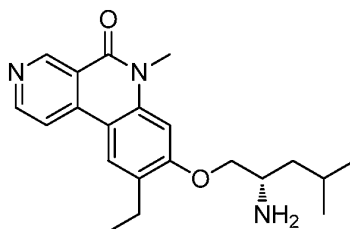
Parte A. (4-metil-1-((6-metil-5-oxo-9-vinil-5,6-dihidrobenzo[c][2,7]naftiridin-8-il)oxi)pentan-2-il)carbamato de (S)-tercbutilo

5 A mezcla de (1-((9-bromo-6-metil-5-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][2,7]naftiridin-8-il)oxi)-4-metilpentan-2-il)carbamato de (S)-terc-Butilo (0,250 g, 0,496 mmol) (preparada como se describe en el Ejemplo 3, Parte B) complejo 2,4,6-trivinilciclotriboroxano piridina (0,239 g, 0,991 mmol), Na₂CO₃ (0,158 g, 1,487 mmol) y Pd(PPh₃)₄ (0,029 g, 0,025 mmol) en tolueno (1 ml) agua (0,1 ml), y etanol (0,3 ml) se purgó con gas nitrógeno y se calentó a 90 °C por 16 h. Después del enfriamiento, la mezcla de reacción se transfirió a embudo separador que contiene agua (10 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (60 % acetato de etilo:éter de petróleo) para proporcionar a (4-metil-1-((6-metil-5-oxo-9-vinil-5,6-dihidrobenzo[c][2,7]naftiridin-8-il)oxi)pentan-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo (0,150 g, 0,166 mmol, 34 % de rendimiento) como un sólido amarillo. CL/EM (ESI) *m/e* 452,4, [(M+H)⁺, calcd para C₂₆H₃₄N₃O₄, 452,2]; CL/EM tiempo de retención (método D): *t_R* = 0,95 min.



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

Una mezcla de (4-metil-1-((6-metil-5-oxo-9-vinil-5,6-dihidrobenzo[c][2,7]naftiridin-8-il)oxi)pentan-2-il)carbamato de (S)-terc-Butilo (0,15 g, 0,332 mmol) y paladio en carbono (0,075 g, 0,070 mmol) en MeOH (3 ml) y acetato de etilo (3 ml) se agitó a TA bajo un balón de gas hidrógeno por 24 h. La mezcla de reacción se filtró a través de tierra diatomácea (Celite®) y lo filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por TLC prep. (60 % acetato de etilo y éter de petróleo) para proporcionar (1-((9-etil-6-metil-5-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][2,7]naftiridin-8-il)oxi)-4-metilpentan-2-il)carbamato de (S)-terc-Butilo (0,11 g, 0,133 mmol, 40 % de rendimiento) como un semi sólido amarillo. CL/EM (ESI) *m/e* 454,4, [(M+H)⁺, calcd para C₂₆H₃₆N₃O₄, 454,3]; CL/EM tiempo de retención (método D): *t_R* = 0,96 min.



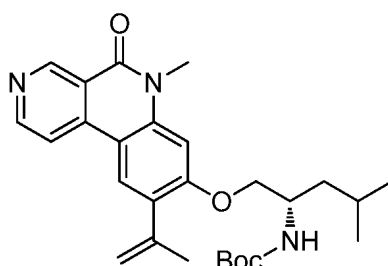
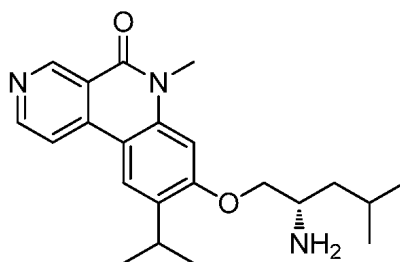
Parte C. (S)-8-((2-amino-4-metilpentil)oxi)-9-etil-6-metilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona

35 Preparada como se describe en el Ejemplo 2, Parte E para proporcionar el compuesto del título (55 mg, 0,155 mmol, 64 % de rendimiento) como un sólido amarillo. CL/EM (ESI) *m/e* 354,2, [(M+H)⁺, calcd para C₂₁H₂₈N₃O₂, 354,2]; CL/EM tiempo de retención (método C): *t_R* = 1,94 min. Tiempo de retención HPLC (método A): *t_R* = 8,76 min; Tiempo de retención HPLC (método B): *t_R* = 5,19 min. RMN-¹H (400 MHz, MeOD) δ 9,52 (s, 1H), 8,81 (d, *J*=6,0 Hz, 1H), 8,51 (d, *J*=8,8 Hz, 1H), 8,33 (s, 1H), 7,11 (s, 1H), 4,52 (m, 1H), 4,36 (m, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,76-3,84 (m, 1H), 2,86-2,93 (m, 2H), 1,81-1,90 (m, 2H), 1,63 – 1,81 (m, 1H), 1,35 (m, 3H), 1,05 (m, 6H).

Ejemplo 47

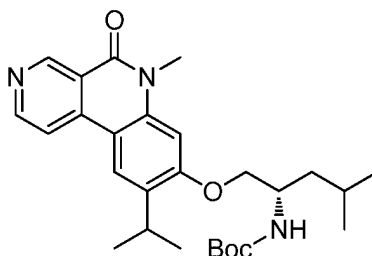
(S)-8-(2-amino-4-metilpentiloxi)-9-isopropil-6-metilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona

5



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

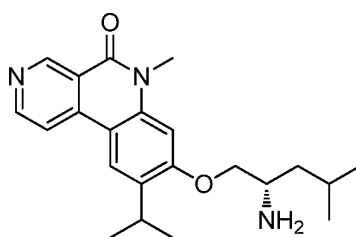
15 Preparada como se describe en el Ejemplo 46, Partes A y B para proporcionar (4-metil-1-((6-metil-5-oxo-9-(prop-1-en-2-il)-5,6-dihidrobenzo[c][2,7]naftiridin-8-il)oxi)pentan-2-il)carbamato de (S)-*terc*-Butilo (100 mg, 0,215 mmol, 90 % de rendimiento) como un sólido. CL/EM (ESI) *m/e* 466,4, [(M+H)⁺, calcd para C₂₇H₃₆N₃O₄, 466,3]; CL/EM tiempo de retención (método C): *t_R* = 2,22 min.



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

25 Una mezcla de (4-metil-1-((6-metil-5-oxo-9-(prop-1-en-2-il)-5,6-dihidrobenzo[c][2,7]naftiridin-8-il)oxi)pentan-2-il)carbamato de (S)-*terc*-Butilo (0,1 g, 0,215 mmol) y paladio en carbono (0,07 g, 0,066 mmol) en MeOH (3 ml) y acetato de etilo (3 ml) se agitó a TA bajo un balón de gas hidrógeno por 24 h. La mezcla de reacción se filtró a través de tierra diatomácea (Celite®) y lo filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar (1-((9-isopropil-6-metil-5-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][2,7]naftiridin-8-il)oxi)-4-metilpentan-2-il)carbamato de (S)-*terc*-Butilo (0,04 g, 2,464 mmol, 1 % de rendimiento) como un aceite marrón, que se llevó a cabo sin purificación adicional. CL/EM (ESI) *m/e* 468,4, [(M+H)⁺, calcd para C₂₇H₃₈N₃O₄, 468,3]; CL/EM tiempo de retención (método D): *t_R* = 1,00 min.

30

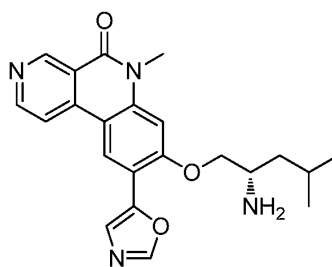


Parte C. (S)-8-(2-amino-4-metilpentiloxi)-9-isopropil-6-metilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona

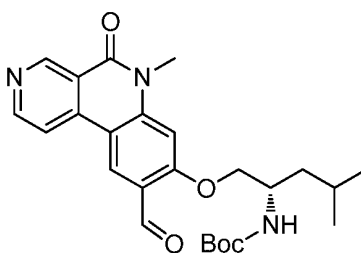
Preparada como se describe en el Ejemplo 2, Parte E para proporcionar el producto del título (12,05 mg, 0,033 mmol, 99 % (pureza) como un sólido amarillo. CL/EM (ESI) m/e 368,2, [(M+H)⁺, calcd para C₂₂H₃₀N₃O₂, 368,2]; CL/EM tiempo de retención (método C): t_R = 1,97 min. Tiempo de retención HPLC (método A): t_R = 7,28 min; Tiempo de retención HPLC (método B): t_R = 10,15 min. RMN-¹H (400 MHz, MeOD) δ ppm 9,54 (s, 1H), 8,82 (d, $J=6,0$ Hz, 1H), 8,60 (d, $J=8,8$ Hz, 1H), 8,36 (s, 1H), 7,12 (s, 1H), 4,52 (m, 1H), 4,41 (m, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,74-3,84 (m, 1H), 3,61 (m, 1H), 1,80-1,90 (m, 2H), 1,64 – 1,81 (m, 1H), 1,35-1,43 (m, 6H), 1,02-1,11 (m, 6H).

10 Ejemplo 48

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



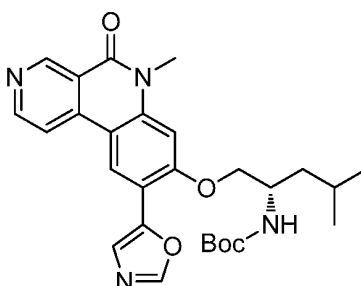
15



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

Una mezcla de (4-metil-1-((6-metil-5-oxo-9-vinil-5,6-dihidrobenzo[c][2,7]naftiridin-8-il)oxi)pentan-2-il)carbamato de (S)-terc-Butilo (300 mg, 0,664 mmol) (preparada como se describe en el Ejemplo 46, Parte A) tetróxido de cesio (2,5 % en 2-metil-2-propanol) (4,17 μ l, 0,013 mmol), y 2,6-dimetilpiridina (0,155 ml, 1,329 mmol) en 1,4-dioxano (5 ml) y agua (2 ml), enfriada a 0°C, se agitó por 15 min. Se añadió metaperyodato de sodio (568 mg, 2,66 mmol) y la reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó por 2 h. La mezcla de reacción se filtró a través de tierra diatómica (Celite®), eluyendo con EtOAc. La capa EtOAc se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado, H₂O, después salmuera. La capa orgánica se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (EtOAc/éter de petróleo) para proporcionar (1-((9-formil-6-metil-5-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][2,7]naftiridin-8-il)oxi)-4-metilpentan-2-il)carbamato de (S)-terc-Butilo (160 mg, 0,353 mmol, 53 % de rendimiento) como un sólido gomoso. CL/EM (ESI) m/e 454,1, [(M+H)⁺, calcd para C₂₅H₃₂N₃O₅, 454,2].

30



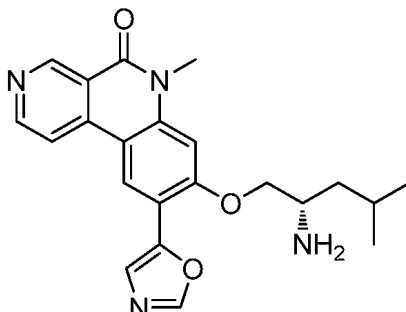
35 Parte B. (4-metil-1-((6-metil-9-(oxazol-5-il)-5-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][2,7]naftiridin-8-il)oxi)pentan-2-il)carbamato de (S)-terc-Butilo

Una mezcla de (1-((9-formil-6-metil-5-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][2,7]naftiridin-8-il)oxi)-4-metilpentan-2-il)carbamato de (S)-terc-Butilo (100 mg, 0,220 mmol), K₂CO₃ (33,5 mg, 0,243 mmol) y TOSMIC (47,4 mg, 0,243 mmol) en MeOH (5 ml) se calentó a 60 °C por 2 h. Después del enfriamiento, el MeOH se retiró a presión reducida y el residuo se recuperó en acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con H₂O, seguido por NaHCO₃ saturado, se secó sobre

40

Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida para proporcionar (4-metil-1-((6-metil-9-(oxazol-5-il)-5-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][2,7]naftiridin-8-il)oxi)pentan-2-il)carbamato de (*S*)-*terc*-Butilo (50 mg, 0,054 mmol, 24 % rendimiento bruto) como una goma. El material se llevó a cabo sin purificación adicional. CL/EM (ESI) *m/e* 493,4, [(M+H)⁺, calcd para C₂₇H₃₃N₄O₅, 493,6]; CL/EM tiempo de retención (método E): *t_R* = 1,08 min.

5



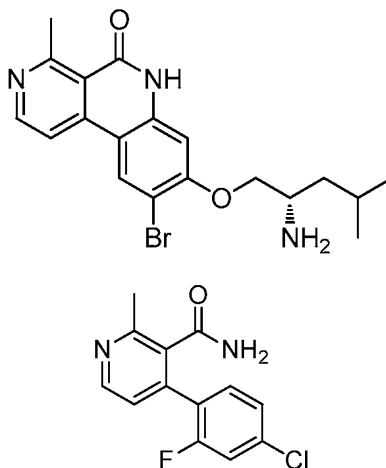
Parte C. (*S*)-8-(2-amino-4-metilpentiloxi)-6-metil-9-(oxazol-5-il)benzo[c][2,7]naftiridin-5(6*H*)-ona

10 Preparada como se describe en el Ejemplo 2, Parte E para proporcionar (*S*)-8-(2-amino-4-metilpentiloxi)-6-metil-9-(oxazol-5-il)benzo[c][2,7]naftiridin-5(6*H*)-ona (15 mg, 0,038 mmol, 29 % de rendimiento) como un sólido amarillo. CL/EM (ESI) *m/e* 393,2, [(M+H)⁺, calcd para C₂₂H₂₅N₄O₃, 393,2]; CL/EM tiempo de retención (método C): *t_R* = 1,70 min. Tiempo de retención HPLC (método A): *t_R* = 8,89 min; Tiempo de retención HPLC (método B): *t_R* = 9,12 min. RMN-¹H (400 MHz, METANOL-*d*₄) δ ppm 1,07 - 1,13 (m, 6 H) 1,75 (d, *J*=6,78 Hz, 1 H) 1,81 - 1,93 (m, 2 H) 3,91 (s, 3 H) 3,94 - 4,00 (m, 1 H) 4,55 (dd, *J*=11,04, 6,53 Hz, 1 H) 4,67 (dd, *J*=10,92, 3,39 Hz, 1 H) 7,30 (s, 1 H) 7,71 (s, 1 H) 8,43 (s, 1 H) 8,55 (d, *J*=5,52 Hz, 1 H) 8,90 (s, 2 H) 9,59 (s, 1 H).

15

Ejemplo 49

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

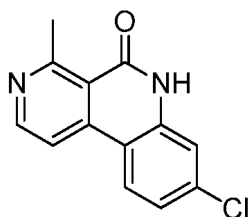


25

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

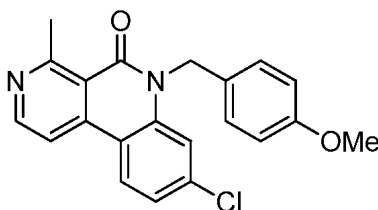
Se recuperó ácido 4-(4-Cloro-2-fluorofenil)-2-metilnicotínico (9 g, 33,9 mmol) (descrito previamente en el Ejemplo 16, Parte E) en DCM (50 ml) y enfriada a 0 °C. La solución se trató con cloruro de oxalilo (14,83 ml, 169 mmol) seguido por adición lenta de DMF (1 ml). La mezcla se calentó a 40°C por 3 h. Después del enfriamiento, los volátiles se removieron a presión reducida. El residuo se recuperó en DCM (25 ml) enfriada a 0°C, y se añadieron lentamente TEA (22,08 ml, 158 mmol) y cloruro de amonio (16,94 g, 317 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente por 1 h, la mezcla de reacción se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado (10 ml), agua (10 ml), y salmuera (10 ml). La capa orgánica se separó y se secó con Na₂SO₄ para proporcionar la 4-(4-cloro-2-fluorofenil)-2-metilnicotinamida (3,5 g, 13,2 mmol, 42 % rendimiento bruto) como un sólido marrón. El material se llevó adelante sin purificación adicional. CL/EM (ESI) *m/e* 264,4 [(M)⁺, calcd para C₁₃H₁₀ClFN₂O 264,0] CL/EM tiempo de retención (método C): *t_R* = 1,58 min.

35



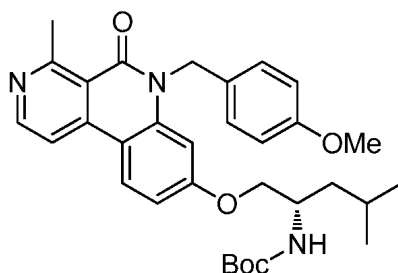
Parte B. 8-cloro-4-metilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona

- 5 Preparada como se describe en el Ejemplo 2, Parte C para proporcionar 8-cloro-4-metilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona (800 mg, 3,14 mmol, 24 % de rendimiento, 96 % de pureza) como un sólido amarillo. CL/EM (ESI) m/e 245,1 [(M+H)⁺, calcd para C₁₃H₁₀ClN₂O 245,04] CL/EM tiempo de retención (método D): t_R = 0,52 min.



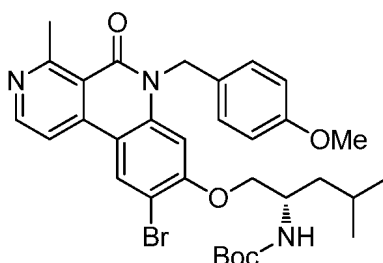
10 Parte C. 8-cloro-6-(4-metoxibencil)-4-metilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona

- 15 Preparada como se describe en el Ejemplo 17, Parte G para proporcionar 8-cloro-6-(4-metoxibencil)-4-metilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona (710 mg, 1,362 mmol, 56 % de rendimiento) como una goma marrón. CL/EM (ESI) m/e 365,1 [(M+H)⁺, calcd para C₂₁H₁₈ClN₂O₂ 365,1] CL/EM tiempo de retención (método D): t_R = 0,8 min.



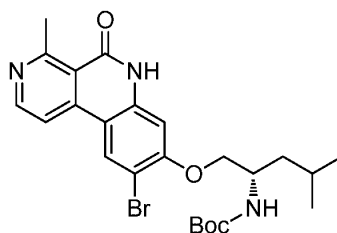
20 Parte D. 1-(6-(4-metoxibencil)-4-metil-5-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][2,7]naftiridin-8-iloxi)-4-metilpentan-2-ilcarbamato de (S)-terc-Butilo

- 25 Preparada como se describe en el Ejemplo 16, Parte H para proporcionar 1-(6-(4-metoxibencil)-4-metil-5-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][2,7]naftiridin-8-iloxi)-4-metilpentan-2-ilcarbamato de (S)-terc-Butilo (130 mg, 0,21 mmol, 31 % de rendimiento, 88 % de pureza) como una goma marrón. CL/EM (ESI) m/e 546,2 [(M+H)⁺, calcd para C₃₂H₄₀FN₃O₅ 546,3] CL/EM tiempo de retención (método D): t_R = 0,94 min.



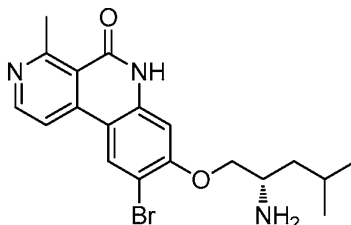
30 Parte E. 1-(9-bromo-6-(4-metoxibencil)-4-metil-5-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][2,7]naftiridin-8-iloxi)-4-metilpentan-2-ilcarbamato de (S)-terc-Butilo

- 35 Preparada como se describe en el Ejemplo 3, Parte A para proporcionar 1-(9-bromo-6-(4-metoxibencil)-4-metil-5-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][2,7]naftiridin-8-iloxi)-4-metilpentan-2-ilcarbamato de (S)-terc-Butilo (140 mg, 0,146 mmol, 61 % de rendimiento, 65 % de pureza) como un sólido rojo anaranjado. CL/EM (ESI) m/e 624,2 [(M+H)⁺, calcd para C₃₂H₃₉BrN₃O₅ 624,2] CL/EM tiempo de retención (método D): t_R = 0,98 min.



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

La desprotección de PMB se llevó a cabo usando nitrato de amonio cérico como se describe en *Protective Groups in organic synthesis* (Greene, Wuts; 3^a ed., 1999, John Wiley & Sons, Inc.) proporcionó 1-(9-bromo-4-metil-5-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][2,7]naftiridin-8-iloxi)-4-metilpentan-2-ilcarbamato de (S)-terc-Butilo (60 mg, 0,12 mmol, 93 % de rendimiento) como un sólido rojo. CL/EM (ESI) m/e 504,1 [(M+H)⁺, calcd para C₂₄H₃₁BrN₃O₄ 504,14] CL/EM tiempo de retención (método D): t_R = 0,91 min.

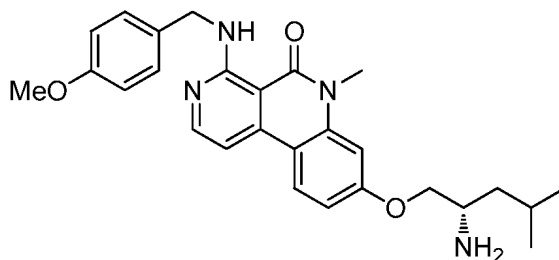


15 Parte G. (S)-8-(2-amino-4-metilpentiloxi)-9-bromo-4-metilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona

Preparada como se describe en el Ejemplo 2, Parte E para proporcionar (S)-8-(2-amino-4-metilpentiloxi)-9-bromo-4-metilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona (12 mg, 0,029 mmol, 35 % de rendimiento, 98 % de pureza) como un sólido blanquecino. CL/EM (ESI) m/e 402,0 [(M)⁻, calcd para C₁₉H₂₁BrN₃O₂ 402,1] CL/EM tiempo de retención (método C): t_R = 2,19 min. Tiempo de retención HPLC (método A): t_R = 8,52 min y Tiempo de retención HPLC (método B): t_R = 9,02 min. RMN-¹H (400MHz, METANOL-*d*₄) δ ppm 8,67 (s, 1H), 8,64 (d, J=6,0 Hz, 1H), 8,30 (d, J=6,0 Hz, 1H), 6,98 (s, 1H), 4,85 – 4,43 (m, 1H), 4,31 – 4,27 (m, 1H), 3,82 – 3,80 (m, 1H), 3,13 (s, 3H), 1,88 - 1,80 (m, 2H), 1,76 - 1,71 (m, 1H), 1,09 (d, J=6,4 Hz, 3H), 1,07 (d, J=6,4 Hz, 3H).

25 Ejemplo 50

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

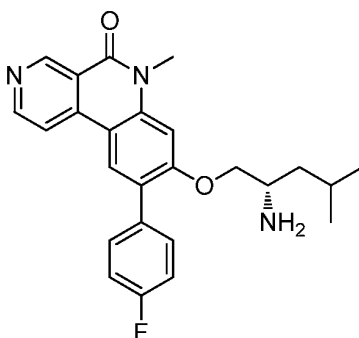


30 Preparada como se describe en el Ejemplo 17, Parte H y Ejemplo 2, Parte E para proporcionar clorhidrato de (S)-8-((2-amino-4-metilpentil)oxi)-4-((4-metoxibencil)amino)-6-metilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona (19 mg, 0,038 mmol, 26 % de rendimiento) como un sólido amarillo pálido. CL/EM (ESI) m/e 461 [(M+H)⁺, calcd para C₂₇H₃₃N₄O₃, 461,25]; CL/EM tiempo de retención (método B): t_R = 1,42 min. Tiempo de retención HPLC (método A): t_R = 11,09 min; Tiempo de retención HPLC (método B): t_R = 12,68 min. RMN-¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,09 (s.a. 1 H), 8,40 (d, J=8,8 Hz, 1H), 8,24 (d, J=6,0 Hz, 1H), 8,07 (s, 3H), 7,45 (d, J=6,0 Hz, 1H), 7,33 (d, J=8,4 Hz, 2H), 7,07 – 7,06 (m, 2H), 6,95-6,91 (m, 2H), 4,67 (d, J=5,2 Hz, 1H), 4,38 (dd, J=10,4, 3,2 Hz, 2H), 4,21 (dd, J=10,8, 6,8 Hz, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,68 (s, 3H), 3,62 (s a, 1H), 1,80 (quin, J=6,8, 1H), 1,59-1,55 (m, H), 0,95 (d, J=6,4 Hz, 3H), 0,94 (d, J=6,4 Hz, 3H).

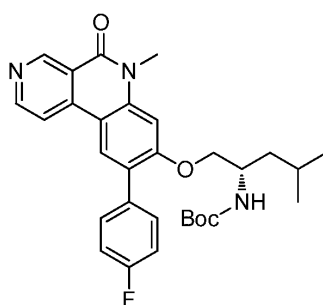
40

Ejemplo 51

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



5



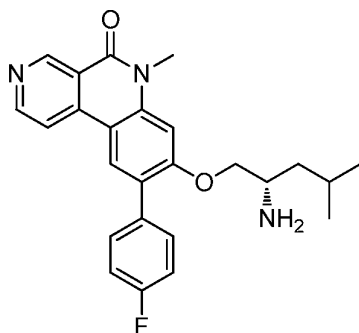
10

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

15

El (1-((9-bromo-6-metil-5-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][2,7]naftiridin-8-il)oxi)-4-metilpentan-2-il)carbamato de (S)-*terc*-Butilo (150 mg, 0,297 mmol) (preparado como se describe en el Ejemplo 3, Parte A ácido 4-fluorofenilborónico (49,9 mg, 0,357 mmol), Cs₂CO₃ (291 mg, 0,892 mmol) y aducto PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (12,14 mg, 0,015 mmol) en 1,4-dioxano (8 ml) y agua (0,4 ml) se desgasificó con gas nitrógeno por 5 min después se calentó a 80 °C durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El residuo se recuperó en diclorometano (10 ml) y agua (8 ml). La capa orgánica se separó, se secó con sulfato de sodio, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar (1-((9-(4-fluorofenil)-6-metil-5-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][2,7]naftiridin-8-il)oxi)-4-metilpentan-2-il)carbamato de (S)-*terc*-Butilo (0,13 g, 0,09 mmol, 31 % de rendimiento) como una goma marrón. El material se llevó adelante sin purificación adicional. CL/EM, (ESI) *m/z* 520,4 [(M+H)⁺, calcd para C₃₀H₃₅FN₃O₄ 520,25]; CL/EM tiempo de retención (método D): *t_R* = 1,08 min.

20



25

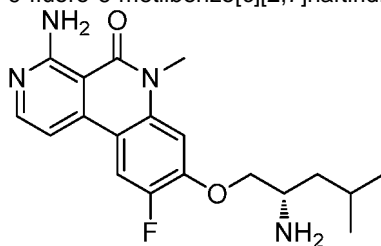
Parte B. (S)-8-((2-amino-4-metilpentil)oxi)-9-(4-fluorofenil)-6 metilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona

30

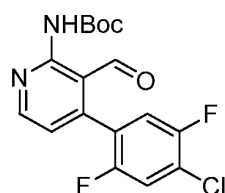
Preparada como se describe en el Ejemplo 2, Parte E para proporcionar (S)-8-((2-amino-4-metilpentil)oxi)-9-(4-fluorofenil)-6 metilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona (19 mg, 0,043 mmol, 47 % de rendimiento) como un sólido amarillo pálido. CL/EM, (ESI) *m/z* 420,0 [(M+H)⁺, calcd para C₂₅H₂₇FN₃O₂, 420,3]; CL/EM tiempo de retención (método C'): *t_R* = 1,61 min. RMN-¹H (400MHz, METANOL-*d*₄) δ ppm 9,40 (s, 1H), 8,69 (m, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,18 (m, 1H), 7,62 (m, 2H), 7,22 (m, 2H), 7,04 (s, 1H), 4,16 (m, 1H), 3,98 (m, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,20 (m, 1H), 1,78 (m, 1H), 1,35 (m, 2H), 0,90-0,98 (m, 6H).

Ejemplo 52

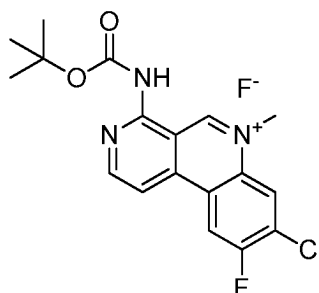
(S)-4-amino-8-(2-amino-4-metilpentiloxi)-9-fluoro-6-metilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona



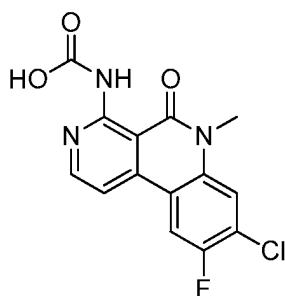
5

Parte A. 4-(4-cloro-2,5-difluorofenil)-3-formilpiridin-2-ilcarbamato de *terc*-Butilo

- 10 Preparada como se describe en el Ejemplo 17, Parte C por acoplamiento Suzuki entre 2-(4-cloro-2,5-difluorofenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan) preparación descrita en el Ejemplo 14, Parte A) y 4-cloro-3-formilpiridin-2-ilcarbamato de *terc*-Butilo (Preparación descrita en el Ejemplo 17, Parte B) para proporcionar 4-(4-cloro-2,5-difluorofenil)-3-formilpiridin-2-ilcarbamato de *terc*-Butilo (3,7 g, 8,91 mmol, 76 % de rendimiento) como un sólido amarillo. CL/EM (ESI) m/e 367,1 [(M)⁻, calcd para C₁₇H₁₆ClF₂N₂O₃ 367,1] CL/EM tiempo de retención (método E): t_R = 1,07 min.
- 15

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

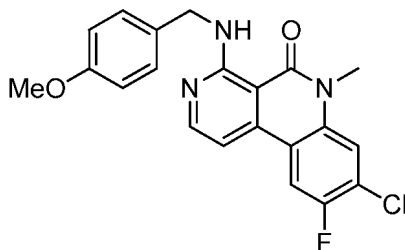
- 20 A una solución agitada de (4-(4-cloro-2,5-difluorofenil)-3-formilpiridin-2-il)carbamato de *terc*-Butilo (2,6 g, 6,26 mmol) en DCM (10 ml) a 0 °C se añadió por goteo metanamina (2M en MeOH) (75 ml, 6,26 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a TA por 18 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se trituró con EtOAc/hexano y lo sólido obtenido se recolectó por filtración a vacío para proporcionar 4-(*terc*-butoxicarbonil)amino)-8-cloro-9-fluoro-6-metilbenzo[c][2,7]naftiridin-6-io (2,7 g, 2,399 mmol, 38 % de rendimiento) como un sólido amarillo. La muestra se recuperó para la siguiente etapa sin purificación adicional. CL/EM (ESI) m/e 362,2 [(M+H)⁺, calcd para C₁₈H₁₈ClFN₃O₂ 362,1] CL/EM tiempo de retención (método E): t_R = 0,66 min.
- 25



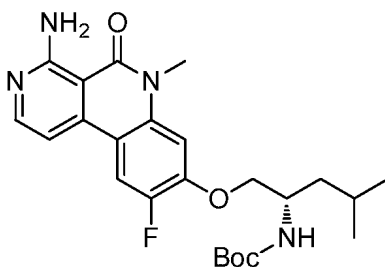
30

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

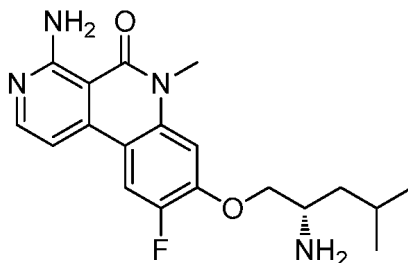
A una solución agitada de 4-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-8-cloro-9-fluoro-6-metilbenzo[*c*][2,7]naftiridin-6-ilo (2,6 g, 2,310 mmol) en una mezcla de DCM (10 ml) y agua (50 ml) se añadió NaOH (0,370 g, 9,24 mmol) en tres porciones, seguido por la adición de KMnO₄ (1,461 g, 9,24 mmol) en cinco porciones y la reacción se calentó a 90 °C por 5 h. Después del enfriamiento, el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo se recuperó en EtOAc (50 ml) y MeOH (50 ml) y se agitó por 10 min. La mezcla de reacción después se hizo pasar a través de tierra diatomácea (Celite®), eluyendo con EtOAc. Lo filtrado se concentró para proporcionar ácido (8-cloro-9-fluoro-6-metil-5-oxo-5,6-dihidrobenzo[*c*][2,7]naftiridin-4-il)carbámico (2,35 g, 2,082 mmol, 90 % rendimiento bruto) como un sólido amarillo que se recuperó para la siguiente etapa sin purificación. CL/EM (ESI) m/e 322,1 [(M+H)⁺, calcd para C₁₄H₁₀ClFN₃O₃ 322,0] CL/EM tiempo de retención (método E): t_R = 1,05 min.

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

Preparada como se describe en el Ejemplo 17, Parte F para dar la 4-amino-8-cloro-9-fluoro-6-metilbenzo[*c*][2,7]naftiridin-5(6*H*)-ona que después se protegió con PMB según el procedimiento descrito en el Ejemplo 17, Parte G para proporcionar el producto del título (0,45 g, 0,755 mmol, 17 % de rendimiento) como un aceite amarillo. CL/EM (ESI) m/e 398,2 [(M+H)⁺, calcd para C₂₁H₁₈ClFN₃O₂ 398,1] CL/EM tiempo de retención (método E): t_R = 1,23 min.

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

Preparada como se describe en el Ejemplo 16, Parte H para proporcionar el producto del título (910 mg, 0,405 mmol, 54 % de rendimiento) como un aceite amarillo. CL/EM (ESI) m/e 579,5 [(M+H)⁺, calcd para C₃₂H₄₀FN₄O₅ 579,3] CL/EM tiempo de retención (método E): t_R = 1,37 min.

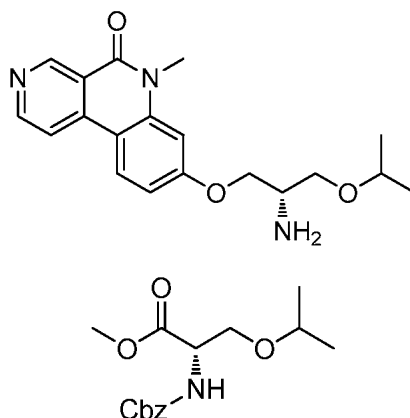
35 Parte F: (*S*)-4-amino-8-(2-amino-4-metilpentiloxi)-9-fluoro-6-metilbenzo[*c*][2,7]naftiridin-5(6*H*)-ona

Preparada como se describe en el Ejemplo 2, Parte E para proporcionar el producto del título (27 mg, 0,045 mmol, 11 % de rendimiento) sólido amarillo pálido en la forma de sal TFA. CL/EM (ESI) m/e 359,2 [(M+H)⁺, calcd para C₁₉H₂₄FN₄O₂ 359,2] CL/EM tiempo de retención (método C): t_R = 1,53 min. Tiempo de retención HPLC (método A): t_R = 8,01 min y Tiempo de retención HPLC (método B): t_R = 9,13 min. RMN-¹H (400MHz, METANOL-*d*₄) δ ppm 8,33 (d, J=12,0 Hz, 1H), 8,02 (d, J=7,0 Hz, 1H), 7,67 (d, J=7,3 Hz, 1H), 7,34 (d, J=7,3 Hz, 1H), 4,60 (dd, J=10,7, 3,1 Hz, 1H), 4,46 (dd, J=10,8, 6,0 Hz, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,86 - 3,78 (m, 1H), 1,95 - 1,64 (m, 3H), 1,08 (d, J=4,3 Hz, 3H), 1,07 (d,

$J=4,3$ Hz, 3H).

Ejemplo 53

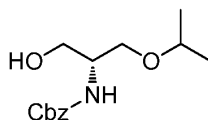
5 (S)-8-(2-amino-3-isopropoxipropoxi)-6-metilbenzo[*c*][2,7]naftiridin-5(6*H*)-ona



10

Parte A. (S)-metil 2-(((benciloxi)carbonil)amino)-3-isopropoxipropanoato

Preparada como se describe en la bibliografía Steven, M.S. et al. *Bioorg Med. Chem. Lett.*, **2009**, 19, 981-985.

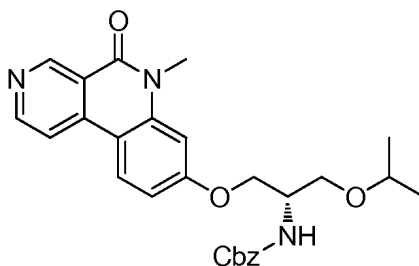


15

Parte B. (1-hidroxi-3-isopropoxipropan-2-il)carbamato de (R)-bencilo

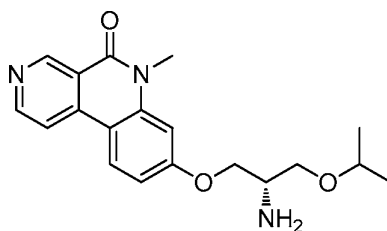
20 Se recuperó 2-(((benciloxi)carbonil)amino)-3-isopropoxipropanoato de (S)-Metilo (0,02 g, 0,068 mmol) en 2-propanol (4 ml) y después se añadió NaBH₄ (7,69 mg, 0,203 mmol) y la mezcla se agitó por durante la noche a 50 °C. Después del enfriamiento a 0 °C, la mezcla se apagó con HCl 1N y después se extrajo con éter dietílico (10 ml). La capa de éter dietílico se recolectó y se concentró a presión reducida para proporcionar (1-hidroxi-3-isopropoxipropan-2-il)carbamato de (R)-bencilo (14 mg, 0,058 mmol, 86 % rendimiento bruto) como aceite incoloro. El producto se llevó a cabo sin purificación adicional. RMN-¹H (400 MHz, MeOD) δ 7,31-7,48 (m, 5H), 5,12 (s, 1H), 4,81 (sa, 1H), 3,41-3,91 (m, 6H), 1,12-1,26 (m, 6H).

25



30

Parte C: (1-isopropoxi-3-((6-metil-5-oxo-5,6-dihidrobenzo[*c*][2,7]naftiridin-8-il)oxi)propan-2-il)carbamato de (S)-bencilo
Preparada como se describe en el Ejemplo 16, Parte H para proporcionar el producto del título (1-isopropoxi-3-((6-metil-5-oxo-5,6-dihidrobenzo[*c*][2,7]naftiridin-8-il)oxi)propan-2-il)carbamato de (S)-bencilo (220 mg, 0,130 mmol, 10 % de rendimiento) como un sólido amarillo ligero. CL/EM (ESI) *m/e* 476,4, [(M+H)⁺, calcd para C₂₇H₃₀N₃O₅, 476,2]; CL/EM tiempo de retención (método E): *t_R* = 1,04 min.



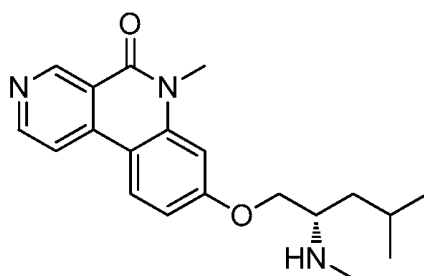
35

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

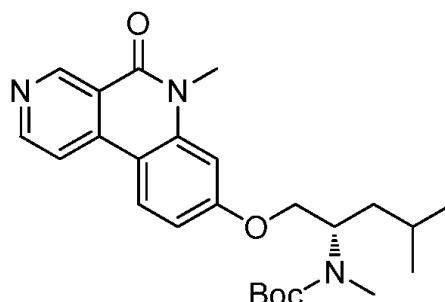
Una solución de (1-isopropoxi-3-((6-metil-5-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][2,7]naftiridin-8-il)oxi)propan-2-il)carbamato de (S)-bencilo (220 mg, 0,130 mmol) en MeOH (12 ml) se desgasificó con N₂ por 5 min. Se añadió Pd/C (68,9 mg, 0,065 mmol) y la mezcla se agitó bajo un balón de H₂ por 12h. La mezcla de reacción se filtró a través de tierra diatomácea (Celite®), eluyendo con metanol y lo filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC de fase inversa (acetato de amonio 10 mM en agua/AcCN) para proporcionar (S)-8-(2-amino-3-isopropoxipropoxi)-6-metilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona (90 mg, 0,108 mmol, 83 % de rendimiento) como un sólido blanquecino. CL/EM (ESI) *m/e* 342,2, [(M+H)⁺, calcd para C₁₉H₂₄N₃O₃, 342,2]; CL/EM tiempo de retención (método C): *t_R* = 1,50 min. Tiempo de retención HPLC (método A): *t_R* = 7,20 min; Tiempo de retención HPLC (método B): *t_R* = 8,00 min. RMN-¹H (400 MHz, MeOD) δ ppm 9,54 (s, 1H), 8,23 (d, *J*=4,4 Hz, 1H), 8,52 (d, *J*=8,8 Hz, 1H), 8,44 (d, *J*=6,0 Hz, 1H), 7,20 (s, 1H), 7,18 (d, *J*=6,0 Hz, 1H), 4,52 (dd, *J*=10,4, 3,6 Hz, 1H), 4,43 (dd, *J*=10,4, 6,8 Hz, 1H), 3,88-3,75 (m, 7H), 1,26 (d, *J*=6,4 Hz, 3H), 1,25 (d, *J*=6,4 Hz, 3H).

15 Ejemplo 54

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

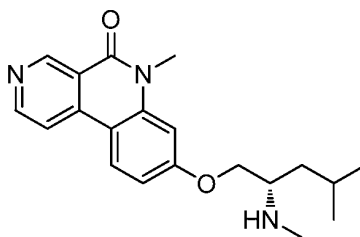


20

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

A una solución de (4-metil-1-((6-metil-5-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][2,7]naftiridin-8-il)oxi)pentan-2-il)carbamato de (S)-*terc*-Butilo (200 mg, 0,470 mmol) (Descripción de la preparación en el Ejemplo 2, Parte D) en THF (4 ml) a 0 °C se añadió NaH (37,6 mg, 0,940 mmol). La reacción se agitó a 0 °C por 30 min después se añadió MeI (0,044 ml, 0,705 mmol). La mezcla de reacción después se agitó a 0 °C por 16 h. La mezcla de reacción se apagó con agua helada fría (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3x30 ml). Las capas orgánicas se combinaron y se lavaron con salmuera (1x50 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El producto bruto se purificó por cromatografía en gel de sílice usando éter de petróleo: acetato de etilo fase móvil para proporcionar metil(4-metil-1-(6-metil-5-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][2,7]naftiridin-8-il)oxi)pentan-2-il)carbamato de (S)-*terc*-Butilo (180 mg, 0,409 mmol, 87 % de rendimiento) como un sólido amarillo. CL/EM (ESI) *m/e* 440,4, [(M+H)⁺, calcd para C₂₅H₃₄N₃O₄, 440,3]; CL/EM tiempo de retención (método I): *t_R* = 2,4 min.

35

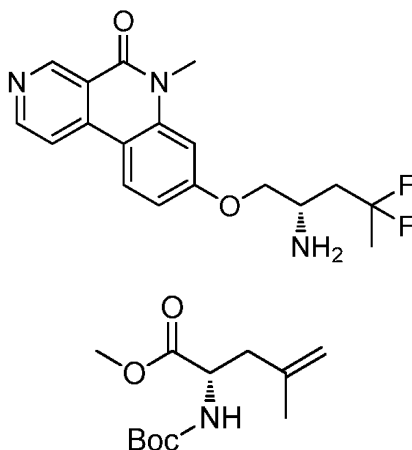


Parte B: (S)-6-metil-8-((4-metil-2-(metilamino)pentil)oxi)benzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona

A la solución de metil(4-metil-1-((6-metil-5-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][2,7]naftiridin-8-il)oxi)pentan-2-il)carbamato de (S)-*tert*-Butilo (180 mg, 0,078 mmol) en diclorometano (4 ml) enfriada a 0 °C se añadió HCl en éter (4 ml, 4,00 mmol) lentamente durante un periodo de 1 min. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C por 5 min después se calentó a temperatura ambiente y se agitó por 4 h. Los volátiles después se removieron a presión reducida. El residuo se purificó mediante HPLC de fase inversa (0,1 % de TFA en agua:acetonitrilo) para proporcionar (S)-6-metil-8-((4-metil-2-(metilamino)pentil)oxi)benzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona (15 mg, 0,025 mmol, 32 % de rendimiento) como un sólido amarillo. CL/EM (ESI) *m/e* 340,2, [(M+H)⁺, calcd para C₂₀H₂₆N₃O₂, 340,2]; CL/EM tiempo de retención (método I): *t_R* = 1,6 min. Tiempo de retención HPLC (método A): *t_R* = 7,59 min; Tiempo de retención HPLC (método B): *t_R* = 8,08 min. RMN-¹H (400MHz, METANOL-*d*₄) δ ppm 9,54 (s, 1H), 8,83 (d, *J*=5,8 Hz, 1H), 8,53 (d, *J*=8,8 Hz, 1H), 8,46 (d, *J*=6,0 Hz, 1H), 7,27 - 7,16 (m, 2H), 4,57 (dd, *J*=11,3, 3,0 Hz, 1H), 4,44 (dd, *J*=11,3, 5,3 Hz, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,78 - 3,68 (m, 1H), 2,84 (s, 3H), 1,95 - 1,78 (m, 2H), 1,75 - 1,61 (m, 1H), 1,08 (d, *J*=6,5 Hz, 6H).

15 Ejemplo 55

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

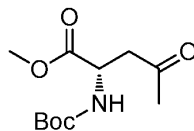


20

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

A una solución de ácido (S)-2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-4-metilpent-4-enoico (550 mg, 2,399 mmol) en tetrahidrofurano (11 ml) a 0 °C, se añadió TMS-diazometano (4,80 ml, 4,80 mmol) por goteo durante 5 min. La mezcla de reacción después se agitó a 0 °C por 15 min. Después se calentó gradualmente a temperatura ambiente, la mezcla se agitó por 16h. La mezcla de reacción se evaporó a sequedad para proporcionar 2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-4-metilpent-4-enoato de (S)-metilo (580 mg, 2,386 mmol, 99 % rendimiento bruto) como un aceite amarillo oscuro que se recuperó para la siguiente etapa sin purificación. RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 4,91 (s, 1H), 4,85 (s, 1H), 4,75 (s, 1H), 4,38 (q, *J* = 16,00 Hz, 1H), 3,73 (s, 3H), 2,33-2,53 (m, 2H), 1,71 (s, 3H), 1,43 (s, 9H).

30



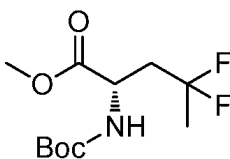
35

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

A una solución de 2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-4-metilpent-4-enoato de (S)-metilo (500 mg, 2,055 mmol) en una mezcla del disolvente 1,4-dioxano (10 ml) y agua (2,5 ml) a 0 °C, se añadió 2,6-lutidina (0,479 ml, 4,11 mmol) y tetróxido de cesio (2,5 % en 2-metil-2-propanol) (0,516 ml, 0,041 mmol), seguido por metaperyodato de sodio (1,758 g, 8,22 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C por 15 min y se calentó a temperatura ambiente y se agitó por unas 3 horas adicionales. La mezcla se diluyó con acetato de etilo (150 ml) y se lavó con 10 % de NaHCO₃ acuoso. La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida para proporcionar 2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-4-oxopentanoato de (S)-metilo (500 mg, 2,040 mmol, 100 % rendimiento bruto) como un líquido amarillo. El material se llevó a cabo sin purificación adicional. RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 5,48 (s, 1H), 4,51 (t, *J* = 8,00 Hz, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,23 (d, *J* = 4,00 Hz, 1H), 3,17 (d, *J* = 4,00 Hz, 1H), 2,18 (s, 3H), 1,46 (s, 9H).

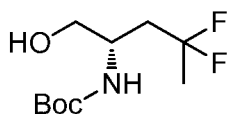
40

45



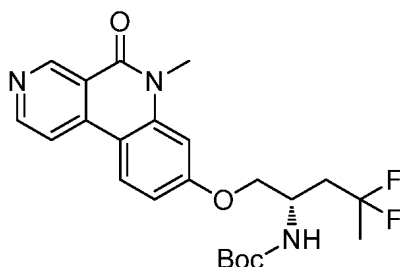
Parte C: 2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-4,4-difluoropentanoato de (*S*)-metilo

- 5 A 2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-4-oxopentanoato de (*S*)-metilo (300 mg, 1,223 mmol) a 0 °C, se añadió DAST (M en) (323 µl, 2,446 mmol) por goteo. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 84 h. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y después se apagó con 10 % de solución de NaHCO₃ acuoso. La suspensión resultante se extrajo con acetato de etilo (3 x 25 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (15 ml), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, y se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó por cromatografía en gel de sílice para proporcionar 2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-4,4-difluoropentanoato de (*S*)-metilo (70 mg, 0,26 mmol, 19 % de rendimiento) como un aceite amarillo. RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 5,15 (s, 1H), 4,50 (s, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,23 (t, *J* = 8,00 Hz, 1H), 2,30-2,45 (m, 2H), 1,60 (s, 3H), 1,44 (s, 9H).



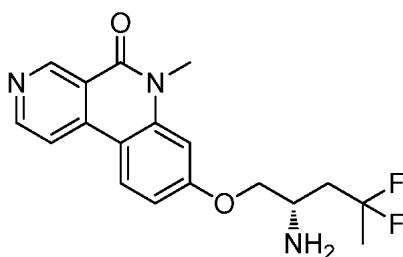
15 Parte D: (4,4-difluoro-1-hidroxipentan-2-il)carbamato de (*S*)-*tert*-Butilo

- 20 A una solución de 2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-4,4-difluoropentanoato de (*S*)-metilo (70 mg, 0,262 mmol) en tetrahidrofurano (4 ml) a -10 °C, se añadió Hidruro de litio aluminio, 2M en THF (0,262 ml, 0,524 mmol). La mezcla de reacción se agitó a -10 °C por 2h, después se apagó con cloruro de amonio acuoso (5 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (15 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron, y se concentraron a presión reducida para proporcionar (*S*)- (4,4-difluoro-1-hidroxipentan-2-il)carbamato de *tert*-Butilo (38 mg, 0,159 mmol, 61 % de rendimiento bruto) como aceite incoloro. El material se llevó adelante sin purificación adicional. RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 3,89 (d, *J* = 4,00 Hz, 2H), 2,10-2,14 (m, 1H), 1,61-1,66 (m, 2H), 1,51 (s, 3H), 1,44 (s, 9H).



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

- 35 En un tubo sellado que contiene 8-cloro-6-metilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6*H*)-ona (30 mg, 0,123 mmol) y (4,4-difluoro-1-hidroxipentan-2-il)carbamato de (*S*)-*tert*-Butilo (35,2 mg, 0,147mmol) se añadió tolueno (3 ml). Di-*tert*-butil(2',4',6'-triiisopropil-[1,1'-bifenil]-2-il)fosfina (31,2 mg, 0,074 mmol) y carbonato de cesio (59,9 mg, 0,184 mmol) se añadieron a la mezcla de reacción seguido por acetato de paladio (II) (8,26 mg, 0,037 mmol). La mezcla de reacción después se calentó a 85 °C por 16 h. La mezcla de reacción enfriada a temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo y se filtró a través de tierra diatomácea (Celite®), eluyendo con acetato de etilo. Lo filtrado se evaporó a presión reducida y el producto bruto se purificó por cromatografía en gel de sílice para proporcionar (4,4-difluoro-1-((6-metil-5-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][2,7]naftiridin-8-il)oxi)pentan-2-il)carbamato de (*S*)-*tert*-Butilo (12 mg, 0,027 mmol, 22 % de rendimiento) como sólido amarillo. CL/EM (ESI) *m/e* 448,3 [(M+H)⁺, calcd para C₂₃H₂₈F₂N₃O₄ 448,2]; CL/EM tiempo de retención (método E): *t_R* = 0,96 min.

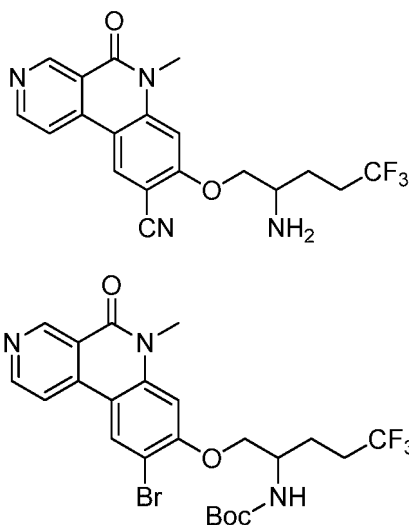


Parte F: (S)-8-((2-amino-4,4-difluoropentil)oxi)-6-metilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona

- 5 A una solución de (4,4-difluoro-1-((6-metil-5-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][2,7]naftiridin-8-il)oxi)pentan-2-il)carbamato de (S)-*tert*-Butilo (15 mg, 0,024 mmol) en diclorometano (2 ml) a 0 °C se añadió HCl 4M en éter dietílico (2 ml, 2,00 mmol) por goteo durante un periodo de 5 min. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C por 5 min y se calentó a temperatura ambiente y se agitó por 3h. Los volátiles se removieron a presión reducida. El residuo se disolvió en agua (10 ml) y se lavó con acetato de etilo (2 x 5 ml). La capa acuosa se liofilizó para proporcionar (S)-8-((2-amino-4,4-difluoropentil)oxi)-6-metilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona, 2HCl (6 mg, 0,018 mmol, 72 % de rendimiento, 93 % de pureza) como un sólido pegajoso marrón. CL/EM (ESI) *m/e* 348,2 [(M+H)⁺, calcd para C₁₈H₂₀F₂N₃O₂ 348,1]; CL/EM tiempo de retención (método E): *t_R* = 0,56 min. Tiempo de retención HPLC (método A): *t_R* = 6,60 min; Tiempo de retención HPLC (método B): *t_R* = 6,53 min; RMN-¹H (400MHz, METANOL-*d*₄) δ ppm 9,60 (s.a., 1H), 8,88 (s.a., 1H), 8,73 (s.a., 1H), 8,60 (s.a., 1H), 7,23 (s.a., 2H), 4,63 - 4,36 (m, 2H), 4,13 - 4,06 (m, 1H), 3,84 (s.a., 3H), 2,75 - 2,40 (m, 2H), 1,78 (t, *J*=18,8 Hz, 3H).

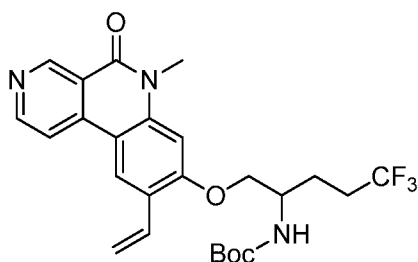
Ejemplo 56

- 20 8-((2-amino-5,5,5-trifluoropentil)oxi)-6-metil-5-oxo-5,6 dihidrobenzo[c][2,7]naftiridin-9-carbonitrilo



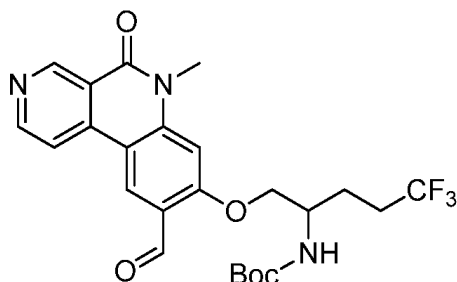
- 25 Parte A: (1-((9-bromo-6-metil-5-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][2,7]naftiridin-8-il)oxi)-5,5,5 trifluoropentan-2-il)carbamato de *tert*-Butilo

- 30 Preparada como se describe en el Ejemplo 15, Parte E y Ejemplo 3, Parte A para proporcionar el producto del título (1-((9-bromo-6-metil-5-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][2,7]naftiridin-8-il)oxi)-5,5,5 trifluoropentan-2-il)carbamato de *tert*-Butilo (0,720 g, 0,807 mmol, 60 % de rendimiento) como un sólido amarillo. CL/EM (ESI) *m/e* 546,5, [(M+2H)⁺, calcd para C₂₃H₂₇BrF₃N₃O₄, 546,1]; CL/EM tiempo de retención (método D): *t_R* = 0,90 min.



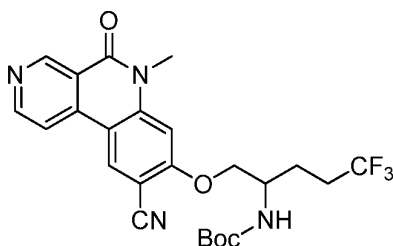
Parte B: Un (5,5,5-trifluoro-1-((6-metil-5-oxo-9-vinil-5,6-dihidrobenzo[c][2,7]naftiridin-8-il)oxi)pentan-2-il)carbamato de *tert*-Butilo

5 Preparada como se describe en el Ejemplo 46, Parte B para proporcionar el producto del título (5,5,5-trifluoro-1-((6-metil-5-oxo-9-vinil-5,6-dihidrobenzo[c][2,7]naftiridin-8-il)oxi)pentan-2-il)carbamato de *tert*-Butilo (0,6 g, 0,855 mmol, 75 % de rendimiento) como un sólido amarillo. CL/EM (ESI) *m/e* 492,6, [(M+H)⁺, calcd para C₂₅H₂₉F₃N₃O₄, 492,2]; CL/EM tiempo de retención (método D): *t_R* = 0,90 min.



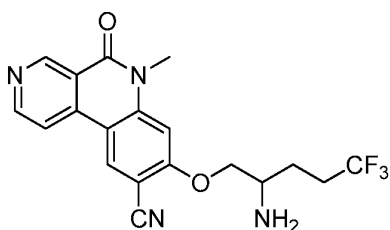
10 Parte C: (5,5,5-trifluoro-1-((9-formil-6-metil-5-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][2,7]naftiridin-8-il)oxi)pentan-2-il)carbamato de *tert*-Butilo

15 Preparada como se describe en el Ejemplo 55, Parte B para proporcionar el producto del título (5,5,5-trifluoro-1-((9-formil-6-metil-5-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][2,7]naftiridin-8-il)oxi)pentan-2-il)carbamato de *tert*-Butilo (0,081 g, 0,079 mmol, 62 % de rendimiento) como un sólido marrón. CL/EM (ESI) *m/e* 494,5 (M+H)⁺, calcd para C₂₄H₂₇F₃N₃O₅, 494,2]; CL/EM tiempo de retención (método D): *t_R* = 0,85 min.



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

25 Se añadió Yodo (0,047 g, 0,184 mmol) a una solución agitada de (5,5,5-trifluoro-1-((9-formil-6-metil-5-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][2,7]naftiridin-8-il)oxi)pentan-2-il)carbamato de *tert*-Butilo (0,165g, 0,167 mmol) en amoníaco acuoso (4 ml, 48,1 mmol) y tetrahidrofurano (6 ml) a temperatura ambiente. La solución oscura llegó a ser gris ligero después de agitarla por 3 h, una indicación que la reacción se completó. La mezcla de reacción se cargó con Na₂S₂O₃ acuoso (25 ml de 5 % solución de) y se extrajo con acetato de etilo (3x30 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida para proporcionar (1-((9-ciano-6-metil-5-oxo-5,6 dihidrobenzo[c][2,7]naftiridin-8-il)oxi)-5,5,5-trifluoropentan-2-il)carbamato de *tert*-Butilo (0,14 g, 0,143 mmol, 85 % rendimiento bruto) como un sólido amarillo pálido. El material se llevó adelante sin purificación adicional. CL/EM (ESI) *m/e* 491,5 (M+H)⁺, calcd para C₂₄H₂₆F₃N₄O₄, 491,2]; CL/EM tiempo de retención (método D): *t_R* = 0,87 min.



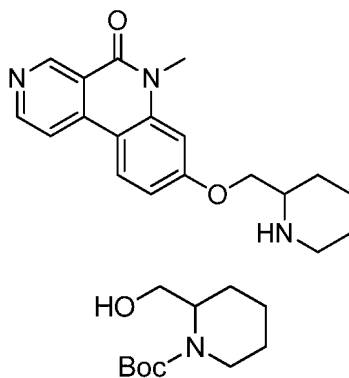
35 Parte E: 8-((2-amino-5,5,5-trifluoropentil)oxi)-6-metil-5-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][2,7]naftiridin-9-carbonitrilo

40 Preparada como se describe en el Ejemplo 2, Parte E para proporcionar el producto del título 8-((2-amino-5,5,5-trifluoropentil)oxi)-6-metil-5-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][2,7]naftiridin-9-carbonitrilo (0,027 g, 0,066 mmol, 34 % de rendimiento) como un sólido blanco. CL/EM (ESI) *m/e* 391,2 [(M+H)⁺, calcd para C₁₉H₁₈F₃N₄O₂, 391,1] CL/EM tiempo de retención (método C): *t_R* = 1,61 min. Tiempo de retención HPLC (método A): *t_R* = 8,09 min; Tiempo de

retención HPLC (método B): $t_R = 10,36$ min. RMN- 1H (400MHz, METANOL- d_4) δ ppm 9,50 (s, 1H), 8,87 - 8,78 (m, 2H), 8,31 (d, $J=5,8$ Hz, 1H), 7,20 (s, 1H), 4,42 - 4,30 (m, 1H), 4,29 - 4,20 (m, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,40 - 3,38 (m, 1H), 2,58 - 2,31 (m, 2H), 2,09 - 1,94 (m, 1H), 1,90 - 1,72 (m, 1H).

5 Ejemplo 57

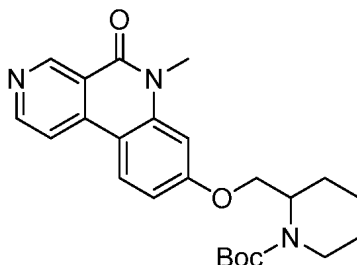
6-metil-8-(piperidin-2-ilmetoxi)benzo[*c*][2,7]naftiridin-5(6*H*)-ona



10

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

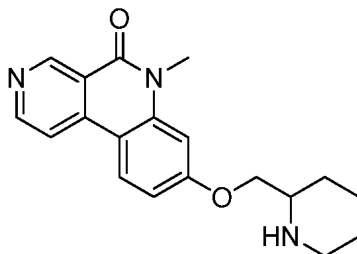
- 15 A una solución agitada de piperidin-2-ilmetanol (1,5 g, 13,02 mmol) en diclorometano (25 ml) se añadió DIPEA (6,82 ml, 39,1 mmol). Después de agitarla por 5 min, se añadió Boc_2O (3,63 ml, 15,63 mmol) y la mezcla se agitó a TA durante la noche. La mezcla se apagó con agua y se diluyó con DCM (50 ml). La capa orgánica se separó, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró para dar 2-(hidroximetil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-Butilo (2 g, 9,29 mmol, 71 % rendimiento bruto) como un aceite incoloro, que se recuperó para la siguiente etapa sin purificación adicional. RMN- 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 4,27-4,28 (m, 1H), 3,80-3,82 (m, 1H), 3,75-3,77 (m, 1H), 3,56-3,58 (m, 1H), 2,63 (t, $J = 7,20$ Hz, 1H), 1,55-1,55 (m, 5H), 1,43 (s, 9H).
- 20



- 25 Parte B: 2-(((6-metil-5-oxo-5,6-dihidrobencoc[2,7]naftiridin-8-il)oxi)metil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-Butilo

Preparada como se describe en el Ejemplo 16, Parte H para proporcionar el producto del título (380 mg, 0,332 mmol, 41 % de rendimiento), aceite amarillo. CL/EM (ESI) m/e 424,2, [(M+H) $^+$], calcd para $C_{24}H_{30}N_3O_4$, 424,2; CL/EM tiempo de retención (método I): $t_R = 2,29$ min.

30



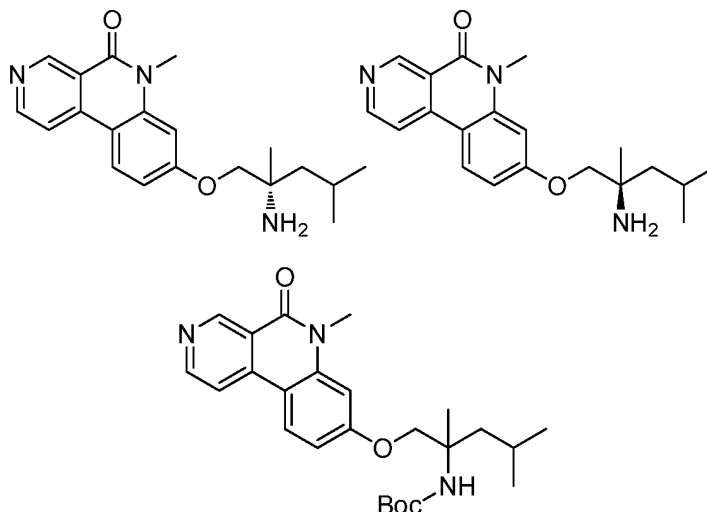
Parte B: 6-metil-8-(piperidin-2-ilmetoxi)benzo[*c*][2,7]naftiridin-5(6*H*)-ona

- 35 Preparada como se describe en el Ejemplo 2, Parte E para proporcionar el compuesto del título (30 mg, 0,092 mmol, 53 % de rendimiento) como una sal TFA mono amarillo pálido. CL/EM (ESI) m/e 324,2 [(M+H) $^+$], calcd para $C_{19}H_{22}N_3O_2$ 324,2; CL/EM tiempo de retención (método F): $t_R = 1,23$ min. Tiempo de retención HPLC (método A): $t_R = 5,95$ min; Tiempo de retención HPLC (método B): $t_R = 6,87$ min. RMN- 1H (400MHz, METANOL- d_4) δ ppm 9,52 (s, 1H), 8,82 (d, $J=6,0$ Hz, 1H), 8,51 (d, $J=9,3$ Hz, 1H), 8,42 (d, $J=5,8$ Hz, 1H), 7,25 - 7,15 (m, 2H), 4,49 (dd, $J=10,5$, 3,5

Hz, 1H), 4,30 (dd, $J=10,8, 7,3$ Hz, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,70 (td, $J=7,5, 3,6$ Hz, 1H), 3,56 - 3,45 (m, 1H), 3,21 - 3,07 (m, 1H), 2,19 - 1,95 (m, 3H), 1,88 - 1,64 (m, 3H).

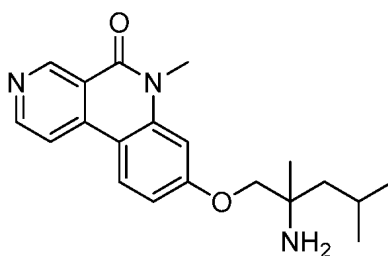
Ejemplo 58 y Ejemplo 59

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



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

15 La síntesis de 8-cloro-6-metilbenzo[*c*][2,7]naftiridin-5(6*H*)-ona se describió en el Ejemplo 2, Parte C. Se sometieron a síntesis de éter 8-cloro-6-metilbenzo[*c*][2,7]naftiridin-5(6*H*)-ona (0,15 g, 0,613 mmol) y (1-hidroxi-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de *tert*-Butilo (0,284 g, 1,226 mmol) como se describe en el Ejemplo 16, Parte H, para proporcionar el producto, (2,4-dimetil-1-((6-metil-5-oxo-5,6-dihidrobenzo[*c*][2,7]naftiridin-8-il)oxi)pentan-2-il)carbamato de *tert*-butilo (0,3 g, 28 % de rendimiento) como sólido amarillo pálido. CL/EM (ESI) m/e 440,2 [(M+H)⁺, calcd para C₂₅H₃₄N₃O₄, 440,2]; CL/EM tiempo de retención (método C): $t_R = 2,67$ min.



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

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

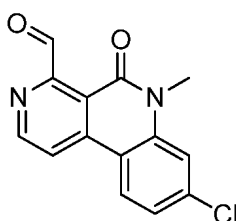
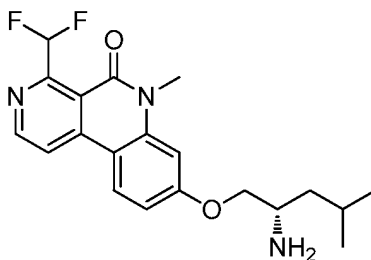
30 Enantiómero-1: CL/EM (ESI) m/e 340,0 [(M+H)⁺, calcd para C₂₀H₂₆N₃O₂, 340,2]; CL/EM tiempo de retención (Método C): $t_R = 1,88$ min. Tiempo de retención HPLC (método B): $t_R = 9,29$ min; Tiempo de retención HPLC (método A): $t_R = 8,19$ min. RMN-¹H (400 MHz, METANOL-*d*₄) 9,43 (s, 1H), 8,73 (d, $J=6,0$ Hz, 1H), 8,35 (d, $J=8,5$ Hz, 1H), 8,19 (d, $J=6,0$ Hz, 1H), 7,12 - 7,01 (m, 2H), 4,05 - 3,92 (m, 2H), 3,77 (s, 3H), 1,95 - 1,80 (m, 1H), 1,58 (qd, $J=14,2, 5,5$ Hz, 2H), 1,30 (s, 3H), 1,04 (d, $J=6,5$ Hz, 3H), 1,01 (d, $J=6,5$ Hz, 3H); HPLC tiempo de retención, $t_R = 5,44$ min.

35 Enantiómero-2: CL/EM (ESI) m/e 340,0 [(M+H)⁺, calcd para C₂₀H₂₆N₃O₂, 340,2]; CL/EM tiempo de retención (Método C): $t_R = 1,88$ min. Tiempo de retención HPLC (método B): $t_R = 9,29$ min; Tiempo de retención HPLC (método A): $t_R = 8,19$ min. RMN-¹H (400 MHz, METANOL-*d*₄) 9,43 (s, 1H), 8,73 (d, $J=6,0$ Hz, 1H), 8,35 (d, $J=8,5$ Hz, 1H), 8,19 (d, $J=6,0$ Hz, 1H), 7,12 - 7,01 (m, 2H), 4,05 - 3,92 (m, 2H), 3,77 (s, 3H), 1,95 - 1,80 (m, 1H), 1,58 (qd, $J=14,2, 5,5$ Hz, 2H), 1,30 (s, 3H), 1,04 (d, $J=6,5$ Hz, 3H), 1,01 (d, $J=6,5$ Hz, 3H); HPLC tiempo de retención:

$t_R = 7,77$ min.

Ejemplo 60

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

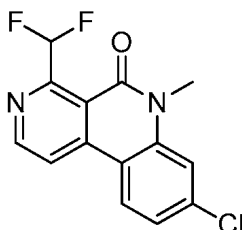


10

Parte A: 8-cloro-6-metil-5-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][2,7]naftiridin-4-carbaldehído

A una solución de 8-cloro-4,6-dimetilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona (100 mg, 0,387 mmol), preparada como se describe en el Ejemplo 16, Parte G, en AcOH (4 ml) se añadió dióxido de selenio (51,5 mg, 0,464 mmol). La mezcla de reacción se dejó agitar a 70 °C por 3h. Los volátiles se removieron a presión reducida y el residuo así obtenido se disolvió en diclorometano (2 ml). La mezcla se filtró a través de tierra diatomácea (Celite®) y lo filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar el producto del título (0,1 g, 0,202 mmol, 52 % de rendimiento bruto) como sólido amarillo pálido. El material se llevó a cabo sin purificación adicional. CL/EM, (ESI) m/z 273,0 [(M+H)⁺, calcd para C₁₄H₁₀ClN₂O₂, 273,0]; CL/EM tiempo de retención (método H): $t_R = 1,89$ min.

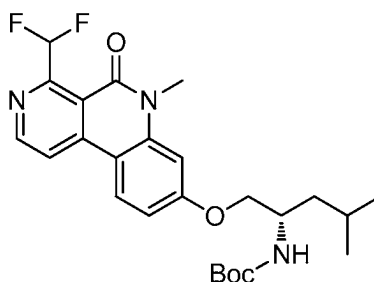
20



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

25 A la solución de 8-cloro-6-metil-5-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][2,7]naftiridin-4-carbaldehído (200 mg, 0,733 mmol) en DCM (1 ml) se añadió trifluoruro de bis-(2-metoxietil)aminosulfuro (811 mg, 3,67 mmol). El tubo se selló y la mezcla de reacción se dejó agitar a 50° C durante la noche. La mezcla de reacción se basificó con NaHCO₃ acuoso saturado (15 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3x10 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron a presión reducida para proporcionar 8-cloro-4-(difluorometil)-6-metilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona (43 mg, 0,092 mmol, 13 % rendimiento bruto) como un sólido blanco. El material se llevó a cabo sin purificación adicional. CL/EM, (ESI) m/z 295,0 [(M+H)⁺, calcd para C₁₄H₁₀ClF₂N₂O, 295,0]; CL/EM tiempo de retención (Método H): $t_R = 1,96$ min.

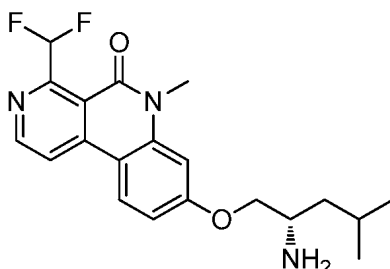
30



35

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

- 5 La preparación como se describe en el Ejemplo 16, Parte H para proporcionar el compuesto del título (15 mg, 0,016 mmol, 19 % de rendimiento). CL/EM, (ESI) m/z 476,3 [(M+H)⁺, calcd para C₂₅H₃₂F₂N₃O₄ 476,2]; CL/EM tiempo de retención (método E): t_R = 1,14 min.

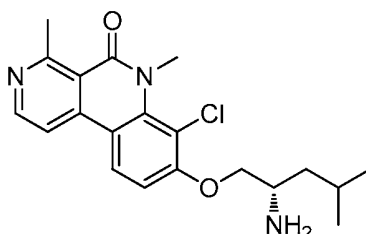


- 10 Parte D: (*S*)-8-((2-amino-4-metilpentil)oxi)-4-(difluorometil)-6-metilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6*H*)-ona

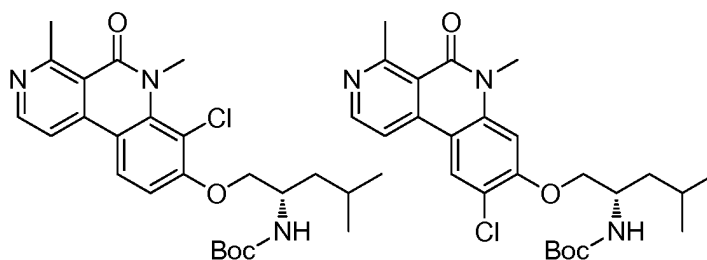
- La preparación como se describe en el Ejemplo 2, Parte E para proporcionar el producto del título (1,5 mg, 3,95 μmol, 9 % de rendimiento) como un sólido blanquecino. CL/EM, (ESI) m/z 376,2 [(M+H)⁺, calcd para C₂₀H₂₄F₂N₃O₂, 376,2]; CL/EM tiempo de retención (método C): t_R = 1,63 min. Tiempo de retención HPLC (método A): t_R = 5,97 min; Tiempo de retención HPLC (método B): t_R = 7,12 min. RMN-¹H (400 MHz, METANOL-*d*₄) δ ppm 8,81 (d, J =5,52 Hz, 1H) 8,42 - 8,48 (m, 2H) 7,97 - 8,26 (m, 1H) 7,09 - 7,15 (m, 2H) 4,22 (dd, J =9,54, 4,02 Hz, 1H) 4,04 (dd, J =9,29, 7,03 Hz, 1H) 3,79 (s, 3H) 3,39 (dt, J =3,33, 1,73 Hz, 1H) 1,81 - 1,92 (m, 1H) 1,43 - 1,57 (m, 2H) 1,02 (dd, J =8,78, 6,53 Hz, 6H). ¹⁹F RMN (400 MHz, METANOL-*d*₄) δ ppm 120,45.

- 20 Ejemplo 61

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

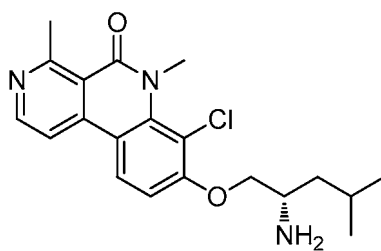


- 25



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

- A una solución de (1-((4,6-dimetil-5-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][2,7]naftiridin-8-il)oxi)-4-metilpentan-2-il)carbamato de (*S*)-*tert*-Butilo (50 mg, 0,114 mmol), preparada como se describe en el Ejemplo 16, Parte H, en acetonitrilo (2 ml) se añadió 1-cloropirrolidin-2,5-diona (15,19 mg, 0,114 mmol). La mezcla de reacción se dejó agitar a 55 °C por 16 h durante la noche. La mezcla de reacción se basificó con bicarbonato de sodio acuoso saturado (2 ml) y agua (10 ml). La solución se extrajo con cloruro de metileno (3 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 ml), se secaron con sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar a mezcla de (1-((7-cloro-4,6-dimetil-5-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][2,7]naftiridin-8-il)oxi)-4-metilpentan-2-il)carbamato de (*S*)-*tert*-Butilo y (1-((9-cloro-4,6-dimetil-5-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][2,7]naftiridin-8-il)oxi)-4-metilpentan-2-il)carbamato de (*S*)-*tert*-Butilo (60 mg, 0,037 mmol, 32 % rendimiento bruto combinado) como un sólido amarillo pálido. El material se llevó a cabo sin purificación adicional. CL/EM (ESI) m/e 474,4, [(M+H)⁺, calcd para C₂₅H₃₃ClN₃O₄, 474,2]; CL/EM tiempo de retención (método E): t_R = 1,24 min.

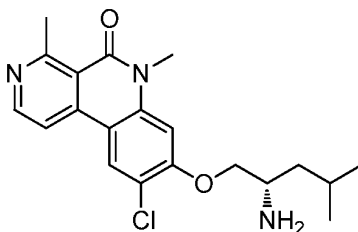


Parte B: (S)-8-((2-amino-4-metilpentil)oxi)-7-cloro-4,6-dimetilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona

- 5 A una mezcla de (1-((7-cloro-4,6-dimetil-5-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][2,7]naftiridin-8-il)oxi)-4-metilpentan-2-il)carbamato de (S)-*terc*-Butilo y (1-((9-cloro-4,6-dimetil-5-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][2,7]naftiridin-8-il)oxi)-4-metilpentan-2-il)carbamato de (S)-*terc*-Butilo (30 mg, 0,063 mmol) se añadió HCl en 1,4-dioxano (241 μ L, 0,964 mmol) a 0° C. La mezcla de reacción se dejó agitar por 2 h, después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC de fase inversa (Columna C18 simetría (19 x 250 mm) 7,0 micrómetros; fase móvil A: 0,1 % de TFA en agua; fase móvil B: acetonitrilo; velocidad de caudal: 14,0 ml). Las fracciones HPLC se concentraron, se basificaron con NaHCO₃ y se extrajeron con DCM (2x). Las capas orgánicas combinadas se concentraron *in vacuo* para proporcionar la mezcla purificada de productos finales 7-Cl y 9-Cl como un sólido blanquecino. Esto se sometió a segunda purificación (para resolver regioisómeros) por HPLC de fase normal (chiralpak ODH, (4,6 X 250 mm) 5,0 micrómetros; fase móvil A: n-hexano; fase móvil B: etanol); Las fracciones HPLC se concentraron *in vacuo* para proporcionar el 7-cloro-regioisómero: (S)-8-((2-amino-4-metilpentil)oxi)-7-cloro-4,6-dimetilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona (3 mg, 7,2 μ mol, 11 % de rendimiento) como un sólido amarillo pálido. CL/EM, (ESI) m/z 373,8 [(M+H)⁺, calcd para C₂₀H₂₅ClN₃O₂, 374,2]; CL/EM tiempo de retención (método C): t_R = 1,64 min. Tiempo de retención HPLC (método A): t_R = 8,44 min; RMN-¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8,65 (d, J =5,65 Hz, 1 H) 8,44 (d, J =9,22 Hz, 1 H) 8,20 (d, J =5,58 Hz, 1 H) 7,22 (d, J =9,04 Hz, 1 H) 4,05 - 4,10 (m, 1 H) 3,98 (dd, J =9,25, 6,43 Hz, 1 H) 3,73 (s, 3 H) 3,13 - 3,18 (m, 1 H) 2,99 (s, 3 H) 1,81 - 1,89 (m, 1 H) 1,28 - 1,42 (m, 2 H) 0,91 (dd, J =13,80, 6,59 Hz, 2 H).

Ejemplo 62

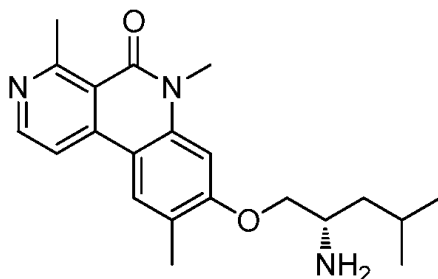
(S)-8-((2-amino-4-metilpentil)oxi)-9-cloro-4,6-dimetilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona

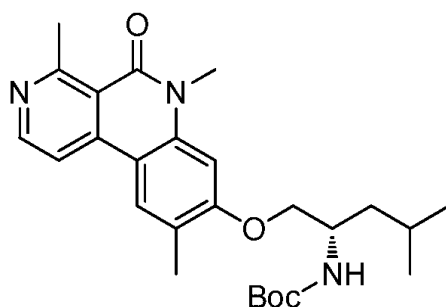


- La mezcla de productos 7-Cl y 9-Cl preparada en el Ejemplo 61, Parte B se purificó (para resolver regioisómeros) como se muestra anteriormente por HPLC de fase normal (chiralpak ODH, (4,6 X 250 mm) 5,0 micrómetros; fase móvil A: n-hexano; fase móvil B: etanol); Las fracciones HPLC se concentraron *in vacuo* para proporcionar el 9-cloro-regioisómero: (S)-8-((2-amino-4-metilpentil)oxi)-9-cloro-4,6-dimetilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona (5 mg, 0,013 mmol, 21 % de rendimiento) como un sólido blanquecino. CL/EM, (ESI) m/z 373,8 [(M+H)⁺, calcd para C₂₀H₂₅ClN₃O₂, 374,2]; CL/EM tiempo de retención (método C): t_R = 1,61 min. Tiempo de retención HPLC (método A): t_R = 8,37 min; Tiempo de retención HPLC (método B): t_R = 9,14 min. RMN-¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8,63 (d, J =5,65 Hz, 1 H) 8,60 (s, 1 H) 8,26 (d, J =5,71 Hz, 1 H) 7,12 (s, 1 H) 4,11 - 4,16 (m, 1 H) 4,00 - 4,06 (m, 1 H) 3,70 (s, 3 H) 3,13-3,16 (m, 1H) 3,00 (s, 3 H) 1,82 - 1,90 (m, 1 H) 1,34 - 1,42 (m, 1 H) 1,23 - 1,32 (m, 1 H) 0,90-0,95 (m, 6 H).

Ejemplo 63

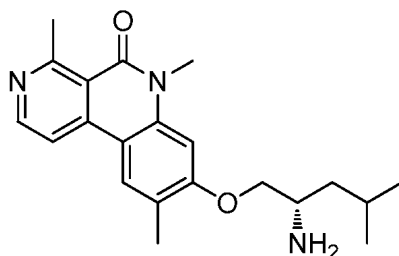
(S)-8-(2-amino-4-metilpentiloxi)-4,6,9-trimetilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona





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

10 Preparada como se describe en el Ejemplo 3, Parte A y Ejemplo 4, Parte A para proporcionar (4-metil-1-((4,6,9-trimetil-5-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][2,7]naftiridin-8-il)oxi)pentan-2-il)carbamato de (S)-*terc*-Butilo (30 mg, 0,038 mmol, 40 % de rendimiento) como un sólido amarillo pálido. CL/EM, (ESI) m/z 453,9 [(M+H)⁺, calcd para C₂₆H₃₆N₃O₄ 454,3]; CL/EM tiempo de retención (método C): t_R = 2,16 min.

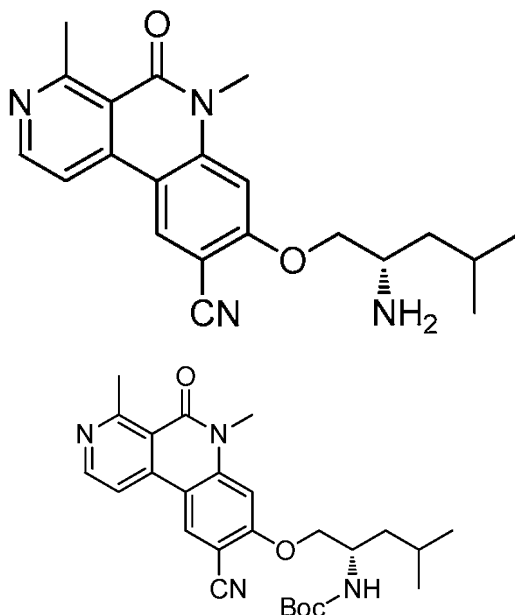


15 Parte B: (S)-8-((2-amino-4-metilpentil)oxi)-4,6,9-trimetilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona

20 Preparada como se describe en el Ejemplo 2, Parte E para proporcionar (S)-8-((2-amino-4-metilpentil)oxi)-4,6,9-trimetilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona (15 mg, 0,040 mmol, 62 % de rendimiento) como un sólido blanquecino. CL/EM, (ESI) m/z 353,9 [(M+H)⁺, calcd para C₂₁H₂₃N₃O₂ 354,2]; CL/EM tiempo de retención (método C): t_R = 1,64 min. Tiempo de retención HPLC (método A): t_R = 8,21 min. RMN-¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8,59 (d, J =5,77 Hz, 1H) 8,27 (s, 1H) 8,15 (d, J =5,60 Hz, 1H) 6,92 (s, 1H) 3,90 - 4,08 (m, 2H) 3,68 (s, 3H) 3,12 - 3,20 (m, 1H) 2,99 (s, 3H) 2,24 (s, 3H) 1,85 (td, J =13,68, 6,53 Hz, 3H) 1,22 - 1,43 (m, 3H) 0,86 - 0,95 (m, 6H).

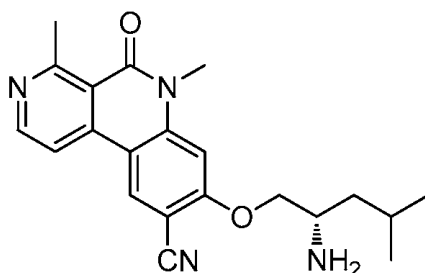
Ejemplo 64

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



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

Una suspensión de 1-((9-bromo-4,6-dimetil-5-oxo-5,6-dihidrobenzo[*c*][2,7]naftiridin-8-il)oxi)-4-metilpentan-2-il)carbamato de (S)-*tert*-Butilo (2,4 g, 4,63 mmol), preparada como se describe en el Ejemplo 3, Parte A, Pd₂(dba)₃ (0,212 g, 0,231 mmol), DPPF (0,257 g, 0,463 mmol) y cianuro de zinc (II) (0,544 g, 4,63 mmol) en DMF (20 ml) y agua (1 ml) se desgasificó con nitrógeno y se calentó a 130 °C durante la noche. Después del enfriamiento a temperatura ambiente, los volátiles se concentraron a presión reducida. El residuo se reconstituyó en acetato de etilo y se filtró a través de tierra diatomácea (Celite®). La capa orgánica se lavó con H₂O, seguido por salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó por columna de gel de sílice (éter de petróleo y acetato de etilo) para proporcionar 1-(9-ciano-4,6-dimetil-5-oxo-5,6-dihidrobenzo[*c*][2,7]naftiridin-8-iloxi)-4-metilpentan-2-ilcarbamato de (S)-*tert*-Butilo (1,9 g, 4,09 mmol, 88 % de rendimiento) como un sólido amarillo. CL/EM (ESI) *m/e* 465,2 [(M+H)⁺, calcd para C₂₆H₃₃N₄O₄, 465,2]; CL/EM tiempo de retención (método C): *t_R* = 2,74 min.



15

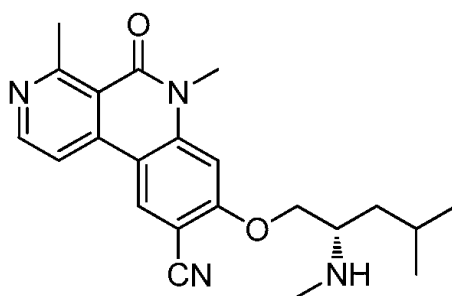
Parte B. (S)-8-(2-amino-4-metilpentiloxi)-4,6-dimetil-5-oxo-5,6-dihidrobenzo[*c*][2,7]naftiridin-9-carbonitrilo

Preparada como se describe en el Ejemplo 2, Parte E para proporcionar (S)-8-(2-amino-4-metilpentiloxi)-4,6-dimetil-5-oxo-5,6-dihidrobenzo[*c*][2,7]naftiridin-9-carbonitrilo (1,6 g, 3,89 mmol, 95 % de rendimiento) como un sólido amarillo ligero. CL/EM (ESI) *m/e* 365,2 [(M+H)⁺, calcd para C₂₁H₂₅N₄O₂, 365,2]; CL/EM tiempo de retención (método C): *t_R* = 2,13 min. Tiempo de retención HPLC (método A): *t_R* = 8,70 min; Tiempo de retención HPLC (método B): *t_R* = 9,57 min. RMN-¹H (400 MHz, MeOD) δ ppm 9,07 (s, 1 H), 8,75 (s, 2 H), 7,28 (s, 1 H), 4,69 (m, 1 H), 4,55 (m, 1 H), 3,87 (m, 4 H), 3,27 (s, 3 H), 1,87 (m, 2 H), 1,74 (m, 1 H), 1,08 (m, 6 H).

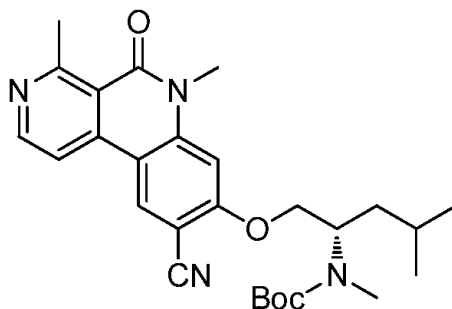
25

Ejemplo 65

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



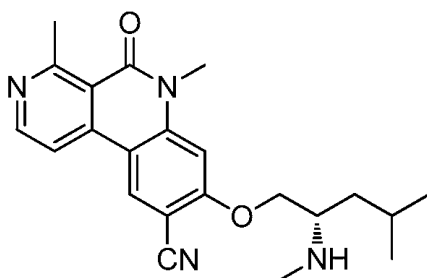
30



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

5 (1-((9-ciano-4,6-dimetil-5-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][2,7]naftiridin-8-il)oxi)-4-metilpentan-2-il)carbamato de (S)-*terc*-Butilo (60 mg, 0,129 mmol), preparada como se describe en el Ejemplo 64, Parte B, se recuperó en DMF (3 ml) y enfriada a 0°C. La mezcla de reacción se trató con NaH (10,33 mg, 0,258 mmol) seguido por MeI (0,016 ml, 0,258 mmol). Después de agitar a 0°C por 10 min, la mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La mezcla después se apagó con agua enfriada con hielo y se extrajo con acetato de etilo (2x3 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron con sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para proporcionar

10 (1-((9-ciano-4,6-dimetil-5-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][2,7]naftiridin-8-il)oxi)-4-metilpentan-2-il)(metil)carbamato de (S)-*terc*-Butilo (70 mg, 0,127 mmol, 99 % rendimiento bruto) como un sólido blanquecino. El material se llevó adelante sin purificación adicional. CL/EM (ESI) *m/e* 479,2 [(M+H)⁺, calcd para C₂₇H₃₅N₄O₄ 479,3]; CL/EM tiempo de retención (método C): *t_R* = 2,16 min.



15

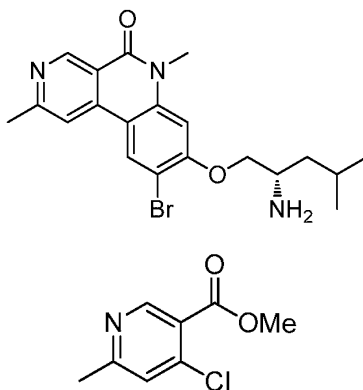
Parte B. (S)-4,6-dimetil-8-((4-metil-2-(metilamino)pentil)oxi)-5-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][2,7]naftiridin-9-carbonitrilo

20 Preparada como se describe en el Ejemplo 2, Parte E para proporcionar (S)-4,6-dimetil-8-((4-metil-2-(metilamino)pentil)oxi)-5-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][2,7]naftiridin-9-carbonitrilo (25 mg, 0,058 mmol, 46 % de rendimiento) como un sólido blanquecino. CL/EM (ESI) *m/e* 379,0, [(M+H)⁺, calcd para C₂₂H₂₇N₄O₂ 379,2]; CL/EM tiempo de retención (método C): *t_R* = 1,87 min. Tiempo de retención HPLC (método A): *t_R* = 8,59 min; Tiempo de retención HPLC (método B): *t_R* = 9,88 min. ¹H-NMR (400 MHz, MeOD): δ ppm 1,03 (d, *J* = 22,80 Hz, 6H), 1,56-1,62 (m, 1H), 1,67-1,72 (m, 1H), 1,84-1,87 (m, 1H), 2,67 (s, 3H), 3,10 (s, 3H), 3,28-3,30 (m, 1H), 3,81 (s, 3H), 4,35 (s, 1H), 4,49 (s, 1H), 7,18 (s, 1H), 8,20 (d, *J* = 5,60 Hz, 1H), 8,82 (s, 1H).

25

Ejemplo 66

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

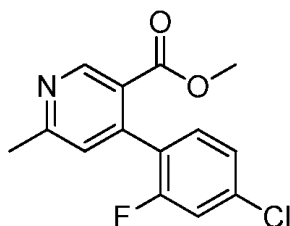


35 Parte A: 4-cloro-6-metilnicotinato de metilo

A una solución de 4,6-dicloronicotinato de metilo (3,00 g, 14,56 mmol) y trimetilboroxina (1,097 g, 8,74 mmol) en 1,4-dioxano (70 ml) y agua (7 ml) se añadió carbonato de cesio (14,23 g, 43,7 mmol). La mezcla se desgasificó con argón durante un periodo de 5 minutos. Se añadió aducto PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (1,189 g, 1,456 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 110 °C por 16 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua (100 ml) y se extrajo con acetato de etilo (200 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera (2x100 ml), se secó sobre Na₂SO₄, y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en gel de sílice usando mezcla acetato de etilo-éter de petróleo para proporcionar 4-cloro-6-metilnicotinato de metilo (700 mg, 2,87 mmol, 20 % de rendimiento) como un líquido amarillo. CL/EM (ESI) *m/e* 186,0 [(M+H)⁺, calcd para C₈H₉ClNO₂ 185,6]; CL/EM tiempo de retención (Método I) *t_R* = 1,79 min.

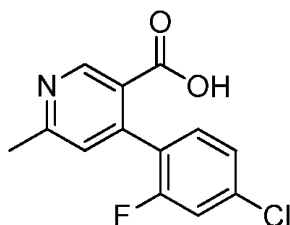
40

45



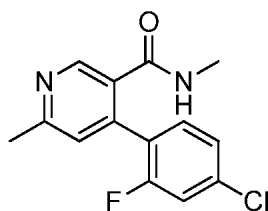
Parte B: 4-(4-cloro-2-fluorofenil)-6-metilnicotinato de metilo

5 A una solución de 4-cloro-6-metilnicotinato de metilo (660 mg, 3,56 mmol) y ácido (4-cloro-2-fluorofenil)borónico (620 mg, 3,56 mmol) en 1,4-dioxano (20 ml) se añadió carbonato de cesio (3,48 g, 10,67 mmol). La mezcla de reacción se desgasificó con argón durante un periodo de 5 min. Se añadió Pd(Ph₃P)₄ (205 mg, 0,178 mmol) a la mezcla de reacción y se calentó a 80°C por 16h. La mezcla enfriada a temperatura ambiente, se diluyó con agua, y se extrajo con acetato de etilo (100 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera (2x50 ml), se secó sobre Na₂SO₄, y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en gel de sílice para proporcionar 4-(4-cloro-2-fluorofenil)-6-metilnicotinato de metilo (500 mg, 1,53 mmol, 43 % de rendimiento) como un líquido amarillo. CL/EM (ESI) *m/e* 280,0 [(M+H)⁺, calcd para C₁₄H₁₂ClFNO₂ 279,6]; CL/EM tiempo de retención (método C): *t_R* = 1,87 min.



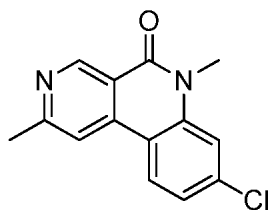
15 Parte C: ácido 4-(4-cloro-2-fluorofenil)-6-metilnicotínico

20 A una solución de 4-(4-cloro-2-fluorofenil)-6-metilnicotinato de metilo (700 mg, 2,50 mmol) en MeOH (5 ml) se añadió NaOH (200 mg, 7,51 mmol) en agua (5 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 2h. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo obtenido se ajustó a pH ~3 añadiendo HCl 1,5N. La mezcla de reacción se extrajo con diclorometano. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, y se concentró a presión reducida para proporcionar 4-(4-cloro-2-fluorofenil)-6-metilnicotínico ácido (500 mg, 1,730 mmol, 92 % rendimiento bruto) como sólido blanco. El material se llevó adelante sin purificación adicional. CL/EM (ESI) *m/e* 266,0 [(M+H)⁺, calcd para C₁₃H₁₀ClFNO₂ 266,03]; CL/EM (Método I) *t_R* = 1,51 min.



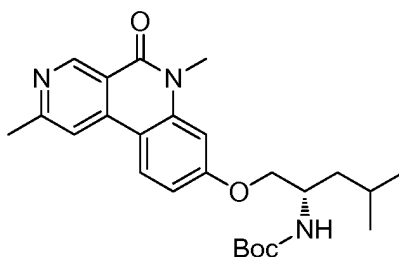
30 Parte D: 4-(4-cloro-2-fluorofenil)-N,6-dimetilnicotinamida

35 A una solución de ácido 4-(4-cloro-2-fluorofenil)-6-metilnicotínico (500 mg, 1,88 mmol) en diclorometano (10 ml) a 0 °C se añadió cloruro de oxalilo (0,988 ml, 11,29 mmol) por goteo seguido por DMF (0,2 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 4h. La mezcla de reacción se evaporó a sequedad. El residuo se recuperó en diclorometano (50 ml) y se enfrió a 0 °C. Se añadió clorhidrato de metilamina (1,27 g, 18,82 mmol) seguido por trietilamina (2,62 ml, 18,82 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 2h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con diclorometano (100 ml). La capa orgánica se separó, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida para proporcionar 4-(4-cloro-2-fluorofenil)-N,6-dimetilnicotinamida (520 mg, 1,43 mmol, 76 % rendimiento bruto) como sólido amarillo. El material se llevó adelante sin purificación adicional. CL/EM (ESI) *m/e* 279,0 [(M+H)⁺, calcd para C₁₄H₁₃ClFN₂O 279,1]; CL/EM tiempo de retención ((Método I) *t_R* = 1,82 min.



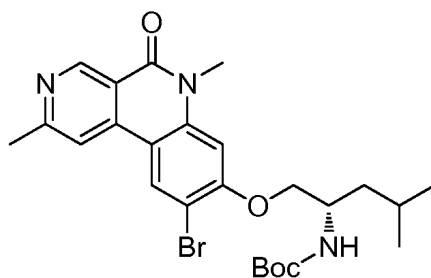
Parte E: 8-cloro-2,6-dimetilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona

- 5 A una solución de 4-(4-cloro-2-fluorofenil)-N,6-dimetilnicotinamida (520 mg, 1,86 mmol) en tetrahidrofurano (20 ml) a 0 °C se añadió NaH (224 mg, 5,60 mmol). La mezcla de reacción se llevó a temperatura ambiente gradualmente y se agitó a temperatura ambiente por 15h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (100 ml). La capa orgánica se separó, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida para proporcionar 8-cloro-2,6 dimetilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona (480 mg, 1,51 mmol, 81 % de rendimiento) como un sólido rojo ladrillo. CL/EM (ESI) *m/e* 259,0 [(M+H)⁺, calcd para C₁₄H₁₂ClN₂O 259,05]; CL/EM tiempo de retención (método C): *t_R* = 1,91 min. RMN-¹H (400 MHz, METANOL-*d*₄) δ ppm 9,41 (s, 1 H), 8,48 (d, *J*=8,59 Hz, 1 H), 8,23 (s, 1 H), 7,69 (d, *J*=1,98 Hz, 1 H), 7,44 (dd, *J*=8,64, 1,94 Hz, 1 H), 3,78 (s, 3 H), 2,75 (s, 3 H).



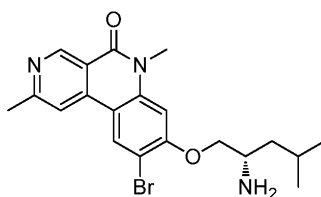
- 15 Parte F: (1-((2,6-dimetil-5-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][2,7]naftiridin-8-il)oxi)-4-metilpentan-2-il)carbamato de (*S*)-*terc*-Butilo

- 20 A la solución agitada de 8-cloro-2,6-dimetilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona (100 mg, 0,387 mmol) y (1-hidroxi-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de *terc*-Butilo (168 mg, 0,773 mmol) en tolueno (5 ml) se añadió carbonato de cesio (189 mg, 0,580 mmol) y 2-di-*t*-butilfosfin-2',4',6'-tri-*i*-propil-1,1'-bifenilo (9,85 mg, 0,023 mmol). La mezcla de reacción se desgasificó con argón por 5 minutos y se añadió acetato de paladio(II) (26 mg, 0,116 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 100 °C por 18h. La mezcla de reacción se filtró a través de tierra diatomácea (Celite®) y lo filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice usando acetato de etilo-éter de petróleo para proporcionar (1-((2,6-dimetil-5-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][2,7]naftiridin-8-il)oxi)-4-metilpentan-2-il)carbamato de (*S*)-*terc*-Butilo (100 mg, 0,171 mmol, 44 % de rendimiento) como un semisólido oscuro. CL/EM (ESI) *m/e* 440,6 [(M+H)⁺, calcd para C₂₅H₃₄N₃O₄ 440,2]; CL/EM tiempo de retención (método D): *t_R* = 0,89 min.



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

- 35 A la solución agitada de (1-((2,6-dimetil-5-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][2,7]naftiridin-8-il)oxi)-4-metilpentan-2-il)carbamato de (*S*)-*terc*-Butilo (40 mg, 0,069 mmol) en acetonitrilo (3 ml) a temperatura ambiente se añadió NBS (12 mg, 0,069 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo por 2h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con diclorometano (100 ml). La capa orgánica se separó, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida para proporcionar (1-((9-bromo-2,6-dimetil-5-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][2,7]naftiridin-8-il)oxi)-4-metilpentan-2-il)carbamato de (*S*)-*terc*-Butilo (30 mg, 0,027 mmol, 40 % rendimiento bruto) como un aceite amarillo. El material se llevó adelante sin purificación adicional. CL/EM (ESI) *m/e* 518,2 [(M+H)⁺, calcd para C₂₅H₃₃BrN₃O₄ 518,2]; CL/EM tiempo de retención (método E): *t_R* = 1,25 min.



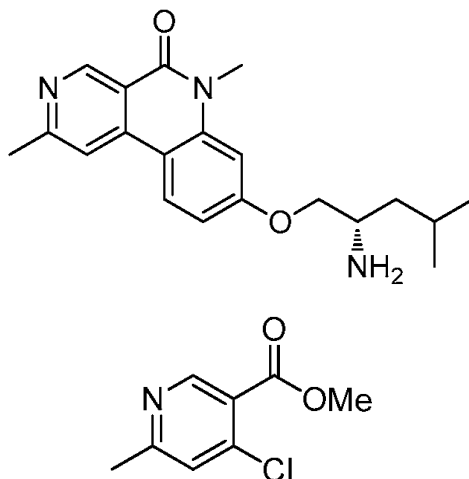
Parte H: (S)-8-((2-amino-4-metilpentil)oxi)-2,6-dimetilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona

- 5 A una solución de 1-((9-bromo-2,6-dimetil-5-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][2,7]naftiridin-8-il)oxi)-4-metilpentan-2-il)carbamato de (S)-*tert*-Butilo (30 mg, 0,058 mmol) en MeOH (3 ml) a 0°C se añadió HCl de 4M en 1,4-dioxano (0,362 ml, 1,447 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C por 2h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para proporcionar el producto bruto que se purificó por HPLC preparativa para proporcionar (S)-8-((2-amino-4-metilpentil)oxi)-2,6-dimetilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona (6 mg, 0,014 mmol, 24 % de rendimiento) como un sólido blanquecino. CL/EM (ESI) m/e 418,0 [(M+H)⁺, calcd para C₂₀H₂₅BrN₃O₂ 418,1]; CL/EM tiempo de retención (método H): t_R = 1,70 min; Tiempo de retención HPLC (método A): t_R = 6,33 min; Tiempo de retención HPLC (método B): t_R = 7,19 min. RMN-¹H (400 MHz, METANOL-*d*₄) δ ppm 9,31 (s, 1 H), 9,28 - 9,33 (m, 1 H), 8,58 (s, 1 H), 8,08 (s, 1 H), 7,09 (s, 1 H), 4,42 (dd, $J=9,79$, 3,26 Hz, 1 H), 4,25 (dd, $J=9,91$, 6,15 Hz, 1 H), 3,78 (s, 3 H), 3,63 (s.a., 1 H), 2,73 (s, 3 H), 2,00 (s.a., 4 H), 1,85 - 1,92 (m, 1 H), 1,71 - 1,80 (m, 1 H), 1,57 - 1,66 (m, 1 H), 1,06 (dd, $J=6,40$, 4,64 Hz, 6 H).

Ejemplo 67

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

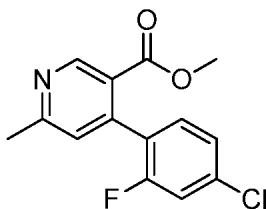
20



25 Parte A: 4-cloro-6-metilnicotinato de metilo

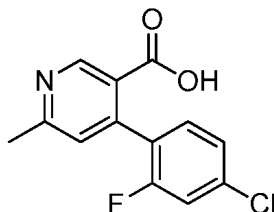
- A una solución de 4,6-dicloronicotinato de metilo (3,00 g, 14,56 mmol) y trimetilboroxina (1,097 g, 8,74 mmol) en 1,4-dioxano (70 ml) y agua (7 ml), se añadió carbonato de cesio (14,23 g, 43,7 mmol). La mezcla se desgasificó con argón durante un periodo de 5 min. Se añadió aducto PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (1,189 g, 1,456 mmol) a la mezcla de reacción y se calentó a 110 °C por 16h. La mezcla de reacción enfriada a temperatura ambiente, se diluyó con agua (100 ml) y se extrajo con acetato de etilo (200 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera (2 x 100 ml), se secó sobre Na₂SO₄, y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en gel de sílice usando mezcla de acetato de etilo-éter de petróleo para proporcionar 4-cloro-6-metilnicotinato de metilo (700 mg, 2,87 mmol, 20 % de rendimiento) como un líquido amarillo. CL/EM (ESI) m/e 186,0 [(M+H)⁺, calcd para C₈H₉ClNO₂ 186,0]; CL/EM tiempo de retención (Método I): t_R = 1,79 min.

35



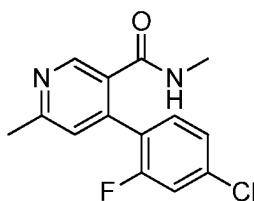
Parte B: 4-(4-cloro-2-fluorofenil)-6-metilnicotinato de metilo

5 A una solución de 4-cloro-6-metilnicotinato de metilo (660 mg, 3,56 mmol) y ácido (4-cloro-2-fluorofenil)borónico (620 mg, 3,56 mmol) en 1,4-dioxano (20 ml) se añadió carbonato de cesio (3,48 g, 10,67 mmol). La mezcla de reacción se desgasificó con argón durante un periodo de 5 min. Se añadió Pd(Ph₃P)₄ (205 mg, 0,178 mmol) a la mezcla de reacción y se calentó a 80 °C por 16h. La mezcla enfriada a temperatura ambiente, se diluyó con agua, y se extrajo con acetato de etilo (100 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera (2 x 50 ml), se secó sobre Na₂SO₄, y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en gel de sílice para proporcionar 4-(4-cloro-2-fluorofenil)-6-metilnicotinato de metilo (500 mg, 1,53 mmol, 43 % de rendimiento) como un líquido amarillo. CL/EM (ESI) *m/e* 280,0 [(M+H)⁺, calcd para C₁₄H₁₂ClFNO₂ 280,0]; CL/EM tiempo de retención (Método C): *t_R* = 1,87 min.



15 Parte C: ácido 4-(4-cloro-2-fluorofenil)-6-metilnicotínico

20 A una solución de 4-(4-cloro-2-fluorofenil)-6-metilnicotinato de metilo (700 mg, 2,50 mmol) en MeOH (5 ml) se añadió NaOH (200 mg, 7,51 mmol) en agua (5 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 2h. Después se evaporó a presión reducida y el residuo obtenido se ajustó a pH ~3 añadiendo solución de HCl 1,5N. El producto se extrajo con diclorometano. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, y se concentró a presión reducida para proporcionar ácido 4-(4-cloro-2-fluorofenil)-6-metilnicotínico (500 mg, 1,730 mmol, 69 % rendimiento bruto) como sólido blanco. El material se llevó adelante sin purificación adicional. CL/EM (ESI) *m/e* 266,0 [(M+H)⁺, calcd para C₁₃H₁₀ClFNO₂ 266,0]; CL/EM tiempo de retención (Método I): *t_R* = 1,51 min.

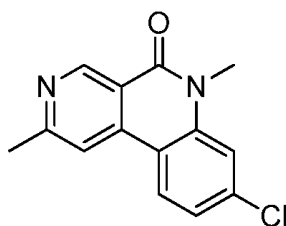


25

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

30 A una solución de ácido 4-(4-cloro-2-fluorofenil)-6-metilnicotínico (500 mg, 1,88 mmol) en diclorometano (10 ml) a 0 °C se añadió cloruro de oxalilo (0,988 ml, 11,29 mmol) por goteo seguido por DMF (0,2 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 4h. La mezcla de reacción se evaporó a sequedad. El residuo se recuperó en diclorometano (50 ml) y enfriada a 0 °C. Se añadieron clorhidrato de metilamina (1,27 g, 18,82 mmol) y trietilamina (2,62 ml, 18,82 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 2h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con diclorometano (100 ml). La capa orgánica se separó, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida para proporcionar 4-(4-cloro-2-fluorofenil)-N,6-dimetilnicotinamida (520 mg, 1,43 mmol, 76 % rendimiento bruto) como sólido amarillo. El material se llevó adelante sin purificación adicional. CL/EM (ESI) *m/e* 279,0 [(M+H)⁺, calcd para C₁₄H₁₃ClFNO₂ 279,1]; CL/EM tiempo de retención (Método I): *t_R* = 1,82 min.

35

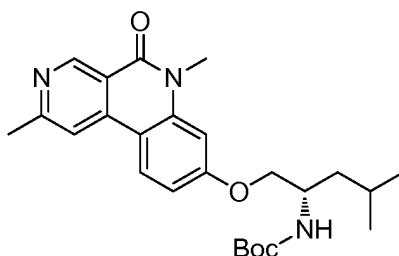


40

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

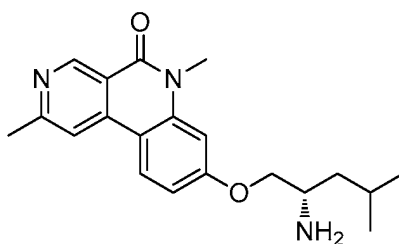
45 A una solución de 4-(4-cloro-2-fluorofenil)-N,6-dimetilnicotinamida (520 mg, 1,86 mmol) en tetrahidrofurano (20 ml) a 0 °C se añadió NaH (224 mg, 5,60 mmol). La mezcla de reacción se llevó a temperatura ambiente gradualmente y se agitó a temperatura ambiente por 15h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (100 ml). La capa orgánica se separó, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida para

proporcionar el producto, 8-cloro-2,6-dimetilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6*H*)-ona (480 mg, 1,51 mmol, 81 % rendimiento bruto) como un sólido rojo. El material se llevó adelante sin purificación adicional. CL/EM (ESI) *m/e* 259,0 [(M+H)⁺, calcd para C₁₄H₁₂ClN₂O 259,0]; CL/EM tiempo de retención (Método C): *t_R* = 1,74 min. RMN-¹H (300 MHz, METANOL-*d*₄) δ ppm 9,41 (s, 1 H), 8,48 (d, *J*=8,59 Hz, 1 H), 8,23 (s, 1 H), 7,69 (d, *J*=1,98 Hz, 1 H), 7,44 (dd, *J*=8,64, 1,94 Hz, 1 H), 3,78 (s, 3 H), 2,75 (s, 3 H).



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

A la solución agitada de 8-cloro-2,6-dimetilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6*H*)-ona (100 mg, 0,387 mmol) y (1-hidroxi-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de *terc*-Butilo (168 mg, 0,773 mmol) en tolueno (5 ml) se añadió carbonato de cesio (189 mg, 0,580 mmol) y 2-di-*t*-butilfosfin-2',4',6'-tri-*i*-propil-1,1'-bifenilo (9,85 mg, 0,023 mmol). La mezcla de reacción se desgasificó con argón por 5 min y se añadió a esto acetato paladio(II) (26 mg, 0,116 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 100 °C por 18h. La mezcla de reacción se filtró a través de tierra diatomácea (Celite®) y lo filtrado se evaporó. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en gel de sílice usando acetato de etilo-éter de petróleo para proporcionar el producto, (1-((2,6-dimetil-5-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][2,7]naftiridin-8-il)oxi)-4-metilpentan-2-il)carbamato de (*S*)-*terc*-Butilo (100 mg, 0,171 mmol, 44 % de rendimiento) como un semi-sólido amarillo oscuro. CL/EM (ESI) *m/e* 440,7 [(M+H)⁺, calcd para C₂₅H₃₄N₃O₄ 440,2]; CL/EM tiempo de retención (método D): *t_R* = 0,89 min.

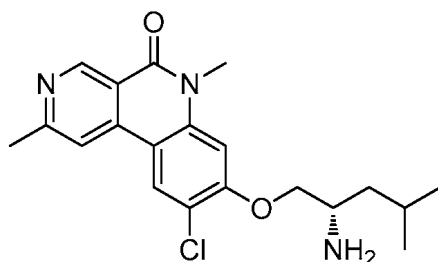


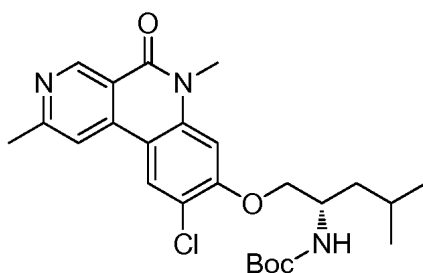
Parte G. (*S*)-8-((2-amino-4-metilpentil)oxi)-2,6 dimetilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6*H*)-ona

(1-((2,6-dimetil-5-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][2,7]naftiridin-8-il)oxi)-4-metilpentan-2-il)carbamato de (*S*)-*terc*-Butilo (0,05 g, 0,114 mmol) se sometió a desprotección del grupo Boc como se describe en el Ejemplo 2, Parte E, para dar (*S*)-8-((2-amino-4-metilpentil)oxi)-2,6-dimetilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6*H*)-ona (13 mg, 0,037 mmol, 33 %) como semi-sólido incoloro. CL/EM (ESI) *m/e* 340,2 [(M+H)⁺, calcd para C₂₀H₂₆N₃O₂ 340,2]; CL/EM tiempo de retención (Método I): *t_R* = 1,62 min. Tiempo de retención HPLC (método A): *t_R* = 8,17 min; Tiempo de retención HPLC (método B): *t_R* = 7,50 min. RMN-¹H (400 MHz, METANOL-*d*₄) ppm 9,33 (s, 1H), 8,38 (d, *J*=8,78 Hz, 1H), 8,34 - 8,41 (m, 1H), 8,10 (s, 1H), 8,06 - 8,12 (m, 1H), 7,04 - 7,13 (m, 2H), 4,17 (dd, *J*=9,29, 4,02 Hz, 1H), 3,99 (dd, *J*=9,29, 7,28 Hz, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,66 (d, *J*=2,76 Hz, 1H), 2,72 (s, 3H), 1,80 - 1,92 (m, 1H), 1,39 - 1,54 (m, 2H), 1,01 (dd, *J*=9,29, 6,53 Hz, 7H).

Ejemplo 68

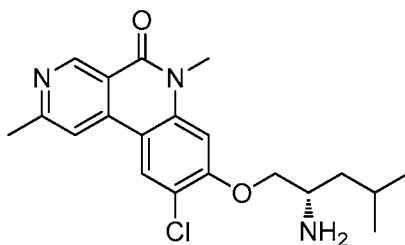
(*S*)-8-((2-amino-4-metilpentil)oxi)-9-cloro-2,6-dimetilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6*H*)-ona





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

5 (1-((2,6-dimetil-5-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][2,7]naftiridin-8-il)oxi)-4-metilpentan-2-il)carbamato de (S)-*tert*-Butilo (0,05 g, 0,114 mmol), preparada como se describe en el Ejemplo 67, Parte F, se sometió a cloración usando NCS (0,018 g, 0,137 mmol), usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 20, Parte A, para dar (1-((9-cloro-2,6-dimetil-5-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][2,7]naftiridin-8-il)oxi)-4-metilpentan-2-il)carbamato de (S)-*tert*-Butilo (50 mg, 0,052 mmol, 45 % de rendimiento) como aceite incoloro. CL/EM (ESI) *m/e* 474,7 [(M+H)⁺], calcd para C₂₅H₃₂ClN₃O₄ 474,2]; CL/EM tiempo de retención (método H): *t_R* = 0,94 min.

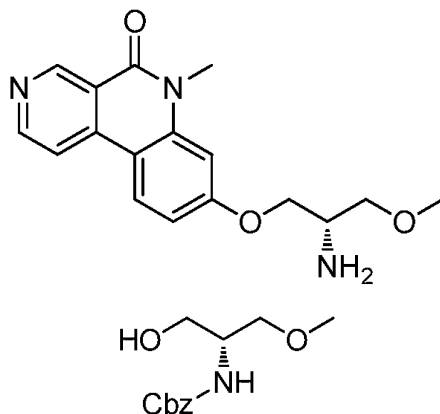


15 Parte B. (S)-8-((2-amino-4-metilpentil)oxi)-9-cloro-2,6-dimetilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona

(1-((9-cloro-2,6-dimetil-5-oxo-5,6 dihidrobenzo[c][2,7]naftiridin-8-il)oxi)-4-metilpentan-2-il)carbamato de (S)-*tert*-Butilo (0,04 g, 0,041 mmol) se sometió a desprotección del grupo Boc usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 2, Parte E, para proporcionar (S)-8-((2-amino-4-metilpentil)oxi)-9-cloro-2,6-dimetilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona (0,006 g, 0,015 mmol, 37 % de rendimiento) como un sólido blanquecino. CL/EM (ESI) *m/e* 373,8 [(M+H)⁺], calcd para C₂₀H₂₅ClN₃O₂ 374,2]; CL/EM tiempo de retención (Método C): *t_R* = 1,55 min; Tiempo de retención HPLC (Método A): *t_R* = 10,18 min; Tiempo de retención HPLC (Método B): *t_R* = 15,48 min. RMN-¹H (400 MHz, METANOL-*d*₄) ppm 9,37 (s, 1H), 8,46 - 8,53 (m, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,19 (s, 1H), 4,23 - 4,31 (m, 1H), 4,03 - 4,11 (m, 1H), 3,78 - 3,88 (m, 3H) 2,73 (s, 1H), 2,70 - 2,77 (m, 3H), 1,81 - 1,90 (m, 1H), 1,44 - 1,58 (m, 2H), 0,96 - 1,06 (m, 6H).

25 Ejemplo 69

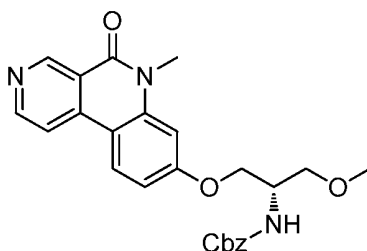
(S)-8-(2-amino-3-metoxipropoxi)-6-metilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona



30

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

La preparación como se describe en la bibliografía Kim, H. J. et al. *Bioorg Med. Chem. Lett.*, **2011**, 21, 3809 – 3812

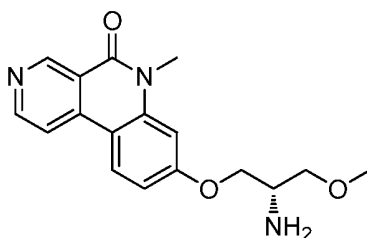


5

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

Preparación como se describe en el Ejemplo 16, Parte H para proporcionar el producto del título (0,12 g, 0,145 mmol, 24 % de rendimiento) goma amarilla. CL/EM, (ESI) m/z 448,6 [(M+H)⁺, calcd para C₂₅H₂₆N₃O₅, 448,5]; CL/EM tiempo de retención (método D): t_R = 0,74 min.

10



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

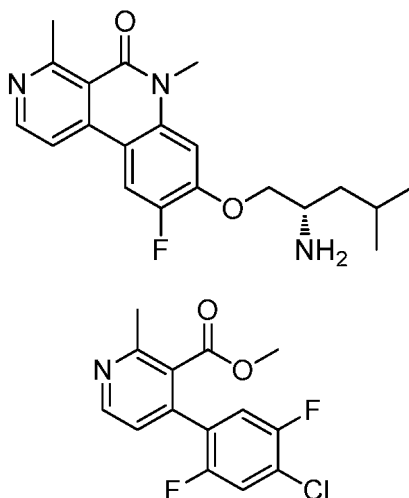
Preparada como se describe en el Ejemplo 2, Parte E para proporcionar el producto del título (14 mg, 0,042 mmol, 70 % de rendimiento) como una goma marrón. CL/EM, (ESI) m/z 314,2 [(M+H)⁺, calcd para C₁₇H₂₀N₃O₃, 314,1]; CL/EM tiempo de retención (método C): t_R = 1,38 min. Tiempo de retención HPLC (método A): t_R = 5,29 min; Tiempo de retención HPLC (método B): t_R = 5,31 min. RMN-¹H (400 MHz, METANOL-*d*₄) δ ppm 9,47 (s, 1 H) 8,77 (d, $J=5,77$ Hz, 1 H) 8,42 (d, $J=8,78$ Hz, 1 H) 8,25 (d, $J=5,77$ Hz, 1 H) 7,04 - 7,17 (m, 2 H) 4,26 (dd, $J=9,29, 4,77$ Hz, 1 H) 4,10 - 4,19 (m, 1 H) 3,81 (s, 3 H) 3,52 - 3,65 (m, 2 H) 3,44 (s, 3 H) 3,38 (dt, $J=3,33, 1,73$ Hz, 1 H).

20

Ejemplo 70

25

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



30

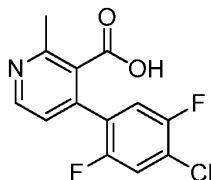
Parte A. 4-(4-cloro-2,5-difluorofenil)-2-metilnicotinato de metilo

Preparada como se describe en el Ejemplo 16, Parte D llevando a cabo un acoplamiento Suzuki entre 4-cloro-2-metilnicotinato de metilo (preparada como se describe en el Ejemplo 14, Parte A) y 2-(4-cloro-2,5-difluorofenil)-

35

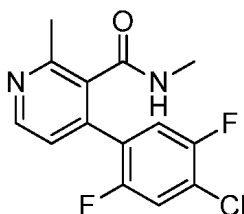
4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (preparada como se describe en el Ejemplo 16, Parte A-Parte C) para proporcionar 4-(4-cloro-2,5-difluorofenil)-2-metilnicotinato de metilo (3 g, 4,13 mmol, 24 % de rendimiento) como un aceite marrón. RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8,60 (d, *J* = 5,2 Hz, 1 H), 7,36 (m, 1 H), 7,20 (m, 2 H), 3,74 (s, 3 H), 2,49 (s, 3 H).

5



Parte B. ácido 4-(4-cloro-2,5-difluorofenil)-2-metilnicotínico

10 Preparada como se describe en el Ejemplo 16, Parte E llevando a cabo hidrólisis de 4-(4-cloro-2,5-difluorofenil)-2-metilnicotinato de metilo para proporcionar ácido 4-(4-cloro-2,5-difluorofenil)-2-metilnicotínico (1,7 g, 4,02 mmol, 97 % de rendimiento) como un sólido blanco. RMN-¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 13,38 (s.a., 1H), 8,58 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 7,74 (m, 1H), 7,53 (m, 1H), 7,41 (d, *J* = 4,8 Hz, 1H), 2,43 (s, 3H).

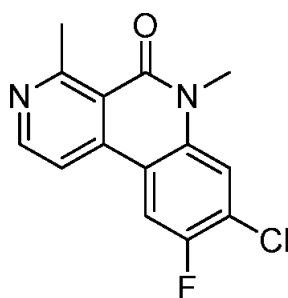


15

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

20 A la solución agitada de ácido 4-(4-cloro-2,5-difluorofenil)-2-metilnicotínico (1,7 g, 4,02 mmol) en DMF (0,5 ml) se añadió DIEA (2,81 ml, 16,06 mmol), HOBT (1,230 g, 8,03 mmol), EDC (1,155 g, 6,02 mmol) a 0 °C seguido por adición de clorhidrato de metilamina (0,488 g, 7,23 mmol). Después de agitar por 10 min, el baño de hielo se retiró y la mezcla de reacción se dejó agitar durante la noche. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con acetato de etilo (10 ml) y se lavó con agua (10 ml) seguido por salmuera (10 ml). La capa orgánica se separó y se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, y se concentró a presión reducida para proporcionar 4-(4-cloro-2,5-difluorofenil)-N,2-dimetilnicotinamida (1 g, 2,123 mmol, 53 % rendimiento bruto) como un sólido marrón que se recuperó para la siguiente etapa sin purificación. CL/EM (ESI) *m/e* 297,3 [(M+H)⁺, calcd para C₁₄H₁₂ClF₂N₂O 297,1]; CL/EM tiempo de retención (método B): *t_R* = 0,76 min.

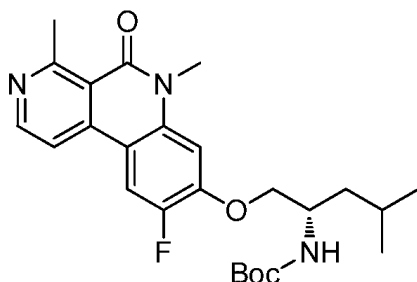
25



30

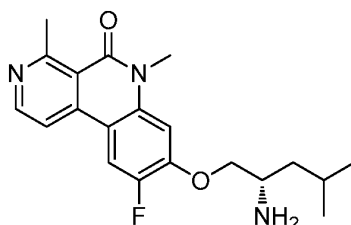
Parte D. 8-cloro-9-fluoro-4,6-dimetilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6*H*)-ona

35 Preparada como se describe en el Ejemplo 16, Parte G de ácido 4-(4-cloro-2,5-difluorofenil)-2-metilnicotínico para proporcionar 8-cloro-9-fluoro-4,6 dimetilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6*H*)-ona (530 mg, 1,532 mmol, 72 % de rendimiento) como un sólido blanco. CL/EM (ESI) *m/e* 277,2 [(M+H)⁺, calcd para C₁₄H₁₁ClF₂N₂O 277,04]; CL/EM tiempo de retención (método C): *t_R* = 1,83 min.



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

Preparada como se describe en el Ejemplo 16, Parte H a partir de 8-cloro-9-fluoro-4,6-dimetilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6*H*)-ona para proporcionar 1-(9-fluoro-4,6-dimetil-5-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][2,7]naftiridin-8-iloxi)-4-metilpentan-2-ilcarbamato de ((S)-*terc*-Butilo 350 mg, 0,367 mmol, 24 %) como un aceite. CL/EM (ESI) *m/e* 458,6 [(M+H)⁺, calcd para C₂₅H₃₃FN₃O₄ 458,23]; CL/EM tiempo de retención (método B): *t_R* = 1,24 min.

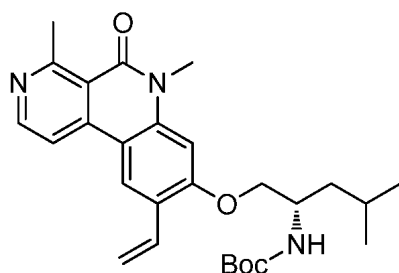
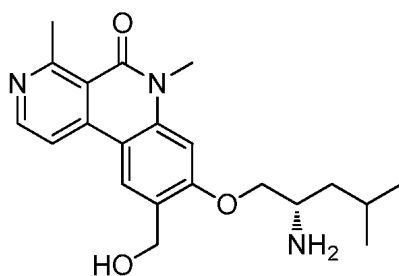


15 Parte F. (S)-8-(2-amino-4-metilpentiloxi)-9-fluoro-4,6-dimetilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6*H*)-ona

Preparada como se describe en el Ejemplo 16, Parte I de 1-(9-fluoro-4,6-dimetil-5-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][2,7]naftiridin-8-iloxi)-4-metilpentan-2-ilcarbamato de (S)-*terc*-Butilo para proporcionar (S)-8-(2-amino-4-metilpentiloxi)-9-fluoro-4,6-dimetilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6*H*)-ona (57,6 mg, 0,095 mmol, 91 %) como un aceite amarillo. CL/EM (ESI) *m/e* 358,2 [(M+H)⁺, calcd para C₂₀H₂₅FN₃O₂ 358,2]; CL/EM tiempo de retención (método C): *t_R* = 1,53 min; Tiempo de retención HPLC (método B): *t_R* = 8,16 min. RMN-¹H (400MHz, METANOL-*d*₄) δ ppm 8,58 (d, *J*=5,8 Hz, 1H), 8,23 (d, *J*=12,0 Hz, 1H), 8,09 (d, *J*=5,0 Hz, 1H), 7,19 (d, *J*=6,8 Hz, 1H), 4,26 (dd, *J*=9,5, 4,0 Hz, 1H), 4,08 (t, *J*=8,2 Hz, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,41 - 3,38 (m, 1H), 3,10 (s, 3H), 1,94 - 1,82 (m, 1H), 1,58 - 1,39 (m, 2H), 1,04 (d, *J*=6,5 Hz, 3H), 1,01 (d, *J*=6,5 Hz, 3H).

Ejemplo 71

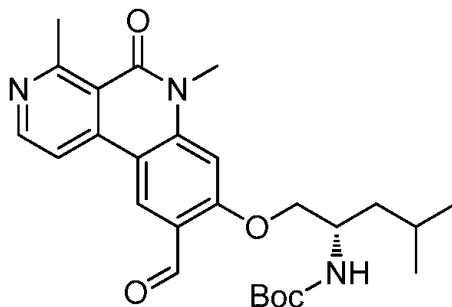
25 (S)-8-(2-amino-4-metilpentiloxi)-9-(hidroximetil)-4,6-dimetilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6*H*)-ona



30

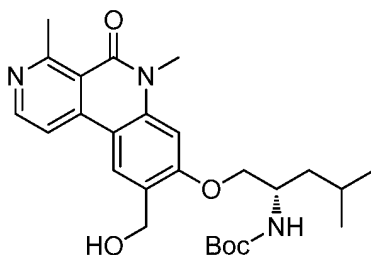
Parte A. 1-(4,6-dimetil-5-oxo-9-vinil-5,6-dihidrobenzo[c][2,7]naftiridin-8-iloxi)-4-metilpentan-2-ilcarbamato de (*S*)-*tert*-Butilo

5 Preparada como se describe en el Ejemplo 64, Parte A y Ejemplo 46, Parte B de 1-(9-bromo-4,6-dimetil-5-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][2,7]naftiridin-8-iloxi)-4-metilpentan-2-ilcarbamato de (*S*)-*tert*-Butilo para proporcionar el producto del título (1,2 g, 1,985 mmol, 64 % de rendimiento). CL/EM (ESI) m/e 466,2 [(M+H)⁺, calcd para C₂₇H₃₆N₃O₄ 466,3]; CL/EM tiempo de retención (método B): t_R = 1,79 min.



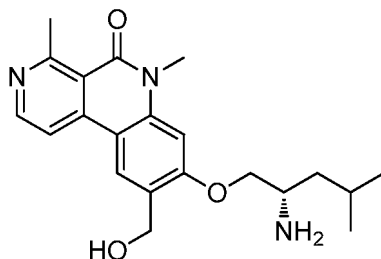
10 Parte B. 1-(9-formil-4,6-dimetil-5-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][2,7]naftiridin-8-iloxi)-4-metilpentan-2-ilcarbamato de (*S*)-*tert*-Butilo

15 Preparada como se describe en el Ejemplo 55, Parte B de 1-(4,6-dimetil-5-oxo-9-vinil-5,6-dihidrobenzo[c][2,7]naftiridin-8-iloxi)-4-metilpentan-2-ilcarbamato de (*S*)-*tert*-Butilo para proporcionar el producto del título (1,2 g, 0,980 mmol, 49 % de rendimiento) como una goma amarilla. CL/EM (ESI) m/e 468,2 [(M+H)⁺, calcd para C₂₆H₃₄N₃O₅ 468,2]; CL/EM tiempo de retención (método B): t_R = 1,66 min.



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

25 Preparada como se describe en el Ejemplo 31, Parte E para proporcionar el producto del título (0,100 g, 0,160 mmol, 87 % de rendimiento) como una goma marrón. CL/EM (ESI) m/e 470,2 [(M+H)⁺, calcd para C₂₆H₃₆N₃O₅ 470,2]; CL/EM tiempo de retención (método B): t_R = 1,48 min.

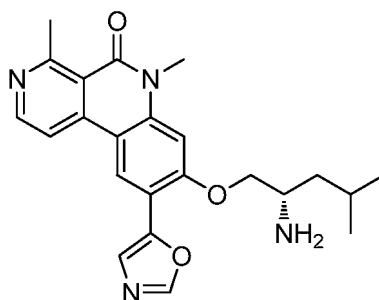


30 Parte D. (*S*)-8-(2-amino-4-metilpentiloxi)-9-(hidroximetil)-4,6-dimetilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6*H*)-ona

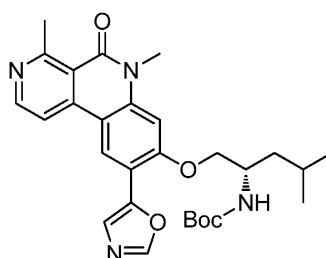
35 Preparada como se describe en el Ejemplo 2, Parte E para proporcionar el producto del título (28 mg, 0,073 mmol, 34 % de rendimiento) como un sólido blanquecino. CL/EM (ESI) m/e 370,2 [(M+H)⁺, calcd para C₂₁H₂₈N₃O₃ 370,2]; CL/EM tiempo de retención (método B): t_R = 1,03 min. Tiempo de retención HPLC (método A): t_R = 7,46 min; Tiempo de retención HPLC (método B): t_R = 8,13 min; RMN-¹H (400MHz, METANOL-*d*₄) δ ppm 8,55 (d, $J=5,8$ Hz, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,12 (d, $J=5,8$ Hz, 1H), 7,01 (s, 1H), 4,80 (s, 2H), 4,28 (dd, $J=9,5, 3,5$ Hz, 1H), 4,08 (dd, $J=9,5, 7,0$ Hz, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,48 - 3,40 (m, 1H), 3,08 (s, 3H), 1,92 - 1,80 (m, 1H), 1,64 - 1,41 (m, 2H), 1,05 (d, $J=6,5$ Hz, 3H), 1,03 (d, $J=6,8$ Hz, 3H).

Ejemplo 72

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



5

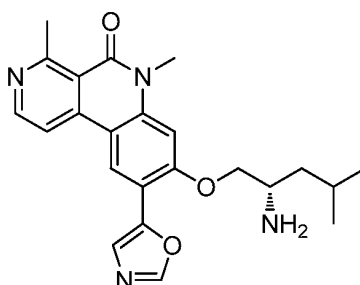


10

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

15

Preparada como se describe en el Ejemplo 71, Parte D y Ejemplo 48, Parte B de 1-(9-formil-4,6-dimetil-5-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][2,7]naftiridin-8-iloxi)-4-metilpentan-2-ilcarbamato de (S)-*tert*-Butilo para proporcionar el producto del título (150 mg, 0,068 mmol, 56 % de rendimiento) como una goma amarilla. CL/EM (ESI) m/e 507,2 [(M+H)⁺, calcd para C₂₈H₃₅N₄O₅ 507,2] CL/EM tiempo de retención (método B): t_R = 1,64 min.



20

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

25

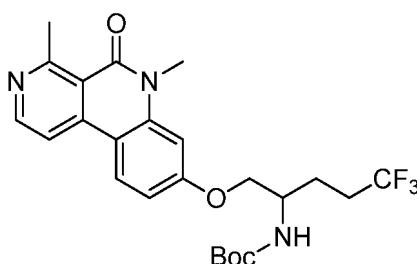
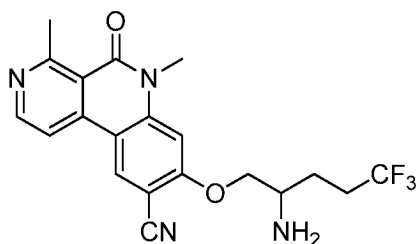
Preparada como se describe en el Ejemplo 2, Parte E de 1-(9-formil-4,6-dimetil-5-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][2,7]naftiridin-8-iloxi)-4-metilpentan-2-ilcarbamato de (S)-*tert*-Butilo para proporcionar el producto del título (20 mg, 0,045 mmol, 67 % de rendimiento) como un sólido amarillo. CL/EM (ESI) m/e 407,2 [(M+H)⁺, calcd para C₂₃H₂₇N₄O₃ 407,2] CL/EM tiempo de retención (método B): t_R = 1,64 min. Tiempo de retención HPLC (método A): t_R = 7,46 min; Tiempo de retención HPLC (método B): t_R = 8,80 min RMN-¹H (400MHz, METANOL-*d*₄) δ ppm 8,66 (s, 1H), 8,57 (d, $J=5,8$ Hz, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,15 (d, $J=5,8$ Hz, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,08 (s, 1H), 4,38 - 4,26 (m, 1H), 4,24 - 4,17 (m, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,48 (dd, $J=3,3, 1,8$ Hz, 1H), 3,05 (s, 3H), 1,93 - 1,82 (m, 1H), 1,65 - 1,44 (m, 2H), 1,04 (d, $J=2,5$ Hz, 3H), 1,02 (d, $J=2,5$ Hz, 3H).

30

Ejemplo 73

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

5

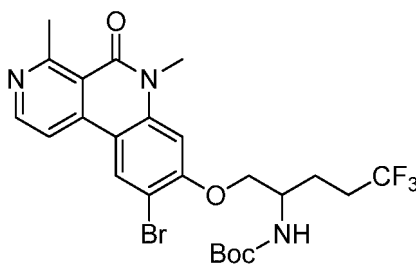


10

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

15

Preparada como se describe en el Ejemplo 16, Parte H para proporcionar 1-(4,6-dimetil-5-oxo-5,6-dihidrobenzo[*c*][2,7]naftiridin-8-iloxi)-5,5,5-trifluoropentan-2-ilcarbamato de *tert*-Butilo (300 mg, 0,416 mmol, 54 % de rendimiento) como un sólido blanco. ^1H CL/EM (ESI) *m/e* 480,2 [(M+H)⁺, calcd para C₂₄H₂₉F₃N₃O₄ 480,2] CL/EM tiempo de retención (método H): t_R = 2,22 min.

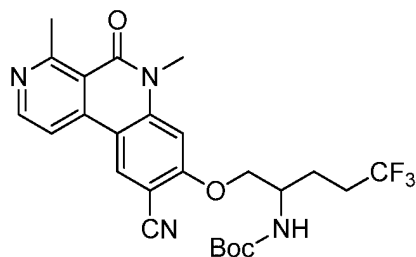


20

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

25

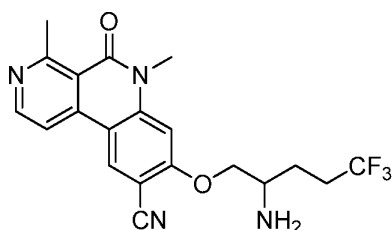
Preparada como se describe en el Ejemplo 3, Parte A para proporcionar el producto del título (50 mg, 0,06 mmol, 58 % de rendimiento) como un sólido amarillo pálido. ^1H CL/EM (ESI) *m/e* 559,0 [(M+2H)⁺, calcd para C₂₄H₂₉BrF₃N₃O₄ 559,1] CL/EM tiempo de retención (método C): t_R = 2,24 min.



30

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

Preparada como se describe en el Ejemplo 64, Parte B para proporcionar el producto del título (40 mg, 0,079 mmol, 11 % de rendimiento) como un sólido amarillo pálido. CL/EM (ESI) *m/e* 505,4 [(M+H)⁺, calcd para C₂₅H₂₈F₃N₄O₄ 505,2] CL/EM tiempo de retención (método E): t_R = 1,1 min.



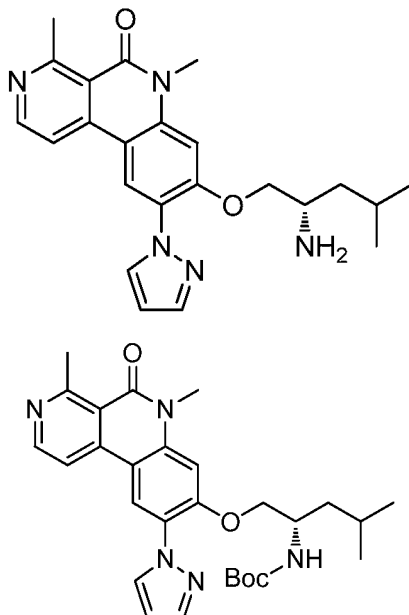
Parte D. 8-(2-amino-5,5,5-trifluoropentiloxy)-4,6-dimetil-5-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][2,7]naftiridin-9-carbonitrilo

- 5 Preparada como se describe en el Ejemplo 2, Parte E para proporcionar el producto del título (50 mg, 0,036 mmol, 45 % de rendimiento) como un sólido blanquecino. CL/EM (ESI) m/e 405,4 [(M+H)⁺, calcd para C₂₀H₂₀F₃N₄O₂ 405,1]; CL/EM tiempo de retención (método E): t_R = 0,71 min. Tiempo de retención HPLC (método A): t_R = 8,35 min; Tiempo de retención HPLC (método B): t_R = 9,38 min. RMN-¹H (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,98 (s, 1H), 8,67 (d, $J=5,6$ Hz, 1H), 8,30 (d, $J=5,6$ Hz, 1H), 7,12 (s, 1H), 4,19 (d, $J=6,0$ Hz, 2H), 3,71 (s, 3H), 3,16 - 3,14 (m, 1H), 3,00 (s, 3H), 2,45 - 2,30 (m, 2H), 1,89 - 1,80 (m, 1H), 1,58 - 1,55 (m, 1H).

Ejemplo 74

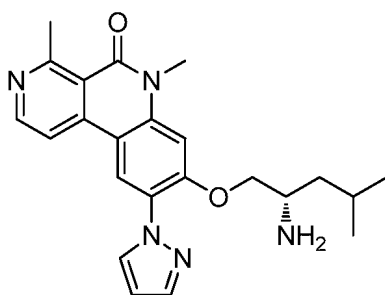
(S)-8-(2-amino-4-metilpentiloxy)-4,6-dimetil-9-(trifluorometil)benzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona

15



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

- A la solución de 1-((9-bromo-4,6-dimetil-5-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][2,7]naftiridin-8-il)oxi)-4-metilpentan-2-il)carbamato de (S)-*terc*-Butilo (50 mg, 0,096 mmol) y 1H-pirazol (7,88 mg, 0,116 mmol) en 1,4-dioxano (2 ml) y DMF (0,5 ml), se añadió yoduro de cobre (18,37 mg, 0,096 mmol), N1,N2-dimetiletano-1,2-diamina (17,00 mg, 0,193 mmol) y fosfato de potasio (61,4 mg, 0,289 mmol). La mezcla de reacción se desgasificó con nitrógeno por 5 min y se calentó a 170 °C por 1 h en un microondas. La mezcla de reacción enfriada a temperatura ambiente, se filtró a través de tierra diatomácea (Celite®) y lo filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por TLC preparativa (eluyente 2 % de MeOH:DCM) para proporcionar 1-(4,6-dimetil-5-oxo-9-(1H-pirazol-1-il)-5,6-dihidrobenzo[c][2,7]naftiridin-8-iloxi)-4-metilpentan-2-ilcarbamato de (S)-*terc*-Butilo (40 mg, 0,028 mmol, 29 % de rendimiento) como un sólido marrón. CL/EM (ESI) m/e 406,5 [(M+H)⁺, calcd para C₂₃H₂₈N₅O₂ 406,2] CL/EM tiempo de retención (método E): t_R = 0,71 min.



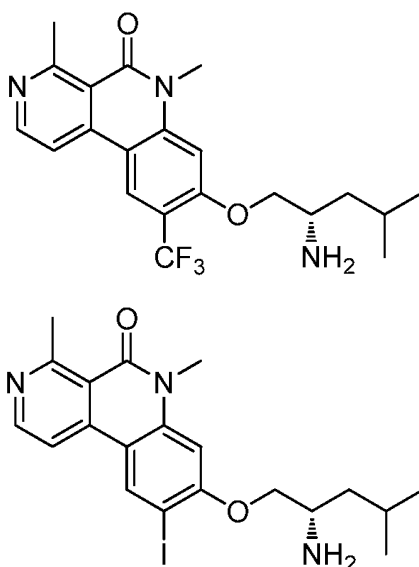
Parte B. (S)-8-(2-amino-4-metilpentiloxi)-4,6-dimetil-9-(trifluorometil)benzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona

- 5 Preparada como se describe en el Ejemplo 2, Parte E de 1-(4,6-dimetil-5-oxo-9-(1H-pyrazol-1-il)-5,6-dihidrobenzo[c][2,7]naftiridin-8-iloxi)-4-metilpentan-2-ilcarbamato de (S)-*tert*-Butilo para proporcionar (S)-8-(2-amino-4-metilpentiloxi)-4,6-dimetil-9-(trifluorometil)benzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona (2 mg, 0,005 mmol, 24 % de rendimiento) como un semisólido verde amarillo. CL/EM (ESI) m/e 406,2 [(M+H)⁺, calcd para C₂₃H₂₈N₅O₂ 406,2]; Tiempo de retención HPLC (método A): t_R = 8,37 min Tiempo de retención HPLC (método B): t_R = 9,54 min; RMN-¹H de compuesto racémico (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,98 (s, 1H), 8,67 (d, J=5,6 Hz, 1H), 8,30 (d, J=5,6 Hz, 1H), 7,12 (s, 1H), 4,19 (d, J=6,0 Hz, 2H), 3,71 (s, 3H), 3,16 - 3,14 (m, 1H), 3,00 (s, 3H), 2,45 - 2,30 (m, 2H), 1,89 - 1,80 (m, 1H), 1,58 - 1,55 (m, 1H).

Ejemplo 75

15

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

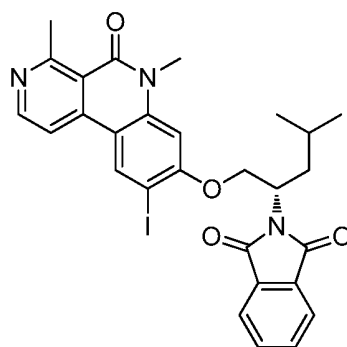


20

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

- 25 (1-((4,6-dimetil-5-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][2,7]naftiridin-8-il)oxi)-4-metilpentan-2-il)carbamato de (S)-*tert*-Butilo (300 mg, 0,683 mmol) se recuperó en AcOH (15 ml) y se trató con ácido peryódico (156 mg, 0,683 mmol) y H₂SO₄ (0,018 ml, 0,341 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 80 °C por 20 min después tiempo en que se añadió yodo (104 mg, 0,410 mmol) y el calentamiento se continuo por unas 3 horas adicionales. Después del enfriamiento, los volátiles se evaporaron. El residuo se recuperó en acetato de etilo (25 ml) y la capa orgánica se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado (10 ml), después salmuera (10 ml), se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar (S)-2-(1-(4,6-dimetil-5-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][2,7]naftiridin-8-iloxi)-4-metilpentan-2-il)isoindolin-1,3-diona (300 mg, 0,61 mmol, 90 % rendimiento bruto) como un sólido marrón. Esto se recuperó para la siguiente etapa sin purificación adicional. CL/EM (ESI) m/e 466,1 [(M+H)⁺, calcd para C₂₀H₂₅N₃O₂ 466,1]; CL/EM tiempo de retención (método F): t_R = 0,58 min.

30



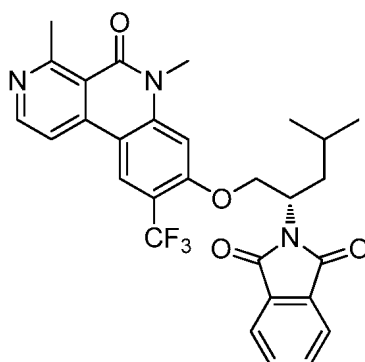
Parte B. (S)-2-(1-(9-yodo-4,6-dimetil-5-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][2,7]naftiridin-8-iloxi)-4-metilpentan-2-il)isoindolin-1,3-diona

5

A una solución de (S)-8-((2-amino-4-metilpentil)oxi)-9-yodo-4,6-dimetilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona (130 mg, 0,140 mmol) en 1,4-dioxano (3 ml) se añadió *N*-etil-*N*-isopropilpropan-2-amina (54,2 mg, 0,419 mmol) y isobenzofuran-1,3-diona (24,83 mg, 0,168 mmol). La mezcla de reacción se sometió a reflujo por 16 h. Después del enfriamiento, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (10 ml). Los orgánicos se lavaron con agua, NaHCO₃ acuoso saturado. Las capas acuosas saturadas se extrajeron con acetato de etilo (3 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por Placa de TLC preparativa usando 2 % de Metanol: DCM como un sistema eluyente para proporcionar (S)-2-(1-(9-yodo-4,6-dimetil-5-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][2,7]naftiridin-8-iloxi)-4-metilpentan-2-il)isoindolin-1,3-diona (85 mg, 0,084 mmol, 60 % de rendimiento) como un sólido amarillo pálido. CL/EM (ESI) m/e 596,5 [(M+H)⁺, calcd para C₂₈H₂₇I N₃O₄ 596,1] CL/EM tiempo de retención (método E): t_R = 1,3 min.

10

15



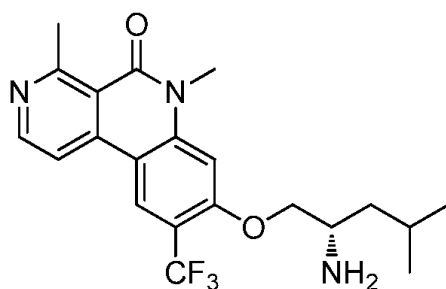
Parte C. (S)-2-(1-(4,6-dimetil-5-oxo-9-(trifluorometil)-5,6-dihidrobenzo[c][2,7]naftiridin-8-iloxi)-4-metilpentan-2-il)isoindolin-1,3-diona

20

Se secó fluoruro de potasio (19,51 mg, 0,336 mmol) y yoduro de cobre (64,0 mg, 0,336 mmol) se mezclaron y se calentó a 200 °C bajo agitación suave a presión reducida (1 Torr) hasta que apareció un color amarillo verdoso ligero. Después del enfriamiento, se añadió *N*-metil-2-pirrolidinona anhidro (1 ml), seguido por (S)-2-(1-(9-yodo-4,6-dimetil-5-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][2,7]naftiridin-8-iloxi)-4-metilpentan-2-il)isoindolin-1,3-diona (100 mg, 0,168 mmol) y trimetil(trifluorometil)silano (0,075 ml, 0,504 mmol). La solución marrón así obtenida se calentó a 90 °C por 16 h. Después del enfriamiento, se añadió amoníaco acuoso (10 ml) a la mezcla de reacción. La mezcla de reacción fue y se extrajo con acetato de etilo (3x10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (1x10 ml), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por TLC preparativa (50 % de acetato de etilo: éter de petróleo como sistema eluyente) para proporcionar (S)-2-(1-(4,6-dimetil-5-oxo-9-(trifluorometil)-5,6-dihidrobenzo[c][2,7]naftiridin-8-iloxi)-4-metilpentan-2-il)isoindolin-1,3-diona (80 mg, 0,033 mmol, 20 % de rendimiento, 22 % de pureza) como un sólido amarillo pálido. CL/EM (ESI) m/e 538,6 [(M+H)⁺, calcd para C₂₉H₂₇F₃N₃O₄ 538,2] CL/EM tiempo de retención (método E): t_R = 1,27 min.

25

30

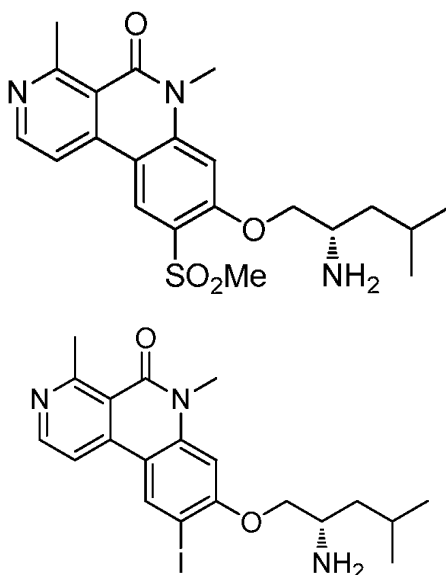


Parte D. (S)-8-(2-amino-4-metilpentiloxi)-4,6-dimetil-9-(trifluorometil)benzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona

- 5 A una solución de (S)-2-(1-((4,6-dimetil-5-oxo-9-(trifluorometil)-5,6-dihidrobenzo[c][2,7]naftiridin-8-il)oxi)-4-metilpentan-2-il)isoindolin-1,3-diona (50 mg, 0,019 mmol) en EtOH (4 ml) se añadió hidrato de hidrazina (6,52 mg, 0,130 mmol). La mezcla de reacción se dejó agitar a 45 °C por 2 h. Después del enfriamiento, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC de fase inversa (Columna C-18 simetría (19,0 x 10 250 mm) 7,0 micrómetros; fase móvil A: Acetato de amonio en agua; fase móvil B: acetontirilo; velocidad de caudal: 16,0 ml) para proporcionar el (S)-8-((2-amino-4-metilpentil)oxi)-4,6-dimetil-9-(trifluorometil)benzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona (5 mg, 0,012 mmol, 64 % de rendimiento) como un sólido blanquecino. CL/EM (ESI) m/e 408,2 [(M+H)⁺, calcd para C₂₁H₂₅F₃N₃O₂ 408,2] CL/EM tiempo de retención (método B): t_R = 1,25 min. Tiempo de retención HPLC (método A): t_R = 10,10 min Tiempo de retención HPLC (método B): t_R = 10,69 min; RMN-¹H (400MHz, METANOL-*d*₄) δ ppm 8,66 (s, 1H), 8,63 (d, J=5,6 Hz, 1H), 8,22 (d, J=5,6 Hz, 1H), 7,19 (s, 1H), 4,42 – 4,38 (m, 1H), 4,28 – 4,20 (m, 15 1H), 3,83 (s, 3H), 3,58 - 3,49 (m, 1H), 3,11 (s, 3H), 1,90 - 1,82 (m, 1H), 1,68 - 1,62 (m, 1H), 1,58 - 1,53 (m, 1H), 1,10 - 1,00 (m, 6H).

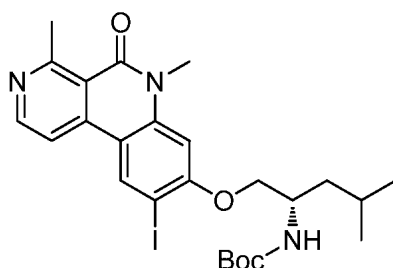
Ejemplo 76

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



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

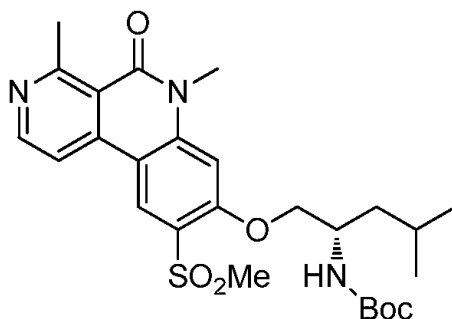
- Se recuperó (1-((4,6-dimetil-5-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][2,7]naftiridin-8-il)oxi)-4-metilpentan-2-il)carbamato de (S)-*terc*-Butilo (300 mg, 0,683 mmol) en AcOH (15 ml) y se trató con ácido peryódico (156 mg, 0,683 mmol), y H₂SO₄ (0,018 ml, 0,341 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 80 °C y se mantuvo por 20 min después de que se añadiera yodo (104 mg, 0,410 mmol) y el calentamiento se continuó a 80 °C por unas 3 horas adicionales. Después del enfriamiento, los volátiles se evaporaron y el residuo se recuperó con acetato de etilo (25 ml). La capa orgánica se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado (10 ml), después salmuera (10 ml), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar (S)-2-(1-(4,6-dimetil-5-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][2,7]naftiridin-8-iloxi)-4-metilpentan-2-il)isoindolin-1,3-diona (300mg, 0,61 mmol, 90 % rendimiento bruto) como un sólido marrón. El material se recuperó para la siguiente etapa sin purificación adicional. CL/EM (ESI) m/e 466,1 [(M+H)⁺, calcd para C₂₀H₂₅N₃O₂ 466,1] CL/EM tiempo de retención (método D): t_R = 0,58 min.
- 30
- 35



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

5 Preparada como se describe en el Ejemplo 15, Parte C para proporcionar 1-(9-yodo-4,6-dimetil-5-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][2,7]naftiridin-8-iloxi)-4-metilpentan-2-ilcarbamato de (*S*)-*terc*-Butilo (300 mg, 0,531 mmol, 82 % de rendimiento) como un sólido rojo-anaranjado. CL/EM (ESI) m/e 566,5 [(M+H)⁺, calcd para C₂₅H₃₃IN₃O₄ 566,2]; CL/EM tiempo de retención (método E): t_R = 1,27 min.

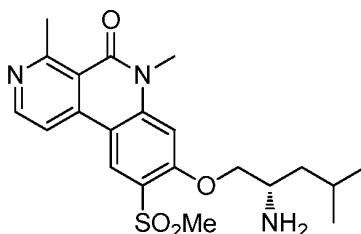
10



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

15 (1-((9-yodo-4,6-dimetil-5-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][2,7]naftiridin-8-il)oxi)-4-metilpentan-2-il)carbamato de (*S*)-*terc*-Butilo (100 mg, 0,177 mmol), L-prolina (20,36 mg, 0,177 mmol), ácido metansulfónico, sal de sodio (181 mg, 1,769 mmol), NaOH (11,32 mg, 0,283 mmol) y yoduro de cobre (33,7 mg, 0,177 mmol) se recuperaron en DMSO (5 ml) y se purgó con gas nitrógeno por 5 min. La mezcla resultante se selló en un tubo para microondas y se calentó a 100 °C en un microondas por 2,5h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se trató con agua enfriada con hielo (5 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3x5 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar 1-(4,6-dimetil-9-(metilsulfonil)-5-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][2,7]naftiridin-8-iloxi)-4-metilpentan-2-ilcarbamato de (*S*)-*terc*-Butilo (150 mg, 0,07 mmol, 39 % rendimiento bruto, 24 % de pureza) como un sólido gomoso negro. El material se recuperó para la siguiente etapa con purificación. CL/EM (ESI) m/e 518,2 [(M+H)⁺, calcd para C₂₆H₃₆N₃O₆S 518,2] CL/EM tiempo de retención (método B): t_R = 1,51 min.

25



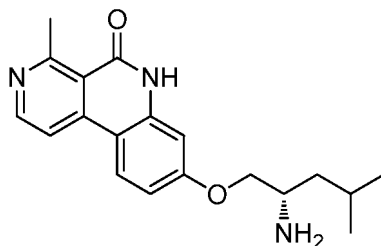
30 Parte D. (*S*)-8-(2-amino-4-metilpentiloxi)-4,6-dimetil-9-(metilsulfonil)benzo[c][2,7]naftiridin-5(6*H*)-ona

Preparada como en el Ejemplo 2, Parte E para proporcionar (*S*)-8-(2-amino-4-metilpentiloxi)-4,6-dimetil-9-(metilsulfonil)benzo[c][2,7]naftiridin-5(6*H*)-ona (4 mg, 0,009 mmol, 13 % de rendimiento) como un sólido blanquecino. CL/EM (ESI) m/e 466,1 [(M+H)⁺, calcd para C₂₀H₂₅IN₃O₂ 466,1]; CL/EM tiempo de retención (método D): t_R = 0,58 min. Tiempo de retención HPLC (método): t_R = min y Tiempo de retención HPLC (método): t_R = min. RMN-¹H (400 MHz, CD₃OD) δ ppm - 8,85 (s 1 H), 8,65 (d, J = 6 Hz, 1 H), 8,25 (d, J = 6 Hz, 1 H), 7,25 (s, 1 H), 4,65 (m, 1 H), 4,32 (m, 1 H), 3,85 (s, 4 H), 3,1 (s, 3 H), 1,93 (s, 3 H), 1,92 (m, 1 H), 1,65 (m, 2 H), 1,01 (m, 6 H).

35

Ejemplo 77

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

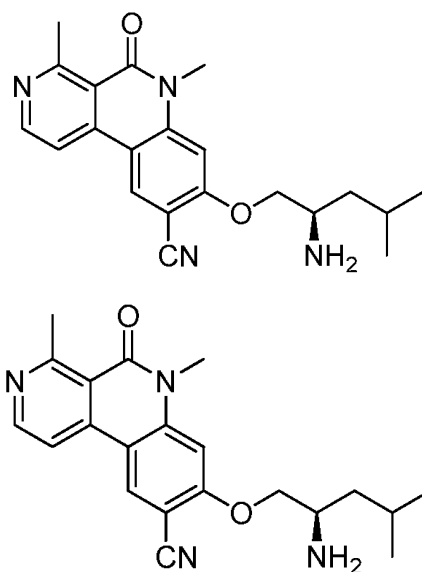


5

A una solución de 1-((6-(4-metoxibencil)-4-metil-5-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][2,7]naftiridin-8-il)oxi)-4-metilpentan-2-il)carbamatode (*S*)-*tert*-Butilo (500 mg, 0,192 mmol) (preparada como se describe en el Ejemplo 49), en acetonitrilo (5 ml) y agua (5 ml) se añadió nitrato de amonio cérico (527 mg, 0,962 mmol). La mezcla de reacción se agitó por 5 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (5 ml) y agua (5 ml). La capa orgánica se separó, se secó con sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (1:1 acetato de etilo: hexano) para proporcionar (*S*)-8-(2-amino-4-metilpentiloxi)-4-metilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona (100 mg, 0,154 mmol, 80 % de rendimiento) como un sólido blanquecino. CL/EM (ESI) m/e 326,2 [(M+H)⁺, calcd para C₁₉H₂₄N₃O₂ 326,2] CL/EM tiempo de retención (método C): t_R = 1,56 min. Tiempo de retención HPLC (método A): t_R = 6,98 min; Tiempo de retención HPLC (método B): t_R = 6,96 min. RMN-¹H (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 6,32 (m, 1 H), 8,44 (m, 2 H), 7,13 (m, 1 H), 6,94 (d, J = 2,4 Hz, 1 H), 4,4 (m, 1 H), 4,3 (m, 1 H), 3,75 (m, 1 H), 3,2 (s, 3 H), 1,75 (m, 3 H), 1,10 (m, 6 H).

20

Ejemplo 78

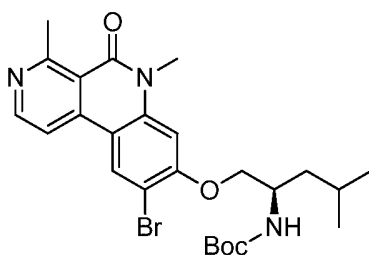
(R)-8-(2-amino-4-metilpentiloxi)-4,6-dimetil-5-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][2,7]naftiridin-9-carbonitrilo

25

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

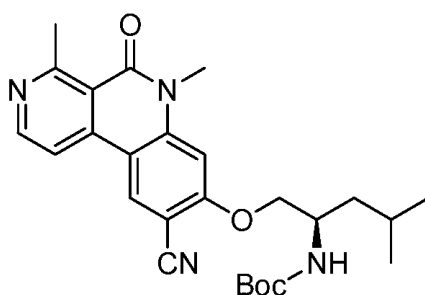
El acoplamiento Buchwald se realizó como se describe en el Ejemplo 16, Parte H para proporcionar el compuesto del título (900 mg, 1,58 mmol, 54 % de rendimiento, 77 % de pureza) como un sólido blanquecino. CL/EM (ESI) m/e 440,3 [(M+H)⁺, calcd para C₂₅H₃₄N₃O₄ 440,2] CL/EM tiempo de retención (método D): t_R = 0,89 min.

30



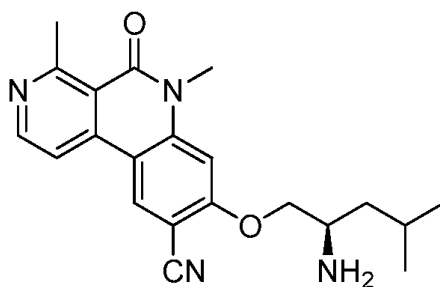
5 Parte B. 1-(9-bromo-4,6-dimetil-5-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][2,7]naftiridin-8-iloxi)-4-metilpentan-2-ilcarbamato de (*R*)-*terc*-Butilo

Preparada como se describe en el Ejemplo 3, Parte A para proporcionar el compuesto del título (750 mg, 0,94 mmol, 79 % de rendimiento, 65 % de pureza) como un sólido rojo anaranjado. CL/EM (ESI) m/e 518,2 [(M+H)⁺, calcd para C₂₅H₃₃BrN₃O₄ 518,2] CL/EM tiempo de retención (método D): t_R = 0,92 min.



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

15 Preparada como se describe en el Ejemplo 64, Parte B para proporcionar el compuesto del título (300 mg, 0,18 mmol, 47 % de rendimiento, 28 % de pureza) como una goma negra. CL/EM (ESI) m/e 465,2 [(M+H)⁺, calcd para C₂₆H₃₃N₄O₄ 465,2] CL/EM tiempo de retención (método C): t_R = 2,74 min.



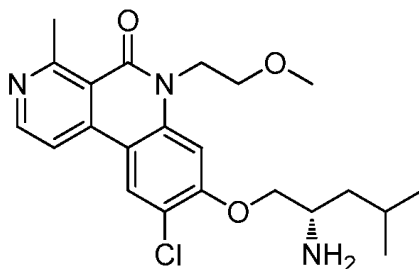
20 Parte D. (*R*)-8-(2-amino-4-metilpentiloxi)-4,6-dimetil-5-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][2,7]naftiridin-9-carbonitrilo

25 Preparada como se describe en el Ejemplo 2, Parte E para proporcionar el compuesto del título (20 mg, 0,051 mmol, 59 % de rendimiento, 93 % de pureza) como un sólido amarillo. CL/EM (ESI) m/e 365,2 [(M+H)⁺, calcd para C₂₁H₂₅N₄O₂ 365,2] CL/EM tiempo de retención (método C): t_R = 2,10 min. Tiempo de retención HPLC (método A): t_R = 8,35 min y Tiempo de retención HPLC (método B): t_R = 9,17 min. RMN-¹H (400MHz, METANOL-d₄) δ ppm 8,98 (s, 1H), 8,71 (d, J=6,3 Hz, 1H), 8,53 (d, J=6,5 Hz, 1H), 7,23 (s, 1H), 4,65 (dd, J=10,7, 3,1 Hz, 1H), 4,50 (dd, J=10,8, 6,0 Hz, 1H), 3,85 (s.a., 1H), 3,84 (s, 3H), 3,20 (s, 3H), 1,92 - 1,80 (m, 2H), 1,78 - 1,66 (m, 1H), 1,09 (d, J=1,8 Hz, 3H), 1,07 (d, J=1,5 Hz, 3H).

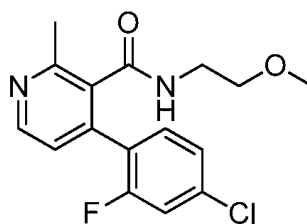
30

Ejemplo 79

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



5



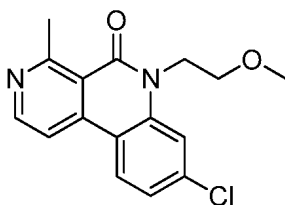
Parte A: 4-(4-cloro-2-fluorofenil)-N-(2-metoxietil)-2-metilnicotinamida

10

Una solución de ácido 4-(4-cloro-2-fluorofenil)-2-metilnicotínico (2g, 5,19 mmol), preparada como se describe en el Ejemplo 16, Parte E, en cloruro de tionilo (5 ml, 68,5 mmol) se calentó a 70 °C por 2 h. Después del enfriamiento, los volátiles se removieron a presión reducida. El residuo se disolvió en 4 ml de anhidro DCM y se añadió a una solución pre-enfriada de 2-metoxietanamina (0,390 g, 5,19 mmol) y trietil amina (3,62 ml, 26,0 mmol) en DCM (8 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción resultante se agitó a TA por 4 h. Se añadió agua (30 ml) después y la solución se extrajo con DCM (2 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron sobre sulfato de sodio, y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice usando un gradiente de EtOAc y hexano como eluyente para proporcionar 4-(4-cloro-2-fluorofenil)-N-(2-metoxietil)-2-metilnicotinamida (1,3 g, 2,88 mmol, 56 % de rendimiento) como un aceite amarillo. CL/EM (ESI) m/e 323,1 [(M+H)⁺, calcd para C₁₆H₁₇ClF₂O₂ 323,1]; CL/EM tiempo de retención (método D): t_R = 0,61 min.

15

20

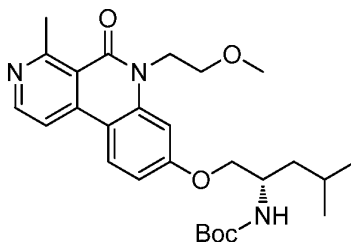


Parte B: 8-cloro-6-(2-metoxietil)-4-metilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona

25

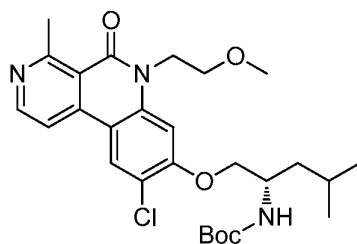
4-(4-Cloro-2-fluorofenil)-N-(2-metoxietil)-2-metilnicotinamida se sometió a una reacción de ciclación como se describe en el Ejemplo 2, Parte C para proporcionar 8-cloro-6-(2-metoxietil)-4-metilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona (1,12 g, 2,55 mmol, 89 % de rendimiento) como un sólido blanco. CL/EM (ESI) m/e 303,2 [(M+H)⁺, calcd para C₁₆H₁₆ClN₂O₂ 303,1]; CL/EM tiempo de retención (método B): t_R = 1,38 min.

30



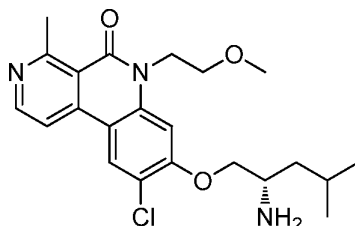
Parte C: (1-((6-(2-metoxietil)-4-metil-5-oxo-5,6-dihidrobenzo[*c*][2,7]naftiridin-8-il)oxi)-4-metilpentan-2-il)carbamato de (*S*)-*tert*-Butilo

- 5 8-Cloro-6-(2-metoxietil)-4-metilbenzo[*c*][2,7]naftiridin-5(6*H*)-ona se sometió a síntesis de éter como se describe en el Ejemplo 16, Parte H para proporcionar (1-((6-(2-metoxietil)-4-metil-5-oxo-5,6-dihidrobenzo[*c*][2,7]naftiridin-8-il)oxi)-4-metilpentan-2-il)carbamato de (*S*)-*tert*-Butilo (511 mg, 0,723 mmol, 53 % de rendimiento) como un sólido blanco. CL/EM (ESI) *m/e* 484,6 [(*M*+*H*)⁺, calcd para C₂₇H₃₈N₃O₅ 484,3]; CL/EM tiempo de retención (método E): *t_R* = 1,17 min.



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

- 15 Se sometió (1-((6-(2-metoxietil)-4-metil-5-oxo-5,6-dihidrobenzo[*c*][2,7]naftiridin-8-il)oxi)-4-metilpentan-2-il)carbamato de (*S*)-*tert*-Butilo a cloración como se describe en el Ejemplo 41, Parte A para proporcionar (1-((9-cloro-6-(2-metoxietil)-4-metil-5-oxo-5,6-dihidrobenzo[*c*][2,7]naftiridin-8-il)oxi)-4-metilpentan-2-il)carbamato de (*S*)-*tert*-Butilo (260 mg, 0,227 mmol, 80 % rendimiento bruto) como un sólido marrón. CL/EM (ESI) *m/e* 518,2 [(*M*+*H*)⁺, calcd para C₂₇H₃₇ClN₃O₅ 518,2]; CL/EM tiempo de retención (método D): *t_R* = 0,91 min; Tiempo de retención HPLC (método B): *t_R* = 1,84 min.

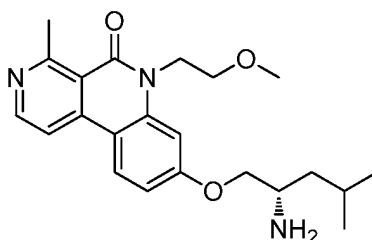


25 Parte E: (*S*)-8-((2-amino-4-metilpentil)oxi)-9-cloro-6-(2-metoxietil)-4-metilbenzo[*c*][2,7]naftiridin-5(6*H*)-ona

- Se sometió (1-((9-cloro-6-(2-metoxietil)-4-metil-5-oxo-5,6-dihidrobenzo[*c*][2,7]naftiridin-8-il)oxi)-4-metilpentan-2-il)carbamato de (*S*)-*tert*-Butilo a desprotección Boc como se describe en el Ejemplo 2, Parte E para proporcionar (*S*)-8-((2-amino-4-metilpentil)oxi)-9-cloro-6-(2-metoxietil)-4-metilbenzo[*c*][2,7]naftiridin-5(6*H*)-ona, 2 HCl (11,23 mg, 0,021 mmol, 48 % de rendimiento) como un sólido amarillo. CL/EM (ESI) *m/e* 418,2 [(*M*+*H*)⁺, calcd para C₂₂H₂₉ClN₃O₃ 418,2]; Tiempo de retención HPLC (método A): *t_R* = 7,91 min; Tiempo de retención HPLC (Método B): *t_R* = 9,29 min; RMN-¹H (400MHz, METANOL-*d*₄) δ ppm 8,79 - 8,66 (m, 3H), 7,51 (s, 1H), 4,70 (t, *J*=4,9 Hz, 2H), 4,63 - 4,54 (m, 1H), 4,45 (dd, *J*=10,4, 5,1 Hz, 1H), 3,89 - 3,86 (m, 3H), 3,38 (s, 3H), 3,28 (s, 3H), 1,91 - 1,81 (m, 2H), 1,80 - 1,69 (m, 1H), 1,11 - 1,08 (m, 3H), 1,07 (s.a., 3H).

35 Ejemplo 80

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

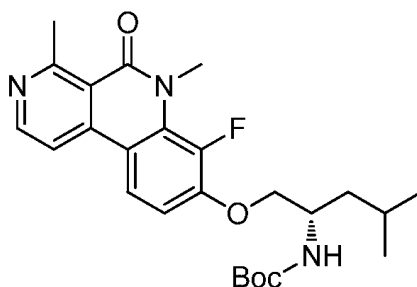
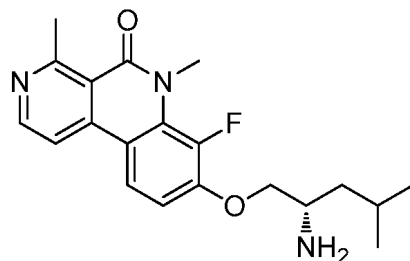


- 40 Desprotección Boc de (1-((6-(2-metoxietil)-4-metil-5-oxo-5,6-dihidrobenzo[*c*][2,7]naftiridin-8-il)oxi)-4-metilpentan-2-il)carbamato de (*S*)-*tert*-Butilo, (preparada como se describe en el Ejemplo 79, Parte C) se llevó a cabo como se describe en el Ejemplo 2, Parte E para proporcionar (*S*)-8-((2-amino-4-metilpentil)oxi)-6-(2-metoxietil)-4-

metilbenzo[*c*][2,7]naftiridin-5(6*H*)-ona (31,3 mg, 0,081 mmol, 77 % de rendimiento) como un sólido blanco. CL/EM (ESI) *m/e* 384,2 [(M+H)⁺, calcd para C₂₂H₃₀N₃O₃ 384,2]; CL/EM tiempo de retención (método B): *t_R* = 1,06 min; Tiempo de retención HPLC (método A): *t_R* = 8,11 min; Tiempo de retención HPLC (método B): *t_R* = 9,29 min; RMN-¹H (400MHz, METANOL-*d*₄) δ ppm 8,55 (d, *J*=5,8 Hz, 1H), 8,36 (d, *J*=9,0 Hz, 1H), 8,12 (d, *J*=5,8 Hz, 1H), 7,22 (d, *J*=2,3 Hz, 1H), 7,04 (dd, *J*=9,0, 2,5 Hz, 1H), 4,58 (t, *J*=5,8 Hz, 2H), 4,18 (dd, *J*=9,4, 3,9 Hz, 1H), 4,00 (dd, *J*=9,3, 7,0 Hz, 1H), 3,81 (t, *J*=5,8 Hz, 2H), 3,39 (s, 3H), 3,38 – 3,36 (m, 1H), 3,08 (s, 3H), 1,91 - 1,79 (m, 1H), 1,57 - 1,40 (m, 2H), 1,04 (d, *J*=6,5 Hz, 3H), 1,01 (d, *J*=6,8 Hz, 3H).

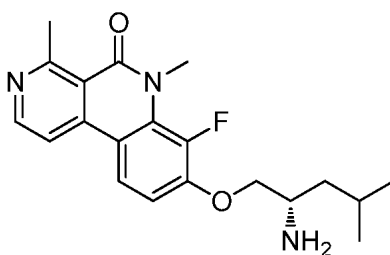
Ejemplo 81

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



Parte A: 1-(7-fluoro-4,6-dimetil-5-oxo-5,6-dihidrobenzo[*c*][2,7]naftiridin-8-iloxi)-4-metilpentan-2-ilcarbamato de (*S*)-*tert*-Butilo

Preparada como se describe en el Ejemplo 16, Parte H de 8-bromo-7-fluoro-4,6-dimetilbenzo[*c*][2,7]naftiridin-5(6*H*)-ona, (preparada como se describe en el Ejemplo 29, Parte F) para proporcionar 1-(7-fluoro-4,6-dimetil-5-oxo-5,6-dihidrobenzo[*c*][2,7]naftiridin-8-iloxi)-4-metilpentan-2-ilcarbamato de (*S*)-*tert*-Butilo (0,013 g, 0,028 mmol, 37 % de rendimiento) como un sólido blanco. RMN-¹H (400MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8,64 (d, *J*=7,2 Hz, 1H), 8,36 (m, 1H), 8,21 (m, 1H), 7,23 (m, 1H), 6,84 (d, *J*=11,2 Hz, 1H), 6,28 (s, 1H), 4,06 (m, 2 H), 3,92 (m, 1 H), 3,78 (m, 3 H), 2,99 (s, 1 H), 1,65 (m, 1H), 1,38 (m, 11H), 0,89 (m, 6 H).

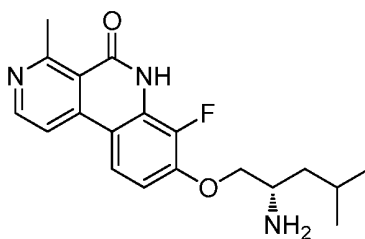


Parte B: (*S*)-8-(2-amino-4-metilpentiloxi)-7-fluoro-4,6-dimetilbenzo[*c*][2,7]naftiridin-5(6*H*)-ona

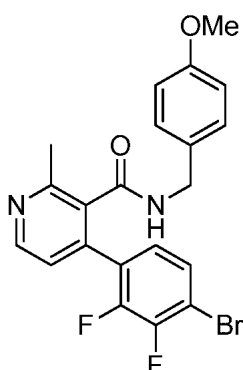
Preparada como se describe en el Ejemplo 2, Parte E para proporcionar el producto del título (8,5 mg, 0,024 mmol, 98 % de rendimiento) como un sólido marrón. CL/EM (ESI) *m/e* 358,2 [(M+H)⁺, calcd para C₂₀H₂₆FN₃O₂ 358,2] CL/EM tiempo de retención (método B): *t_R* = 3,58 min. Tiempo de retención HPLC (método A): *t_R* = 7,68 min y Tiempo de retención HPLC (método B): *t_R* = 8,02 min. RMN-¹H (400MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8,69 (d, *J*=5,8 Hz, 1H), 8,36 (d, *J*=7,5 Hz, 1H), 8,27 (d, *J*=5,8 Hz, 1H), 8,07 (s.a., 2H), 7,35 - 7,24 (m, 1H), 4,38 (dd, *J*=10,7, 3,4 Hz, 1H), 4,26 (dd, *J*=10,8, 6,0 Hz, 1H), 3,81 (d, *J*=9,3 Hz, 3H), 3,67 - 3,60 (m, 1H), 3,02 (s, 3H), 1,87 - 1,72 (m, 1H), 1,59 (td, *J*=7,1, 3,9 Hz, 2H), 0,96 (d, *J*=2,8 Hz, 3H), 0,94 (d, *J*=2,8 Hz, 3H).

Ejemplo 82

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



5

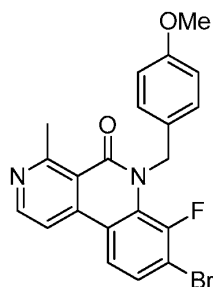


Parte A. 4-(4-bromo-2,3-difluorofenil)-N-(4-metoxibencil)-2-metilnicotinamida

10

Preparada como se describe en el Ejemplo 29, Parte E por reacción de ácido biarílico (descrito en el Ejemplo 29, Parte D) con PMB-amina para proporcionar 4-(4-bromo-2,3-difluorofenil)-N-(4-metoxibencil)-2-metilnicotinamida (0,16 g, 0,314 mmol, 92 %) como un sólido blanquecino. CL/EM (ESI) m/e 447,0 [(M+H)⁺, calcd para C₂₁H₁₈BrF₂N₂O₂ 447,1]; CL/EM tiempo de retención (método E): t_R = 0,94 min.

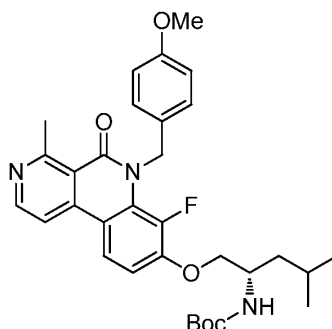
15



Parte B: 8-bromo-7-fluoro-6-(4-metoxibencil)-4-metilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona

20

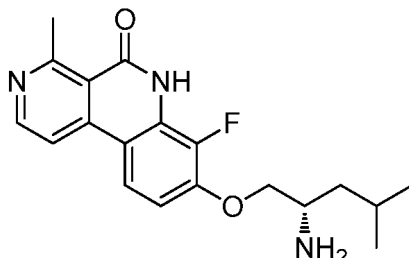
Preparada como se describe en el Ejemplo 29, Parte F para proporcionar 8-bromo-7-fluoro-6-(4-metoxibencil)-4-metilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona (0,12 g, 0,269 mmol, 90 %) como un sólido blanquecino. CL/EM (ESI) m/e 429,1 [(M+2H)⁺, calcd para C₂₁H₁₈BrFN₂O₂ 429,0]; CL/EM tiempo de retención (método E): t_R = 1,15 min.



25

Parte C. 1-(7-fluoro-6-(4-metoxibencil)-4-metil-5-oxo-5,6-dihidrobenzo[*c*][2,7]naftiridin-8-iloxi)-2,4-dimetilpentan-2-ilcarbamato de *terc*-Butilo

Preparada como se describe en el Ejemplo 16, Parte H para proporcionar 1-(7-fluoro-6-(4-metoxibencil)-4-metil-5-oxo-5,6-dihidrobenzo[*c*][2,7]naftiridin-8-iloxi)-2,4-dimetilpentan-2-ilcarbamato de *terc*-Butilo (46 mg, 0,081 mmol, 13 % de rendimiento) como un sólido blanquecino. CL/EM (ESI) *m/e* 564,3 [(*M*+*H*)⁺, calcd para C₃₂H₃₉FN₃O₅ 564,3]; CL/EM tiempo de retención (Método H): *t_R* = 2,35 min.



10

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

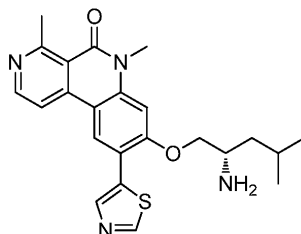
Preparada como se describe en el Ejemplo 17, Parte I para proporcionar (*S*)-8-(2-amino-4-metilpentiloxi)-7-fluoro-4-metilbenzo[*c*][2,7]naftiridin-5(6*H*)-ona (8 mg, 0,023 mmol, 72 % de rendimiento) como un sólido blanquecino. CL/EM (ESI) *m/e* 342,2 [(*M*)⁻, calcd para C₁₉H₂₁FN₃O₂ 342,2]; CL/EM tiempo de retención (método C): *t_R* = 1,99 min; Tiempo de retención HPLC (método B): *t_R* = 6,91 min; RMN-¹H (400MHz, METANOL-*d*₄) δ ppm 8,69 (d, *J*=6,3 Hz, 1H), 8,44 (d, *J*=6,3 Hz, 1H), 8,28 (dd, *J*=9,3, 2,0 Hz, 1H), 7,26 (dd, *J*=9,0, 7,8 Hz, 1H), 4,51 (dd, *J*=10,7, 3,1 Hz, 1H), 4,36 (dd, *J*=10,7, 6,1 Hz, 1H), 3,85 - 3,72 (m, 1H), 3,19 (s, 3H), 1,92 - 1,63 (m, 3H), 1,07 (d, *J*=3,8 Hz, 3H), 1,06 (d, *J*=3,8 Hz, 3H).

15

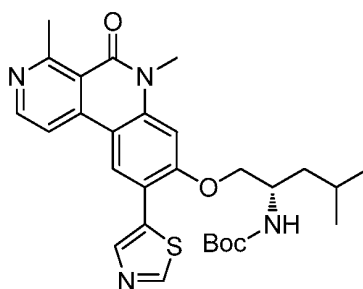
20

Ejemplo 83

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



25



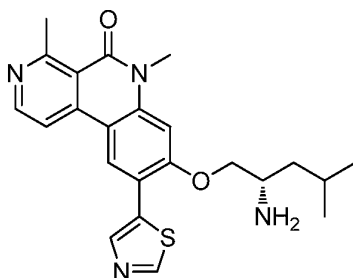
30

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

Se recuperaron 5-Bromotiazol (0,050 g, 0,305 mmol) y hexametelestaño (0,158 ml, 0,762 mmol) en 1,4-dioxano (1 ml) y se purgó con nitrógeno por 10 min. Se añadió Tetraquis (trifenilfosfina)paladio (0,035 g, 0,030 mmol) y la mezcla de reacción se agitó por 2 h a TA. (1-((9-bromo-4,6-dimetil-5-oxo-5,6-dihidrobenzo[*c*][2,7]naftiridin-8-il)oxi)-4-metilpentan-2-il)carbamato de (*S*)-*terc*-Butilo (0,158 g, 0,305 mmol) y cloruro de litio (0,013 g, 0,305 mmol) se añadieron y la mezcla se purgó con N₂ por 10min. La mezcla de reacción después se calentó por 16 h a 90 °C. Después del enfriamiento, la mezcla de reacción se filtró a través de tierra diatomácea (Celite®) y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC preparativa para proporcionar 1-(4,6-dimetil-5-oxo-9-(thiazol-5-il)-5,6-dihidrobenzo[*c*][2,7]naftiridin-8-iloxi)-4-metilpentan-2-ilcarbamato de (*S*)-*terc*-Butilo (40 mg, 0,053 mmol, 18 % de rendimiento) como un sólido amarillo. CL/EM (ESI) *m/e* 23,6 [(*M*+*H*)⁺, calcd para C₂₈H₃₅N₄O₄S 523,2]; CL/EM tiempo de retención (método E): *t_R* = 1,09 min.

35

40

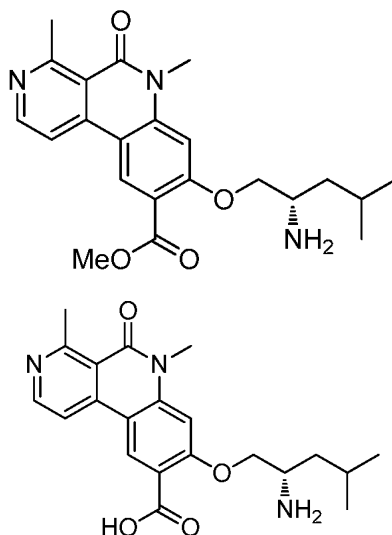


Parte B. (S)-8-(2-amino-4-metilpentiloxi)-4,6-dimetil-9-(thiazol-5-il)benzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona

- 5 Preparada como se describe en el Ejemplo 2, Parte E para proporcionar (S)-8-(2-amino-4-metilpentiloxi)-4,6-dimetil-9-(thiazol-5-il)benzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona (16 mg, 0,037 mmol, 80 % de rendimiento) como un sólido blanquecino. CL/EM (ESI) m/e 423,2 [(M+H)⁺, calcd para C₂₃H₂₇N₄O₂S 423,2]; CL/EM tiempo de retención (método C): t_R = 2,04 min; Tiempo de retención HPLC (método A): t_R = 9,1 min; tiempo de retención (método B): t_R = 9,72 min; RMN-¹H (400MHz, METANOL-*d*₄) δ ppm 9,10 (s, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,61 (d, $J=5,8$ Hz, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,30 (d, $J=5,8$ Hz, 1H), 7,16 (s, 1H), 4,38 (dd, $J=9,5, 4,0$ Hz, 1H), 4,25 (dd, $J=9,5, 6,5$ Hz, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,59 - 3,51 (m, 1H), 3,10 (s, 3H), 1,91 - 1,82 (m, 1H), 1,69 - 1,46 (m, 2H), 1,04 (d, $J=5,5$ Hz, 3H), 1,03 (d, $J=5,8$ Hz, 3H).

Ejemplo 84

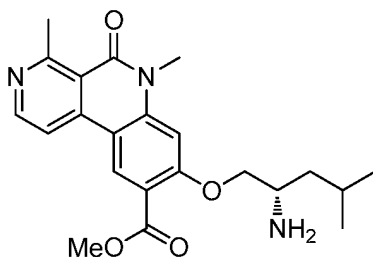
- 15 8-((2-amino-4-metilpentil)oxi)-4,6-dimetil-5-oxo-5,6-dihidrobencoc[2,7]naftiridin-9-carboxilato de (S)-metilo



- 20 Parte A: ácido (S)-8-((2-amino-4-metilpentil)oxi)-4,6-dimetil-5-oxo-5,6-dihidrobencoc[2,7]naftiridin-9-carboxílico

- A un matraz que contiene (S)-8-((2-amino-4-metilpentil)oxi)-4,6-dimetil-5-oxo-5,6-dihidrobencoc[2,7]naftiridin-9-carbonitrilo (60 mg, 0,165 mmol), (preparada como se describe en el Ejemplo 64) se añadió se concentró HCl (5 ml). La mezcla resultante se calentó a 80 °C por 12 h. Después del enfriamiento, los volátiles se removieron a presión reducida para proporcionar ácido (S)-8-((2-amino-4-metilpentil)oxi)-4,6-dimetil-5-oxo-5,6-dihidrobencoc[2,7]naftiridin-9-carboxílico (40 mg, 0,104 mmol, 63 % rendimiento bruto) como un sólido amarillo. El material se llevó a cabo sin purificación adicional. CL/EM (ESI) m/e 384,1 [(M+H)⁺, calcd para C₂₁H₂₆N₃O₄ 384,2]; CL/EM tiempo de retención (método D): t_R = 0,71 min.

30

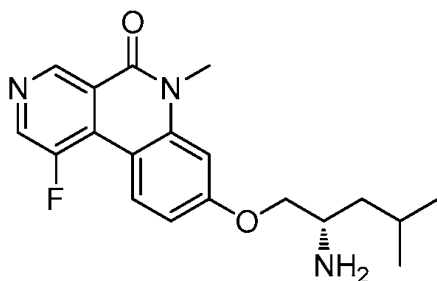


Parte B: 8-((2-amino-4-metilpentil)oxi)-4,6-dimetil-5-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][2,7]naftiridin-9-carboxilato de (S)-metilo

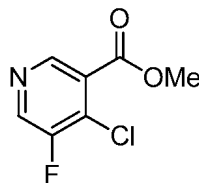
5 A un matraz que contiene ácido (S)-8-((2-amino-4-metilpentil)oxi)-4,6-dimetil-5-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][2,7]naftiridin-9-carboxílico (40 mg, 0,104 mmol) en MeOH (3 ml) a 0 °C se añadió SOCl₂ (0,076 ml, 1,043 mmol) por goteo. La solución resultante se calentó a 70 °C por 12 h. Después del enfriamiento, los volátiles se removieron a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC preparativa (usando 0,1 % de TFA ACN : agua) para proporcionar 8-((2-amino-4-metilpentil)oxi)-4,6-dimetil-5-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][2,7]naftiridin-9-carboxilato de (S)-metilo, 2 TFA (1,65 mg, 2,427 μmol, 2 % de rendimiento) como sólido marrón pálido. CL/EM (ESI) *m/e* 398,2 [(M+H)⁺], calcd para C₂₂H₂₈N₃O₄ 398,2; CL/EM tiempo de retención (método C): *t_R* = 1,58 min; Tiempo de retención HPLC (método A): *t_R* = 9,14 min; Tiempo de retención HPLC (método B): *t_R* = 9,58 min; RMN-¹H (400MHz, METANOL-d₄) δ ppm 9,01 (s, 1H), 8,68 (d, *J*=6,0 Hz, 1H), 8,40 (d, *J*=6,0 Hz, 1H), 7,23 (s, 1H), 4,69 (dd, *J*=10,0, 3,0 Hz, 1H), 4,36 (dd, *J*=10,5, 7,0 Hz, 1H), 4,02 (s, 3H), 3,88 -3,81 (m, 4H), 3,16 (s, 3H), 1,93 - 1,65 (m, 3H), 1,09 (d, *J*=4,0 Hz, 3H), 1,07 (d, *J*=4,0 Hz, 3H).

15 Ejemplo 85

(S)-8-((2-amino-4-metilpentil)oxi)-1-fluoro-6-metilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona



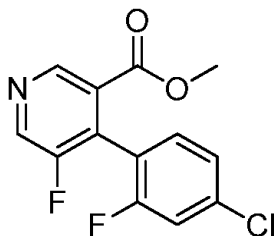
20



Parte A: 4-cloro-5-fluoronicotinato de metilo

25 A una solución de ácido 4-cloro-5-fluoronicotínico (1,7 g, 9,68 mmol) en acetonitrilo (18 ml) enfriada a 0 °C se añadió DBU (3,65 ml, 24,21 mmol) por goteo. La mezcla de reacción se agitó por 30 min. A esta mezcla se añadió por goteo yodometano (3,03 ml, 48,4 mmol) y se agitó a TA por 12 h. Los volátiles se removieron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano y acetato de etilo) para proporcionar 4-cloro-5-fluoronicotinato de metilo (1,2 g, 6,33 mmol, 65 % de rendimiento) como un sólido amarillo. CL/EM (ESI) *m/e* 190,0 [(M+H)⁺], calcd para C₇H₆ClFNO₂ 189,9; CL/EM tiempo de retención (método D): *t_R* = 0,77 min.

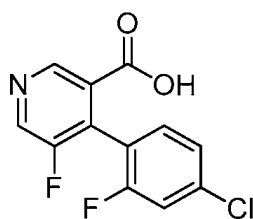
30



Parte B: 4-(4-cloro-2-fluorofenil)-5-fluoronicotinato de metilo

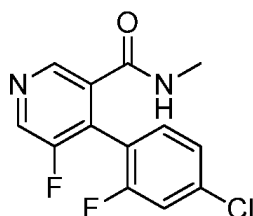
35 A una solución de 4-cloro-5-fluoronicotinato de metilo (1,2 g, 6,33 mmol) en 1,4-dioxano (12 ml) y agua (0,5 ml) se añadió ácido (4-cloro-2-fluorofenil)borónico (1,214 g, 6,96 mmol). La mezcla después se purgó con gas nitrógeno por 5 min. Se añadieron fosfato de potasio, dibásico (2,205 g, 12,66 mmol) y PdCl₂(dppf) (0,371 g, 0,506 mmol) y nuevamente la mezcla se purgó con N₂ por 5 min. La mezcla de reacción se calentó a 80 °C por 12 h. Después del enfriamiento, se añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (3x25 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice usando hexano y acetato de etilo para proporcionar 4-(4-cloro-2-fluorofenil)-5-fluoronicotinato de metilo (900 mg, 3,17 mmol, 50 % de rendimiento) como un sólido amarillo. CL/EM (ESI) *m/e* 284,0 [(M+H)⁺], calcd para C₁₃H₉ClF₂NO₂ 284,02; CL/EM tiempo de retención (método D): *t_R* = 1,01 min.

40



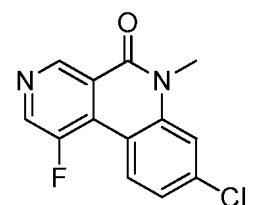
Parte C: ácido 4-(4-cloro-2-fluorofenil)-5-fluoronicotínico

- 5 A la solución de 4-(4-cloro-2-fluorofenil)-5-fluoronicotinato de metilo (600 mg, 2,115 mmol) en tetrahidrofurano (2,5 ml), MeOH (2,5 ml) y agua (2,5 ml) se añadió LiOH (50,7 mg, 2,115 mmol) y la mezcla se agitó a TA por 12 h. Los volátiles se removieron y el residuo se diluyó con agua. El pH se ajustó a 4 con HCl 1,5N. El producto se extrajo con acetato de etilo (2x5 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para proporcionar ácido 4-(4-cloro-2-fluorofenil)-5-fluoronicotínico (530 mg, 1,966 mmol, 93 % rendimiento bruto) el sólido marrón pálido. El material se llevó a cabo sin purificación adicional. CL/EM (ESI) m/e 269,9 [(M+H)⁺, calcd para C₁₂H₇ClF₂NO₂ 270,0]; CL/EM tiempo de retención (método D): t_R = 0,88 min.



15 Parte D: 4-(4-cloro-2-fluorofenil)-5-fluoro-N-metilnicotinamida

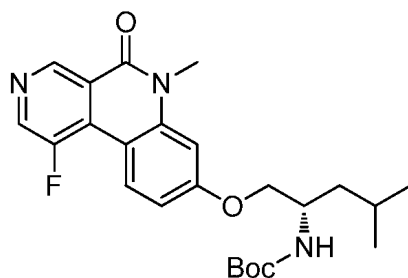
- A la solución de ácido 4-(4-cloro-2-fluorofenil)-5-fluoronicotínico (530mg, 1,966 mmol) en DMF (5 ml) enfriada a 0 °C, se añadió HOBt (602 mg, 3,93 mmol) y EDC (565 mg, 2,95 mmol), después la mezcla se agitó por 5 min. Se añadieron clorhidrato de metilamina (531 mg, 7,86 mmol) y DIEA (1,030 ml, 5,90 mmol) y la mezcla resultante se agitó a TA por 12 h. Se añadió agua enfriada con hielo a la reacción y lo sólido obtenido se recolectó por filtración a vacío. Lo sólido así obtenido se lavó con agua (50 ml) y se secó con aire para proporcionar 4-(4-cloro-2-fluorofenil)-5-fluoro-N-metilnicotinamida (350 mg, 1,238 mmol, 63 % de rendimiento) como un aceite anaranjado. CL/EM (ESI) m/e 282,9 [(M+H)⁺, calcd para C₁₃H₁₀ClF₂N₂O 283,0]; CL/EM tiempo de retención (método D): t_R = 0,83 min.



25

Parte E: 8-cloro-1-fluoro-6-metilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona

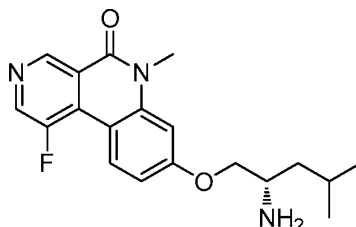
- 30 Se sometió 4-(4-Cloro-2-fluorofenil)-5-fluoro-N-metilnicotinamida a ciclación como se describe en el Ejemplo 2 y Parte C para proporcionar 8-cloro-1-fluoro-6-metilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona (85 mg, 0,320 mmol, 60 % de rendimiento) como un sólido blanco. CL/EM (ESI) m/e 263,0 [(M+H)⁺, calcd para C₁₃H₉ClFN₂O 263,0]; CL/EM tiempo de retención (método C): t_R = 1,77 min.



35

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

5 Se sometió 8-Cloro-1-fluoro-6-metilbenzo[*c*][2,7]naftiridin-5(6*H*)-ona a síntesis de éter como se describe en el Ejemplo 16, Parte H para proporcionar (1-((1-fluoro-6-metil-5-oxo-5,6-dihidrobenzo[*c*][2,7]naftiridin-8-il)oxi)-4-metilpentan-2-il)carbamato de (*S*)-*terc*-Butilo (60 mg, 0,135 mmol, 71 % de rendimiento) como un sólido blanquecino. CL/EM (ESI) *m/e* 444,2 [(*M*+*H*)⁺, calcd para C₂₄H₃₁FN₃O₄ 445,2]; CL/EM tiempo de retención (método D): *t_R* = 1,11 min.



10

Parte G: (*S*)-8-((2-amino-4-metilpentil)oxi)-1-fluoro-6-metilbenzo[*c*][2,7]naftiridin-5(6*H*)-ona

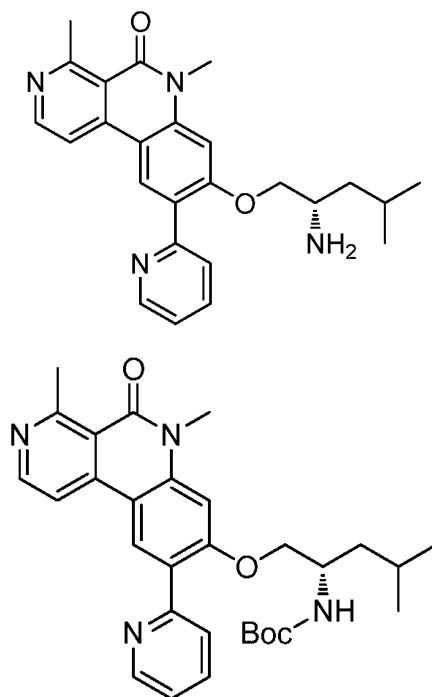
15 Se sometió (1-((1-fluoro-6-metil-5-oxo-5,6-dihidrobenzo[*c*][2,7]naftiridin-8-il)oxi)-4-metilpentan-2-il)carbamato de (*S*)-*terc*-Butilo a desprotección Boc como se describe en el Ejemplo 2, Parte E. El producto bruto se purificó por HPLC preparativa usando 0,1 % de TFA ACN:agua para proporcionar (*S*)-8-((2-amino-4-metilpentil)oxi)-1-fluoro-6-metilbenzo[*c*][2,7]naftiridin-5(6*H*)-ona, TFA (42,68 mg, 0,091 mmol, 95 % de rendimiento) como un sólido amarillo. CL/EM (ESI) *m/e* 344,2 [(*M*+*H*)⁺, calcd para C₁₉H₂₃FN₃O₂ 344,2]; CL/EM tiempo de retención (método C): *t_R* = 2,07 min; Tiempo de retención HPLC (método A): *t_R* = 5,52 min; Tiempo de retención HPLC (método B): *t_R* = 6,63 min; RMN-¹H (400MHz, METANOL-*d*₄) δ ppm 9,38 (s, 1H), 8,77 (d, *J*=5,0 Hz, 1H), 8,67 (dd, *J*=9,0, 3,0 Hz, 1H), 7,21 (d, *J*=2,0 Hz, 1H), 7,16 (dq, *J*=9,1, 1,3 Hz, 1H), 4,48 (dd, *J*=10,5, 3,0 Hz, 1H), 4,29 (dd, *J*=10,5, 6,0 Hz, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,80 - 3,73 (m, 1H), 1,94 - 1,82 (m, 1H), 1,82 - 1,63 (m, 2H), 1,08 (d, *J*=4,0 Hz, 3H), 1,07 (d, *J*=4,0 Hz, 3H).

20

Ejemplo 86

25

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

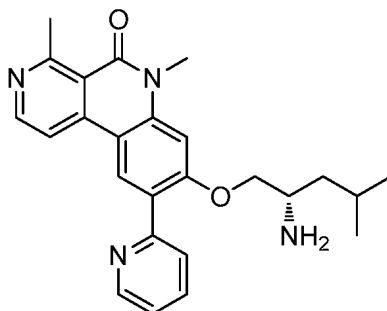


30

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

35 A una solución de (1-((9-bromo-4,6-dimetil-5-oxo-5,6-dihidrobenzo[*c*][2,7]naftiridin-8-il)oxi)-4-metilpentan-2-il)carbamato de (*S*)-*terc*-Butilo (100 mg, 0,193 mmol) en 1,4-dioxano (2 ml) se añadió 2-(tributilestanil)piridina (85

5 mg, 0,231 mmol) y Pd(PPh₃)₄ (11,14 mg, 9,64 μmol). La mezcla de reacción se desgasificó por 30 min y se calentó a 120 °C por 1 h en un microondas. La mezcla de reacción se enfrió y se diluyó con agua (10 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida. El producto bruto se purificó por cromatografía en gel de sílice (3 % metanol en cloroformo) para proporcionar (1-((4,6-dimetil-5-oxo-9-(piridin-2-il)-5,6-dihidrobenzo[c][2,7]naftiridin-8-il)oxi)-4-metilpentan-2-il)carbamato de (*S*)-*tert*-Butilo (50 mg, 0,120 mmol, 62 % de rendimiento) como un sólido amarillo pálido que se llevó a cabo sin purificación adicional CL/EM (ESI) m/e 517,7 [(M+H)⁺, calcd para C₃₀H₃₇N₄O₄ 517,3]; CL/EM tiempo de retención (método E): t_R = 1,19 min.



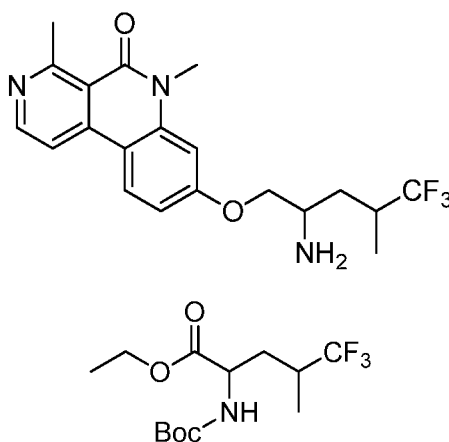
10

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

15 A una solución de (1-((4,6-dimetil-5-oxo-9-(piridin-2-il)-5,6-dihidrobenzo[c][2,7]naftiridin-8-il)oxi)-4-metilpentan-2-il)carbamato de (*S*)-*tert*-Butilo (35 mg, 0,068 mmol) en Metanol (4 ml) se añadió HCl en 1,4-dioxano (0,169 ml, 0,677 mmol) a 0 °C. Después la mezcla de reacción se agitó a TA por 2 h. Los volátiles se concentraron a presión reducida. El residuo así obtenido se basificó con NaHCO₃ acuoso saturado, se diluyó con agua y se extrajo con DCM (3 x 5 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron *in vacuo*. El producto bruto se purificó por HPLC preparativa de fase inversa (Columna C18 sunfire (19,0 x 150 mm) 10,0 micrómetros; fase móvil A: acetato de amonio 10 mM en agua; fase móvil B: acetonitrilo; velocidad de caudal: 16,0 ml) para proporcionar (*S*)-8-((2-amino-4-metilpentil)oxi)-4,6-dimetil-9-(piridin-2-il)benzo[c][2,7]naftiridin-5(6*H*)-ona (10 mg, 0,024 mmol, 35 % de rendimiento) como un sólido blanquecino. CL/EM (ESI) m/e 417,6 [(M+H)⁺, calcd para C₂₅H₂₉N₄O₂ 417,2]; CL/EM tiempo de retención (método E): t_R = 0,84 min; Tiempo de retención HPLC (método A): t_R = 7,61 min; Tiempo de retención HPLC (método B): t_R = 8,29 min; RMN-¹H (400MHz, METANOL-*d*₄). RMN-¹H (400MHz, METANOL-*d*₄) δ ppm 8,70 (d, J=4,3 Hz, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,58 (d, J=5,5 Hz, 1H), 8,21 (d, J=5,8 Hz, 1H), 8,04 - 7,94 (m, 1H), 7,93 - 7,86 (m, 1H), 7,46 (ddd, J=7,3, 5,0, 1,3 Hz, 1H), 7,18 (s, 1H), 4,32 (dd, J=9,5, 4,3 Hz, 1H), 4,13 (dd, J=9,4, 6,7 Hz, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,36 - 3,34 (m, 1H), 3,11 (s, 3H), 1,86 - 1,70 (m, 1H), 1,53 - 1,32 (m, 2H), 0,97 (d, J=6,8 Hz, 3H), 0,93 (d, J=6,5 Hz, 3H).

30 Ejemplo 87 y Ejemplo 88

(*S*)-8-((2-amino-5,5,5-trifluoro-4-metilpentil)oxi)-4,6-dimetilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6*H*)-ona; diastereómeros 1 y 2

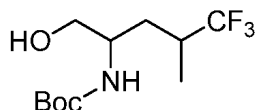


35

Parte A. clorhidrato de 2-amino-5,5,5-trifluoro-4-metilpentanoato de etilo

40 A ácido 2-amino-5,5,5-trifluoro-4-metilpentanóico (50 mg, 0,270 mmol) en un matraz se añadió ácido clorhídrico 2N en etanol (1350 μl, 5,40 mmol). La solución se sometió a reflujo a 80 °C por 5 h. Después del enfriamiento, el etanol se retiró a presión reducida. El residuo se trituró con éter dietílico (2x). Lo sólido así obtenido (60 mg, 0,240 mmol) se recuperó en diclorometano (5 ml). A esta suspensión enfriada a 0°C se añadió trietilamina (0,167 ml, 1,202 mmol)

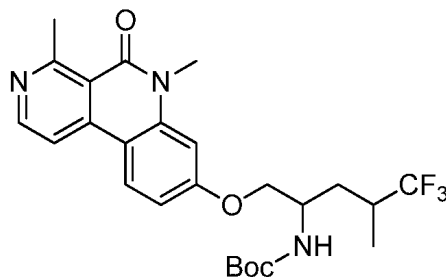
5 y carbonato de di-*tert*-Butilo (0,054 ml, 0,312 mmol). La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó por 12 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (10 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para proporcionar 2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-5,5,5-trifluoro-4-metilpentanoato de etilo (55 mg, 0,176 mmol, 73 % rendimiento bruto) como un sólido blanco. El material se llevó a cabo sin purificación adicional. GCMS (ESI) m/e 212 [(M)⁺, calcd para C₈H₁₃F₃NO₂ 212] GC/MS (Método: Agilent GCMS Module-7890 (GC) 5975C(MSD) HP-5MS, 30m x 0,25mm ID x 0,25u Espesor de película 0,9 ml/min a caudal constante de Helio) tiempo de retención t_R = 6,38 min.



10 Parte B. (5,5,5-trifluoro-1-hidroxi-4-metilpentan-2-il)carbamato de *Terc*-Butilo

15 A la solución de 2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-5,5,5-trifluoro-4-metilpentanoato de etilo (500 mg, 1,596 mmol) en etanol (2 ml) a 0 °C se añadió NaBH₄ (604 mg, 15,96 mmol). La mezcla de reacción se dejó agitar a TA por 16 h. La mezcla de reacción se apagó con amoníaco acuoso. La solución se filtró a través de un embudo de vidrio y lo filtrado resultante se concentró para proporcionar el (5,5,5-trifluoro-1-hidroxi-4-metilpentan-2-il)carbamato de *tert*-Butilo (400 mg, 1,475 mmol, 92 % rendimiento bruto) como un material semisólido gomoso incoloro. El material se llevó a cabo sin purificación adicional. CL/EM (ESI) m/e 172,1 [(M+H)⁺, calcd para C₆H₁₃F₃NO 172,1] CL/EM tiempo de retención (Método A): t_R = 2,1 min.

20

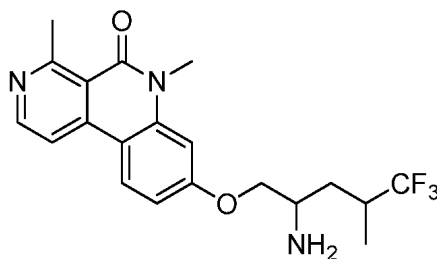


25 Parte C: (1-((4,6-dimetil-5-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][2,7]naftiridin-8-il)oxi)-5,5,5-trifluoro-4-metilpentan-2-il)carbamato de *Terc*-Butilo

30 se sometieron 8-Cloro-4,6-dimetilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6*H*)-ona y (5,5,5-trifluoro-1-hidroxi-4-metilpentan-2-il)carbamato de *tert*-Butilo a síntesis de éter como se describe en el Ejemplo 16, Parte H. El compuesto se purificó por HPLC de fase inversa (columna C18Sunfire (250 x 30 mm, 10µm); fase móvil A: acetato de amonio 10 mM en agua; fase móvil B: acetonitrilo; velocidad de caudal: 25 ml) para proporcionar el producto como un sólido blanquecino. La mezcla diastereomérica así obtenida se sometió a separación diastereomérica por HPLC preparativa de fase quiral normal Columna: IC (250 x 30 mm, 5µm); fase móvil A: 0,2 % DEA : hexano; fase móvil B: Etanol; velocidad de caudal: 16 ml / min) para proporcionar (1-((4,6-dimetil-5-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][2,7]naftiridin-8-il)oxi)-5,5,5-trifluoro-4-metilpentan-2-il)carbamato de *tert*-Butilo como dos mezclas diastereoméricas (1 y 2). La química absoluta de los diastereómeros no se determinó.

35 **Mezcla diastereomérica 1:** (30 mg, 0,061 mmol, 10 % de rendimiento) como un sólido blanquecino. CL/EM de Mezcla diastereomérica (ESI) m/e 494,3 [(M+H)⁺, calcd para C₂₅H₃₁F₃N₃O₄ 494,2]; CL/EM tiempo de retención (Método C) t_R = 2,17 min.

40 **Mezcla diastereomérica 2:** (80 mg, 0,162 mmol, 26 % de rendimiento) como un sólido blanquecino. CL/EM de Mezcla diastereomérica (ESI) m/e 494,2 [(M+H)⁺, calcd para C₂₅H₃₁F₃N₃O₄ 494,2]; CL/EM tiempo de retención (Método C) t_R = 2,16 min.



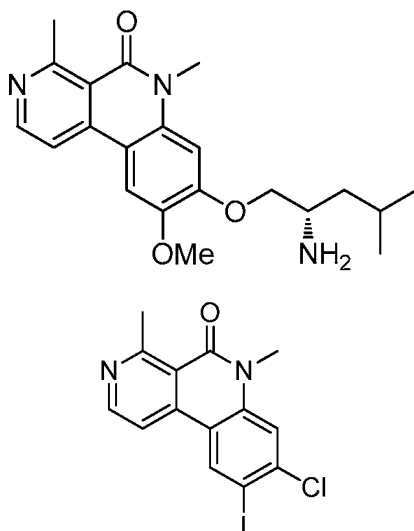
45

Parte D: 8-((2-amino-5,5,5-trifluoro-4-metilpentil)oxi)-4,6-dimetilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-one: (Diastereómero 2)

La mezcla diastereomérica 1 (30 mg, 0,061 mmol) se sometió a Desprotección de Boc como se describe en el Ejemplo 2, Parte E para proporcionar 8-((2-amino-5,5,5-trifluoro-4-metilpentil)oxi)-4,6-dimetilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona (72,3 mg, 0,172 mmol, 99 % de rendimiento) como un sólido blanquecino. CL/EM (ESI) m/e 394,6 [(M+H)⁺, calcd para C₂₀H₂₃F₃N₃O₂ 394,2]; Tiempo de retención HPLC (método A): t_R = 8,62 min; Tiempo de retención HPLC (método B): t_R = 8,77 min; RMN-¹H (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,62 (d, J=5,5 Hz, 1H), 8,44 (d, J=8,8 Hz, 1H), 8,19 (d, J=5,8 Hz, 1H), 7,08 - 6,92 (m, 2H), 4,11 - 3,90 (m, 2H), 3,67 (s, 3H), 3,01 (s, 3H), 3,17 - 3,10 (m, 1H), 1,96 - 1,82 (m, 1H), 1,66 - 1,48 (m, 2H), 1,10 (d, J=6,8 Hz, 3H). La mezcla diastereomérica 2 desprotegida con Boc (80 mg, 0,162 mmol) se sometió a desprotección de Boc como se describe en el Ejemplo 2, Parte E para proporcionar 8-((2-amino-5,5,5-trifluoro-4-metilpentil)oxi)-4,6-dimetilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona (10 mg, 0,025 mmol, 50 % de rendimiento) como un sólido blanquecino. CL/EM (ESI) m/e 394,6 [(M+H)⁺, calcd para C₂₀H₂₃F₃N₃O₂ 394,2]; Tiempo de retención HPLC (método A): t_R = 8,75 min; Tiempo de retención HPLC (método B): t_R = 8,8 min; RMN-¹H (400MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 8,64 (d, J=5,5 Hz, 1H), 8,16 (d, J=8,8 Hz, 1H), 7,83 (d, J=5,8 Hz, 1H), 6,89 (dd, J=8,8, 2,3 Hz, 1H), 6,85 (d, J=2,3 Hz, 1H), 4,05 (dd, J=9,0, 4,0 Hz, 1H), 3,89 (dd, J=8,8, 6,5 Hz, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,40 - 3,34 (m, 1H), 3,16 (s, 3H), 2,60 - 2,42 (m, 1H), 1,98 (dt, J=14,3, 6,1 Hz, 1H), 1,50 - 1,40 (m, 1H), 1,23 (d, J=7,0 Hz, 3H).

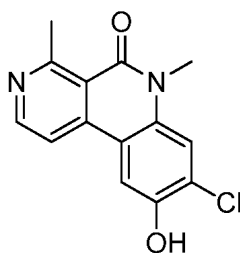
Ejemplo 89

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



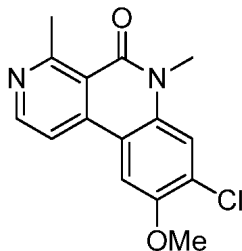
Parte A. 8-cloro-9-yodo-4,6-dimetilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona

A una solución agitada de 8-cloro-4,6-dimetilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona (1,0 g, 3,87 mmol) en ácido acético (25 ml) se añadió H₂SO₄ (0,206 ml, 3,87 mmol) seguido por ácido peryódico (0,881 g, 3,87 mmol). La mezcla después se calentó a 80 °C por 20 min. Después se añadió I₂ (0,294 g, 1,160 mmol) a 80 °C y se agitó por 120 min. Después del enfriamiento a temperatura ambiente, el ácido acético se retiró a presión reducida. El residuo se neutralizó con 70 ml de solución de bicarbonato de sodio acuoso saturado. Lo sólido así obtenido se recolectó por filtración a vacío y se secó con aire para proporcionar 8-cloro-9-yodo-4,6-dimetilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona (1,3 g, 3,21 mmol, 83 % de rendimiento) como un sólido marrón. CL/EM (ESI) m/e 385,1 [(M+H)⁺, calcd para C₁₄H₁₁ClIIN₂O 384,9]; CL/EM tiempo de retención (método E): t_R = 1,09 min; RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,96 (s, 1 H) 8,69 (d, J=5,58 Hz, 1 H) 8,36 (d, J=5,52 Hz, 1 H) 7,76 (s, 1 H) 3,63 (s, 3 H) 3,00 (s, 3 H).

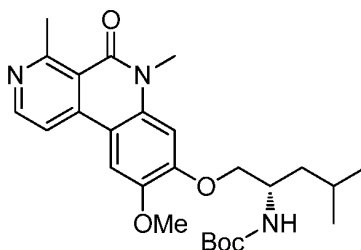


Parte B. 8-cloro-9-hidroxi-4,6-dimetilbenzo[*c*][2,7]naftiridin-5(6*H*)-ona

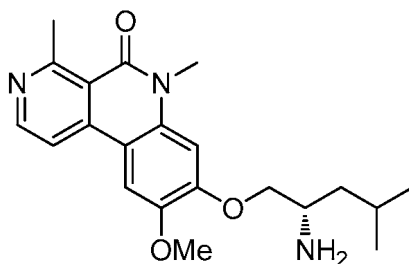
A la solución agitada de 8-cloro-9-yodo-4,6-dimetilbenzo[*c*][2,7]naftiridin-5(6*H*)-ona (1,0 g, 2,60 mmol) en DMSO (5 ml) y Agua (5 ml) en una atmósfera inerte se añadieron yoduro de cobre (0,050 g, 0,260 mmol) seguido por 1,10-fenantrolina (0,047 g, 0,260 mmol) y KOH (2,188 g, 39,0 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 100 °C por 16 h y se monitoreó por CL/EM. Después de la terminación, la mezcla de reacción se enfrió y el pH se ajustó entre 3 a 4 con HCl 1 N. La mezcla de reacción se diluyó con 50 ml de agua y se extrajo con 80 ml de diclorometano. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida para proporcionar 8-cloro-9-hidroxi-4,6-dimetilbenzo[*c*][2,7]naftiridin-5(6*H*)-ona (0,6 g, 2,053 mmol, 79 % rendimiento bruto) como un sólido verde. El material se llevó a cabo sin purificación adicional. CL/EM (ESI) m/e 273,0 [(M)⁻], calcd para C₁₄H₁₀ClN₂O₂ 273,05]; CL/EM tiempo de retención (método C): t_R = 2,06 min.

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

A la solución agitada de 8-cloro-9-hidroxi-4,6-dimetilbenzo[*c*][2,7]naftiridin-5(6*H*)-ona (0,3 g, 1,092 mmol) en DMF (10 ml) enfriada a 0 °C, se añadió NaH (0,052 g, 2,184 mmol) seguido por yoduro de metilo (0,205 ml, 3,28 mmol). La mezcla resultante se dejó agitar a temperatura ambiente por 10 h. La mezcla de reacción después se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2x80 ml). Las capas orgánicas combinadas se separaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron a presión reducida. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice usando 70 % acetato de etilo en éter de petróleo para proporcionar 8-cloro-9-metoxi-4,6-dimetilbenzo[*c*][2,7]naftiridin-5(6*H*)-ona (0,12 g, 0,416 mmol, 38 % de rendimiento) como un semi-sólido. CL/EM (ESI) m/e 288,4 [(M)⁺], calcd para C₁₅H₁₃ClN₂O₂ 288,1]; CL/EM tiempo de retención (Método A): t_R = 1,9 min.

30 Parte D. (1-((9-metoxi-4,6-dimetil-5-oxo-5,6-dihidrobenzo[*c*][2,7]naftiridin-8-il)oxi)-4-metilpentan-2-il)carbamato de (*S*)-*tert*-Butilo

Se sometió 8-Cloro-9-metoxi-4,6-dimetilbenzo[*c*][2,7]naftiridin-5(6*H*)-ona a síntesis de éter como se describe en el Ejemplo 16, Parte H para proporcionar (1-((9-metoxi-4,6-dimetil-5-oxo-5,6-dihidrobenzo[*c*][2,7]naftiridin-8-il)oxi)-4-metilpentan-2-il)carbamato de (*S*)-*tert*-Butilo (90 mg, 0,073 mmol, 18 % de rendimiento) como un semi sólido. CL/EM (ESI) m/e 470,3 [(M+H)⁺], calcd para C₂₆H₃₆N₃O₅ 470,5]; CL/EM tiempo de retención (método D) t_R = 0,87 min.

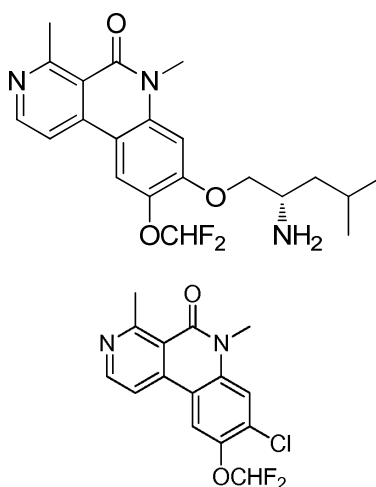


Parte E. (S)-8-((2-amino-4-metilpentil)oxi)-9-metoxi-4,6-dimetilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona

Se sometió (1-((9-metoxi-4,6-dimetil-5-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][2,7]naftiridin-8-il)oxi)-4-metilpentan-2-il)carbamato de (S)-*tert*-Butilo a Desprotección Boc como se describe en el Ejemplo 2, Parte E para proporcionar (S)-8-((2-amino-4-metilpentil)oxi)-9-metoxi-4,6-dimetilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona (6 mg, 0,015 mmol, 8 % de rendimiento) como un sólido amarillo. CL/EM (ESI) m/e 370,2[(M+H)⁺, calcd para C₂₁H₂₈N₃O₃ 370,2]; CL/EM tiempo de retención (método C): t_R = 2,03min. Tiempo de retención HPLC (método A): t_R = 7,31 min y Tiempo de retención HPLC (método B): t_R = 8,32 min; RMN-¹H (400MHz, METANOL-*d*₄) δ ppm 8,63 (d, J=6,3 Hz, 1H), 8,50 (d, J=6,3 Hz, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,22 (s, 1H), 4,49 (dd, J=10,7, 3,1 Hz, 1H), 4,35 (dd, J=10,9, 6,4 Hz, 1H), 4,09 (s, 3H), 3,83 (s, 3H), 3,81 - 3,75 (m, 1H), 3,19 (s, 3H), 1,92 - 1,74 (m, 2H), 1,73 - 1,61 (m, 1H), 1,07 (d, J=4,0 Hz, 3H), 1,06 (d, J=4,0 Hz, 3H).

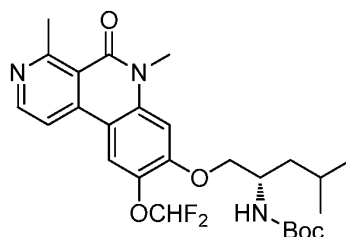
Ejemplo 90

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



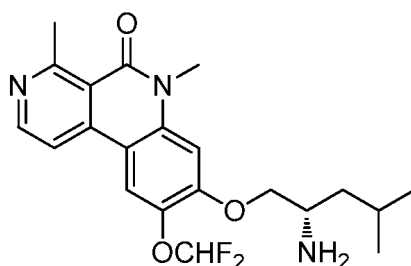
Parte A: 8-cloro-9-(difluorometoxi)-4,6-dimetilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona

A la solución agitada de 8-cloro-9-hidroxi-4,6-dimetilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona (0,5 g, 1,456 mmol), preparada como se describe en el Ejemplo 89, Parte B en acetonitrilo (5 ml) se añadió K₂CO₃ (0,604 g, 4,37 mmol) seguido por 2-cloro-2,2-difluoroacetato de sodio (0,444 g, 2,91 mmol). La mezcla se calentó a 80°C por 18 h. Después del enfriamiento, la mezcla de reacción se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2x80 ml). La capa orgánica se lavó con solución de salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar 8-cloro-9-(difluorometoxi)-4,6-dimetilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona (50 mg, 0,154 mmol, 11 % rendimiento bruto) como un semi sólido. El material se llevó a cabo sin purificación adicional. CL/EM (ESI) m/e 325,0 [(M+H)⁺, calcd para C₁₅H₁₂ClF₂N₂O₂ 325,04]; CL/EM tiempo de retención (método C): t_R = 2,39 min.



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

Se sometió 8-Cloro-9-(difluorometoxi)-4,6-dimetilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona a síntesis de éter como se describe en el Ejemplo 16, Parte H para proporcionar (1-((9-(difluorometoxi)-4,6-dimetil-5-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][2,7]naftiridin-8-il)oxi)-4-metilpentan-2-il)carbamato de (S)-*tert*-Butilo (0,2 g, 0,033 mmol, 27 % de rendimiento) como un aceite incoloro. CL/EM (ESI) m/e 506,3 [(M+H)⁺, calcd para C₂₆H₃₄F₂N₃O₅ 506,2]; CL/EM tiempo de retención (método E): t_R = 1,21 min.

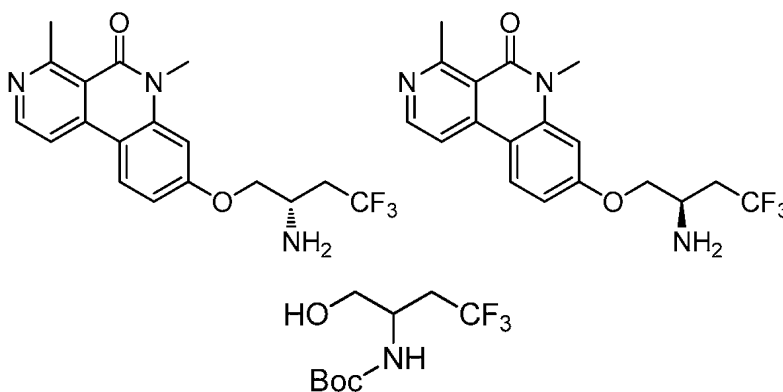


Parte C: (S)-8-((2-amino-4-metilpentil)oxi)-9-(difluorometoxi)-4,6-dimetilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona

- 5 Se sometió (1-((9-(difluorometoxi)-4,6-dimetil-5-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][2,7]naftiridin-8-il)oxi)-4-metilpentan-2-il)carbamato de (S)-*tert*-Butilo a Desprotección Boc como se describe en el Ejemplo 2, Parte E para proporcionar (S)-8-((2-amino-4-metilpentil)oxi)-9-(difluorometoxi)-4,6-dimetilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona (2 mg, 4,24 μmol , 13 % de rendimiento) como una goma verde. CL/EM (ESI) m/e 406,2 [(M+H)⁺, calcd para C₂₁H₂₆F₂N₃O₃ 406,2]; CL/EM tiempo de retención (método C): t_R = 1,75 min. Tiempo de retención HPLC (método B): t_R = 10,11 min; RMN-¹H (400MHz, METANOL-*d*₄) δ ppm 8,3 (s, 1 H), 8,2 (m, 1 H), 7,25 (s, 1 H), 6,9 (t, 1 H), 4,55 (m, 1 H), 4,45 (m, 1 H), 3,8 (m, 4 H), 3,05-3,2 (m, 3 H), 1,8-1,95 (m, 3 H), 1,05-1,1 (m, 6 H).

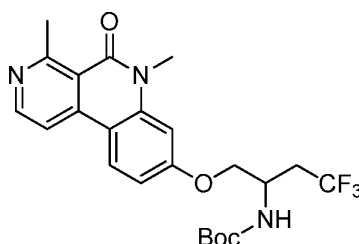
Ejemplo 91 y Ejemplo 92

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



20

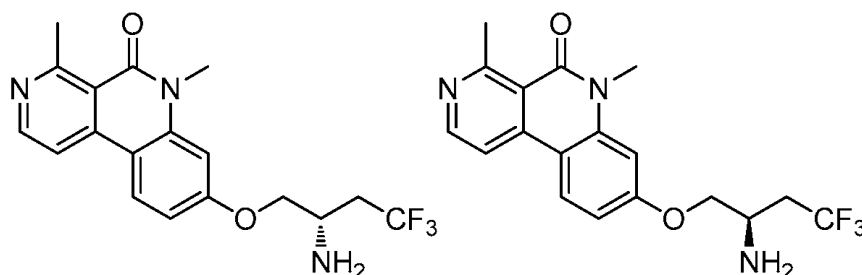
Parte A. Preparada según la bibliografía de referencia: Ling, F. et al., *J. Org. Chem.*, **2003**, 68, 7544 – 7547.



25

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

- 30 se usaron 8-Cloro-4,6-dimetilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona y (4,4,4-trifluoro-1-hidroxiobutan-2-il)carbamato de *tert*-Butilo para síntesis de éter como se describe en el Ejemplo 16, Parte H para proporcionar (1-((4,6-dimetil-5-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][2,7]naftiridin-8-il)oxi)-4,4,4-trifluorobutan-2-il)carbamato de *tert*-Butilo (0,22 g, 0,473 mmol, 49 % de rendimiento) como un semi-sólido. CL/EM (ESI) m/e 466,2 [(M+H)⁺, calcd para C₂₃H₂₇F₃N₃O₄ 466,2]; CL/EM tiempo de retención (método D): t_R = 0,82 min.



Parte C. 8-(2-amino-4,4,4-trifluorobutoxi)-4,6-dimetilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona

- 5 Preparada como se describe en el Ejemplo 2, Parte E para proporcionar 8-(2-amino-4,4,4-trifluorobutoxi)-4,6-dimetilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona racémico (40 mg, 0,066 mmol, 26 % de rendimiento, 98 % de pureza) como un sólido blanquecino. El producto racémico se resolvió por condiciones quirales de purificación SFC preparativa: (CHIRALPAK IA (250x21 mm) 5 micrómetros Fase móvil: 60 % de CO₂, Co-disolvente: 40 % (0,5 % DEA en Metanol), Velocidad de caudal: 60 g por min, Contrapresión: 100 bar) para proporcionar dos enantiómeros. La
- 10 estereoquímica absoluta de los enantiómeros no se determinó.

Enantiómero 1: (7 mg, 0,014 mmol, 6 % de rendimiento, 98 % de pureza) como un sólido blanquecino. CL/EM (ESI) m/e 366,1 [(M+H)⁺, calcd para C₁₈H₁₉F₃N₃O₂ 366,1]; CL/EM tiempo de retención (Método A): t_R = 1,81 min; RMN-¹H (400MHz, METANOL-*d*₄) δ ppm 8,57 (d, J=5,5 Hz, 1H), 8,41 (d, J=9,0 Hz, 1H), 8,16 (d, J=6,0 Hz, 1H), 7,12 - 7,05 (m, 2H), 4,30 - 4,08 (m, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,62 - 3,58 (m, 1H), 3,10 (s, 3H), 2,74 - 2,58 (m, 1H), 2,44 (m, 1H). Tiempo de retención HPLC quiral (método B): t_R = 8,08 min; Método quiral SFC (CHIRALPAK IA (250x4,6 mm) 5 micrómetros Fase móvil: 65 % CO₂, Velocidad de caudal: 2,6 g por min, Co-disolvente: 35 % (0,3 % de DEA en Metanol), Velocidad de caudal: 1,4 g por min, Contrapresión: 100 bar) t_R = 3,53 min.

15

Enantiómero 2: (7 mg, 0,014 mmol, 6 % de rendimiento, 98 % de pureza) como un sólido blanquecino. CL/EM (ESI) m/e 366,1 [(M+H)⁺, calcd para C₁₈H₁₉F₃N₃O₂ 366,1]; CL/EM tiempo de retención (Método A): t_R = 1,81 min; RMN-¹H (400MHz, METANOL-*d*₄) δ ppm 8,57 (d, J=5,5 Hz, 1H), 8,41 (d, J=9,0 Hz, 1H), 8,16 (d, J=6,0 Hz, 1H), 7,12 - 7,05 (m, 2H), 4,30 - 4,08 (m, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,62 - 3,58 (m, 1H), 3,10 (s, 3H), 2,74 - 2,58 (m, 1H), 2,44 (m, 1H). Tiempo de retención HPLC quiral (método B): t_R = 7,93 min. Método quiral SFC (CHIRALPAK IA (250x4,6 mm) 5 micrómetros Fase móvil: 65 % de CO₂, Velocidad de caudal: 2,6 g por min, Co-disolvente: 35 % (0,3 % de DEA en Metanol), Velocidad de caudal: 1,4 g por min, Contrapresión: 100 bar) t_R = 4,62 min.

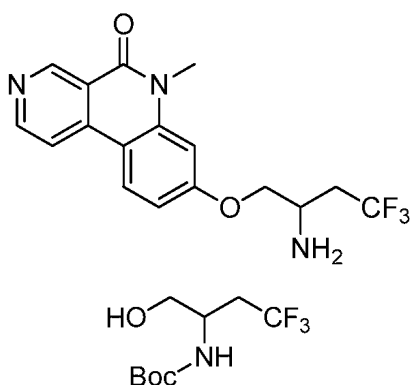
20

25

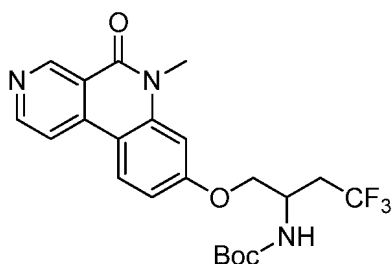
Ejemplo 93

8-(2-amino-4,4,4-trifluorobutoxi)-6-metilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona

30

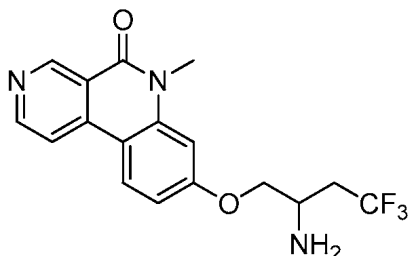


- 35 Parte A. Preparada según la bibliografía de referencia: Ling, F. et al., *J.Org. Chem.*, **2003**, 68, 7544 – 7547.



Parte B. 4,4,4-trifluoro-1-(6-metil-5-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][2,7]naftiridin-8-iloxi)butan-2-ilcarbamato de *terc*-Butilo

Preparada como se describe en el Ejemplo 16, Parte H para proporcionar 4,4,4-trifluoro-1-(6-metil-5-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][2,7]naftiridin-8-iloxi)butan-2-ilcarbamato de *terc*-Butilo (200 mg, 0,221 mmol, 45 % de rendimiento) como un sólido blanquecino. CL/EM (ESI) m/e 452,2 [(M+H)⁺, calcd para C₂₂H₂₅F₃N₃O₄ 452,2]; CL/EM tiempo de retención (Método C): t_R = 2,01 min.

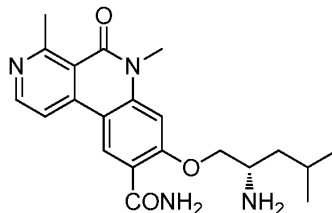


10 Parte C. 8-(2-amino-4,4,4-trifluorobutoxi)-6-metilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona

Preparada como se describe en el Ejemplo 2, Parte E para proporcionar 8-(2-amino-4,4,4-trifluorobutoxi)-6-metilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona (35 mg, 0,098 mmol, 44 % de rendimiento) como un sólido blanquecino. CL/EM (ESI) m/e 352,0 [(M+H)⁺, calcd para C₁₇H₁₇F₃N₃O₂ 352,1]; CL/EM tiempo de retención (Método C): t_R = 1,92 min; Tiempo de retención HPLC (método A): t_R = 7,07 min; Tiempo de retención HPLC (método B): t_R = 7,44 min; RMN-¹H (400MHz, METANOL-d₄) δ 9,46 (s, 1H), 8,76 (d, J=6,0 Hz, 1H), 8,40 (d, J=8,8 Hz, 1H), 8,23 (d, J=5,6 Hz, 1H), 7,14 (d, J=2,4 Hz, 1H), 7,10 (dd, J=8,8, 2,4 Hz, 1H), 4,22 - 4,13 (m, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,67 - 3,57 (m, 1H), 2,71 - 2,63 (m, 1H), 2,49 - 2,40 (m, 1H).

20 Ejemplo 94

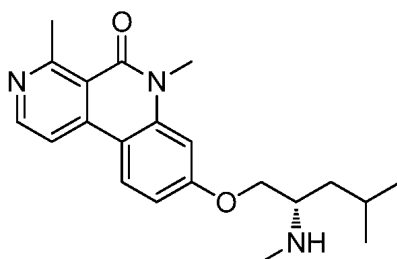
(S)-8-((2-amino-4-metilpentil)oxi)-4,6-dimetil-5-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][2,7]naftiridin-9-carboxamida

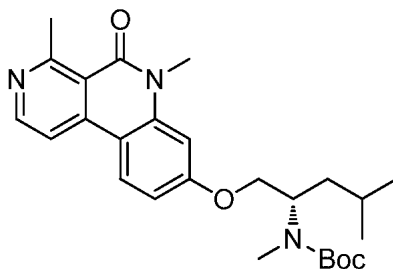


25 En un matraz de fondo redondo de 25 ml, se recuperaron (S)-8-((2-amino-4-metilpentil)oxi)-4,6-dimetil-5-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][2,7]naftiridin-9-carbonitrilo (0,1 g, 0,274 mmol), (preparada como se describe en el Ejemplo 64) y Cs₂CO₃ (0,358 g, 1,098 mmol) en DMF (2 ml) y agua (0,6 ml). La mezcla se irradió en un microondas a 120 °C por 2 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y se diluyó con acetato de etilo y agua. Los orgánicos combinados se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC preparativa (Columna: Xbridge Phenyl (150 x 4,6 mm) 3,5 micrómetros SC/749 usando tampón: 0,05 % de TFA en agua) para proporcionar (S)-8-((2-amino-4-metilpentil)oxi)-4,6-dimetil-5-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][2,7]naftiridin-9-carboxamida (5 mg, 0,012 mmol, 5 % de rendimiento) como un sólido blanquecino. CL/EM (ESI) m/e 383,2 [(M+H)⁺, calcd para C₂₁H₂₇N₄O₃ 383,2]; CL/EM tiempo de retención (método C): t_R = 1,74 min; Tiempo de retención HPLC (método A): t_R = 10,51 min; Tiempo de retención HPLC (método B): t_R = 10,58 min; RMN-¹H (400 MHz, metanol-d₄): δ ppm 8,64 (s, 1H), 8,46 (d, 1H), 8,12 (d, 1H), 6,67 (s, 1H), 3,72-3,79 (m, 1H), 3,69 (s, 3H), 3,65-3,69 (m, 2H), 3,04 (s, 3H), 1,84-1,88 (m, 1H), 1,62-1,68 (m, 1H), 1,49-1,57 (m, 1H), 1,31 (d, 3H), 1,29 (d, 3H).

40 Ejemplo 95

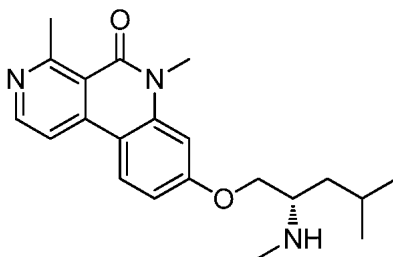
(S)-4,6-dimetil-8-(4-metil-2-(metilamino)pentiloxi)benzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona





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

Se recuperó 1-((4,6-dimetil-5-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][2,7]naftiridin-8-iloxi)-4-metilpentan-2-il(metil)carbamato de (S)-terc-Butilo (0,150 g, 0,341 mmol), preparada como se describe en el Ejemplo 16, Parte H, en DMF (1 ml) y se enfrió a 0 °C. Se añadió NaH (0,027 g, 0,683 mmol) y la mezcla de reacción se agitó por 45 min a 0 °C. Después se añadió Yodometano (0,107 ml, 1,706 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó por 15 min. La mezcla se apagó con hielo y dividió entre acetato de etilo (4 ml) y agua (2 ml). La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera (2 ml), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar lo bruto, que se purificó por HPLC preparativa para proporcionar 1-((4,6-dimetil-5-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][2,7]naftiridin-8-iloxi)-4-metilpentan-2-il(metil)carbamato de (S)-terc-Butilo (60 mg, 0,125 mmol, 37 % de rendimiento) como un sólido amarillo ligero. CL/EM (ESI) m/e 454,4 [(M+H)⁺, calcd para C₂₆H₃₆N₃O₂ 454,3]; CL/EM tiempo de retención (método E): t_R = 1,21 min.

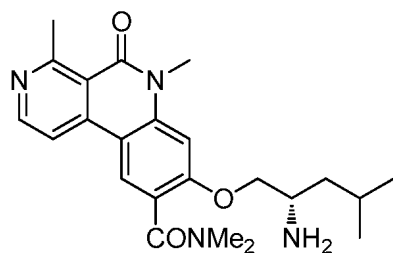


20 Parte B: (S)-4,6-dimetil-8-(4-metil-2-(metilamino)pentiloxi)benzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona

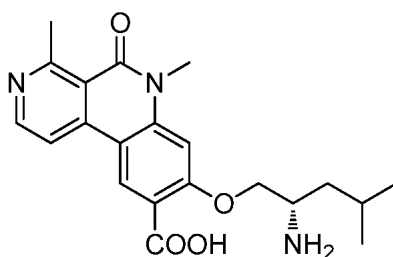
Preparada como se describe en el Ejemplo 2, Parte E para proporcionar el compuesto del título (30 mg, 0,070 mmol, 64 % de rendimiento) como un sólido amarillo pálido. CL/EM (ESI) m/e 354,0 [(M+H)⁺, calcd para C₂₁H₂₈N₃O₂ 354,2] CL/EM tiempo de retención (método C): t_R = 1,81 min. Tiempo de retención HPLC (método A): t_R = 8,22 min y Tiempo de retención HPLC (método B): t_R = 9,21 min. RMN-¹H (400MHz, METANOL-*d*₄) δ ppm 8,74 (d, J=7,0 Hz, 1H), 8,69 - 8,65 (m, 1H), 8,62 (d, J=9,0 Hz, 1H), 7,30 - 7,22 (m, 2H), 4,62 (dd, J=11,0, 3,0 Hz, 1H), 4,49 (dd, J=11,5, 5,0 Hz, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,74 (dd, J=8,3, 3,8 Hz, 1H), 3,28 (s, 3H), 2,84 (s, 3H), 1,99 - 1,78 (m, 2H), 1,76 - 1,63 (m, 1H), 1,07 (d, J=6,0 Hz, 6H).

30 Ejemplo 96

(S)-8-((2-amino-4-metilpentil)oxi)-N,N,4,6-tetrametil-5-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][2,7]naftiridin-9-carboxamida

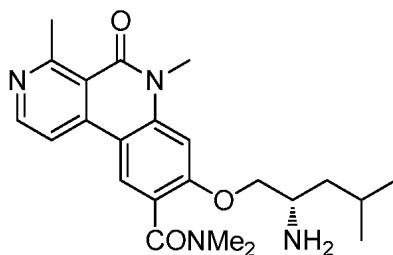


35



Parte A: ácido (S)-8-((2-amino-4-metilpentil)oxi)-4,6-dimetil-5-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][2,7]naftiridin-9-carboxílico

- 5 A una solución de (S)-8-((2-amino-4-metilpentil)oxi)-4,6-dimetil-5-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][2,7]naftiridin-9-carbonitrilo (450 mg, 1,235 mmol), preparada como se describe en el Ejemplo 64, en etanol (5 ml) y agua (5 ml) se añadió NaOH (494 mg, 12,35 mmol). La mezcla se calentó a 80 °C por 12 h. Los volátiles se evaporaron y el residuo se diluyó con agua, el pH se ajustó a 3 usando HCl 1,5N. La solución se extrajo con acetato de etilo (2 x 5 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar ácido (S)-8-((2-amino-4-metilpentil)oxi)-4,6-dimetil-5-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][2,7]naftiridin-9-carboxílico (90 mg, 0,235 mmol, 19 % rendimiento bruto) como un sólido amarillo. El material se llevó adelante sin purificación adicional. CL/EM (ESI) m/e 384,1 [(M+H)⁺], calcd para C₂₁H₂₆N₃O₄ 384,2; CL/EM tiempo de retención (método D): t_R = 0,72 min.

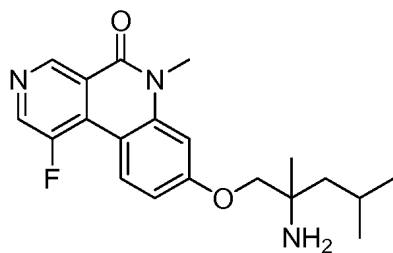


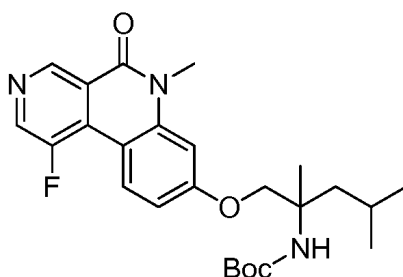
- 15 Parte B: (S)-8-((2-amino-4-metilpentil)oxi)-N,N,4,6-tetrametil-5-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][2,7]naftiridin-9-carboxamida

La solución de ácido (S)-8-((2-amino-4-metilpentil)oxi)-4,6-dimetil-5-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][2,7]naftiridin-9-carboxílico (90 mg, 0,070 mmol) en DMF (0,9 ml) se enfrió a 0 °C. Se añadieron HOBT (21,57 mg, 0,141 mmol) y EDC (20,25 mg, 0,106 mmol) y se agitó por 5 min. A esta se añadió dimetilamina (0,282 ml, 0,563 mmol) seguido por DIPEA (0,037 ml, 0,211 mmol) y se agitó por 30 min. La reacción después se calentó a TA y se agitó por 12 h. La reacción se apagó por adición de hielo, lo sólido picado se filtró. Lo sólido se lavó con exceso de agua y se secó completamente para proporcionar el aceite anaranjado después del calentamiento a ta. El producto bruto se purificó por HPLC preparativa (0,1 % TFA en ACN : Agua) para proporcionar (S)-8-((2-amino-4-metilpentil)oxi)-N,N,4,6-tetrametil-5-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][2,7]naftiridin-9-carboxamida, 2 TFA (3,36 mg, 4,95 μmol, 7 % de rendimiento) como un sólido verde ligero. CL/EM (ESI) m/e 411,2 [(M+H)⁺], calcd para C₂₃H₃₁N₄O₃ 411,2 CL/EM tiempo de retención (método C): t_R = 2,22 min. Tiempo de retención HPLC (método A): t_R = 10,98 min y Tiempo de retención HPLC (método B): t_R = 11,63 RMN-¹H (400MHz, METANOL-d₄) δ ppm 8,44 (d, J=6,0 Hz, 1H), 8,31 (d, J=6,0 Hz, 1H), 8,25 (s, 1H), 6,76 (s, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,69 (dd, J=4,8, 3,3 Hz, 2H), 3,34 (s, 3H), 3,20 - 3,08 (m, 7H), 1,84 - 1,78 (m, 1H), 1,66 - 1,51 (m, 2H), 1,05 (d, J=7,0 Hz, 3H), 0,99 (d, J=6,5 Hz, 3H).

Ejemplo 97

- 35 8-(2-amino-2,4-dimetilpentiloxi)-1-fluoro-6-metilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona

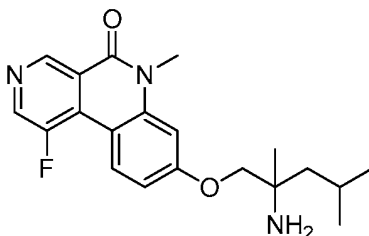




Parte A: 1-(1-fluoro-6-metil-5-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][2,7]naftiridin-8-iloxi)-2,4-dimetilpentan-2-ilcarbamato de *terc*-Butilo

5 Preparada como se describe en el Ejemplo 16, Parte H de 8-cloro-1-fluoro-6-metilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6*H*)-ona, preparada como se describe en el Ejemplo 85, Parte E, para proporcionar (S)-8-((2-amino-4-metilpentil)oxi)-7-fluoro-4,6-dimetilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6*H*)-ona (35 mg, 0,076 mmol, 50 % de rendimiento). CL/EM (ESI) m/e 458,2 [(M+H)⁺, calcd para C₂₅H₃₃FN₃O₄ 458,2]; CL/EM tiempo de retención (método C): t_R = 2,15 min.

10



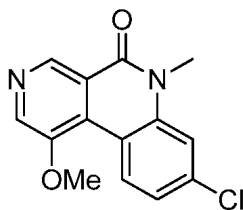
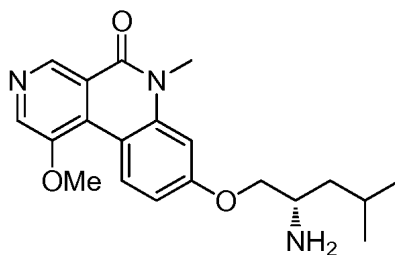
Parte B: 8-(2-amino-2,4-dimetilpentiloxi)-1-fluoro-6-metilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6*H*)-ona

15 Preparada como se describe en el Ejemplo 2, Parte E para proporcionar 8-(2-amino-2,4-dimetilpentiloxi)-1-fluoro-6-metilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6*H*)-ona (16,5 mg, 0,035mmol, 45 % de rendimiento como un sólido blanco. CL/EM (ESI) m/e 358,2[(M+H)⁺, calcd para C₂₀H₂₅FN₃O₂ 358,2]; CL/EM tiempo de retención (método C): t_R = 2,06 min; Tiempo de retención HPLC (método A): t_R = 11,79 min; Tiempo de retención HPLC (método B): t_R = 6,66 min; RMN-¹H (400MHz, METANOL-d₄) □ ppm 9,41 (s, 1H), 8,79 (d, J=4,8 Hz, 1H), 8,71 (dd, J=9,2, 2,9 Hz, 1H), 7,24 (d, J=2,3 Hz, 1H), 7,22 - 7,15 (m, 1H), 4,36 (d, J=10,3 Hz, 1H), 4,24 (d, J=10,3 Hz, 1H), 3,84 (s, 3H), 2,02 - 1,83 (m, 2H), 1,80 - 1,70 (m, 1H), 1,55 (s, 3H), 1,11 (d, J=6,5 Hz, 3H), 1,06 (d, J=6,3 Hz, 3H).

20

Ejemplo 98

25 (S)-8-((2-amino-4-metilpentil)oxi)-1-metoxi-6-metilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6*H*)-ona

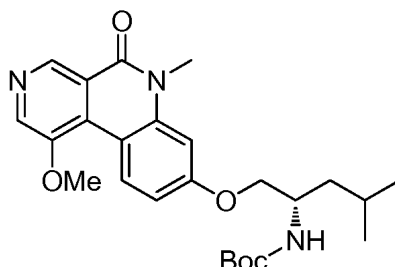


30

Parte A: 8-cloro-1-metoxi-6-metilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6*H*)-ona

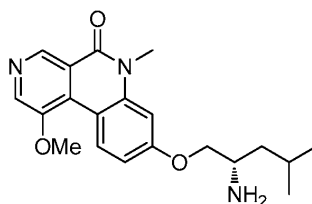
35 A la solución de 8-cloro-1-fluoro-6-metilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6*H*)-ona (40 mg, 0,152 mmol), preparada como se describe en el Ejemplo 85, Parte E, en MeOH (0,2 ml) en un vial para microondas, 18-corona-6 (4,03 mg, 0,015 mmol) y se añadieron métoxido de sodio (32,9 mg, 0,152 mmol) en metanol y se calentó en un horno de microondas

a 100 °C por 30 min. Después de la terminación, la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo (2 x 5ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar 8-cloro-1-metoxi-6-metilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona (40 mg, 0,146 mmol, 96 % rendimiento bruto) como un sólido blanco. El material se llevó adelante sin purificación adicional. CL/EM (ESI) m/e 275,0 [(M+H)⁺, calcd para C₁₄H₁₂ClN₂O₂ 275,05]; CL/EM tiempo de retención (método D): t_R = 0,72 min.



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

A la solución de 8-cloro-1-metoxi-6-metilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona (40 mg, 0,146 mmol) en tolueno (0,5 ml) se añadió carbonato de cesio (71,2 mg, 0,218 mmol) y di-*terc*-butil(2',4',6'-triisopropil-[1,1'-bifenil]-2-il)fosfina (6,18 mg, 0,015 mmol). La solución se purgó con N₂ por 5 min. A esta se añadió acetato paladio (II) (1,635 mg, 7,28 μmol) y la solución se purgó con N₂ por 10 min. La mezcla resultante se calentó a 90 °C por 21 h. Después del enfriamiento, la mezcla de reacción se filtró a través de tierra diatomácea (Celite®), eluyendo con EtOAc. Lo filtrado se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó por cromatografía en gel de sílice usando hexanos y acetato de etilo para proporcionar (1-((1-metoxi-6-metil-5-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][2,7]naftiridin-8-il)oxi)-4-metilpentan-2-il)carbamato de (S)-*terc*-Butilo (40 mg, 0,041 mmol, 28 % de rendimiento). CL/EM (ESI) m/e 456,2 [(M+H)⁺, calcd para C₂₅H₃₄N₃O₅ 456,2]; CL/EM tiempo de retención (método D): t_R = 0,9 min.

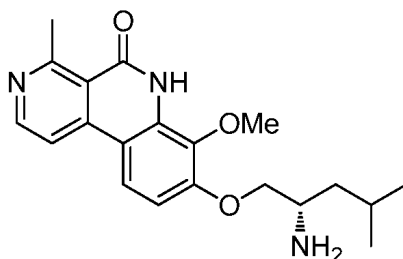


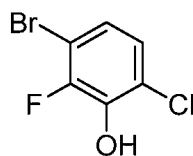
25 Parte C: (S)-8-((2-amino-4-metilpentil)oxi)-1-metoxi-6-metilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona

A la solución de (1-((1-metoxi-6-metil-5-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][2,7]naftiridin-8-il)oxi)-4-metilpentan-2-il)carbamato de (S)-*terc*-Butilo (40 mg, 0,041 mmol) en DCM (0,9 ml) enfriada a 0 °C, se añadió por goteo TFA (0,2 ml, 2,60 mmol) y se agitó por 5 min. La mezcla de reacción se calentó a TA y se agitó por 3 h. Los volátiles se removieron a presión reducida. El producto bruto se purificó por HPLC preparativa usando (0,1 % TFA en ACN:agua) para proporcionar (S)-8-((2-amino-4-metilpentil)oxi)-1-metoxi-6-metilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona, 2 TFA (17,11mg, 0,028 mmol, 69 % de rendimiento) como sólido blanco. CL/EM (ESI) m/e 356,0 [(M+H)⁺, calcd para C₂₀H₂₆N₃O₃ 356,2]; CL/EM tiempo de retención (método C): t_R = 1,82 min; Tiempo de retención HPLC (método A): t_R = 9,44 min; Tiempo de retención HPLC (método B): t_R = 9,78 min; RMN-¹H (400MHz, METANOL-*d*₄) δ ppm 9,17 (s, 1H), 9,14 (d, J=9,0 Hz, 1H), 8,54 (s, 1H), 7,09 (d, J=2,5 Hz, 1H), 7,02 (dd, J=9,0, 2,5 Hz, 1H), 4,21 (s, 3H), 4,19 - 4,15 (m, 1H), 4,04 - 3,95 (m, 2H), 3,78 (s, 3H), 1,97 - 1,80 (m, 1H), 1,51 - 1,42 (m, 2H), 1,04 (d, J=6,5 Hz, 3H), 1,02 (d, J=6,5 Hz, 3H).

Ejemplo 99

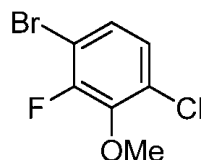
40 (S)-8-(2-amino-4-metilpentiloxi)-7-metoxi-4-metilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona





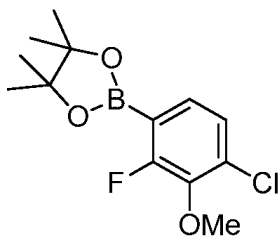
Parte A. 3-bromo-6-cloro-2-fluorofenol

5 A una solución agitada de 1-bromo-4-cloro-2-fluorobenceno (5 g, 23,87 mmol) en tetrahidrofurano (40 ml) enfriada a -78 °C se añadió LDA (14,92 ml, 29,8 mmol) por goteo. La mezcla de reacción se agitó a esta temperatura por 30 min. Después se dejó calentar a -20 °C y se agitó por 30 min. La reacción después se enfrió a -78 °C y se añadió por goteo borato de trimetilo (3,47 ml, 31,0 mmol) disuelto en THF (5 ml). La mezcla de reacción se calentó a -20°C y se agitó por 1 h. La mezcla de reacción después se enfrió a -78 °C y ácido peracético (16 ml, 84 mmol) ya que
10 lentamente se añadió por goteo. La mezcla se dejó calentar a TA y se agitó por 12 h. La mezcla de reacción se enfrió nuevamente a 0 °C y se apagó con 5 % de cloruro de amonio. La solución se extrajo con acetato de etilo (2x50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar 3-bromo-6-cloro-2-fluorofenol (4,99 g, 18,25 mmol, 76 % rendimiento bruto) como aceite amarillo. El material se llevó adelante sin purificación adicional. CL/EM (ESI) m/e 225,1 [(M+H)⁺, calcd para C₆H₄BrClFO 224,9]; CL/EM tiempo de retención (método E): t_R = 0,87 min.



Parte B. 1-bromo-4-cloro-2-fluoro-3-metoxibenceno

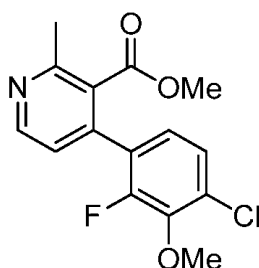
20 A una solución agitada de 3-bromo-6-cloro-2-fluorofenol (4,2 g, 18,63 mmol) en acetonitrilo (35 ml) se añadió carbonato de potasio (5,15 g, 37,3 mmol) seguido por yoduro de metilo (2,330 ml, 37,3 mmol) por goteo a TA. La mezcla de reacción se calentó a 85 °C por 3 h. Después del enfriamiento, los volátiles se concentraron a presión reducida y el residuo se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2x80 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar 1-bromo-4-cloro-2-fluoro-3-metoxibenceno (4 g, 16,7 mmol, 90 % rendimiento bruto) como un sólido marrón. El material se llevó adelante sin purificación adicional. RMN-¹H (400MHz, CDCl₃) δ ppm 7,2 (m, 1 H), 7,04 (m, 1 H), 3,98 (s, 3 H).



Parte C. 2-(4-cloro-2-fluoro-3-metoxifenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano

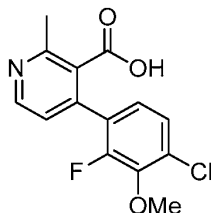
35 A una solución agitada de 1-bromo-4-cloro-2-fluoro-3-metoxibenceno (3 g, 12,53 mmol) en tetrahidrofurano (20 ml) enfriada a -10 °C se añadió bromuro de isopropilmagnesio (5,18 ml, 15,03 mmol) por goteo y la mezcla de reacción se agitó a -10 °C por 1 h. La mezcla de reacción después se calentó a 0 °C y se agitó por 1 h. La reacción después se enfrió a -10 °C y se añadió lentamente 2-isopropoxi-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (2,56 ml, 12,53 mmol) por goteo. La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó por 16 h. La mezcla de reacción se apagó con 5 % de hidróxido de sodio acuoso y se extrajo con acetato de etilo (2x25 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar 2-(4-cloro-2-fluoro-3-metoxifenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (2,3 g, 8,03 mmol, 64 % rendimiento bruto) como un aceite marrón. El material se llevó adelante sin purificación adicional. RMN-¹H (400MHz, CDCl₃) δ ppm 7,35 (m, 1 H), 7,15 (m, 1 H), 3,95 (s, 3 H), 1,33 (s, 6 H), 1,23 (s, 6 H).

45



Parte D. 4-(4-cloro-2-fluoro-3-metoxifenil)-2-metilnicotinato de metilo

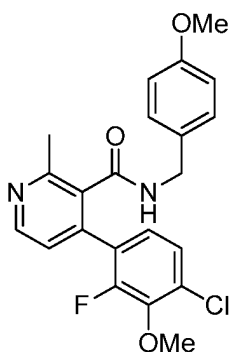
- 5 Una mezcla de 4-cloro-2-metilnicotinato de metilo (1,5 g, 8,08 mmol), 2-(4-cloro-2-fluoro-3-metoxifenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (2,316 g, 8,08 mmol), ácido fosfórico, sal de potasio (3,43 g, 16,16 mmol) y aducto PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (0,660 g, 0,808 mmol) en 1,4-dioxano (25 ml) y agua (5 ml) se purgó con nitrógeno por 5 min. La reacción después se calentó a 100 °C por 18 h. Después del enfriamiento, la reacción se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2x75 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución de salmuera, se
- 10 se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice usando 50 % acetato de etilo en hexanos para proporcionar 4-(4-cloro-2-fluoro-3-metoxifenil)-2-metilnicotinato de metilo (1,2 g, 2,52 mmol, 31 % de rendimiento) como aceite marrón pálido. CL/EM (ESI) m/e 309,9 [(M+H)⁺, calcd para C₁₅H₁₄ClFNO₃ 310,1]; CL/EM tiempo de retención (método D): t_R = 0,84 min.



15

Parte E. ácido 4-(4-cloro-2-fluoro-3-metoxifenil)-2-metilnicotínico

- Preparada como se describe en el Ejemplo 16, Parte E por hidrólisis del 4-(4-cloro-2-fluoro-3-metoxifenil)-2-metilnicotinato de metilo para proporcionar ácido 4-(4-cloro-2-fluoro-3-metoxifenil)-2-metilnicotínico (780 mg, 2,137 mmol, 93 % de rendimiento) como un aceite marrón. CL/EM (ESI) m/e 295,9 [(M+H)⁺, calcd para C₁₄H₁₂ClFNO₃ 296,04]; CL/EM tiempo de retención (método D): t_R = 0,61 min.

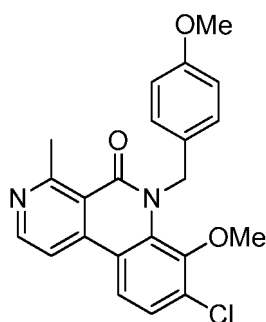


25

Parte F. 4-(4-cloro-2-fluoro-3-metoxifenil)-N-(4-metoxibencil)-2-metilnicotinamida

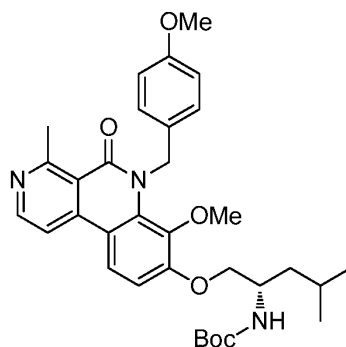
- A una solución agitada de (4-metoxifenil)metanamina (0,437 g, 3,18 mmol) en CH₂Cl₂ (25 ml) se añadió DIEA (0,556 ml, 3,18 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 0 °C por 15 min. Se disolvió cloruro de 4-(4-cloro-2-fluoro-3-metoxifenil)-2-metilnicotinoilo (1 g, 3,18 mmol) (preparado por tratamiento de ácido carboxílico con cloruro de tionilo) en 10 ml de DCM después se añadió a la mezcla de reacción y la reacción se agitó a TA por 10 h. La reacción se apagó por adición de agua (50 ml) y la solución se extrajo con DCM (2x50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución de salmuera 50 ml, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice usando acetato de etilo en hexanos como eluyente
- 30 para proporcionar 4-(4-cloro-2-fluoro-3-metoxifenil)-N-(4-metoxibencil)-2-metilnicotinamida (800 mg, 1,109 mmol, 35 % de rendimiento) como un aceite marrón. CL/EM (ESI) m/e 415,1 [(M+H)⁺, calcd para C₂₂H₂₁ClFN₂O₃ 415,1]; CL/EM tiempo de retención (método D): t_R = 0,78 min.

35



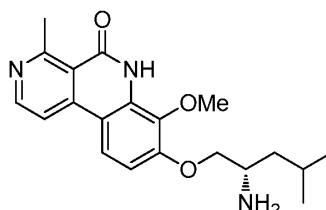
Parte G. 8-cloro-7-metoxi-6-(4-metoxibencil)-4-metilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona

- 5 Preparada como se describe en el Ejemplo 2, Parte C de 4-(4-cloro-2-fluoro-3-metoxifenil)-N-(4-metoxibencil)-2-metilnicotinamida para proporcionar 8-cloro-7-metoxi-6-(4-metoxibencil)-4-metilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona (110 mg, 0,245 mmol, 34 % de rendimiento) como sólido amarillo. CL/EM (ESI) m/e 395,1 [(M+H)⁺, calcd para C₂₂H₂₀ClN₂O₃ 395,1] CL/EM tiempo de retención (método D): t_R = 0,81 min.



- 10 Parte H. 1-(7-metoxi-6-(4-metoxibencil)-4-metil-5-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][2,7]naftiridin-8-iloxi)-4-metilpentan-2-ilcarbamato de (S)-terc-Butilo

- 15 Preparada como se describe en el Ejemplo 16, Parte H para proporcionar el compuesto del título (325 mg, 0,119 mmol, 49 % rendimiento bruto) como un sólido blanco. El material se llevó adelante sin purificación. CL/EM (ESI) m/e 576,3 [(M+H)⁺, calcd para C₃₃H₄₂N₃O₆ 576,3]; CL/EM tiempo de retención (método D): t_R = 0,99 min.



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

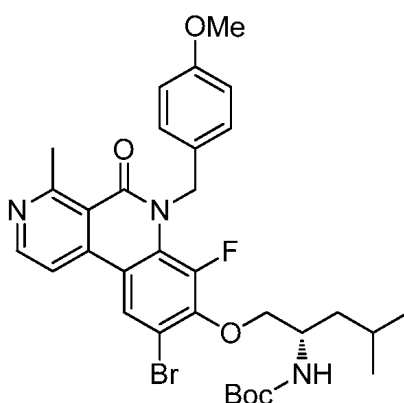
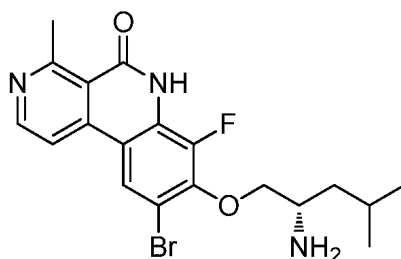
- 25 Preparada como se describe en el Ejemplo 2, Parte E para proporcionar (S)-8-(2-amino-4-metilpentiloxi)-7-metoxi-4-metilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona (12,3 mg, 0,033 mmol, 28 % de rendimiento) como un sólido blanco. CL/EM (ESI) m/e 356,2 [(M+H)⁺, calcd para C₂₀H₂₆N₃O₃ 356,2]; CL/EM tiempo de retención (método C): t_R = 1,49 min; Tiempo de retención HPLC (método A): t_R = 7,36 min; Tiempo de retención HPLC (método B): t_R = 8,52 min; RMN-¹H (400MHz, METANOL-*d*₄) δ ppm 8,59 (d, J=5,5 Hz, 1H), 8,14 (d, J=5,5 Hz, 1H), 8,10 (d, J=9,0 Hz, 1H), 7,11 (d, J=9,0 Hz, 1H), 4,18 (dd, J=9,3, 4,3 Hz, 1H), 4,08 - 4,03 (m, 1H), 4,02 (s, 3H), 4,01 - 3,96 (m, 1H), 3,10 (s, 3H), 1,91 - 1,80 (m, 1H), 1,57 - 1,40 (m, 2H), 1,03 (d, J=6,5 Hz, 3H), 1,01 (d, J=7,0 Hz, 3H).

30

Ejemplo 100

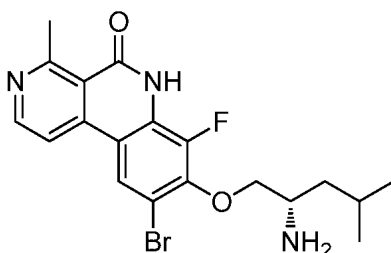
(S)-8-(2-amino-4-metilpentiloxi)-9-bromo-7-fluoro-4-metilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona

5



10 Parte A: 1-(9-bromo-7-fluoro-6-(4-metoxibencil)-4-metil-5-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][2,7]naftiridin-8-iloxi)-4-metilpentan-2-ilcarbamato de (S)-terc-Butilo

15 Preparada de 1-(7-fluoro-6-(4-metoxibencil)-4-metil-5-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][2,7]naftiridin-8-iloxi)-4-metilpentan-2-ilcarbamato de (S)-terc-Butilo preparada como se describe en el Ejemplo 82, Parte C, usando el método descrito en el Ejemplo 3, Parte A para proporcionar el compuesto del título (120 mg, 0,065 mmol, 44 % de rendimiento). CL/EM (ESI) m/e 642,4 [(M+H)⁺, calcd para C₃₂H₃₈BrFN₃O₅ 642,2]; CL/EM tiempo de retención (método E): t_R = 1,26 min.



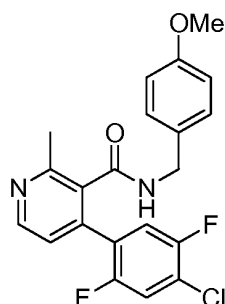
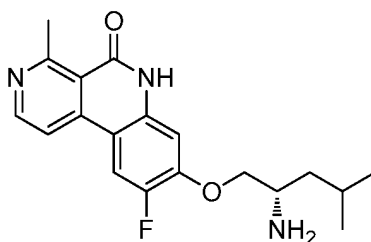
20 Parte B: (S)-8-(2-amino-4-metilpentiloxi)-9-bromo-7-fluoro-4-metilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona

25 Preparada como se describe en el Ejemplo 2, Parte E para proporcionar (S)-8-(2-amino-4-metilpentiloxi)-9-bromo-7-fluoro-4-metilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona (3,5 mg, 8,22 μmol, 13 % de rendimiento) como un sólido blanquecino. CL/EM (ESI) m/e 423,0 [(M+H)⁺, calcd para C₁₉H₂₂BrFN₃O₂ 423,3]; CL/EM tiempo de retención (método C): t_R = 2,10 min; Tiempo de retención HPLC (método A): t_R = 8,58 min; Tiempo de retención HPLC (método B): t_R = 9,08 min; RMN-¹H (400MHz, METANOL-*d*₄) δ ppm 8,73 (d, J=6,0 Hz, 1H), 8,57 (d, J=2,0 Hz, 1H), 8,40 (d, J=6,0 Hz, 1H), 4,51 (dd, J=10,3, 2,5 Hz, 1H), 4,38 (dd, J=10,4, 5,6 Hz, 1H), 3,78 - 3,73 (m, 1H), 3,17 (s, 3H), 1,94 - 1,82 (m, 2H), 1,73 - 1,60 (m, 1H), 1,08 (d, J=2,5 Hz, 3H), 1,06 (d, J=2,8 Hz, 3H).

Ejemplo 101

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

5

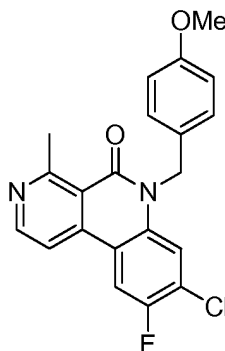


Parte A: 4-(4-cloro-2,5-difluorofenil)-N-(4-metoxibencil)-2-metilnicotinamida

10

Preparada como se describe en el Ejemplo 82, Parte A de ácido 4-(4-cloro-2,5-difluorofenil)-2-metilnicotínico (preparada como se describe en el Ejemplo 70, Parte D) para proporcionar el compuesto del título (440 mg, 1,015 mmol, 87 % de rendimiento) como un sólido blanquecino. CL/EM (ESI) m/e 403,1 [(M+H)⁺, calcd para C₂₁H₁₈ClF₂N₂O₂ 403,1]; CL/EM tiempo de retención (método E): t_R = 0,93 min.

15

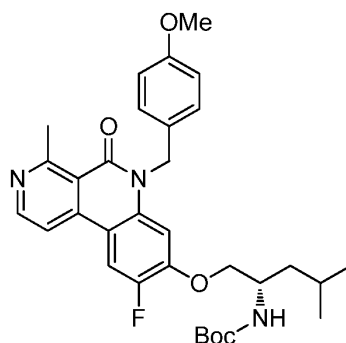


Parte B: 8-cloro-9-fluoro-6-(4-metoxibencil)-4-metilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona

20

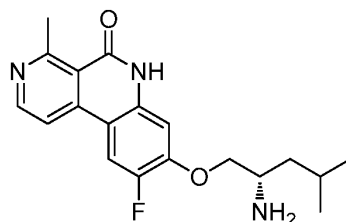
Preparada como se describe en el Ejemplo 73, Parte B para proporcionar 8-cloro-9-fluoro-6-(4-metoxibencil)-4-metilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona (260mg, 0,669 mmol, 61 % de rendimiento) como un sólido blanco. CL/EM (ESI) m/e 383,0 [(M+H)⁺, calcd para C₂₁H₁₇ClFN₂O₂ 383,1]; CL/EM tiempo de retención (método C): t_R = 2,04 min.

25



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

5 Preparada como se describe en el Ejemplo 16, Parte H para proporcionar 1-(9-fluoro-6-(4-metoxibencil)-4-metil-5-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][2,7]naftiridin-8-iloxi)-4-metilpentan-2-ilcarbamato de (*S*)-*terc*-Butilo (0,2 g, 0,244 mmol, 62 % de rendimiento). CL/EM (ESI) m/e 564,4 [(M+H)⁺, calcd para C₃₂H₃₉FN₃O₅ 564,3]; CL/EM tiempo de retención (método E): t_R = 1,25 min.



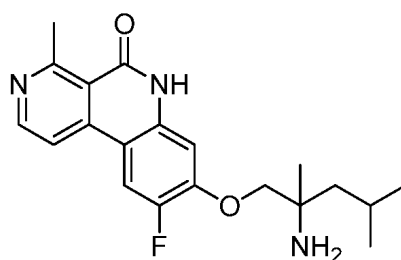
10

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

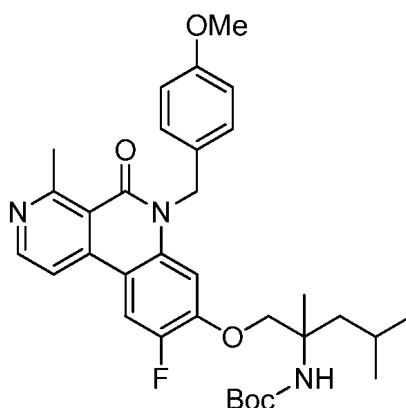
15 Preparada como se describe en el Ejemplo 2, Parte E para proporcionar el compuesto del título (55 mg, 0,158 mmol, 87 % de rendimiento) como un sólido blanco. CL/EM (ESI) m/e 344,0 [(M+H)⁺, calcd para C₁₉H₂₃FN₃O₂ 344,2]; CL/EM tiempo de retención (método C): t_R = 1,76 min; Tiempo de retención HPLC (método A): t_R = 7,88 min; Tiempo de retención HPLC (método B): t_R = 7,92 min; RMN-¹H (400MHz, METANOL-*d*₄) δ ppm 8,60 (d, *J*=5,8 Hz, 1H), 8,15 (d, *J*=12,0 Hz, 1H), 8,08 (d, *J*=5,8 Hz, 1H), 6,99 (d, *J*=7,5 Hz, 1H), 4,22 - 4,12 (m, 1H), 4,06 - 3,92 (m, 1H), 3,40 (s.a., 1H), 3,10 (s, 3H), 1,92 - 1,80 (m, 1H), 1,59 - 1,41 (m, 2H), 1,03 (d, *J*=6,5 Hz, 3H), 1,01 (d, *J*=6,5 Hz, 3H).

20 Ejemplo 102

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



25

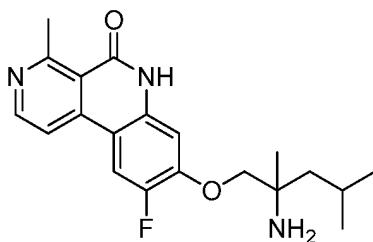


30

Parte A. 1-(9-fluoro-6-(4-metoxibencil)-4-metil-5-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][2,7]naftiridin-8-iloxi)-2,4-dimetilpentan-2-ilcarbamato de *terc*-Butilo

35 Preparada del acoplamiento de 8-cloro-9-fluoro-6-(4-metoxibencil)-4-metilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6*H*)-ona (síntesis descrita en el Ejemplo 101, Parte C) seguido del procedimiento descrito en el Ejemplo 16, Parte H para proporcionar el compuesto del título (0,130 g, 0,123 mmol, 47 % de rendimiento) como un aceite marrón. CL/EM (ESI) m/e 578,5 [(M+H)⁺, calcd para C₃₃H₄₁FN₃O₅ 578,3]; CL/EM tiempo de retención (método E): t_R = 1,28 min.

35

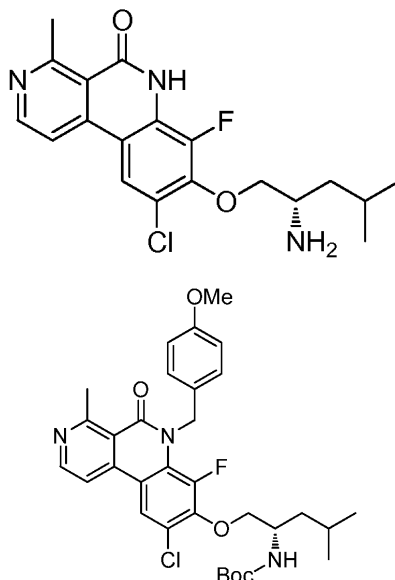


Parte B. 8-(2-amino-2,4-dimetilpentiloxi)-9-fluoro-4-metilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona

- 5 Preparada como se describe en el Ejemplo 2, Parte E para proporcionar el compuesto del título (10 mg, 0,017 mmol, 22 % de rendimiento) como un sólido amarillo pálido. CL/EM (ESI) m/e 358,0 [(M+H)⁺, calcd para C₂₀H₂₅FN₃O₂ 358,2]; CL/EM tiempo de retención (método C): t_R = 1,69 min; Tiempo de retención HPLC (método A): t_R = 7,87 min; Tiempo de retención HPLC (método B): t_R = 8,59 min; RMN-¹H (400MHz, METANOL-*d*₄) δ ppm 8,67 (d, J=6,3 Hz, 1H), 8,39 (d, J=6,3 Hz, 1H), 8,32 (d, J=12,0 Hz, 1H), 7,08 (d, J=7,3 Hz, 1H), 4,44 - 4,15 (m, 2H), 3,37 - 3,35 (m, 1H),
10 3,19 (s, 3H), 1,97 - 1,83 (m, 2H), 1,81 - 1,70 (m, 1H), 1,56 (s, 2H), 1,10 (d, J=6,3 Hz, 3H), 1,06 (d, J=6,3 Hz, 3H).

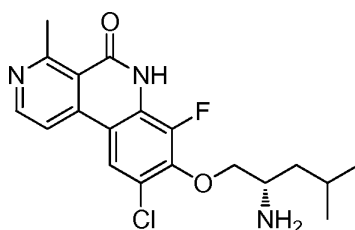
Ejemplo 103

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



- 20 Parte A: 1-(9-cloro-7-fluoro-6-(4-metoxibencil)-4-metil-5-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][2,7]naftiridin-8-iloxi)-4-metilpentan-2-ilcarbamato de (S)-*terc*-Butilo

- 25 Preparada como se describe en el Ejemplo 41, Parte A de (1-((7-fluoro-6-(4-metoxibencil)-4-metil-5-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][2,7]naftiridin-8-il)oxi)-4-metilpentan-2-il)carbamato de (S)-*terc*-Butilo (síntesis descrita en el Ejemplo 82, Parte C) para proporcionar el compuesto del título (2135 mg, 0,063 mmol, 60 % rendimiento bruto) como un sólido amarillo. El material se llevó adelante sin purificación. CL/EM (ESI) m/e 598,3 [(M+H)⁺, calcd para C₃₂H₃₈ClFN₃O₅ 598,2]; CL/EM tiempo de retención (método E): t_R = 1,32 min.



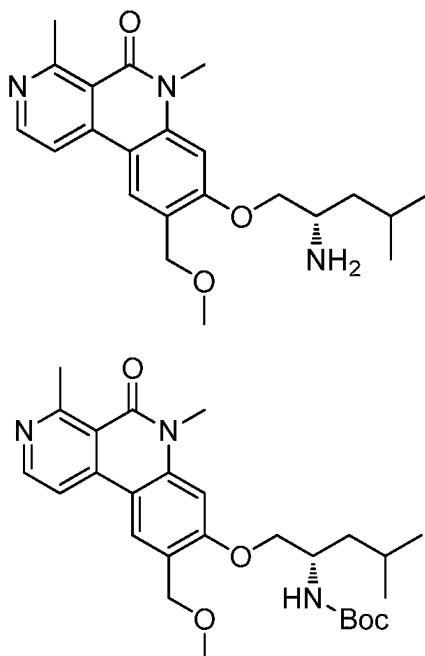
30

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

A una solución de (1-((9-cloro-7-fluoro-6-(4-metoxibencil)-4-metil-5-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][2,7]naftiridin-8-il)oxi)-4-metilpentan-2-il)carbamato de (S)-terc-Butilo (.08 g, 0,037 mmol) en TFA (8 ml) enfriada a 0 °C se añadió ácido metansulfónico (0,243 µl, 3,75 µmol). La mezcla de reacción después se calentó a 70 °C por 2h. Los volátiles se evaporaron. El residuo se recuperó en agua y se neutralizó con 10 % NaHCO₃ acuoso. La solución se extrajo con EtOAc (3x15 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (1x15 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC preparativa (Columna: X-
 5 Bridge(19X150mm) 5µm, Velocidad de caudal:15ml/min; Disolvente A:0,01 % TFA, Disolvente B:ACN) para proporcionar (S)-8-((2-amino-4-metilpentil)oxi)-9-cloro-7-fluoro-4-metilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona, 3 TFA
 10 (9,5mg, 0,013 mmol, 34,4 % de rendimiento) como un sólido blanquecino. CL/EM (ESI) m/e 378,0 [(M+H)⁺, calcd para C₁₉H₂₂ClFN₃O₂ 378,1]; CL/EM tiempo de retención (método C): t_R = 2,02 min; Tiempo de retención HPLC (método A): t_R = 7,47 min; Tiempo de retención HPLC (método B): t_R = 8,41 min; RMN-¹H (400MHz, METANOL-d₄) δ ppm 8,70 (d, J=6,0 Hz, 1H), 8,40 (d, J=2,0 Hz, 1H), 8,35 (d, J=6,3 Hz, 1H), 4,49 (dd, J=10,7, 2,6 Hz, 1H), 4,35 (dd, J=10,5, 5,8 Hz, 1H), 3,75 – 3,69 (m, 1H), 3,14 (s, 3H), 1,90 - 1,74 (m, 2H), 1,70 - 1,56 (m, 1H), 1,04 (d, J=2,3 Hz, 3H), 1,03 (d, J=2,5 Hz, 3H).

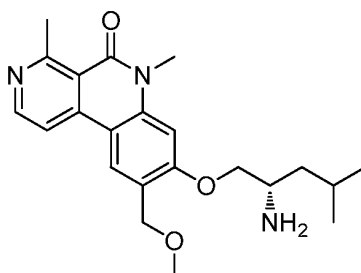
Ejemplo 104

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



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

30 Preparada como se describe en el Ejemplo 16, Parte H para proporcionar el compuesto del título de (1-((9-(metoximetil)-4,6-dimetil-5-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][2,7]naftiridin-8-il)oxi)-4-metilpentan-2-il)carbamato de (S)-terc-Butilo (100 mg, 0,066 mmol, 84 % de rendimiento). CL/EM (ESI) m/e 484,4 [(M+H)⁺, calcd para C₂₇H₃₈N₃O₅ 484,3]; CL/EM tiempo de retención (método B): t_R = 1,65 min.



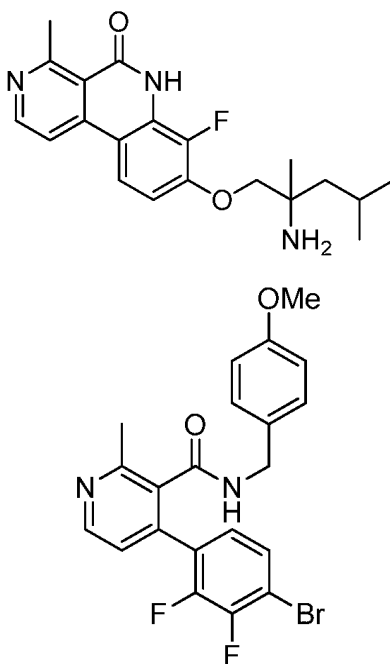
35

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

Preparada como se describe en el Ejemplo 2, Parte E para proporcionar el compuesto del título (9 mg, 0,022 mmol, 33 % de rendimiento) como un sólido amarillo. CL/EM (ESI) m/e 384,2 [(M+H)⁺, calcd para C₂₂H₃₀N₃O₃ 384,2]; CL/EM tiempo de retención (método C): t_R = 1,66 min; Tiempo de retención HPLC (método A): t_R = 7,96 min; Tiempo de retención HPLC (método B): t_R = 9,01 min; RMN-¹H (400MHz, METANOL-d₄) δ ppm 8,54 (d, J=5,9 Hz, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,11 (d, J=5,8 Hz, 1H), 7,00 (s, 1H), 4,73 - 4,55 (m, 2H), 4,33 (dd, J=10,0, 3,5 Hz, 1H), 4,13 (dd, J=9,9, 6,8 Hz, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,59 - 3,50 (m, 1H), 3,47 (s, 3H), 3,06 (s, 3H), 1,97 - 1,77 (m, 1H), 1,69 - 1,45 (m, 2H), 1,04 (d, J=4,7 Hz, 3H), 1,02 (d, J=4,7 Hz, 3H).

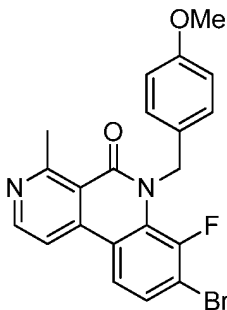
Ejemplo 105

8-(2-amino-2,4-dimetilpentiloxi)-7-fluoro-4-metilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona



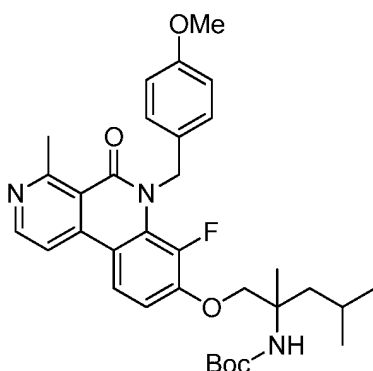
Parte A. 4-(4-bromo-2,3-difluorofenil)-N-(4-metoxibencil)-2-metilnicotinamida

Preparada como se describe en el Ejemplo 82, Parte A para proporcionar 4-(4-bromo-2,3-difluorofenil)-N-(4-metoxibencil)-2-metilnicotinamida (0,320 g, 0,693 mmol, 97 % de rendimiento) como un sólido blanquecino. CL/EM (ESI) m/e 447,0 [(M+H)⁺, calcd para C₂₁H₁₈BrF₂N₂O₂ 447,0]; CL/EM tiempo de retención (método E): t_R = 0,95 min.



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

Preparada como se describe en el Ejemplo 2, Parte C para proporcionar 8-bromo-7-fluoro-6-(4-metoxibencil)-4-metilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona (0,12 g, 0,269 mmol, 90 % de rendimiento) como un sólido blanquecino. CL/EM (ESI) m/e 427,1 [(M+H)⁺, calcd para C₂₁H₁₇BrFN₂O₂ 427,0]; CL/EM tiempo de retención (método E): t_R = 1,15 min.

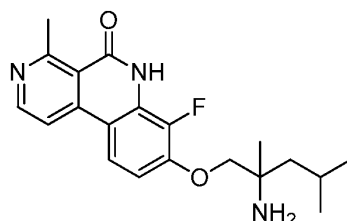


Parte C. 1-(7-fluoro-6-(4-metoxibencil)-4-metil-5-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][2,7]naftiridin-8-iloxi)-2,4-dimetilpentan-2-ilcarbamato de *terc*-Butilo

5

Preparada como se describe en el Ejemplo 16, Parte H para proporcionar 1-(7-fluoro-6-(4-metoxibencil)-4-metil-5-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][2,7]naftiridin-8-iloxi)-2,4-dimetilpentan-2-ilcarbamato de (*R*)-*terc*-Butilo (0,025 g, 0,042 mmol, 13 % de rendimiento). CL/EM (ESI) m/e 578,5 [(M+H)⁺, calcd para C₃₃H₄₁FN₃O₅ 578,3]; CL/EM tiempo de retención (método E): t_R = 1,28 min.

10



Parte D. 8-(2-amino-2,4-dimetilpentiloxi)-7-fluoro-4-metilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona

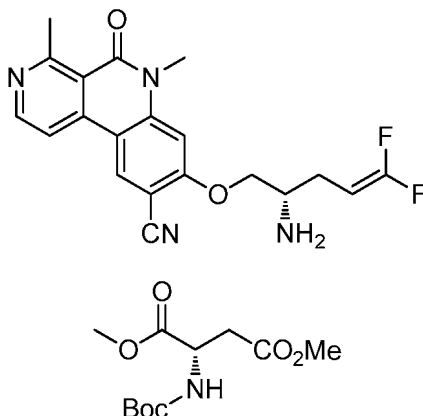
15

Preparada como se describe en el Ejemplo 17, Parte I para proporcionar 8-(2-amino-2,4-dimetilpentiloxi)-7-fluoro-4-metilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona (0,013 g, 0,030 mmol, 69 % de rendimiento) como un sólido blanquecino. CL/EM (ESI) m/e 358,0 [(M+H)⁺, calcd para C₂₀H₂₅FN₃O₂ 358,2]; Tiempo de retención HPLC (método A): t_R = 7,71 min; Tiempo de retención HPLC (método B): t_R = 8,57 min; RMN-¹H (400MHz, METANOL-*d*₄) δ ppm 8,75 - 8,70 (m, 1H), 8,70 - 8,63 (m, 1H), 8,36 (dd, J=9,3, 1,8 Hz, 1H), 7,34 (dd, J=9,3, 7,8 Hz, 1H), 4,47 - 4,39 (m, 1H), 4,38 - 4,30 (m, 1H), 3,26 (s, 3H), 1,96 - 1,85 (m, 2H), 1,81 - 1,70 (m, 1H), 1,55 (s, 3H), 1,10 (d, J=6,5 Hz, 3H), 1,06 (d, J=6,0 Hz, 3H).

20

Ejemplo 106

25 (S)-8-((2-amino-5,5-difluoropent-4-en-1-il)oxi)-4,6-dimetil-5-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][2,7]naftiridin-9-carbonitrilo



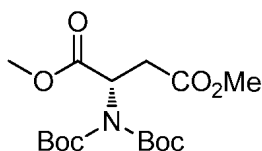
30

Parte A: 2-((*terc*-butoxicarbonil)amino)succinato de (*S*)-dimetilo

Una suspensión a 0 °C de ácido L-aspártico (10,1 g, 76,0 mmol) en metanol anhidro (100 ml) se trató con cloruro de trimetilsililo (24,7 g, 228 mmol) mediante adición por goteo rápido. El baño de enfriamiento se retiró y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche (16 h) y después se concentró a presión reducida. El

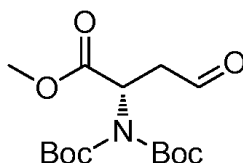
35

aceite resultante se recuperó en diclorometano (100 ml), se trató con dicarbonato de di-*t*-butilo (17,4 g, 80,1 mmol) y diisopropiletilamina (26,5 ml, 152 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante la noche (16 h). La solución resultante se lavó con ácido clorhídrico acuoso 0,25 N (3x50 ml), hidróxido de sodio acuoso 0,25 N (3x50 ml), y salmuera (1x50 ml); se secó sobre MgSO₄ y se concentró a presión reducida para proporcionar 2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)succinato de (*S*)-dimetilo (15,9 g, 60,9 mmol, 80 % rendimiento bruto) como un aceite casi incoloro. El producto bruto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. RMN-¹H (400MHz, CDCl₃) δ ppm 5,50 (s.a., 1H), 4,60 (s.a., 1H), 3,78 (s, 3H), 3,71 (s, 3H), 3,02 (dd, *J*=16,9, 4,4 Hz, 1H), 2,84 (dd, *J*=16,8, 4,8 Hz, 1H), 1,47 (s, 9H).



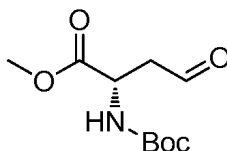
Parte B: 2-[bis(*tert*-butoxicarbonil)amino]butan-1,4-dioato de (*S*)-dimetilo

A 0 °C solución de 2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)succinato de (*S*)-dimetilo (15,8 g, 60,5 mmol) en acetonitrilo (200 ml) se trató con dicarbonato de di-*t*-butilo (13,9 g, 63,5 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (1,48 g, 12,1 mmol). El baño de enfriamiento se retiró y la reacción solución de se agitó a temperatura ambiente durante la noche (18 h). La solución resultante se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en acetato de etilo (200 ml), se lavó con ácido clorhídrico acuoso 0,25 N (2x50 ml), hidróxido de sodio acuoso 0,25N (2x50 ml), y salmuera (1x50 ml); se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida para proporcionar 2-[bis(*tert*-butoxicarbonil)amino]butan-1,4-dioato de (*S*)-dimetilo (18,8 g, 52,0 mmol, 86 % rendimiento bruto) como un aceite amarillo pálido. El producto bruto se usó sin purificación adicional. RMN-¹H (400MHz, CDCl₃) δ ppm 5,46 (t, *J*=6,8 Hz, 1H), 3,72 (s, 3H), 3,74 (s, 3H), 3,26 (dd, *J*=16,4, 7,2 Hz, 1H), 2,75 (dd, *J*=16,3, 6,5 Hz, 1H), 1,52 (s, 18H).



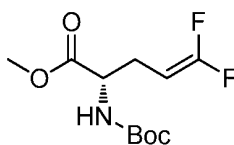
Parte C: (*S*)-metil-2-((*tert*-butoxi)-*N*-[(*tert*-butil)oxycarbonil]carbonilamino)-4-oxobutanoato

Una solución a -78 °C de 2-[bis(*tert*-butoxicarbonil)amino]butan-1,4-dioato de (*S*)-dimetilo (9,07 g, 25,1 mmol) en éter dietílico (100 ml) se trató por goteo con 1 M hidruro de diisobutil aluminio en diclorometano (37,6 ml, 37,6 mmol). La solución resultante de se agitó por 15 min y después se apagó secuencialmente en intervalos de 15 minutos con agua (3,3 ml), hidróxido de sodio acuoso 1N (10 ml), y nuevamente con agua (3,3 ml). La suspensión resultante se filtró a través de tierra diatomácea (Celite®) y se concentró a presión reducida para proporcionar (*S*)-metil-2-((*tert*-butoxi)-*N*-[(*tert*-butil)oxycarbonil]carbonilamino)-4-oxobutanoato (8,26 g, 24,9 mmol, 99 % rendimiento bruto) como un aceite incoloro. El producto bruto se usó sin purificación adicional. RMN-¹H (400MHz, CDCl₃) δ ppm 9,81 (s, 1H), 5,55 (t, *J*=6,4 Hz, 1H), 3,75, (s, 3H), 3,43 (ddd, *J*=18,0, 5,9, 1,0 Hz, 1H), 2,85 (ddd, *J*=17,9, 6,0, 1,0 Hz, 1H), 1,52 (s, 18H).



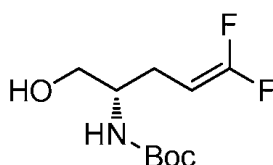
Parte D: 2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-4-oxobutanoato de (*S*)-metilo

Una solución de (*S*)-metil-2-((*tert*-butoxi)-*N*-[(*tert*-butil)oxycarbonil]carbonilamino)-4-oxobutanoato (29,2 g, 88,0 mmol) en acetonitrilo (300 ml) se trató con bromuro de litio (11,5 g, 132 mmol), se calentó a reflujo por 2 h, y después se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en acetato de etilo (300 ml), se lavó con agua (1x50 ml) y salmuera (1x50 ml); se secó sobre sulfato de magnesio, y se concentró a presión reducida a un aceite ámbar oscuro. El material bruto se purificó sobre SiO₂ (20-100 % elución de gradiente acetato de etilo/hexanos) para proporcionar 2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-4-oxobutanoato de (*S*)-metilo (12,5 g, 54,1 mmol, 62 % rendimiento bruto) como un aceite ámbar pálido. RMN-¹H (400MHz, CDCl₃) δ ppm 9,76 (s, 1H), 5,41 (s.a., 1H), 4,62 (dt, *J*=8,1, 4,4 Hz, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,19 - 2,94 (m, 2H), 1,46 (s, 9H).



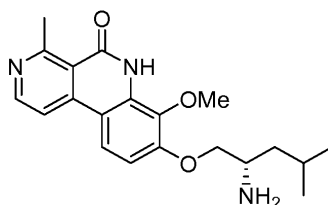
Parte E: 2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-5,5-difluoropent-4-enoato de (*S*)-metilo

- 5 Una solución de 2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-4-oxobutanoato de (*S*)-metilo (5,97 g, 25,8 mmol), sodio 2-cloro-2,2-difluoroacetato (11,8 g, 77,0 mmol), trifenilfosfina (20,3 g, 77,0 mmol), y *N,N*-dimetilformamida (50 ml) se cargó a un matraz de 3 cuellos de 500 ml y se calentó a 115 °C por 15 min. La mezcla resultante se filtró a través de tierra diatomácea (Celite®) y se concentró a presión reducida. El material bruto se purificó sobre SiO₂ (5-40 % elución de gradiente acetato de etilo/hexanos) para proporcionar 2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-5,5-difluoropent-4-enoato de (*S*)-metilo (0,91 g, 3,43 mmol, 13 % de rendimiento) como un aceite incoloro. RMN-¹H (400MHz, CDCl₃) δ ppm 5,25 - 5,06 (s.a., 1H), 4,42 (s.a., 1H), 4,24 - 4,10 (m, 1H), 3,78 (s, 3H), 2,59 (dd, *J*=14,4, 6,7 Hz, 1H), 2,51 - 2,31 (m, 1H), 1,47 (s, 9H).



- 15 Parte F: (5,5-difluoro-1-hidroxi-pent-4-en-2-il)carbamato de (*S*)-*tert*-Butilo

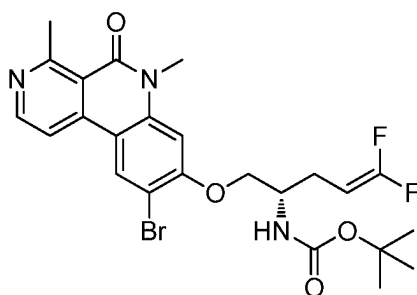
- 20 Una solución a temperatura ambiente de 2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-5,5-difluoropent-4-enoato de (*S*)-metilo (1,91 g, 7,20 mmol) en tetrahidrofurano (25 ml) se trató con borohidruro de litio (0,31 g, 14 mmol) y se agitó por 1 h. La solución resultante de enfriada a 5 °C, se apagó con ácido clorhídrico acuoso 0,1 N (50 ml), y se extrajo con acetato de etilo (3x25 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (1x20 ml), se secaron sobre MgSO₄, y se concentraron a presión reducida. El material bruto se purificó sobre SiO₂ (20-100 % elución de gradiente acetato de etilo/hexanos) para proporcionar (5,5-difluoro-1-hidroxi-pent-4-en-2-il)carbamato de (*S*)-*tert*-Butilo (1,4 g, 5,90 mmol, 82 % de rendimiento) como un aceite incoloro. RMN-¹H (400MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 4,75 (d, *J*=6,0 Hz, 1H), 4,35 - 4,05 (m, 1H), 3,82 - 3,51 (m, 3H), 2,46 - 2,16 (m, 3H), 1,47 (s, 9H).



- 30 Parte G: (1-((4,6-dimetil-5-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][2,7]naftiridin-8-il)oxi)-5,5-difluoropent-4-en-2-il)carbamato de (*S*)-*tert*-Butilo

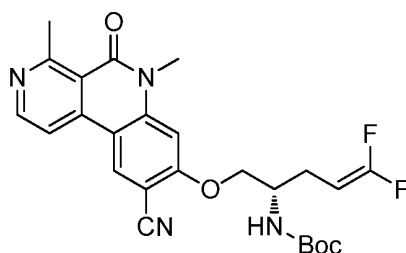
- 35 Una suspensión de 8-cloro-4,6-dimetilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6*H*)-ona (1,26 g, 4,88 mmol), preparada como en el Ejemplo 16, Parte G, (5,5-difluoro-1-hidroxi-pent-4-en-2-il)carbamato de (*S*)-*tert*-Butilo (1,39 g, 5,86 mmol), 2-di-*t*-butilfosfin-2',4',6'-triiisopropilbifenilo (0,42 g, 0,98 mmol), Pd(OAc)₂ (0,11 g, 0,49 mmol), Cs₂CO₃ (3,18 g, 9,76 mmol), y anhídrido tolueno (15 ml) se purgó con nitrógeno por 10 minutos y se calentó a 90 °C durante la noche (15 h). Después del enfriamiento, la mezcla de reacción se filtró a través de tierra diatomácea (Celite®), se concentró a presión reducida y se disolvió en acetato de etilo (50 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (1x100 ml) y agua (1x100 ml); se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida para proporcionar un aceite ámbar. El material bruto se purificó sobre SiO₂ (1-5 % amoníaco 2M en elución de gradiente metanol/diclorometano) para proporcionar (1-((4,6-dimetil-5-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][2,7]naftiridin-8-il)oxi)-5,5-difluoropent-4-en-2-il)carbamato de (*S*)-*tert*-Butilo (1,04 g, 2,26 mmol, 46 % de rendimiento) como un sólido tostado. CL/EM, (ESI) *m/z* 460,0 [(M+H)⁺, calcd para C₂₄H₂₈F₂N₃O₄, 460,2]; RMN-¹H (400MHz, CDCl₃) δ ppm 8,59 (d, *J*=5,5 Hz, 1H), 8,05 (d, *J*=8,8 Hz, 1H), 7,73 (d, *J*=5,8 Hz, 1H), 6,83 (dd, *J*=8,8, 1,8 Hz, 1H), 6,79 (s.a., 1H), 5,13 - 4,89 (m, 1H), 4,39 - 4,21 (m, 1H), 4,20 - 3,96 (m, 3H), 3,66 (s, 3H), 3,12 (s, 3H), 2,61 - 2,31 (m, 2H), 1,48 (s, 9H).

45



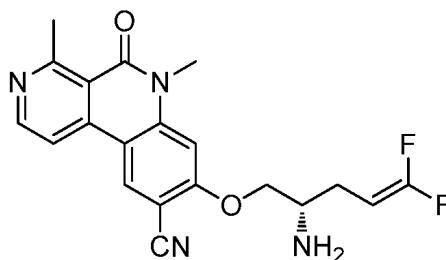
Parte H: (1-((9-bromo-4,6-dimetil-5-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][2,7]naftiridin-8-il)oxi)-5,5-difluoropent-4-en-2-il)carbamato de (S)-terc-Butilo

5 Una solución de (1-((4,6-dimetil-5-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][2,7]naftiridin-8-il)oxi)-5,5-difluoropent-4-en-2-il)carbamato de (S)-terc-Butilo (1,03 g, 2,24 mmol) en acetonitrilo (22 ml) se trató con *N*-bromosuccinimida (0,44 g, 2,5 mmol), se calentó a 80 °C por 45 min, y después se concentró a presión reducida. El material bruto se purificó sobre SiO₂ (1-4 % amoníaco 2M en elución de gradiente metanol/diclorometano) para proporcionar (1-((9-bromo-4,6-dimetil-5-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][2,7]naftiridin-8-il)oxi)-5,5-difluoropent-4-en-2-il)carbamato de (S)-terc-Butilo (0,81 g, 1,51 mmol, 67 % de rendimiento) como un sólido blanco. CL/EM, (ESI) *m/z* 537,9 [(M+H)⁺, calcd para C₂₄H₂₇BrF₂N₃O₄, 538,1]; RMN-¹H (400MHz, CDCl₃) δ ppm 8,62 (d, *J*=5,8 Hz, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,65 (d, *J*=5,5 Hz, 1H), 6,75 (s, 1H), 5,01 (d, *J*=8,3 Hz, 1H), 4,41 - 4,26 (m, 1H), 4,24 - 4,04 (m, 3H), 3,67 (s, 3H), 3,12 (s, 3H), 2,64 - 2,34 (m, 2H), 1,48 (s, 9H).



Parte I: (1-((9-ciano-4,6-dimetil-5-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][2,7]naftiridin-8-il)oxi)-5,5-difluoropent-4-en-2-il)carbamato de (S)-terc-Butilo

20 Una suspensión de (1-((9-bromo-4,6-dimetil-5-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][2,7]naftiridin-8-il)oxi)-5,5-difluoropent-4-en-2-il)carbamato de (S)-terc-Butilo (0,48 g, 0,892 mmol), cianuro de zinc (0,115 g, 0,981 mmol), 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno (0,074 g, 0,134 mmol), Pd2(dba)₃ (0,041 g, 0,045 mmol), *N,N*-dimetilformamida (3 ml), y agua (0,3 ml) se cargó a un vial de presión nominal 20 ml y se hizo burbujear con una corriente de nitrógeno por 10 minutos. El vial se selló, se purgó con oxígeno, y se agitó bajo nitrógeno en un bloque de reacción pre-calentado a 115 °C durante la noche. Después del enfriamiento, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (35 ml) y se filtró a través de tierra diatomácea (Celite®). Lo filtrado se lavó con salmuera (3x50 ml), se secó sobre sulfato de sodio, y se concentró a presión reducida. El material bruto se purificó sobre SiO₂ (0-4 % amoníaco 2M en elución de gradiente metanol/diclorometano) para proporcionar (1-((9-ciano-4,6-dimetil-5-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][2,7]naftiridin-8-il)oxi)-5,5-difluoropent-4-en-2-il)carbamato de (S)-terc-Butilo (0,15 g, 0,280 mmol, 32 % de rendimiento) como un sólido tostado. CL/EM, (ESI) *m/z* 485,1 [(M+H)⁺, calcd para C₂₅H₂₇F₂N₄O₄, 485,2]; RMN-¹H (400MHz, CDCl₃) δ ppm 8,75 (d, *J*=5,5 Hz, 1H), 8,45 (s, 1H), 7,81 (d, *J*=5,8 Hz, 1H), 7,00 (s, 1H), 4,85 (d, *J*=10,0 Hz, 1H), 4,40 - 4,21 (m, 3H), 4,07 (s.a., 1H), 3,80 (s, 3H), 3,17 (s, 3H), 2,62 - 2,52 (m, 1H), 2,49 - 2,38 (m, 1H), 1,49 (s, 9H).



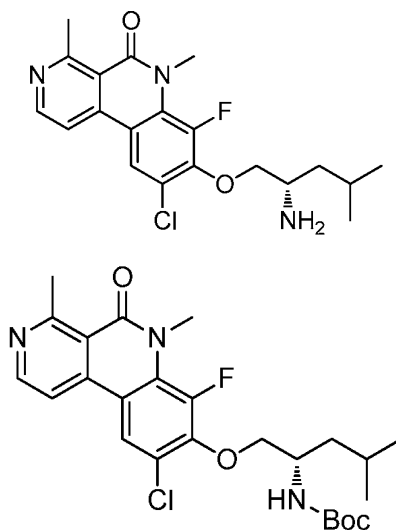
Parte J: (S)-8-((2-amino-5,5-difluoropent-4-en-1-il)oxi)-4,6-dimetil-5-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][2,7]naftiridin-9-carbonitrilo

Una solución a temperatura ambiente de (1-((9-ciano-4,6-dimetil-5-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][2,7]naftiridin-8-il)oxi)-5,5-difluoropent-4-en-2-il)carbamato de (S)-terc-Butilo (60 mg, 0,124 mmol) en metanol (1 ml) se trató con HCl 4M en

1,4-dioxano (1,3 ml, 5,20 mmol) y se calentó durante la noche. La solución resultante se concentró a presión reducida. El material bruto se purificó mediante CL/EM preparativa con las siguientes condiciones: Columna: XBridge C18, 19 x 200 mm, 5- μ m partículas; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo: agua con 10-mM acetato de amonio; Fase móvil B: 95:5 acetonitrilo: agua con 10-mM acetato de amonio; Gradiente: 10-50 % B durante 20 minutos, después se mantuvo por 5-minutos a 100 % B; Caudal: 20 ml/min. Las fracciones que contienen lo deseado se combinaron y se concentraron mediante evaporación centrífuga para proporcionar (S)-8-((2-amino-5,5-difluoropent-4-en-1-il)oxi)-4,6-dimetil-5-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][2,7]naftiridin-9-carbonitrilo (7,6 mg, 0,020 mmol, 16 % de rendimiento) como un sólido blanco. CL/EM, (ESI) m/z 385,3 [(M+H)⁺, calcd para C₂₀H₁₉F₂N₄O₂, 385,1]; RMN-¹H (500MHz, DMSO) δ ppm 8,82 (s, 1H), 8,60 (d, $J=5,5$ Hz, 1H), 8,18 (d, $J=5,8$ Hz, 1H), 6,97 (s, 1H), 4,74 - 4,59 (m, 1H), 4,22 - 4,05 (m, 2H), 3,62 (s, 3H), 3,19 - 3,10 (m, 1H), 2,93 (s, 3H), 2,36 - 2,25 (m, 1H), 2,19 - 2,08 (m, 1H).

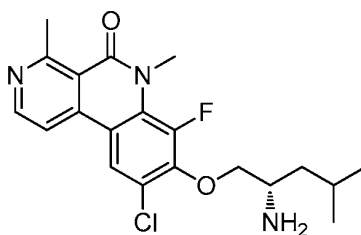
Ejemplo 107

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



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

(1-((7-fluoro-4,6-dimetil-5-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][2,7]naftiridin-8-il)oxi)-4-metilpentan-2-il)carbamato de (S)-*terc*-Butilo (0,08 g, 0,175 mmol), preparada como se describe en el Ejemplo 29, Parte G, se sometió a cloración usando NCS para proporcionar (1-((9-cloro-7-fluoro-4,6-dimetil-5-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][2,7]naftiridin-8-il)oxi)-4-metilpentan-2 il)carbamato de (S)-*terc*-Butilo (80 mg, 0,104 mmol, 60 % rendimiento bruto) como semi-sólido. El material se llevó adelante sin purificación adicional. CL/EM (ESI) m/e 492,2 [(M+H)⁺, calcd para C₂₅H₃₂ClFN₃O₄ 492,2].



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

Se sometió a desprotección (1-((9-cloro-7-fluoro-4,6-dimetil-5-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][2,7]naftiridin-8-il)oxi)-4-metilpentan-2-il)carbamato de (S)-*terc*-Butilo (0,08 g, 0,104 mmol) del grupo Boc como se describe en el Ejemplo 2, Parte E. El material bruto se purificó mediante HPLC de fase inversa (acetato de amonio 10MM en agua/AcCN) para proporcionar (S)-8-((2-amino-4-metilpentil)oxi)-9-cloro-7-fluoro-4,6-dimetilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona (0,006 g, 0,015 mmol, 14 % de rendimiento) como sólido blanquecino. CL/EM (ESI) m/e 392,2 [(M+H)⁺, calcd para C₂₀H₂₄ClFN₃O₂ 392,1]; CL/EM tiempo de retención (CL/EM Método C) t_R = 2,11 min. Tiempo de retención HPLC (método A): t_R = 8,96 min; Tiempo de retención HPLC (método B): t_R = 5,15 min. RMN-¹H (400MHz, METANOL-*d*₄) 8,62 (d, $J=5,8$ Hz, 1H), 8,32 (d, $J=2,0$ Hz, 1H), 8,12 (d, $J=5,8$ Hz, 1H), 4,26 (ddd, $J=9,3, 3,8, 1,0$ Hz, 1H), 4,06 (dd, $J=8,7, 7,2$ Hz, 1H), 3,87 (d, $J=9,3$ Hz, 3H), 3,67 - 3,64 (m, 1H), 3,08 (s, 3H), 1,92 - 1,78 (m, 1H), 1,56 - 1,37 (m, 2H), 1,02 (d, $J=5,3$ Hz, 3H), 1,01 (d, $J=5,3$ Hz, 3H).

Descripción de las realizaciones específicas

En los siguientes ejemplos, se registraron los espectros RMN de protón en ya sea espectrómetro RMN Bruker 400 o 500, Los desplazamientos químicos se reportaron en valores δ con relación a tetrametilsilano. Las CL/EM se corrieron en un LC Shimadzu acoplado a Waters Micromass ZQ. Los tiempos de retenciones HPLC se obtuvieron usando al menos uno de los siguientes métodos:

Métodos CL-EM:

- 10 Método A de CL/EM: Columna : PUROSPHER@star RP-18 (4X55mm), 3 μ m; Tampón : 20mM NH₄OAc en agua; Fase M A : Tampón + ACN(90+10); Fase M B : Tampón + MeCN(10+90); Caudal : 2,5 ml/min)
CL/EM: Columna : ZORBAX SB C18 (46X50mm), 5 μ m; Modo positivo de Fase M A : 10 % MeOH – 90 % H₂O – 0,1 % TFA; Fase M B : 90 % MeOH – 10 % H₂O – 0,1 % TFA; Caudal : 5 ml/min)
- 15 Método C de CL/EM: Columna – Ascentis Express C8 (5X2,1mm), 2,7 μ m; Fase M A : 2 %MeCN – 98 %H₂O – 10mM NH₄COOH; Fase M B : 98 %ACN – 2 %H₂O – 10 mM NH₄COOH; Caudal : 1 ml/min)
Método D de CL/EM: Columna –ACQUITY UPLC BEH C18 (2,1 X 50 mm), 1,7 μ m; Fase M A :0,1 % TFA en agua; Fase M B : 1 % TFA en ACN; Caudal : 1/min)
Método E de CL/EM: Columna –ACQUITY UPLC BEH C18 (2,1 X 50 mm), 1,7 μ m; Fase M A : 5 mM NH₄OAc:ACN (95:5); Fase M B : 5 mM NH₄OAc: ACN (5:95); Caudal : 1/min)
- 20 Método F de CL/EM: Columna : X-Bridge BEH C18 (50 X 2,1 mm), 2,5 μ m; Fase M A : ACN + H₂O (2+98) + 0,1 % TFA; Fase M B : ACN + H₂O (98+2) + 0,05 % TFA; Caudal : 1,2 ml/min.
Método G de LC-MS: Columna : Kinetex C18 (50 X 2,1 mm), 2,6 μ m; Fase M A: 2 %ACN – 98 %H₂O – 10mM; Fase M B : 98 %ACN – 2 %H₂O – 10mM NH₄COOH; Caudal : 1/min).
Método H de LC-MS: Columna : BEH C18 (50 X 3,0 mm), 1,7 μ m; Fase M A: 5 %ACN – 95 %H₂O – 10mM; Fase M B : 95 %ACN – 5 %H₂O – 10mM NH₄COOH; Caudal : 1,2/min).
- 25 Método I de LC-MS: Columna : Ace Excel 2 C18 (50 X 3,0 mm), 2,0 μ m; Fase M A: 2 %ACN – 98 %H₂O – 10mM; Fase M B : 98 %ACN – 2 %H₂O – 10mM NH₄COOH; Caudal : 1,2/min).

Métodos HPLC quiral:

- 30 Método A: CHIRALCEL OJH (250x4,6) mm 5 micrómetros
Fase móvil: 0,2 % DEA en n-hexano : etanol (80:20)
Método B: CHIRALPAK AD-H (250x4,6) mm 5 micrómetros
Fase móvil A: 0,2 % DEA en n-hexano (70) B: etanol (30)
- 35 Método C: CHIRALPAK- ASH (250x4,6) mm 5 micrómetros
Fase móvil A: 0,2 % DEA en n-hexano : etanol (90:10)
Método D: CHIRALPAK- ODH (250x4,6) mm 5 micrómetros
Fase móvil: n-Hexano :Etanol / metanol (50:50) (80:20); corrida 50 min
Método E: Chiralpak-IA (250x4,6) mm 5 micrómetros
Fase móvil: 35 % (0,3 % DEA en Metanol) en CO₂; Velocidad de caudal: CO₂: 2,6 g/min; 0,3 % DEA en Metanol: 1,4 ml/min; corrida 10 min
- 40 Método F: CHIRALPAK AD-H (250x4,6) mm 5 micrómetros
Fase móvil: 40 % (0,3 % DEA en Metanol) en CO₂; : 4,0 g/min; corrida 12 min

Métodos HPLC analítica:

- Método A: Columna sunfire C18 Waters analytical (4,6 x 150 mm, 3,5 μ m); fase móvil:
Tampón: 0,05 % TFA en H₂O pH = 2,5 ajustado con amoníaco
A = tampón y acetonitrilo (95:5), B = acetonitrilo y tampón (95:5); 0 – 15 min, 0 % B → 50 % B; 15 – 18 min, 50 % B → 100 % B; 18 – 23 min, 100 % B; velocidad de caudal = 1 ml/min; λ = 254 nm y 220 nm; tiempo de corrida = 28 min.
- 50 Método B: Columna xbridge phenyl Waters analytical (4,6 x 150 mm, 3,5 μ m), fase móvil: Tampón: 0,05 % TFA en H₂O pH = 2,5 ajustado con amoníaco
A = tampón y acetonitrilo (95:5), B = acetonitrilo y tampón (95:5); 0 – 15 min, 0 % B → 50 % B; 15 – 18 min, 50 % B → 100 % B; 18 – 23 min, 100 % B; velocidad de caudal = 1 ml/min; λ = 254 nm y 220 nm; tiempo de corrida = 28 min.
- 55 Método C: Columna sunfire C18 Waters analytical (3,0 x 150 mm, 3,5 μ m); fase móvil: A = 10mM amm. bicarbonato (pH=9,5)/95 % H₂O/5 % metanol, B = 10mM amm. bicarbonato (pH=9,5)/5 % H₂O/95 % metanol; 0 – 15 min, 0 % B → 100 % B; 15 – 18 min, 100 % B; velocidad de caudal = 1 ml/min; λ = 254 nm; tiempo de corrida = 18 min.
- 60 Método D: Columna xbridge phenyl Waters analytical (3,0 x 150 mm, 3,5 μ m), fase móvil: A = 10mM amm. bicarbonato (pH=9,5)/95 % H₂O/5 % metanol, B = 10mM amm. bicarbonato (pH=9,5)/5 % H₂O/95 % metanol; 0 – 15 min, 0 % B → 100 % B; 15 – 18 min, 100 % B; velocidad de caudal = 1 ml/min; λ = 254 nm; tiempo de
- 65

corrida = 18 min.

Método E: Columna sunfire C18 Waters analytical (4,6 x 150 mm, 3,5 μ m); fase móvil: A = 0,05 % TFA en agua : Acetonitrilo (95:5), B = Acetonitrilo : 0,05 % TFA en agua (95:5); 0 – 15 min, 10 % B \rightarrow 100 % B; velocidad de caudal = 1 ml/min; λ = 254 nm y 220 nm; tiempo de corrida = 15 min.

Método F: Columna xbridge phenyl Waters analytical (4,6 x 150 mm, 3,5 μ m), fase móvil: A = 0,05 % TFA en agua : Acetonitrilo (95:5), B = Acetonitrilo : 0,05 % TFA en agua (95:5); 0 – 15 min, 0 % B \rightarrow 50 % B; 15 – 18 min, 50 % B \rightarrow 100 % B, 18 – 23 min, 100 % B; velocidad de caudal = 1 ml/min; λ = 254 nm y 220 nm; tiempo de corrida = 15 min.

Método G: Columna xbridge phenyl Waters analytical (4,6 x 150 mm, 3,5 μ m), fase móvil: A = 0,05 % TFA en agua : Acetonitrilo (95:5), B = Acetonitrilo : 0,05 % TFA en agua (95:5); 0 – 12 min, 10 % B \rightarrow 100 % B; 12 – 15 min, 100 % B; velocidad de caudal = 1 ml/min; λ = 254 nm y 220 nm; tiempo de corrida = 15 min.

Método H: Columna sunfire C18 Waters analytical (4,6 x 150 mm, 3,5 μ m); fase móvil: A = 0,05 % TFA en agua : Acetonitrilo (95:5), B = Acetonitrilo : 0,05 % TFA en agua (95:5); 0 – 15 min, 10 % B \rightarrow 50 % B; 15 – 18 min, 50 % B \rightarrow 100 % B; velocidad de caudal = 1 ml/min; λ = 254 nm y 220 nm; tiempo de corrida = 18 min.

Método I: Columna sunfire C18 Waters analytical (4,6 x 150 mm, 3,5 μ m); fase móvil: A = 0,05 % TFA en agua : Acetonitrilo (95:5), B = Acetonitrilo : 0,05 % TFA en agua (95:5); 0 – 12 min, 10 % B \rightarrow 100 % B; 12 – 15 min, 100 % B; velocidad de caudal = 1 ml/min; λ = 254 nm y 220 nm; tiempo de corrida = 15 min.

Método J: Columna C18 Eclipse XDB (4,6 x 150 mm, 3,5 μ m); fase móvil: A = 10mM NH₄OAc en agua, B = Metanol; 0 – 15 min, 15 % B \rightarrow 100 % B; 15 – 18 min, 100 % B; velocidad de caudal = 1 ml/min; λ = 254 nm y 220 nm; tiempo de corrida = 15 min.

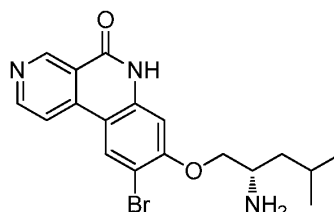
Método K: Columna sunfire C18 Waters analytical (3,0 x 150 mm, 3,5 μ m); fase móvil: A = 0,1 % TFA/95 % H₂O/5 % acetonitrilo, B = 0,1 % TFA/5 % H₂O/95 % acetonitrilo; 0 – 15 min, 10 % B \rightarrow 100 % B; 100 % B; velocidad de caudal = 1 ml/min; λ = 220/254 nm; tiempo de corrida = 18 min.

Método L: Columna xbridge fenil Waters analytical (3,0 x 150 mm, 3,5 μ m), fase móvil: A = 0,1 % TFA/95 % H₂O/5 % acetonitrilo, B = 0,1 % TFA/5 % H₂O/95 % acetonitrilo; 0 – 15 min, 10 % B \rightarrow 100 % B; 100 % B; velocidad de caudal = 1 ml/min; λ = 220/254 nm; tiempo de corrida = 18 min.

Método M: Columna sunfire C18 Waters analytical (4,6 x 150 mm, 3,5 μ m); fase móvil: A = 0,05 % TFA en agua : Acetonitrilo (95:5), B = Acetonitrilo : 0,05 % TFA en agua (95:5); 0 – 25 min, 10 % B \rightarrow 100 % B; velocidad de caudal = 1 ml/min; λ = 254 nm y 220 nm; tiempo de corrida = 25 min.

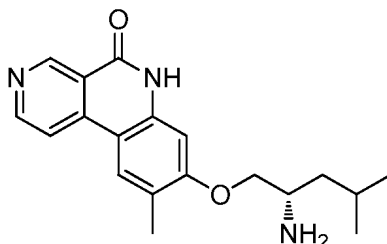
Ejemplo 108 (invención)

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



Preparada como se describe en el Ejemplo 3: (S)-8-((2-amino-4-metilpentil)oxi)-9-bromobenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona (280 mg, 0,717 mmol, 89 % de rendimiento) como un sólido amarillo pálido. CL/EM (ESI) *m/e* 390,0, 392,0 Br patrón [(M+H)⁺, calcd para C₁₈H₂₁BrN₃O₂ 390,1]; Tiempo de retención HPLC (método E): *t_R* = 9,32 min; Tiempo de retención HPLC (método F): *t_R* = 9,43 min; RMN-¹H (400MHz, DMSO-d₆) δ 11,84 (sa, 1H), 9,37 (s, 1H), 8,84 (d, *J*=5,6 Hz, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,39 (d, *J*=5,6 Hz, 1H), 7,00 (s, 1H), 3,84-3,95 (m, 2H), 3,17 (m, 1H), 1,85 (m, 1H), 1,38 (m, 1H), 1,30 (m, 1H), 0,89-0,96 (m, 6H).

Ejemplo 109 (invención)

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

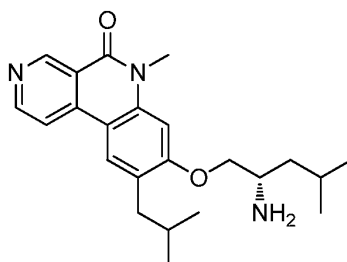
5

Preparada como se describe en el Ejemplo 4: *(S)*-8-((2-amino-4-metilpentil)oxi)-9-metilbenzo[*c*][2,7]naftiridin-5(6*H*)-ona (30 mg, 0,092 mmol, 33 % de rendimiento) como un sólido blanquecino. CL/EM (ESI) *m/e* 326,2 [(M+H)⁺, calcd para C₁₉H₂₄N₃O₂ 326,2]; Tiempo de retención HPLC (método F): *t_R* = 8,35 min; Tiempo de retención HPLC (método A): *t_R* = 7,86 min; RMN-¹H (400 MHz, MeOD): δ 9,46 (s, 1H), 8,80 (d, *J* = 5,20 Hz, 1H), 8,28 (d, *J* = 4,00 Hz, 1H), 8,21 (s, 1H), 6,91 (s, 1H), 4,31-4,33 (m, 1H), 4,17-4,18 (m, 1H), 3,51-3,70 (m, 1H), 2,43 (s, 3H), 1,82-1,87 (m, 1H), 1,69-1,74 (m, 2H), 1,07-1,31 (m, 6H).

10

Ejemplo 110 (invención)

15

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

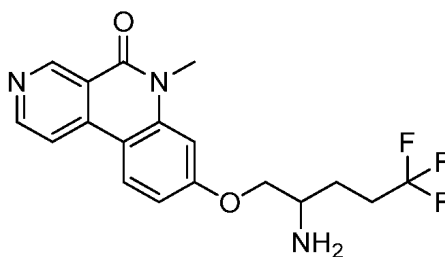
20

Preparada como se describe en el Ejemplo 4: *(S)*-8-((2-amino-4-metilpentil)oxi)-9-isobutil-6-metilbenzo[*c*][2,7]naftiridin-5(6*H*)-ona (12 mg, 0,029 mmol, 35 % de rendimiento) como un sólido blanquecino. CL/EM (ESI) *m/e* 382,2 [(M+H)⁺, calcd para C₂₃H₃₂N₃O₂ 382,2]; Tiempo de retención HPLC (método E): *t_R* = 6,15 min; Tiempo de retención HPLC (método F): *t_R* = 5,23 min; RMN-¹H (400 MHz, MeOD): δ 9,44 (s, 1H), 8,74 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H), 8,23 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,01 (s, 1H), 4,18-4,15 (m, 1H), 4,09-4,05 (m, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,36-3,27 (m, 1H), 2,75-2,62 (m, 2H), 2,03-1,90 (m, 1H), 1,89-1,87 (m, 1H), 1,63-1,51 (m, 1H), 1,49-1,44 (m, 1H), 1,03-0,94 (m, 12H).

25

Ejemplo 111 (invención)

30

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

35

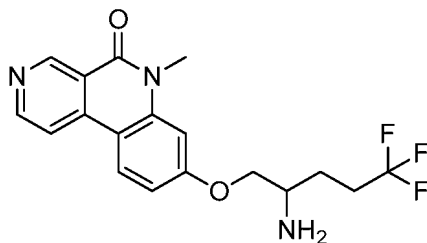
El material de Ejemplo 15 se separó en los enantiómeros correspondientes mediante SFC quiral (Chiralpak-AD-H (250 X 21 mm), 5u: fase móvil: 60 % CO₂, 40 % (0,5 % DEA en Metanol); Velocidad de caudal: 60 g/min). Primero enantiómero de elución: 8-((2-amino-5,5,5-trifluoropentil)oxi)-6-metilbenzo[*c*][2,7]naftiridin-5(6*H*)-ona (22,3 mg, 0,061 mmol, 38 % de rendimiento) como un sólido blanco. La estereoquímica absoluta no se determinó. CL/EM (ESI) *m/e* 366,2 [(M+H)⁺, calcd para C₁₈H₁₉F₃N₃O₂ 366,1]; Tiempo de retención HPLC (método F): *t_R* = 8,24 min; HPLC quiral (método A): *t_R* = 3,75 min; RMN-¹H (400 MHz, MeOD): δ 9,48 (d, *J* = 0,4 Hz, 1H), 8,78 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 8,44 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 8,27 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 7,17 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,12 (dd, *J* = 8,8, 2,4 Hz, 1H), 4,20 (dd, *J* = 9,2, 4,8 Hz, 1H), 4,09 (dd, *J* = 9,2, 6,0 Hz, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,29-3,28 (m, 1H), 2,50-2,33 (m, 2H), 2,00-1,93 (m, 1H), 1,82-

40

1,74 (m, 1H).

Ejemplo 112

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

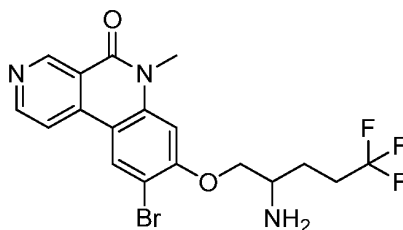


10 El material de Ejemplo 15 se separó en los enantiómeros correspondientes mediante SFC quiral (Chiralpak-AD-H (250 X 21 mm), 5u: fase móvil: 60 % CO₂, 40 % (0,5 % DEA en Metanol); Velocidad de caudal: 60 g/min). Segundo enantiómero de elución: 8-((2-amino-5,5,5-trifluoropentil)oxi)-6-metilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona (20,5 mg, 0,056 mmol, 35 % de rendimiento) como un sólido blanco. La estereoquímica absoluta no se determinó. CL/EM (ESI) *m/e* 366,2 [(M+H)⁺, calcd para C₁₈H₁₉F₃N₃O₂ 366,1]; Tiempo de retención HPLC (método F): *t_R* = 8,25 min; HPLC quiral (método A): *t_R* = 5,80 min; RMN-¹H (400 MHz, MeOD): δ 9,48 (d, *J* = 0,4 Hz, 1H), 8,77 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 8,43 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 8,27 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 7,17 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,12 (dd, *J* = 8,8, 2,4 Hz, 1H), 4,19 (dd, *J* = 9,2, 4,4 Hz, 1H), 4,09 (dd, *J* = 9,2, 6,0 Hz, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,29-3,25 (m, 1H), 2,46-2,34 (m, 2H), 2,00-1,93 (m, 1H), 1,81-1,76 (m, 1H).

Ejemplo 113 (invención)

20

8-((2-amino-5,5,5-trifluoropentil)oxi)-9-bromo-6-metilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona



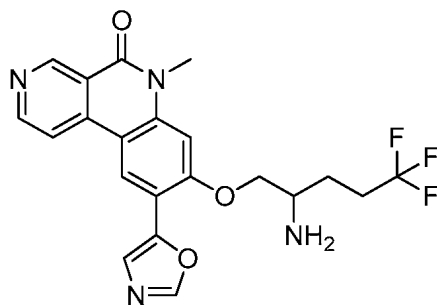
25 Preparada como se describe en el Ejemplo 3: 8-((2-amino-5,5,5-trifluoropentil)oxi)-9-bromo-6-metilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona (24 mg, 0,053 mmol, 48 % de rendimiento) como un sólido amarillo pálido. CL/EM (ESI) *m/e* 444,0, 446,0 Br patrón [(M+H)⁺, calcd para C₁₈H₁₈BrF₃N₃O₂ 444,1]; Tiempo de retención HPLC (método G): *t_R* = 5,45 min; Tiempo de retención HPLC (método A): *t_R* = 9,24 min; RMN-¹H (400 MHz, MeOD): δ 7,97 (s, 1H), 7,28 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H), 7,13 (s, 1H), 6,74 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 5,62 (s, 1H), 2,76-2,68 (m, 2H), 2,31 (s, 3H), 1,83-1,81 (m, 1H), 1,07-0,90 (m, 2H), 0,59-0,22 (m, 2H).

30

Ejemplo 114

35

8-((2-amino-5,5,5-trifluoropentil)oxi)-9-bromo-6-metilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona



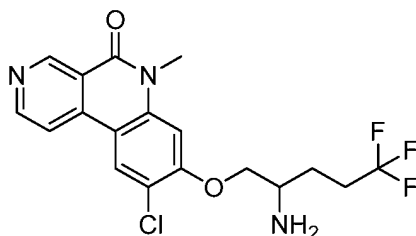
40 Preparada como se describe en el Ejemplo 4: 8-((2-amino-5,5,5-trifluoropentil)oxi)-6-metil-9-(oxazol-5-il)benzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona (14 mg, 0,043 mmol, 72 % de rendimiento) como un sólido amarillo pálido. CL/EM (ESI) *m/e* 433,2 [(M+H)⁺, calcd para C₂₁H₂₀F₃N₄O₃ 433,1]; Tiempo de retención HPLC (método H): *t_R* = 9,04 min; Tiempo de retención HPLC (método F): *t_R* = 9,12 min; RMN-¹H (400 MHz, MeOD): δ 9,54 (s, 1H), 8,86 (d, *J* = 6,0 Hz,

1H), 8,85 (s, 1H), 8,48 (d, $J = 6,0$ Hz, 1H), 8,41 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,29 (s, 1H), 4,70-4,58 (m, 2H), 4,03-4,00 (m, 1H), 3,89 (s, 3H), 2,59-2,52 (m, 2H), 2,27-2,15 (m, 2H).

Ejemplo 115 (invención)

5

8-((2-amino-5,5,5-trifluoropentil)oxi)-9-cloro-6-metilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona



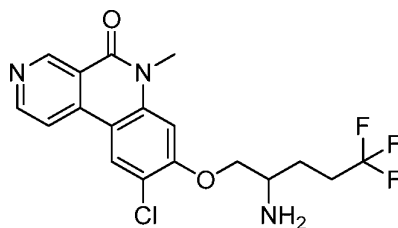
10 Preparada como se describe en el Ejemplo 3: 8-((2-amino-5,5,5-trifluoropentil)oxi)-9-cloro-6-metilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona (30 mg, 0,044 mmol, 39 % de rendimiento) como un sólido amarillo pálido. CL/EM (ESI) m/e 400,6 [(M+H)⁺, calcd para C₁₈H₁₈ClF₃N₃O₂ 400,1]; Tiempo de retención HPLC (método A): $t_R = 8,94$ min; Tiempo de retención HPLC (método B): $t_R = 10,01$ min; RMN-¹H (400 MHz, MeOD): δ 9,54 (s, 1H), 8,85 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,36 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 7,28 (s, 1H), 4,61-4,48 (m, 2H), 3,71-3,82 (m, 4H), 2,57-2,50 (m, 2H), 2,30-2,16 (m, 2H).

15

Ejemplo 116

20

8-((2-amino-5,5,5-trifluoropentil)oxi)-9-cloro-6-metilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona



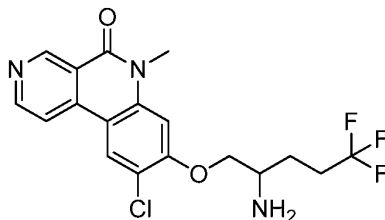
25 El material de Ejemplo 115 se separó en los enantiómeros correspondientes mediante SFC quiral (Chiralpak-AD-H (250 X 21 mm), 5 μ : fase móvil: 60 % CO₂, 40 % (0,5 % DEA en Metanol); Velocidad de caudal: 60 g/min). Primer enantiómero de elución: 8-((2-amino-5,5,5-trifluoropentil)oxi)-9-cloro-6-metilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona (40 mg, 0,094 mmol, 8 % de rendimiento) como un sólido rosa pálido. La estereoquímica absoluta no se determinó. CL/EM (ESI) m/e 400,0 [(M+H)⁺, calcd para C₁₈H₁₈ClF₃N₃O₂ 400,1]; Tiempo de retención HPLC (método A): $t_R = 8,87$ min; Tiempo de retención HPLC (método B): $t_R = 9,84$ min; HPLC quiral (método B con 0,3 %DEA): $t_R = 7,15$ min; RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 9,68 (s, 1H), 8,85 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,87 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 6,85 (s, 1H), 4,14 - 3,98 (m, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,36 - 3,33 (m, 1H), 2,49 - 2,24 (m, 2H), 1,99 - 1,70 (m, 2H).

30

Ejemplo 117

35

8-((2-amino-5,5,5-trifluoropentil)oxi)-9-cloro-6-metilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona

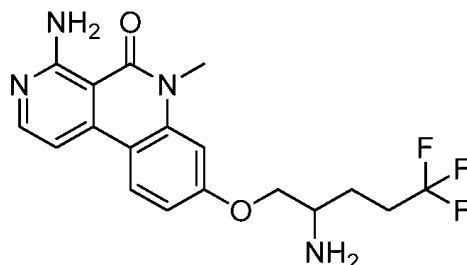


40 El material de Ejemplo 115 se separó en los enantiómeros correspondientes mediante SFC quiral (Chiralpak-AD-H (250 X 21 mm), 5 μ : fase móvil: 60 % CO₂, 40 % (0,5 % DEA en Metanol); Velocidad de caudal: 60 g/min). Segundo enantiómero de elución: 8-((2-amino-5,5,5-trifluoropentil)oxi)-9-cloro-6-metilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona (61 mg, 0,146 mmol, 13 % de rendimiento) como un sólido amarillo pálido. La estereoquímica absoluta no se determinó. CL/EM (ESI) m/e 400,0 [(M+H)⁺, calcd para C₁₈H₁₈ClF₃N₃O₂ 400,1]; Tiempo de retención HPLC (método A): $t_R = 8,86$ min; Tiempo de retención HPLC (método B): $t_R = 9,84$ min; HPLC quiral (método B con 0,3 %DEA): $t_R = 8,98$ min; RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 9,67 (s, 1H), 8,85 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,87 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 6,85 (s,

1H), 4,14 – 3,98 (m, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,37 - 3,33 (m, 1H), 2,45 – 2,27 (m, 2H), 1,99 - 1,72 (m, 2H).

Ejemplo 118 (invención)

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

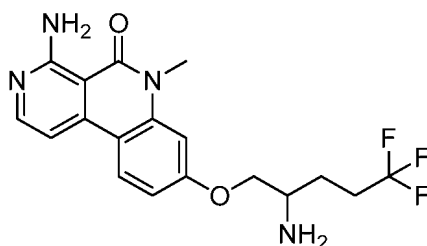


10 Preparada como se describe en el Ejemplo 17: 4-amino-8-((2-amino-5,5,5-trifluoropentil)oxi)-6-metilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona (4,0 mg, 0,004 mmol, 37 % de rendimiento) como un sólido incoloro. CL/EM (ESI) m/e 381,2 [(M+H)⁺, calcd para C₁₈H₂₀F₃N₄O₂ 381,2]; Tiempo de retención HPLC (método A): t_R = 7,83 min; Tiempo de retención HPLC (método B): t_R = 9,02 min; RMN-¹H (400 MHz, MeOD): δ 8,28 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,11 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,37 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,09 (s, 1H), 7,06 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 4,35-4,19 (m, 2H), 3,76 (s, 3H), 3,56-3,52 (m, 1H), 2,50-2,41 (m, 2H), 2,07-1,93 (m, 2H).

15

Ejemplo 119

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



20

El material de Ejemplo 118 se separó en los enantiómeros correspondientes mediante SFC quiral (Chiralpak-AD-H (250 X 21 mm), 5 μ : fase móvil: 60 % CO₂, 40 % (0,3 % DEA en Metanol); Velocidad de caudal: 60 g/min). Primer enantiómero de elución: 4-amino-8-((2-amino-5,5,5-trifluoropentil)oxi)-6-metilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona (143 mg, 0,365 mmol, 22 % de rendimiento) como un sólido incoloro. La estereoquímica absoluta no se determinó. CL/EM (ESI) m/e 381,2 [(M+H)⁺, calcd para C₁₈H₂₀F₃N₄O₂ 381,2]; Tiempo de retención HPLC (método A): t_R = 7,81 min; Tiempo de retención HPLC (método B): t_R = 8,90 min; HPLC quiral (método B con 0,3 %DEA): t_R = 5,45 min; RMN-¹H (400 MHz, MeOD): δ 8,23 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,09 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,34 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,05 – 7,02 (m, 2H), 4,16 (dd, J = 9,2, 4,8 Hz, 1H), 4,06 (dd, J = 9,2, 6,4 Hz, 1H), 3,74 (s, 3H), 3,32 - 3,20 (m, 1H), 2,49 - 2,33 (m, 2H), 1,99 - 1,92 (m, 1H), 1,81 - 1,72 (m, 1H).

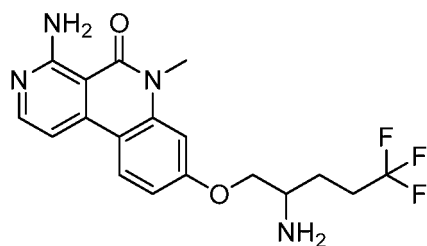
25

30

Ejemplo 120

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

35



40

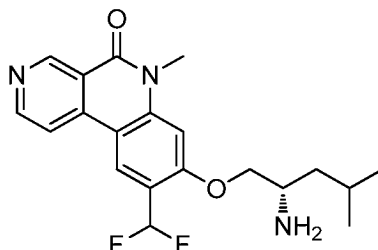
El material de Ejemplo 118 se separó en los enantiómeros correspondientes mediante SFC quiral (Chiralpak-AD-H (250 X 21 mm), 5 μ : fase móvil: 60 % CO₂, 40 % (0,3 % DEA en Metanol); Velocidad de caudal: 60 g/min). Segundo enantiómero de elución: 4-amino-8-((2-amino-5,5,5-trifluoropentil)oxi)-6-metilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona (143 mg, 0,365 mmol, 22 % de rendimiento) como un sólido incoloro. La estereoquímica absoluta no se determinó. CL/EM (ESI) m/e 381,2 [(M+H)⁺, calcd para C₁₈H₂₀F₃N₄O₂ 381,2]; Tiempo de retención HPLC (método A): t_R = 7,79 min;

Tiempo de retención HPLC (método B): $t_R = 8,84$ min; HPLC quiral (método B con 0,3 %DEA): $t_R = 10,39$ min; RMN- 1H (400 MHz, MeOD): δ 8,23 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 8,09 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 7,34 (d, $J = 6,0$ Hz, 1H), 7,05 – 7,02 (m, 2H), 4,16 (dd, $J = 9,2, 4,8$ Hz, 1H), 4,06 (dd, $J = 9,2, 6,4$ Hz, 1H), 3,74 (s, 3H), 3,34 – 3,20 (m, 1H), 2,50 – 2,38 (m, 2H), 1,99 – 1,70 (m, 2H).

5

Ejemplo 121 (invención)

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

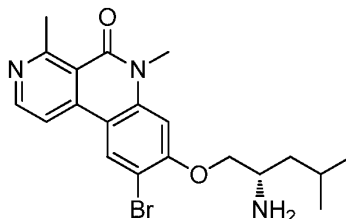


10

Preparada como se describe en el Ejemplo 27: (S)-8-((2-amino-4-metilpentil)oxi)-9-(difluorometil)-6-metilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona (5 mg, 0,013 mmol, 44 % de rendimiento) como un sólido blanquecino. CL/EM (ESI) m/e 376,2 [(M+H) $^+$], calcd para $C_{20}H_{24}F_2N_3O_2$ 376,2]; Tiempo de retención HPLC (método A): $t_R = 9,22$ min; Tiempo de retención HPLC (método B): $t_R = 9,75$ min; RMN- 1H (400 MHz, MeOD): δ 9,52 (s, 1H) 8,83 (d, $J=5,77$ Hz, 1H) 8,63 (s, 1H) 8,33 (d, $J=5,52$ Hz, 1H) 6,98 – 7,37 (m, 2H) 4,36 (dd, $J=9,54, 3,51$ Hz, 1H) 4,19 (d, $J=6,53$ Hz, 1H) 3,87 (s, 3H) 3,51 (d, $J=1,51$ Hz, 1H) 1,87 (s, 1H) 1,48 – 1,59 (m, 2H) 1,05 (d, $J=6,6$ Hz, 3H), 1,03 (d, $J=6,6$ Hz, 3H).
Ejemplo 122 (invención)

15

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



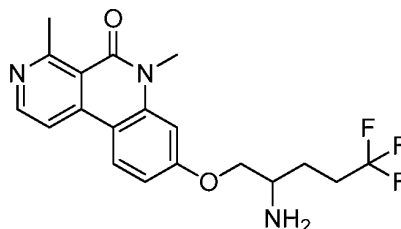
25

Preparada como se describe en el Ejemplo 3: (S)-8-((2-amino-4-metilpentil)oxi)-9-bromo-4,6-dimetilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona (15 mg, 0,035 mmol, 36 % de rendimiento) como un sólido blanquecino. CL/EM (ESI) m/e 418,0, 420,0 Br patrón [(M+H) $^+$], calcd para $C_{20}H_{25}BrN_3O_2$ 418,1]; Tiempo de retención HPLC (método I): $t_R = 4,52$ min; Tiempo de retención HPLC (método G): $t_R = 5,19$ min; RMN- 1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8,70 (s, 1H), 8,62 (d, $J=5,67$ Hz, 1H), 8,25 (d, $J=5,67$ Hz, 1H), 7,06 (s, 1 H), 4,16 – 4,07 (m, 1H), 4,05 – 3,96 (m, 1H), 3,69 (s, 3H), 3,19 – 3,11 (m, 1H), 2,99 (s, 3H), 1,90 – 1,71 (m, 1H), 1,42 – 1,27 (m, 2H), 0,95 – 0,90 (m, 6H).

30

Ejemplo 123 (invención)

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



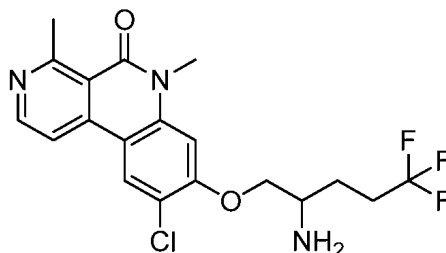
35

Preparada como se describe en el Ejemplo 15: 8-((2-amino-5,5,5-trifluoropentil)oxi)-4,6-dimetilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona (10,0 mg, 0,026 mmol, 25 % de rendimiento) como un sólido blanquecino. CL/EM (ESI) m/e 380,2 [(M+H) $^+$], calcd para $C_{19}H_{21}F_3N_3O_2$ 380,2]; Tiempo de retención HPLC (método A): $t_R = 7,81$ min; Tiempo de retención HPLC (método B): $t_R = 8,96$ min; RMN- 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8,59 (d, $J=5,77$ Hz, 1H), 8,41 (d, $J=8,53$ Hz, 1H), 8,15 (d, $J=5,77$ Hz, 1H), 6,96 (d, $J=2,26$ Hz, 2H), 4,06 – 3,92 (m, 2H), 3,64 (s, 3H), 3,05 (dd, $J=8,91, 4,39$ Hz, 1H), 2,97 (s, 3H), 2,40 – 2,28 (m, 1H), 1,86 – 1,71 (m, 2H), 1,54 – 1,43 (m, 1H).

40

Ejemplo 124 (invención)

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



5

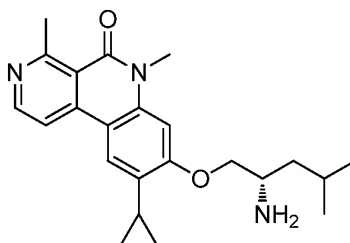
Preparada como se describe en el Ejemplo 3: 8-((2-amino-5,5,5-trifluoropentil)oxi)-9-cloro-4,6-dimetilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona (2,5 mg, 0,006 mmol, 20 % de rendimiento) como un sólido blanquecino. CL/EM (ESI) m/e 414,0 [(M+H)⁺, calcd para C₁₉H₂₀ClF₃N₃O₂ 414,1]; Tiempo de retención HPLC (método B): t_R = 8,22 min; Tiempo de retención HPLC (método I): t_R = 8,24 min; RMN-¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8,66 - 8,59 (m, 2H), 8,28 (s, 1H), 7,15 - 7,12 (m, 1H), 4,17 - 4,12 (m, 2H), 3,71 (s, 3H), 3,11 - 3,19 (m, 1H), 3,01 (s, 3H), 2,36 - 2,45 (m, 1H), 1,89 - 1,79 (m, 2H), 1,62 - 1,53 (m, 1H).

10

Ejemplo 125 (invención)

15

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



20

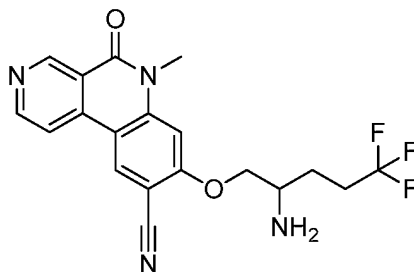
Preparada como se describe en el Ejemplo 4: (S)-8-((2-amino-4-metilpentil)oxi)-9-ciclopropil-4,6-dimetilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona (4 mg, 0,010 mmol, 35 % de rendimiento) como un sólido blanquecino. CL/EM (ESI) m/e 379,9 [(M+H)⁺, calcd para C₂₃H₃₀N₃O₂ 380,2]; Tiempo de retención HPLC (método A): t_R = 9,56 min; Tiempo de retención HPLC (método G): t_R = 5,45 min; RMN-¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8,58 (d, $J=5,65$ Hz, 1H), 8,26 (d, $J=5,65$ Hz, 1H), 7,88 (s, 1H), 6,94 (s, 1H), 4,09-3,92 (m, 2H), 3,69 (s, 3H), 3,18 - 3,12 (m, 1H), 2,99 (s, 3H), 2,21 - 2,14 (m, 1H), 1,92 - 1,82 (m, 1H), 1,43 - 1,20 (m, 2H), 0,96 - 0,89 (m, 8H), 0,87 - 0,82 (m, 2H).

25

Ejemplo 126 (invención)

30

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



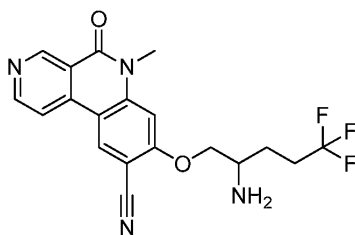
35

El material de Ejemplo 56 se separó en los enantiómeros correspondientes mediante SFC quiral (CHIRALPAK- ODH (250x21) mm 5 micrómetros; fase móvil: n-Hexano :Etanol : metanol (50:50) (80:20) durante 50 min); Velocidad de caudal: 60 g/min). Primer enantiómero de elución: 8-((2-amino-5,5,5-trifluoropentil)oxi)-6-metil-5-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][2,7]naftiridin-9-carbonitrilo (25 mg, 0,063 mmol, 14 % de rendimiento) como un sólido incoloro. La estereoquímica absoluta no se determinó. CL/EM (ESI) m/e 391,2 [(M+H)⁺, calcd para C₁₉H₁₈F₃N₄O₂ 391,2]; Tiempo de retención HPLC (método B): t_R = 9,88 min; Tiempo de retención HPLC (método J): t_R = 7,93 min; HPLC quiral (método D): t_R = 33,7 min; RMN-¹H (400MHz, METANOL-*d*₄) δ ppm 9,51 (d, $J=0,8$ Hz, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,84 (d, $J=6,0$ Hz, 1H), 8,33 (d, $J=5,6$ Hz, 1H), 7,22 (s, 1H), 4,37 - 4,24 (m, 2H), 3,86 (s, 3H), 3,38 - 3,34 (m, 1H), 2,57 - 2,31 (m, 2H), 2,06 - 1,83 (m, 2H).

40

Ejemplo 127

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



5

El material de Ejemplo 56 se separó en los enantiómeros correspondientes mediante SFC quiral (CHIRALPAK- ODH (250x421) mm 5 micrómetros; fase móvil: n-Hexano :Etanol : metanol (50:50) (80:20) durante 50 min); Velocidad de caudal: 60 g/min). Segundo enantiómero de elución: 8-((2-amino-5,5,5-trifluoropentil)oxi)-6-metil-5-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][2,7]naftiridin-9-carbonitrilo (21 mg, 0,053 mmol, 12 % de rendimiento) como un sólido incoloro. La estereoquímica absoluta no se determinó. CL/EM (ESI) m/e 391,2 [(M+H)⁺, calcd para C₁₉H₁₈F₃N₄O₂ 391,2]; Tiempo de retención HPLC (método A): t_R = 9,86 min; Tiempo de retención HPLC (método J): t_R = 7,92 min; HPLC quiral (método E): t_R = 41,6 min; RMN-¹H (400MHz, METANOL-d₄) δ ppm 9,51 (d, $J=0,8$ Hz, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,84 (d, $J=6,0$ Hz, 1H), 8,33 (d, $J=5,6$ Hz, 1H), 7,23 (s, 1H), 4,38 - 4,24 (m, 2H), 3,86 (s, 3H), 3,38 - 3,34 (m, 1H), 2,57 - 2,31 (m, 2H), 2,06 - 1,83 (m, 2H).

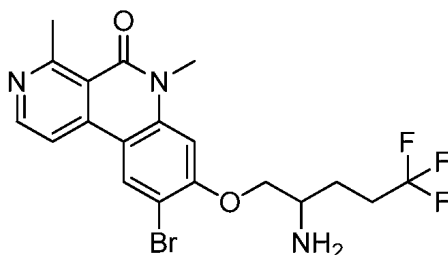
10

15

Ejemplo 128 (invención)

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

20



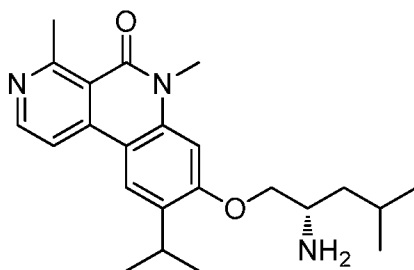
25

Preparada como se describe en el Ejemplo 3: 8-((2-amino-5,5,5-trifluoropentil)oxi)-9-bromo-4,6-dimetilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona (7 mg, 0,015 mmol, 56 % de rendimiento) como un sólido blanquecino. CL/EM (ESI) m/e 458,4, 460,4 Br patrón [(M+H)⁺, calcd para C₁₉H₂₀BrF₃N₃O₂ 458,4]; Tiempo de retención HPLC (método A): t_R = 7,89 min; Tiempo de retención HPLC (método B): t_R = 8,80 min; RMN-¹H (400 MHz, METANOL-d₄) δ ppm 8,62 (s, 1H), 8,58 (d, $J=6,0$ Hz, 1H), 8,13 (d, $J=5,6$ Hz, 1H), 7,09 (s, 1H), 4,86-4,19 (m, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,51 - 3,41 (m, 1H), 3,09 (s, 3H), 2,52 - 2,40 (m, 2H), 2,09 - 2,03 (m, 1H), 1,97 - 1,86 (m, 1H).

30

Ejemplo 129 (invención)

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



35

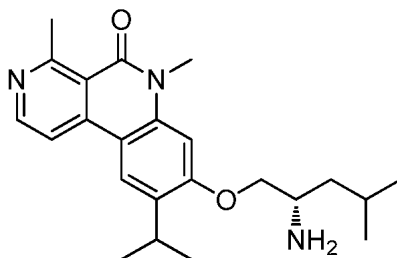
40

Preparada como se describe en el Ejemplo 4: (S)-8-((2-amino-4-metilpentil)oxi)-9-isopropil-4,6-dimetilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona (22 mg, 0,054 mmol, 66 % de rendimiento) como un sólido blanquecino. CL/EM (ESI) m/e 382,2[(M+H)⁺, calcd para C₂₃H₃₂N₃O₂ 382,2]; Tiempo de retención HPLC (método A): t_R = 9,37 min; Tiempo de retención HPLC (método B): t_R = 10,82 min; RMN-¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,60 (d, $J=6,0$ Hz, 1H), 8,25 (d, $J=6,0$ Hz, 1H), 8,20 (s, 1 H), 6,95 (s, 1H), 4,06 - 4,02 (m, 1H), 4,00 - 3,96 (m, 1H), 3,70 (s, 3H), 3,42 - 3,35 (m, 1H), 3,16 - 3,14 (m, 1H), 3,01 (s, 3H), 1,88 - 1,82 (m, 1H), 1,40 - 1,24 (m, 2H), 1,25 (d, $J = 6,4$ Hz, 6H), 0,95 (d, J

= 6,4 Hz, 3H), 0,90 (d, $J = 6,4$ Hz, 3H).

Ejemplo 130

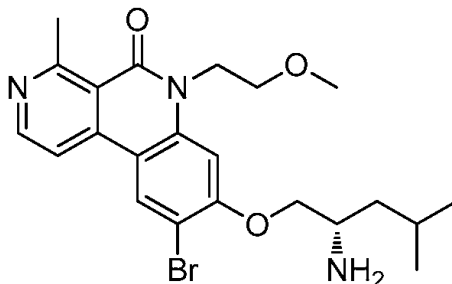
5 (S)-8-((2-amino-4-metilpentil)oxi)-9-isopropil-4,6-dimetilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona



10 Preparada como se describe en el Ejemplo 44: (S)-8-((2-amino-4-metilpentil)oxi)-9-isopropil-4,6-dimetilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona (25 mg, 0,066 mmol, 77 % de rendimiento) como un sólido blanquecino. CL/EM (ESI) m/e 382,2 [(M+H)⁺, calcd para C₂₃H₃₂N₃O₂ 382,2]; Tiempo de retención HPLC (método A): $t_R = 6,99$ min; Tiempo de retención HPLC (método B): $t_R = 7,54$ min; RMN-¹H (400 MHz, METANOL-d₄) δ ppm 8,56 (d, $J=6,0$ Hz, 1H), 8,37 (d, $J=9,2$ Hz, 1H), 8,13 (d, $J=5,6$ Hz, 1H), 7,23 (d, $J=2,4$ Hz, 1H), 7,06 (d, $J=2,4$ Hz, 1H), 7,05 (d, $J=9,2$ Hz, 1H), 4,51 (t, $J=6,4$ Hz, 2H), 4,24 (dd, $J=9,6, 3,6$ Hz, 1H), 4,05 (dd, $J=9,6, 6,8$ Hz, 1H), 3,94 (t, $J=6,4$ Hz, 2H), 3,46 - 3,43 (m, 1H), 3,46 (s, 3H), 3,08 (s, 3H), 1,88 - 1,84 (m, 1H), 1,57 - 1,50 (m, 2H), 1,05 (d, $J = 6,4$ Hz, 3H), 1,03 (d, $J = 6,4$ Hz, 3H).

Ejemplo 131 (invención)

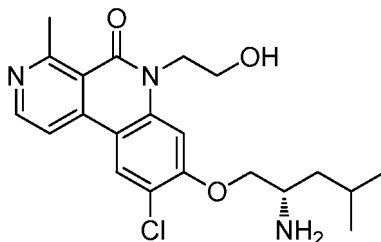
20 (S)-8-((2-amino-4-metilpentil)oxi)-9-bromo-6-(2-metoxietil)-4-metilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona



25 Preparada como se describe en Ejemplos 3 y 12: (S)-8-((2-amino-4-metilpentil)oxi)-9-bromo-6-(2-metoxietil)-4-metilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona (10 mg, 0,021 mmol, 25 % de rendimiento) como un sólido marrón pálido. CL/EM (ESI) m/e 462,2, 464,2 Br patrón [(M+H)⁺, calcd para C₂₂H₂₈BrN₃O₃ 462,2]; Tiempo de retención HPLC (método A): $t_R = 9,25$ min; Tiempo de retención HPLC (método B): $t_R = 11,97$ min; RMN-¹H (400 MHz, METANOL-d₄) δ ppm 8,64 (s, 1H), 8,59 (d, $J=5,6$ Hz, 1H), 8,14 (d, $J=5,6$ Hz, 1H), 7,33 (s, 1H), 4,00 (t, $J=5,6$ Hz, 2H), 4,25 - 4,06 (m, 2H), 3,84 (t, $J=5,6$ Hz, 2H), 3,39 (s, 3H), 3,09 (s, 3H), 1,91 - 1,84 (m, 1H), 1,61 - 1,46 (m, 2H), 1,04 (d, $J = 6,4$ Hz, 3H), 1,02 (d, $J = 6,4$ Hz, 3H).

Ejemplo 132 (invención)

35 (S)-8-((2-amino-4-metilpentil)oxi)-9-cloro-6-(2-hidroxi-etil)-4-metilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona



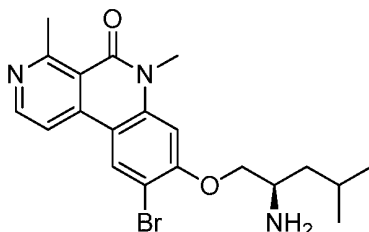
40 Preparada como se describe en el Ejemplo 44: (S)-8-((2-amino-4-metilpentil)oxi)-9-cloro-6-(2-hidroxi-etil)-4-metilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona (6,2 mg, 0,015 mmol, 35 % de rendimiento) como un sólido incoloro. CL/EM (ESI) m/e 404,2[(M+H)⁺, calcd para C₂₁H₂₇ClN₃O₃ 404,2]; Tiempo de retención HPLC (método I): $t_R = 8,02$ min;

Tiempo de retención HPLC (método B): $t_R = 8,91$ min; RMN-¹H (300 MHz, METANOL-d₄) δ ppm 8,56 (d, $J=6,0$ Hz, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,10 (d, $J=7,6$ Hz, 1H), 7,32 (s, 1H), 4,51 (t, $J=6,0$ Hz, 2H), 4,29 (dd, $J=9,6, 3,9$ Hz, 1H), 4,11 (dd, $J=9,6, 3,9$ Hz, 1H), 3,95 (t, $J=6,0$ Hz, 2H), 3,36 - 3,10 (m, 1H), 3,07 (s, 3H), 1,88 - 1,81 (m, 1H), 1,62 - 1,48 (m, 2H), 1,02 (d, $J = 6,4$ Hz, 3H), 1,00 (d, $J = 6,4$ Hz, 3H).

5

Ejemplo 133 (invención)

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



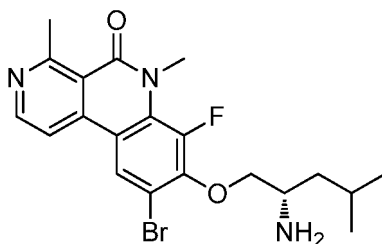
10

Preparada como se describe en el Ejemplo 3: (*R*)-8-((2-amino-4-metilpentil)oxi)-9-bromo-4,6-dimetilbenzo[*c*][2,7]naftiridin-5(6*H*)-ona (13 mg, 0,030 mmol, 46 % de rendimiento) como un sólido blanquecino. CL/EM (ESI) m/e 418,2, 420,2 Br patrón [(M+H)⁺, calcd para C₂₀H₂₅BrN₃O₂ 418,1]; Tiempo de retención HPLC (método A): $t_R = 8,27$ min; Tiempo de retención HPLC (método B): $t_R = 9,51$ min; RMN-¹H (400 MHz, METANOL-d₄) δ ppm 8,59 (s, 1H), 8,56 (d, $J=5,6$ Hz, 1H), 8,10 (d, $J=6,0$ Hz, 1H), 7,05 (s, 1H), 4,29 (dd, $J=9,6, 4,0$ Hz, 1H), 4,09 (dd, $J=9,6, 6,4$ Hz, 1H), 3,68 (s, 3H), 3,45 - 3,30 (m, 1H), 3,06 (s, 3H), 1,90 - 1,83 (m, 1H), 1,62 - 1,45 (m, 2H), 1,04 (d, $J = 6,4$ Hz, 3H), 1,01 (d, $J = 6,4$ Hz, 3H).

15

Ejemplo 134 (invención)

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



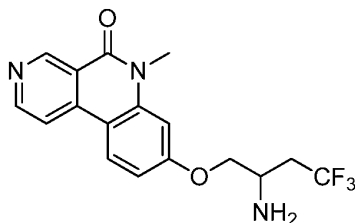
25

Preparada como se describe en el Ejemplo 3: (*S*)-8-((2-amino-4-metilpentil)oxi)-9-bromo-7-fluoro-4,6-dimetilbenzo[*c*][2,7]naftiridin-5(6*H*)-ona (5 mg, 0,011 mmol, 14 % de rendimiento) como un sólido blanquecino. CL/EM (ESI) m/e 436,0, 438,0 Br patrón [(M+H)⁺, calcd para C₂₀H₂₄BrFN₃O₂ 436,1]; Tiempo de retención HPLC (método A): $t_R = 9,16$ min; Tiempo de retención HPLC (método G): $t_R = 5,28$ min RMN-¹H (400 MHz, METANOL-d₄) δ ppm 8,61 (d, $J=5,6$ Hz, 1H), 8,44 (d, $J=2,0$ Hz, 1H), 8,12 (d, $J=5,6$ Hz, 1H), 4,27 - 4,24 (m, 1H), 4,09 - 4,05 (m, 1H), 3,70 - 3,62 (m, 1H), 3,36 (s, 3H), 3,07 (s, 3H), 1,81 - 1,84 (m, 1H), 1,52 - 1,31 (m, 2H), 1,02 (d, $J = 6,4$ Hz, 3H), 1,01 (d, $J = 6,4$ Hz, 3H).

30

Ejemplo 135 (invención)

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



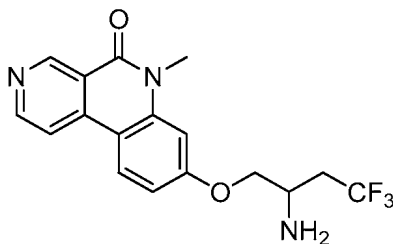
40

El material de Ejemplo 93 se separó en los enantiómeros correspondientes mediante SFC quiral (Chiralpak-IA(250 X 21 mm), 5 micrómetros; fase móvil: 60 % CO₂ / 40 % (0,5 % DEA in Metanol); Velocidad de caudal: 60 g/min). Primer enantiómero de elución: 8-(2-amino-4,4,4-trifluorobutoxi)-6-metilbenzo[*c*][2,7]naftiridin-5(6*H*)-ona (8 mg, 0,022 mmol, 10 % de rendimiento) como un sólido blanquecino. La estereoquímica absoluta no se determinó. CL/EM (ESI) m/e

352,0 [(M+H)⁺, calcd para C₁₇H₁₇F₃N₃O₂ 352,1]; Tiempo de retención HPLC (método B): *t_R* = 7,19 min; Tiempo de retención HPLC (método A): *t_R* = 6,80 min; HPLC quiral (método E): *t_R* = 4,28 min; RMN-¹H (400 MHz, MeOD): δ 9,40 (s, 1H), 8,72 (d, *J*=6,0 Hz, 1H), 8,32 (d, *J*=8,8 Hz, 1H), 8,17 (d, *J*=5,6 Hz, 1H), 7,08 (d, *J*=2,4 Hz, 1H), 7,06 (dd, *J*=8,8, 2,4 Hz, 1H), 4,20 - 4,11 (m, 2H), 3,75 (s, 3H), 3,65 - 3,55 (m, 1H), 2,70 - 2,62 (m, 1H), 2,49 - 2,40 (m, 1H).

5

Ejemplo 136

8-(2-amino-4,4,4-trifluorobutoxi)-6-metilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona

10

El material de Ejemplo 93 se separó en los enantiómeros correspondientes mediante SFC quiral (Chiralpak-IA (250 X 21 mm), 5 micrómetros; fase móvil: 60 % CO₂ / 40 % (0,5 % DEA in Metanol); Velocidad de caudal: 60 g/min). Segundo enantiómero de elución: *8-(2-amino-4,4,4-trifluorobutoxi)-6-metilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona* (8 mg, 0,022 mmol, 10 % de rendimiento) como un sólido blanquecino. La estereoquímica absoluta no se determinó. CL/EM (ESI) m/e 352,0 [(M+H)⁺, calcd para C₁₇H₁₇F₃N₃O₂ 352,1]; Tiempo de retención HPLC (método B): *t_R* = 7,2 min; Tiempo de retención HPLC (método A): *t_R* = 6,79 min; HPLC quiral (método E): *t_R* = 6,09 min; RMN-¹H (400 MHz, MeOD): δ 9,47 (s, 1H), 8,77 (d, *J*=6,0 Hz, 1H), 8,41 (d, *J*=8,8 Hz, 1H), 8,25 (d, *J*=5,6 Hz, 1H), 7,14 (d, *J*=2,4 Hz, 1H), 7,10 (dd, *J*=8,8, 2,4 Hz, 1H), 4,22 - 4,13 (m, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,66 - 3,58 (m, 1H), 2,70 - 2,62 (m, 1H), 2,48 - 2,42 (m, 1H).

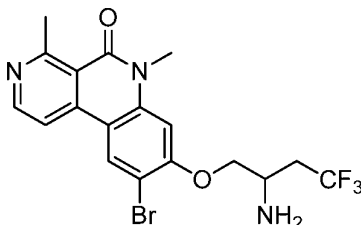
15

20

Ejemplo 137 (invención)

8-(2-amino-4,4,4-trifluorobutoxi)-9-bromo-4,6-dimetilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona

25



30

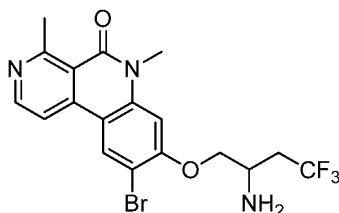
Preparada como se describe en el Ejemplo 93: *8-(2-amino-4,4,4-trifluorobutoxi)-9-bromo-4,6-dimetilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona* (20 mg, 0,044 mmol, 69 % de rendimiento) como un sólido blanquecino. CL/EM (ESI) m/e 443,9, 445,9 Br patrón [(M+H)⁺, calcd para C₁₈H₁₈BrF₃N₃O₂ 444,1]; Tiempo de retención HPLC (método B): *t_R* = 8,64 min; Tiempo de retención HPLC (método A): *t_R* = 7,95 min; RMN-¹H (400MHz, METANOL-d₄) δ 8,57 (d, *J*=5,5 Hz, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,08 (d, *J*=6,0 Hz, 1H), 7,02 (s, 1H), 4,32 - 4,16 (m, 2H), 3,74 (s, 3H), 3,69 - 3,61 (m, 1H), 3,07 (s, 3H), 2,81 - 2,64 (m, 1H), 2,55 - 2,39 (m, 1H).

35

Ejemplo 138

8-(2-amino-4,4,4-trifluorobutoxi)-9-bromo-4,6-dimetilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona

40



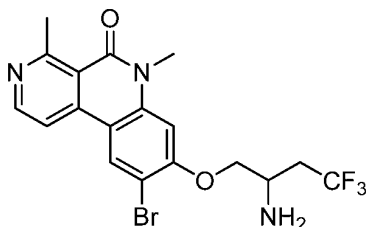
El material de Ejemplo 137 se separó en los enantiómeros correspondientes mediante SFC quiral ((Chiralpak-AD-H (250 X 21 mm), 5u: fase móvil: 60 % CO₂, 40 % (0,3 % DEA in Metanol); Velocidad de caudal: 60 g/min). Primer enantiómero de elución: *8-(2-amino-4,4,4-trifluorobutoxi)-9-bromo-4,6-dimetilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona* (8 mg, 0,018 mmol, 32 % de rendimiento) como un sólido blanquecino. La estereoquímica absoluta no se determinó. CL/EM

(ESI) m/e 443,9, 445,9 Br patrón [(M+H)⁺, calcd para C₁₈H₁₈BrF₃N₃O₂ 444,1]; Tiempo de retención HPLC (método B): t_R = 8,63 min; Tiempo de retención HPLC (método A): t_R = 8,10 min; HPLC quiral (método F): t_R = 2,38 min; RMN-¹H (400MHz, METANOL-d₄) δ 9,45 (d, J=1,0 Hz, 1H), 8,78 (d, J=6,0 Hz, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,20 (d, J=5,0 Hz, 1H), 7,08 (s, 1H), 4,36 - 4,19 (m, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,64 (dq, J=8,0, 5,0 Hz, 1H), 2,85 - 2,64 (m, 1H), 2,58 - 2,36 (m, 1H).

5

Ejemplo 139

8-(2-amino-4,4,4-trifluorobutoxi)-9-bromo-4,6-dimetilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona



10

El material de Ejemplo 137 se separó en los enantiómeros correspondientes mediante SFC quiral ((Chiralpak-AD-H (250 X 21 mm), 5μ: fase móvil: 60 % CO₂, 40 % (0,3 % DEA in Metanol); Velocidad de caudal: 60 g/min). Segundo enantiómero de elución: 8-(2-amino-4,4,4-trifluorobutoxi)-9-bromo-4,6-dimetilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona (8 mg, 0,018 mmol, 32 % de rendimiento) como un sólido blanquecino. La estereoquímica absoluta no se determinó. CL/EM (ESI) m/e 443,9, 445,9 Br patrón [(M+H)⁺, calcd para C₁₈H₁₈BrF₃N₃O₂ 444,1]; Tiempo de retención HPLC (método B): t_R = 8,63 min; Tiempo de retención HPLC (método A): t_R = 8,10 min; HPLC quiral (método F): t_R = 4,85 min; RMN-¹H (400MHz, METANOL-d₄) δ 9,47 (s, 1H), 8,79 (d, J=6,0 Hz, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,23 (d, J=5,5 Hz, 1H), 7,15 (s, 1H), 4,33 - 4,17 (m, 2H), 3,81 (s, 3H), 3,71 - 3,61 (m, 1H), 2,71 (ddd, J=15,2, 11,4, 5,0 Hz, 1H), 2,46 (dq, J=15,0, 11,2, 7,5 Hz, 1H).

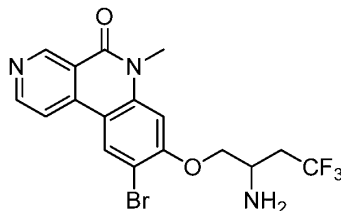
15

20

Ejemplo 140 (invención)

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

25



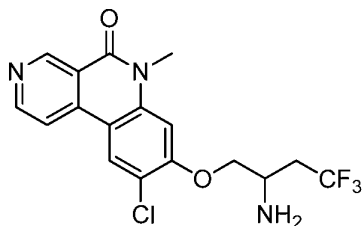
Preparada como se describe en Ejemplos 93 y 3: 8-(2-amino-4,4,4-trifluorobutoxi)-9-bromo-6-metilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona (8 mg, 0,018 mmol, 32 % de rendimiento) como un sólido blanquecino. CL/EM (ESI) m/e 429,9, 431,9 Br patrón [(M+H)⁺, calcd para C₁₇H₁₆BrF₃N₃O₂ 430,0]; Tiempo de retención HPLC (método A): t_R = 8,66 min; Tiempo de retención HPLC (método B): t_R = 8,97 min; RMN-¹H (400MHz, METANOL-d₄) δ 8,60 - 8,55 (m, 2H), 8,10 (d, J=6,0 Hz, 1H), 7,05 (s, 1H), 4,35 - 4,17 (m, 2H), 3,76 (s, 3H), 3,69 - 3,58 (m, 1H), 3,07 (s, 3H), 2,83 - 2,61 (m, 1H), 2,46 (dq, J=15,0, 11,1, 7,8 Hz, 1H).

30

35

Ejemplo 141 (invención)

8-(2-amino-4,4,4-trifluorobutoxi)-9-cloro-6-metilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona



40

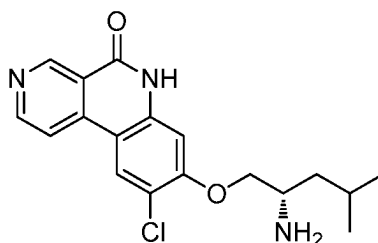
Preparada como se describe en Ejemplos 93 y 3: 8-(2-amino-4,4,4-trifluorobutoxi)-9-cloro-6-metilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona (15 mg, 0,038 mmol, 37 % de rendimiento) como un sólido blanquecino. CL/EM (ESI) m/e 386,0 [(M+H)⁺, calcd para C₁₇H₁₆ClF₃N₃O₂ 386,1]; Tiempo de retención HPLC (método A): t_R = 8,37 min; Tiempo de retención HPLC (método B): t_R = 8,63 min; RMN-¹H (400MHz, METANOL-d₄) δ 8,62 - 8,54 (m, 2H), 8,10 (d, J=5,5 Hz, 1H), 7,05 (s, 1H), 4,33 - 4,12 (m, 2H), 3,76 (s, 3H), 3,69 - 3,59 (m, 1H), 3,07 (s, 3H), 2,84 - 2,61

45

(m, 1H), 2,47 (dq, $J=15,0, 11,2, 7,5$ Hz, 1H).

Ejemplo 142 (invención)

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

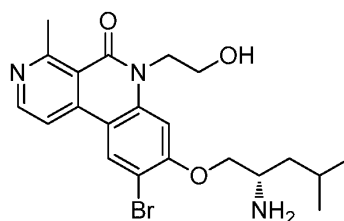


10 Preparada como se describe en el Ejemplo 3: (S)-8-((2-amino-4-metilpentil)oxi)-9-clorobenzo[*c*][2,7]naftiridin-5(6*H*)-ona (10 mg, 0,717 mmol, 89 % de rendimiento) como un sólido amarillo pálido. CL/EM (ESI) m/e 346,0 [(M+H)⁺, calcd para C₁₈H₂₁ClN₃O₂ 346,1]; Tiempo de retención HPLC (método A): t_R = 8,13 min, Tiempo de retención HPLC (método B): t_R = 9,00 min; RMN-¹H (400MHz, METANOL-*d*₄) δ 8,66 (d, $J=6,0$ Hz, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,41 (d, $J=6,0$ Hz, 1H), 7,02 (s, 1H), 4,46 (dd, $J=10,3, 3,3$ Hz, 1H), 4,31 (dd, $J=10,5, 5,5$ Hz, 1H), 3,87 – 3,80 (m, 1H), 3,18 (s, 3H), 1,90 - 1,69 (m, 3H), 1,08 (d, $J=3,5$ Hz, 3H), 1,07 (d, $J=3,5$ Hz, 3H).

15

Ejemplo 143 (invención)

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



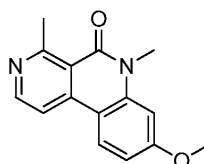
20

25 Preparada como se describe en el Ejemplo 44: (S)-8-((2-amino-4-metilpentil)oxi)-9-bromo-6-(2-hidroxietil)-4-metilbenzo[*c*][2,7]naftiridin-5(6*H*)-ona (8 mg, 0,016 mmol, 24 % de rendimiento) como un sólido incoloro. CL/EM (ESI) m/e 448,0, 450,0 Br patrón [(M+H)⁺, calcd para C₂₁H₂₇BrN₃O₃ 448,1]; Tiempo de retención HPLC (método A): t_R = 8,66 min; Tiempo de retención HPLC (método B): t_R = 10,05 min; RMN-¹H (300 MHz, METANOL-*d*₄) δ ppm 8,62 (s, 1H), 8,57 (d, $J=5,7$ Hz, 1H), 8,13 (d, $J=6,0$ Hz, 1H), 7,31 (s, 1H), 4,52 (t, $J=5,7$ Hz, 2H), 4,34 (dd, $J=9,6, 3,6$ Hz, 1H), 4,15 (dd, $J=9,6, 6,3$ Hz, 1H), 3,96 (t, $J=5,7$ Hz, 2H), 3,55 - 3,52 (m, 1H), 3,07 (s, 3H), 1,90 - 1,81 (m, 1H), 1,69 – 1,52 (m, 2H), 1,04 (d, $J=6,4$ Hz, 3H), 1,02 (d, $J=6,4$ Hz, 3H).

30

Ejemplo 144 (invención)

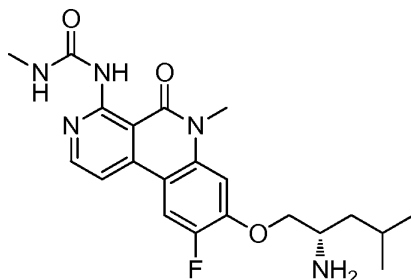
8-metoxi-4,6-dimetilbenzo[*c*][2,7]naftiridin-5(6*H*)-ona



35

40 Preparada como se describe en el Ejemplo 2: 8-metoxi-4,6-dimetilbenzo[*c*][2,7]naftiridin-5(6*H*)-ona (40 mg, 0,155 mmol, 80 % de rendimiento) como un sólido incoloro. CL/EM (ESI) m/e 255,2 [(M+H)⁺, calcd para C₁₅H₁₅N₂O₂ 255,1]; Tiempo de retención HPLC (método A): t_R = 8,91 min; Tiempo de retención HPLC (método B): t_R = 10,52 min; RMN-¹H (400MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,61 (d, $J=5,5$ Hz, 1H), 8,43 (d, $J=8,5$ Hz, 1H), 8,17 (d, $J=5,5$ Hz, 1H), 7,04 - 6,90 (m, 2H), 3,94 (s, 3H), 3,67 (s, 3H), 3,00 (s, 3H).

Ejemplo 145 (invención)

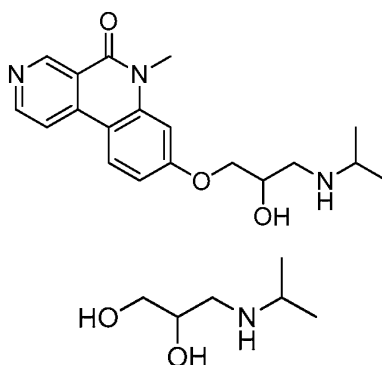
(S)-1-(8-((2-amino-4-metilpentil)oxi)-9-fluoro-6-metil-5-oxo-5,6-dihidrobenzo[*c*][2,7]naftiridin-4-il)-3-metilurea

5

Preparada como se describe en el Ejemplo 18: *(S)*-1-(8-((2-amino-4-metilpentil)oxi)-9-fluoro-6-metil-5-oxo-5,6-dihidrobenzo[*c*][2,7]naftiridin-4-il)-3-metilurea, TFA (147 mg, 0,264 mmol, 26 % de rendimiento) como un sólido amarillo pálido. CL/EM (ESI) *m/e* 416,2 [(M+H)⁺, calcd para C₂₁H₂₇FN₅O₃ 416,2]; Tiempo de retención HPLC (método K): *t_R* = 5,53 min; Tiempo de retención HPLC (método L): *t_R* = 5,61 min; RMN-¹H (400MHz, METANOL-*d*₄) δ 8,21 (d, J=6,3 Hz, 1H), 8,00 (d, J=11,8 Hz, 1H), 7,57 (s.a., 1H), 7,20 (d, J=7,3 Hz, 1H), 4,57 (dd, J=10,5, 3,0 Hz, 1H), 4,44 (dd, J=10,7, 6,4 Hz, 1H), 3,88 - 3,79 (m, 1H), 3,76 (s, 3H), 2,92 (s, 3H), 1,89 (dt, J=13,3, 6,7 Hz, 1H), 1,84 - 1,67 (m, 2H), 1,09 (d, J=4,0 Hz, 3H), 1,07 (d, J=4,0 Hz, 3H).

10

15 Ejemplo 146 (invención)

8-(2-hidroxi-3-(isopropilamino)propoxi)-6-metilbenzo[*c*][2,7]naftiridin-5(6*H*)-ona

20

Parte A: 3-(isopropilamino)propan-1,2-diol

25 A propan-2-amina (0,399 g, 6,75 mmol) en etanol (2 ml) se añadió oxiran-2-ilmetanol (0,5 g, 6,75 mmol) lentamente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente por 5 h. La mezcla de reacción cruda se concentró a presión reducida para proporcionar 3-(isopropilamino)propan-1,2-diol (0,82 g, 6,16 mmol, 91 % rendimiento bruto) como un semi-sólido color pardusco, que se llevó adelante sin purificación adicional. CL/EM (ESI) *m/e* 133,9 [(M+H)⁺, calcd para C₆H₁₆NO₂ 134,2]; RMN-¹H (400MHz, CDCl₃) δ 3,76 - 3,49 (m, 3H), 2,89 - 2,60 (m, 3H), 2,04 (s a, 3H), 1,08 (d, J=6,4 Hz, 3H), 1,06 (d, J=6,4 Hz, 3H).

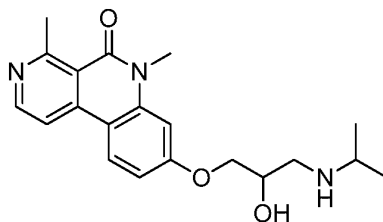
30

Parte B: *8*-(2-hidroxi-3-(isopropilamino)propoxi)-6-metilbenzo[*c*][2,7]naftiridin-5(6*H*)-ona

35 Preparada como se describe en el Ejemplo 2 usando 3-(isopropilamino)propan-1,2-diol (0,082 g, 0,616 mmol) y 8-cloro-6-metilbenzo[*c*][2,7]naftiridin-5(6*H*)-ona (0,1 g, 0,409 mmol) para proporcionar *8*-(2-hidroxi-3-(isopropilamino)propoxi)-6-metilbenzo[*c*][2,7]naftiridin-5(6*H*)-ona (55 mg, 0,159 mmol, 39 % de rendimiento) como un sólido incoloro. CL/EM (ESI) *m/e* 342,2 [(M+H)⁺, calcd para C₁₉H₂₄N₃O₃ 342,2]; Tiempo de retención HPLC (método A): *t_R* = 5,48 min; Tiempo de retención HPLC (método B): *t_R* = 6,17 min; RMN-¹H (400MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,41 (s, 1H), 8,82 (d, J=6,0 Hz, 1H), 8,48 (d, J=9,5 Hz, 1H), 8,37 (d, J=5,5 Hz, 1H), 7,14 - 7,01 (m, 2H), 4,28 - 4,09 (m, 3H), 3,70 (s, 3H), 3,35 (dt, J=12,9, 6,3 Hz, 2H), 3,10 - 2,98 (m, 1H), 1,26 (d, J=4,0 Hz, 3H), 1,24 (d, J=4,0 Hz, 3H).

40

Ejemplo 147 (invención)

8-(2-hidroxi-3-(isopropilamino)propoxi)-4,6-dimetilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona

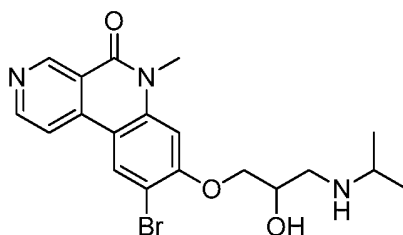
5

Preparada como se describe en el Ejemplo 146: 8-(2-hidroxi-3-(isopropilamino)propoxi)-4,6-dimetilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona (62 mg, 0,172 mmol, 45 % de rendimiento) como un sólido incoloro. CL/EM (ESI) m/e 356,2 [(M+H)⁺, calcd para C₂₀H₂₆N₃O₃ 356,2]; Tiempo de retención HPLC (método A): t_R = 5,91 min; Tiempo de retención HPLC (método B): t_R = 6,64 min; RMN-¹H (400MHz, METANOL-*d*₄) δ 8,67 – 8,63 (m, 2H), 8,55 (d, $J=8,0$ Hz, 1H), 7,20 – 7,16 (m, 2H), 4,38 - 4,30 (m, 3H), 3,81 (s, 3H), 3,52 – 3,50 (m, 1H), 3,38 - 3,36 (m, 1H), 3,26 (s, 3H), 3,24 - 3,22 (m, 1H), 1,42 (d, $J=6,4$ Hz, 3H), 1,41 (d, $J=6,4$ Hz, 3H).

10

Ejemplo 148 (invención)

15

9-bromo-8-(2-hidroxi-3-(isopropilamino)propoxi)-6-metilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona

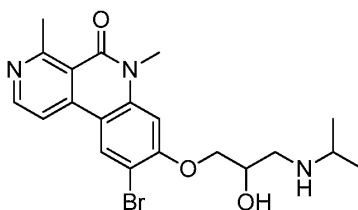
20

Preparada como se describe en el Ejemplo 3: 9-bromo-8-(2-hidroxi-3-(isopropilamino)propoxi)-6-metilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona (12 mg, 0,028 mmol, 24 % de rendimiento) como un sólido incoloro. CL/EM (ESI) m/e 420,0, 422,0 Br patrón [(M+H)⁺, calcd para C₁₉H₂₃BrN₃O₃ 420,1]; Tiempo de retención HPLC (método A): t_R = 7,21 min; Tiempo de retención HPLC (método B): t_R = 8,13 min; RMN-¹H (400 MHz, METANOL-*d*₄) δ ppm 8,50 (s, 1H), 8,83 (sa, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,28 (d, $J=4,64$ Hz, 1 H), 7,11 (s, 1H), 4,25 - 4,45 (m, 3H), 3,81 (s, 3H), 3,51-3,58 (m, 1H), 3,32- 3,49 (m, 2H), 1,44 (d, $J=6,4$ Hz, 3H), 1,43 (d, $J=6,4$ Hz, 3H).

25

Ejemplo 149 (invención)

30

9-bromo-8-(2-hidroxi-3-(isopropilamino)propoxi)-4,6-dimetilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona

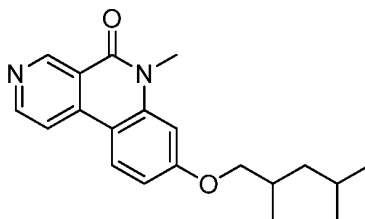
35

Preparada como se describe en el Ejemplo 3: 9-bromo-8-(2-hidroxi-3-(isopropilamino)propoxi)-4,6-dimetilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona (10 mg, 0,021 mmol, 19 % de rendimiento) como un sólido incoloro. CL/EM (ESI) m/e 434,0, 436,0 Br patrón [(M+H)⁺, calcd para C₂₀H₂₅BrN₃O₃ 434,1]; Tiempo de retención HPLC (método A): t_R = 6,78 min; Tiempo de retención HPLC (método B): t_R = 7,77 min; RMN-¹H (400 MHz, METANOL-*d*₄) δ ppm 8,61 (s, 1H), 8,59 (d, $J=5,6$ Hz, 1H), 8,12 (d, $J=6,0$ Hz, 1H), 7,09 (s, 1 H), 4,39 - 4,29 (m, 3H), 3,78 (s, 3H), 3,40 - 3,18 (m, 3H), 3,09 (s, 3H), 1,37 (d, $J=6,4$ Hz, 3H), 1,36 (d, $J=6,4$ Hz, 3H).

40

Ejemplo 150 (invención)

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



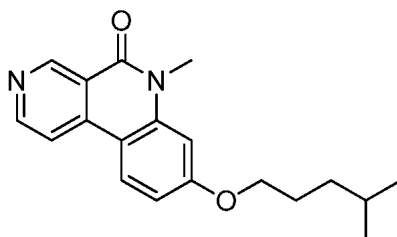
5

Preparada como se describe en el Ejemplo 2: 8-((2,4-dimetilpentil)oxi)-6-metilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona (8,5 mg, 0,026 mmol, 13 % de rendimiento) como un sólido marrón. CL/EM (ESI) m/e 325,2 [(M+H)⁺, calcd para C₂₀H₂₅N₂O₂ 325,2]; Tiempo de retención HPLC (método G): t_R = 10,12 min; Tiempo de retención HPLC (método I): t_R = 9,41 min; RMN-¹H (400MHz, METANOL-d₄) δ 9,47 (s, 1H), 8,76 (d, J =6,0 Hz, 1H), 8,41 (d, J =10,0 Hz, 1H), 8,35 (d, J =6,0 Hz, 1H), 7,11 - 7,02 (m, 2H), 4,14 - 4,02 (m, 1H), 4,01 - 3,94 (m, 1H), 3,79 (s, 3H), 2,23 - 2,03 (m, 1H), 1,87 - 1,71 (m, 1H), 1,45 (ddd, J =13,6, 8,0, 5,5 Hz, 1H), 1,28 - 1,17 (m, 1H), 1,10 (d, J =6,5 Hz, 3H), 0,99 (d, J =6,5 Hz, 3H), 0,95 (d, J =6,5 Hz, 3H).

10

15 Ejemplo 151 (invención)

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



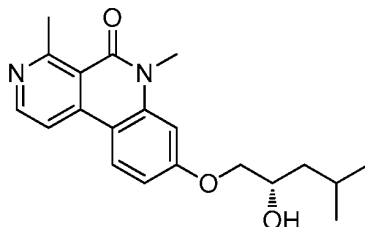
20

Preparada como se describe en el Ejemplo 2: 6-metil-8-((4-metilpentil)oxi)benzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona (3,2 mg, 0,009 mmol, 5 % de rendimiento) como un sólido amarillo pálido. CL/EM (ESI) m/e 311,2 [(M+H)⁺, calcd para C₁₉H₂₃N₂O₂ 311,2]; Tiempo de retención HPLC (método G): t_R = 9,62 min; Tiempo de retención HPLC (método I): t_R = 8,70 min; RMN-¹H (400MHz, METANOL-d₄) δ 9,47 (d, J =1,0 Hz, 1H), 8,76 (d, J =5,5 Hz, 1H), 8,41 (d, J =9,0 Hz, 1H), 8,26 (d, J =5,5 Hz, 1H), 7,11 - 7,09 (m, 1H), 7,07 (dd, J =9,0, 2,5 Hz, 1H), 4,19 (t, J =6,5 Hz, 2H), 3,81 (s, 3H), 1,98 - 1,83 (m, 2H), 1,67 (dt, J =13,4, 6,6 Hz, 1H), 1,50 - 1,41 (m, 2H), 0,98 (d, J =6,5 Hz, 6H).

25

Ejemplo 152 (invención)

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

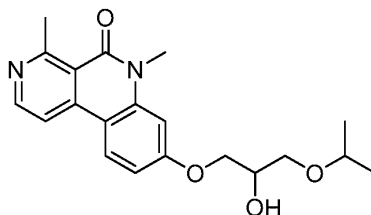


35

Preparada como se describe en el Ejemplo 2: (S)-8-((2-hidroxi-4-metilpentil)oxi)-4,6-dimetilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona (26 mg, 0,074 mmol, 19 % de rendimiento) como un sólido incoloro. CL/EM (ESI) m/e 341,0 [(M+H)⁺, calcd para C₂₀H₂₅N₂O₃ 341,2]; Tiempo de retención HPLC (método M): t_R = 6,06 min; Tiempo de retención HPLC (método G): t_R = 6,95 min; RMN-¹H (400MHz, METANOL-d₄) δ 8,54 (d, J =6,0 Hz, 1H), 8,36 (d, J =8,5 Hz, 1H), 8,13 (d, J =6,0 Hz, 1H), 7,13 - 6,97 (m, 2H), 4,25 - 3,98 (m, 3H), 3,75 (s, 3H), 3,08 (s, 3H), 2,05 - 1,84 (m, 1H), 1,65 - 1,52 (m, 1H), 1,50 - 1,38 (m, 1H), 1,01 (m, 6H).

40

Ejemplo 153 (invención)

8-(2-hidroxi-3-isopropoxipropoxi)-4,6-dimetilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona

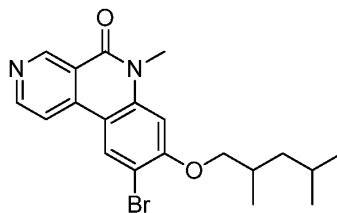
5

Preparada como se describe en el Ejemplo 146: 8-(2-hidroxi-3-isopropoxipropoxi)-4,6-dimetilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona (11 mg, 0,031 mmol, 23 % de rendimiento) como un sólido incoloro. CL/EM (ESI) *m/e* 357,1 [(M+H)⁺, calcd para C₂₀H₂₅N₂O₄ 357,2]; Tiempo de retención HPLC (método B): *t_R* = 10,82 min; Tiempo de retención HPLC (método I): *t_R* = 9,66 min; RMN-¹H (400MHz, METANOL-d₄) δ 7,04 (d, *J*=5,5 Hz, 1H), 6,75 (d, *J*=9,5 Hz, 1H), 6,60 (d, *J*=5,5 Hz, 1H), 5,47 (dd, *J*=9,0, 2,5 Hz, 1H), 5,33 (d, *J*=2,5 Hz, 1H), 2,43 - 2,26 (m, 2H), 1,83 - 1,81 (m, 1H), 1,55 (s, 3H), 0,37 - 0,24 (m, 1H), 0,11 - -0,05 (m, 2H), -0,25 (s, 3H), -0,50 (d, *J*=6,5 Hz, 3H), -0,53 (d, *J*=6,5 Hz, 3H).

10

Ejemplo 154 (invención)

15

9-bromo-8-((2,4-dimetilpentil)oxi)-6-metilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona

Preparada como se describe en el Ejemplo 3: 9-bromo-8-((2,4-dimetilpentil)oxi)-6-metilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona (15 mg, 0,037 mmol, 60 % de rendimiento) como un sólido blanquecino. CL/EM (ESI) *m/e* 402,18, 404,8 Br patrón [(M+H)⁺, calcd para C₂₀H₂₄BrN₂O₂ 403,1]; Tiempo de retención HPLC (método G): *t_R* = 10,69 min; Tiempo de retención HPLC (método I): *t_R* = 11,69 min; RMN-¹H (400MHz, METANOL-d₄) δ 9,48 (s, 1H), 8,78 (d, *J*=6,0 Hz, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,26 (d, *J*=5,5 Hz, 1H), 7,09 (s, 1H), 4,22 - 4,02 (m, 2H), 3,83 (s, 3H), 2,18 (dq, *J*=13,4, 6,6 Hz, 1H), 1,89 - 1,74 (m, 1H), 1,53 (ddd, *J*=13,4, 7,9, 5,8 Hz, 1H), 1,30 - 1,20 (m, 1H), 1,15 (d, *J*=6,5 Hz, 3H), 1,00 (d, *J*=6,5 Hz, 3H), 0,97 (d, *J*=6,5 Hz, 3H).

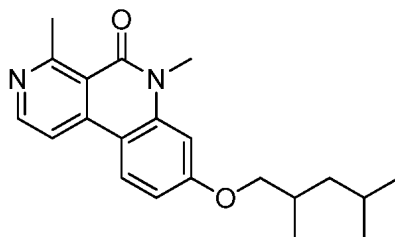
20

25

Ejemplo 155 (invención)

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

30



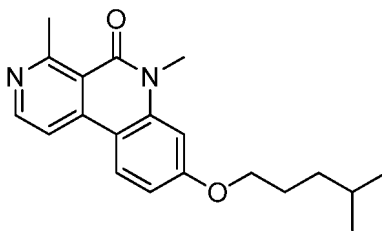
Preparada como se describe en el Ejemplo 2: 8-((2,4-dimetilpentil)oxi)-4,6-dimetilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona (40 mg, 0,118 mmol, 12 % de rendimiento) como un sólido blanquecino. CL/EM (ESI) *m/e* 339,0 [(M+H)⁺, calcd para C₂₁H₂₇N₂O₂ 339,2]; Tiempo de retención HPLC (método G): *t_R* = 9,62 min; Tiempo de retención HPLC (método I): *t_R* = 8,27 min; RMN-¹H (400MHz, METANOL-d₄) δ 8,54 (d, *J*=6,0 Hz, 1H), 8,34 (d, *J*=10,0 Hz, 1H), 8,12 (d, *J*=6,0 Hz, 1H), 7,06 - 6,93 (m, 2H), 4,08 - 3,99 (m, 1H), 3,98 - 3,90 (m, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,08 (s, 3H), 2,25 - 2,04 (m, 1H), 1,87 - 1,70 (m, 1H), 1,44 (ddd, *J*=13,7, 8,2, 5,8 Hz, 1H), 1,27 - 1,17 (m, 1H), 1,10 (d, *J*=6,5 Hz, 3H), 0,99 (d, *J*=6,5 Hz, 3H), 0,95 (d, *J*=6,5 Hz, 3H).

35

40

Ejemplo 156 (invención)

4,6-dimetil-8-((4-metilpentil)oxi)benzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona



5

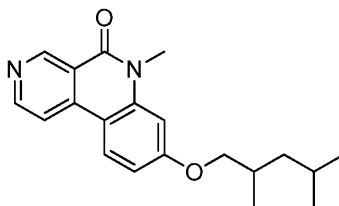
Preparada como se describe en el Ejemplo 2: 4,6-dimetil-8-((4-metilpentil)oxi)benzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona (32 mg, 0,098 mmol, 34 % de rendimiento) como un sólido blanquecino. CL/EM (ESI) m/e 325,0 [(M+H)⁺, calcd para C₂₂H₂₅N₂O₂ 325,2]; Tiempo de retención HPLC (método G): t_R = 9,13 min; Tiempo de retención HPLC (método I): t_R = 7,80 min; RMN-¹H (400MHz, METANOL-d₄) δ 8,52 (d, $J=5,5$ Hz, 1H), 8,36 - 8,23 (m, 1H), 8,08 (d, $J=5,5$ Hz, 1H), 7,03 - 6,91 (m, 2H), 4,15 (t, $J=6,5$ Hz, 2H), 3,72 (s, 3H), 3,06 (s, 3H), 1,94 - 1,81 (m, 2H), 1,67 (dquin, $J=13,4$, 6,6 Hz, 1H), 1,50 - 1,37 (m, 2H), 0,98 (d, $J=7,0$ Hz, 6H).

10

Ejemplo 157 (invención)

15

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



20

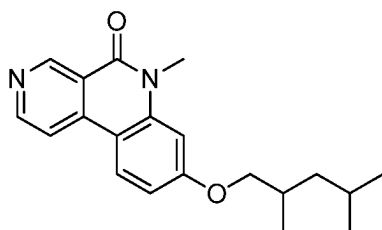
Preparada como se describe en el Ejemplo 2: 8-((2,4-dimetilpentil)oxi)-6-metilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona (18 mg, 0,055 mmol, 7 % de rendimiento) como un sólido incoloro. CL/EM (ESI) m/e 325,0 [(M+H)⁺, calcd para C₂₀H₂₅N₂O₂ 325,2]; Tiempo de retención HPLC (método G): t_R = 9,54 min; Tiempo de retención HPLC (método I): t_R = 9,44 min; RMN-¹H (400MHz, METANOL-d₄) δ 9,47 (s, 1H), 8,76 (d, $J=6,0$ Hz, 1H), 8,41 (d, $J=10,0$ Hz, 1H), 8,35 (d, $J=6,0$ Hz, 1H), 7,13 - 6,96 (m, 2H), 4,14 - 4,02 (m, 1H), 4,01 - 3,93 (m, 1H), 3,79 (s, 3H), 2,26 - 2,03 (m, 1H), 1,88 - 1,70 (m, 1H), 1,45 (ddd, $J=13,6$, 8,0, 5,5 Hz, 1H), 1,27 - 1,17 (m, 1H), 1,10 (d, $J=6,5$ Hz, 3H), 0,99 (d, $J=6,5$ Hz, 3H), 0,95 (d, $J=6,5$ Hz, 3H).

25

Ejemplo 158

30

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



35

Preparada como se describe en el Ejemplo 2: 8-((2,4-dimetilpentil)oxi)-6-metilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona (20 mg, 0,061 mmol, 7 % de rendimiento) como un sólido incoloro. CL/EM (ESI) m/e 325,0 [(M+H)⁺, calcd para C₂₀H₂₅N₂O₂ 325,2]; Tiempo de retención HPLC (método G): t_R = 9,54 min; Tiempo de retención HPLC (método I): t_R = 9,44 min; RMN-¹H (400MHz, METANOL-d₄) δ 9,47 (s, 1H), 8,76 (d, $J=6,0$ Hz, 1H), 8,45 - 8,39 (m, 1H), 8,35 (d, $J=6,0$ Hz, 1H), 7,22 - 6,89 (m, 2H), 4,13 - 4,02 (m, 1H), 4,01 - 3,92 (m, 1H), 3,79 (s, 3H), 2,19 - 2,04 (m, 1H), 1,89 - 1,66 (m, 1H), 1,45 (ddd, $J=13,6$, 8,0, 5,5 Hz, 1H), 1,28 - 1,17 (m, 1H), 1,10 (d, $J=6,5$ Hz, 3H), 0,99 (d, $J=6,5$ Hz, 3H), 0,95 (d, $J=6,5$ Hz, 3H).

40

*Métodos**Ensayo de Quinasa AAK1*

5 Los ensayos se realizaron en placas de 384 pocillos de fondo en U. El volumen del ensayo final fue 30 μ l preparado a partir de adiciones de enzima de 15 μ l y sustratos (péptido fluoresceinado (5-FAM)-Aha-KEEQSQITSQVTGQIGWR-NH₂ y ATP) y compuestos de prueba en tampón de ensayo (10 mM de Tris-HCl pH 7,4, 10 mM de MgCl₂, 0,01 % de Tween-20 y 1,0 mM de DTT). Las reacciones se iniciaron por la combinación de GST-Xa-hAAK1 expresado bacteriamente con sustratos y compuestos de prueba. Las reacciones se incubaron a temperatura ambiente por 3 horas y se terminaron añadiendo 60 μ l de 35 mM de tampón EDTA a cada muestra. Las reacciones se analizaron en el Calibrador LabChip 3000 (Caliper, Hopkinton, MA) por separación electroforética del sustrato fluorescente y producto fosforilado. Los datos de inhibición se calcularon por comparación con las reacciones de control apagadas con EDTA para 100 % de la inhibición y reacciones con vehículo únicamente para 0 % de inhibición. Las concentraciones finales de los reactivos en el ensayo son ATP, 22 μ M; (5-FAM)-Aha-KEEQSQITSQVTGQIGWR-NH₂, 1,5 μ M; GST-Xa-hAAK1, 3,5 nM; y DMSO, 1,6 %. Se generaron curvas de respuesta de dosis para determinar la concentración requerida inhibiendo 50 % de la actividad de quinasa (IC₅₀). Los compuestos se disolvieron a 10 mM de dimetilsulfóxido (DMSO) y se evaluaron a once concentraciones. Los valores IC₅₀ se derivaron por análisis de regresión no lineal.

Ensayo a base de Células HEK281

Se cultivaron células HEK293F en medio que contiene DMEM (Gibco, cat. n.º 11965), 10 % de FBS (SAFC Biosciences, cat. n.º 12103C), 1X GPS (glutamina, penicilina y estreptomina). Al día uno, las células se colocaron en placa en un disco de 10 cm de manera que son ~80 % de confluentes al tiempo de la transfección. Aproximadamente 12 millones de células estuvieron en un disco de 10cm al tiempo de la transfección. Al día dos, cada disco se transfectó con 48 μ g de ADN, y 144 μ l de Lipofectamina 2000 (Invitrogen, cat. n.º 11668-019). El ADN está comprendido de una mezcla (por disco de 10 cm) que contiene 3 μ g de AAK1/HA/pIRES (humano de longitud completa, NCBI acceso no. NP_055726.2), 45 μ g de Flag/AP2MI/pcADN (longitud humana completa), y 1,5 ml de OPTI-MEM. La Lipofectamina 2000 se hizo de una mezcla (por disco de 10 cm) que contiene 144 μ l de Lipofectamina 2000 y 1,5 ml de OPTI-MEM. Cada mezcla se transfirió a tubos individuales de 15 ml e incubó a TA por 5 minutos, y después las dos mezclas se combinaron e incubaron a TA por 20 minutos. El medio de crecimiento entonces se aspiró de cada placa de 10 cm y se recolocó con 10 ml de DMEM+10 % de FBS (sin GPS). Finalmente, 3 ml de mezcla de ADN/Lipofectamina se añadió a cada disco de 10 cm y se mezcló suavemente seguido por incubación de la placa durante la noche a 37 °C y 5 % de CO₂.

Al día tres, los compuestos se diluyeron en 100 % de DMSO a concentración final de 1000X, seguido por diluciones seriales de 3 veces para un total de 5 concentraciones examinadas. Se examinaron cuatro compuestos por caja de 10 cm. Un μ l de cada dilución del compuesto entonces se pipeteó en una placa de 96 pocillos, de pocillo profundo, seguida por adición de 500 μ l de DMEM + 0,5 % de FBS en cada pocillo para una concentración final 2X de cada compuesto. Las células se re-suspendieron en un disco de 10 cm por pipeteado simple (las células HEK293 vienen de la placa que es fácil en este punto) y después se transfirieron a un tubo cónico de 50 ml y se formaron en gránulos por centrifugación a 1000 rpm por 5 min. Los gránulos celulares entonces se re-suspendieron en 2,75 ml de DMEM + 0,5 % de FBS por disco de 10 cm y 100 μ l de suspensión celular transferida en cada pocillo de la placa TC de 96 pocillos. Finalmente, 100 μ l de compuesto 2X diluido en DMEM + 0,5 % de FBS entonces se añadieron en los pocillos que contienen la suspensión celular para una concentración final 1X. Las placas entonces se incubaron a 37 °C y 5 % de CO₂ por 3 horas seguido por transferencia de las suspensiones celulares de cada pocillo en tiras de PCR de 12 tubos. Las tiras de PCR se centrifugaron en un estante de punta a 1000 rpm por 5 minutos a las células de gránulo y el medio entonces se retiró pipeteando sin alterar la pelotilla celular.

Para preparar el análisis de Transferencia Western, las pelotillas celulares se re-suspendieron en 40 μ l de tampón de muestra LDS-PAGE 1X (Invitrogen, cat. n.º NP0008) + fosfatasa Halt 2X y cóctel inhibidor de proteasa (Thermo Scientific, cat. n.º 1861284), seguido por someter a sonidos con cada aparato de ultrasonidos de micropunta ajustado a 5 por 8-10 segundos. Cinco μ l de Agente Reductor de Muestra NuPage 10X (con 50 mM de DTT) se añadió a cada muestra seguido por desnaturalización por calor a 70°C por 10 minutos en una máquina de PCR. Un total de 10 μ l por muestra se cargó en cada carril de un gel de 26 pocillos Criterion al 4-20 % de Tris-Glicina (Biorad, cat. n.º 345-0034) para el manchado fosfo-mu2 y 10 μ l por carril en un gel de 24 pocillos al 4-12 % de Bis-Tris (tampón +MES) de NuPAGE (Invitrogen, cat. n.º WG1403BX10) para el manchado mu2. Para los controles, 2 ng de fosfo-mu2 o 20 ng de proteínas mu2/Fag se cargaron en la última cavidad de cada gel. Después del SDS-PAGE, las muestras en cada gel se transfirieron a membranas de PVDF usando un iBlot y las membranas se bloquearon por una hora en TBST + 5 % de leche, seguido por lavado 3X por 5-10 minutos con TBST. Los geles Criterion se examinaron con anti-fosfo-mu2 de conejo (1:5000; un anticuerpo policlonal de conejo producido por New England Peptide y se purificó por afinidad en Lexicon) en TBST + 5 % de BSA, mientras, los geles NuPAGE se examinaron con anti-Flag de ratón (1:500; Sigma, cat. n.º F1804) en TBST + 5 % de leche, y estos anticuerpos primarios se incubaron durante la noche a 4°C en un oscilador.

65

Al día cuatro, las transferencias Western se lavaron 3X por 5-10 minutos con TBST, se examinaron con anti-conejo-HRP (1:2000; BioRad, cat. n.º 170-6515) o anti-ratón-HRP (1:2000; Biorad, cat. n.º 170-6516) en TBST + 5 % de leche por 1 hora a TA, se lavó 3X por 10 minutos con TBST, y se desarrolló con reactivo ECL (GE Healthcare, cat. n.º RPN2132) en un Versadoc. Finalmente, la cámara se ajustó para tomar una fotografía cada 30 segundos por 10 minutos y la mejor imagen se guardó para cada manchado sin señal saturada (cuando la señal está saturada, las bandas resaltarán de rojo). Un análisis de volumen en cada banda se realizó para obtener valores de densidad. El porcentaje de inhibición se calculó para cada muestra normalizando primero a niveles de expresión total de Mu2 y después comparando a 0 % y 100 % de controles. Los valores IC₅₀ se calcularon entonces usando software de ajuste Excel.

Ratones con genes inactivados de AAK1

Los ratones homocigotos (-/-) para la interrupción del gen AAK1 se prepararon por dos métodos; captura de gen y recombinación homóloga.

La captura de gen es un método de inserción aleatoria que usa un fragmento de ADN que codifica para un gen marcador reportero o seleccionable como un mutagen. Los vectores de captura de gen han sido diseñados para integrarse en intrones o genes en una manera que permite la maquinaria de empalme celular empalmar exones que codifican el vector a ARNm celulares. Comúnmente, los vectores de captura de gen contienen secuencias marcadoras seleccionables que son precedidas por secuencias aceptoras de empalme fuerte y no son precedidas por un promotor. De este modo, cuando tales vectores se integran en un gen, la maquinaria de empalme celular empalma intrones a partir del gen capturado en el extremo 5' de la secuencia marcadora seleccionable. Normalmente, tales genes marcadores seleccionables pueden solamente ser expresados si el vector que codifica al gen se ha integrado en un intrón. Los eventos de captura de gen resultantes son subsecuentemente identificados seleccionando células que pueden sobrevivir al cultivo selectivo.

Células troncales embrionarias (células Lex-1 derivadas de la cepa murina A129), se mutaron por un proceso que involucra la inserción de al menos una porción de una secuencia de vector diseñado por ingeniería genética en el gen de interés, las células troncales embrionarias mutadas se microinyectaron en blastocistos los cuales fueron subsecuentemente introducidos en hospederos hembra pseudopreñadas y llevadas a término usando métodos establecidos. Véase, por ejemplo, "Mouse Mutagenesis", 1998, Zambrowicz et al., eds., Lexicon Press, The Woodlands, TX. Los animales quiméricos resultantes fueron subsecuentemente reproducidos para producir una descendencia capaz de transmisión de la línea germinal de un alelo que contiene la mutación diseñada por ingeniería en el gen de interés.

Los ratones con el gen AAK1 alterado también se elaboraron por recombinación homóloga. En este caso, el segundo exón codificante del gen murino AAK1 (véase Acceso a GenBank Número NM_177762) se retiró por métodos conocidos en la técnica. Véase, por ejemplo, Patentes de EE.UU. N.º 5 487 992, 5 627 059, y 5 789 215.

Los ratones homocigotos (-/-) para la alteración del gen AAK1 se estudiaron en conjunto con ratones heterocigotos (+/-) para la alteración del gen AAK1, y camadas de tipo silvestre (+/+). Durante este análisis, los ratones se sometieron a un desarrollo médico usando un conjunto integrado de procedimientos de diagnóstico médico diseñados para evaluar la función de los sistemas de órgano principal en un sujeto mamífero. Ratones homocigotos (-/-) "agénico" se estudiaron en conjunto con sus camadas heterocigotas (+/-) y de tipo silvestre. La alteración del gen AAK1 se confirmó por transferencia Southern. La expresión del homólogo murino de AAK1 se detectó por RT-PCR en cerebro murino; médula espinal; ojo; timo; bazo; pulmón; riñón; hígado; músculo esqueleto; hueso; estómago; intestino delgado y colon; corazón; adiposo; pulmón asmático; hígado LPS; sangre; corazón en bandas; árbol aórtico; próstata; y glándula mamaria (5 semanas virgen, virgen maduro, 12 DPC, 3 días post-parto (lactante), 3 días post-destete (involución temprana), y 7 días post-destete (involución tardía)).

Los AAK1 homocigotos (-/-) y sus camadas de tipo silvestre (+/+) se probaron usando la prueba de pata con formalina con el fin de evaluar sus respuestas nociceptivas agudas y tónicas. Para estas pruebas, se usaron Analizadores de Nocicepción Automáticos (adquiridos del laboratorio Ozaki en la Universidad de California, San Diego). Se colocó una banda de metal alrededor de la pata de la extremidad izquierda de cada ratón 30 minutos previo a la prueba. Después del periodo de aclimatación de 30 minutos, 20 µl de 5 % de formalina se inyectaron subcutáneamente en la superficie dorsal de la pata de la extremidad izquierda. Los ratones fueron individualmente alojados en cámaras cilíndricas por 45 minutos. 5 % de solución de formalina fresca se prepararon diluyente formaldehído (Formalde-fresco 20 %, Fisher Scientific, Fair Lawn, NJ) con agua destilada. Los compuestos de investigación se administraron 30 minutos previos a la inyección de formalina.

Un ordenador registró estremecimientos por minutos, estremecimientos totales para la fase I (fase aguda = primeros 8 minutos), y estremecimientos totales para la fase II (fase tónica = tiempo entre 20-40 minutos) a través de un campo electromagnético. Véase Yaksh TL, Ozaki G, McCumber D, Rathbun M, Svensson C, Malkmus S, Yaksh MC. *An automated flinch detecting system for use in the formalin nociceptive bioassay. J Appl Physiol.*, 2001; 90:2386-402. Como se muestra en la Figura 1, los datos de la fase 1 y fase 2 se obtuvieron usando hembras (n = 16) de ratones homocigotos (-/-), hembras de tipo silvestre (n = 15), hembras (n = 9) de ratones homocigotos (-/-), y

hembras (n =18) de tipo silvestre. En todos los grupos y en ambas fases, los ratones homocigotos AAK1 (-/-) presentan menos estremecimientos en la pata registrados que sus camadas de tipo silvestre (+/+).

5 Los estudios de ratones con el gen inactivado AAK1 mostraron que la alteración del gen AAK1 afecta la respuesta al dolor como se mide usando la prueba de la pata con formalina descrita anteriormente. La misma prueba se usó para confirmar que la administración del inhibidor de AAK1 también afecta la respuesta al dolor.

10 Un compuesto de la descripción se probó en este ensayo a diferentes dosis. La gabapentina y pregabalina se usaron como controles positivos. Los resultados se muestran abajo en la Tabla 2, en donde el efecto de la gabapentina a 200 mg/kg es considerado un 100 % de respuesta, el % de respuesta para los otros compuestos es relativo a los 200 mg/kg de dosis de gabapentina, "sc" significa administración subcutánea; "po" significa administración oral.

Tabla 2

Compuesto	Dosis (mg/kg)	Respuesta
Gabapentina	50 sc	60 %
Gabapentina	200 sc	100 %
Pregabalina	50 sc	90 %
Ejemplo 14: (S)-8-((2-amino-4-metilpentil)oxi)-9-fluoro-6-metilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona	30 po	62 %

15

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto seleccionado de

- 5 (S)-8-((2-amino-4-metilpentil)oxi)-9-bromobenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona;
 (S)-8-((2-amino-4-metilpentil)oxi)-9-metilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona;
 (S)-8-((2-amino-4-trifluoropentil)oxi)-9-isobutil-6-metilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona;
 8-((2-amino-5,5,5-trifluoropentil)oxi)-6-metilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona;
 8-((2-amino-5,5,5-trifluoropentil)oxi)-9-bromo-6-metilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona;
 10 8-((2-amino-5,5,5-trifluoropentil)oxi)-9-cloro-6-metilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona;
 4-amino-8-((2-amino-5,5,5-trifluoropentil)oxi)-6-metilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona;
 (S)-8-((2-amino-4-metilpentil)oxi)-9-(difluorometil)-6-metilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona;
 (S)-8-((2-amino-4-metilpentil)oxi)-9-bromo-4,6-dimetilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona;
 8-((2-amino-5,5,5-trifluoropentil)oxi)-4,6-dimetilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona;
 15 8-((2-amino-5,5,5-trifluoropentil)oxi)-9-cloro-4,6-dimetilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona;
 (S)-8-((2-amino-4-metilpentil)oxi)-9-ciclopropil-4,6-dimetilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona;
 8-((2-amino-5,5,5-trifluoropentil)oxi)-6-metil-5-oxo-5,6-dihidrobenczo[c][2,7]naftiridin-9-carbonitrilo;
 8-((2-amino-5,5,5-trifluoropentil)oxi)-9-bromo-4,6-dimetilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona;
 (S)-8-((2-amino-4-metilpentil)oxi)-9-isopropil-4,6-dimetilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona;
 20 (S)-8-((2-amino-4-metilpentil)oxi)-9-bromo-6-(2-metoxietil)-4-metilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona;
 (S)-8-((2-amino-4-metilpentil)oxi)-9-cloro-6-(2-hidroxi-etil)-4-metilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona;
 (R)-8-((2-amino-4-metilpentil)oxi)-9-bromo-6-(2-hidroxi-etil)-4-metilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona;
 (S)-8-((2-amino-4-metilpentil)oxi)-9-bromo-7-fluoro-4,6-dimetilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona;
 8-(2-amino-4,4,4-trifluorobutoxi)-6-metilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona;
 25 8-(2-amino-4,4,4-trifluorobutoxi)-9-bromo-4,6-dimetilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona;
 8-(2-amino-4,4,4-trifluorobutoxi)-9-bromo-6-metilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona;
 8-(2-amino-4,4,4-trifluorobutoxi)-9-cloro-6-metilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona;
 (S)-8-((2-amino-4-metilpentil)oxi)-9-clorobenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona;
 (S)-8-((2-amino-4-metilpentil)oxi)-9-bromo-6-(2-hidroxi-etil)-4-metilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona;
 30 8-metoxi-4,6-dimetilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona;
 (S)-1-(8-((2-amino-4-metilpentil)oxi)-9-fluoro-6-metil-5-oxo-5,6-dihidrobenczo[c][2,7]naftiridin-4-il)-3-metilurea;
 8-(2-hidroxi-3-(isopropilamino)propoxi)-6-metilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona;
 8-(2-hidroxi-3-(isopropilamino)propoxi)-4,6-dimetilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona;
 9-bromo-8-(2-hidroxi-3-(isopropilamino)propoxi)-6-metilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona;
 35 9-bromo-8-(2-hidroxi-3-(isopropilamino)propoxi)-4,6-dimetilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona;
 8-((2,4-dimetilpentil)oxi)-6-metilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona;
 6-metil-8-((4-metilpentil)oxi)benzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona;
 (S)-8-((2-hidroxi-4-metilpentil)oxi)-4,6-dimetilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona;
 8-(2-hidroxi-3-isopropoxipropoxi)-4,6-dimetilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona;
 40 9-bromo-8-((2,4-dimetilpentil)oxi)-6-metilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona;
 8-((2,4-dimetilpentil)oxi)-4,6-dimetilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona;
 4,6-dimetil-8-((4-metilpentil)oxi)benzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona; y
 8-((2,4-dimetilpentil)oxi)-6-metilbenzo[c][2,7]naftiridin-5(6H)-ona; o una sal farmacéuticamente aceptable del
 mismo.

45 2. Una composición que comprende una cantidad farmacéuticamente aceptable de un compuesto de la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o una composición de acuerdo con la reivindicación 2 para su uso como un medicamento.

4. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o una composición de acuerdo con la reivindicación 2 para su uso en el tratamiento o el manejo de una enfermedad o de un trastorno mediados por la actividad de AAK1 en donde la enfermedad o el trastorno se seleccionan de enfermedad de Alzheimer, trastorno bipolar, dolor, enfermedad de Parkinson y esquizofrenia.

5. Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o una composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 4 en donde el dolor es dolor neuropático.

60 6. Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o una composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 5 en donde el dolor neuropático es fibromialgia o neuropatía periférica.

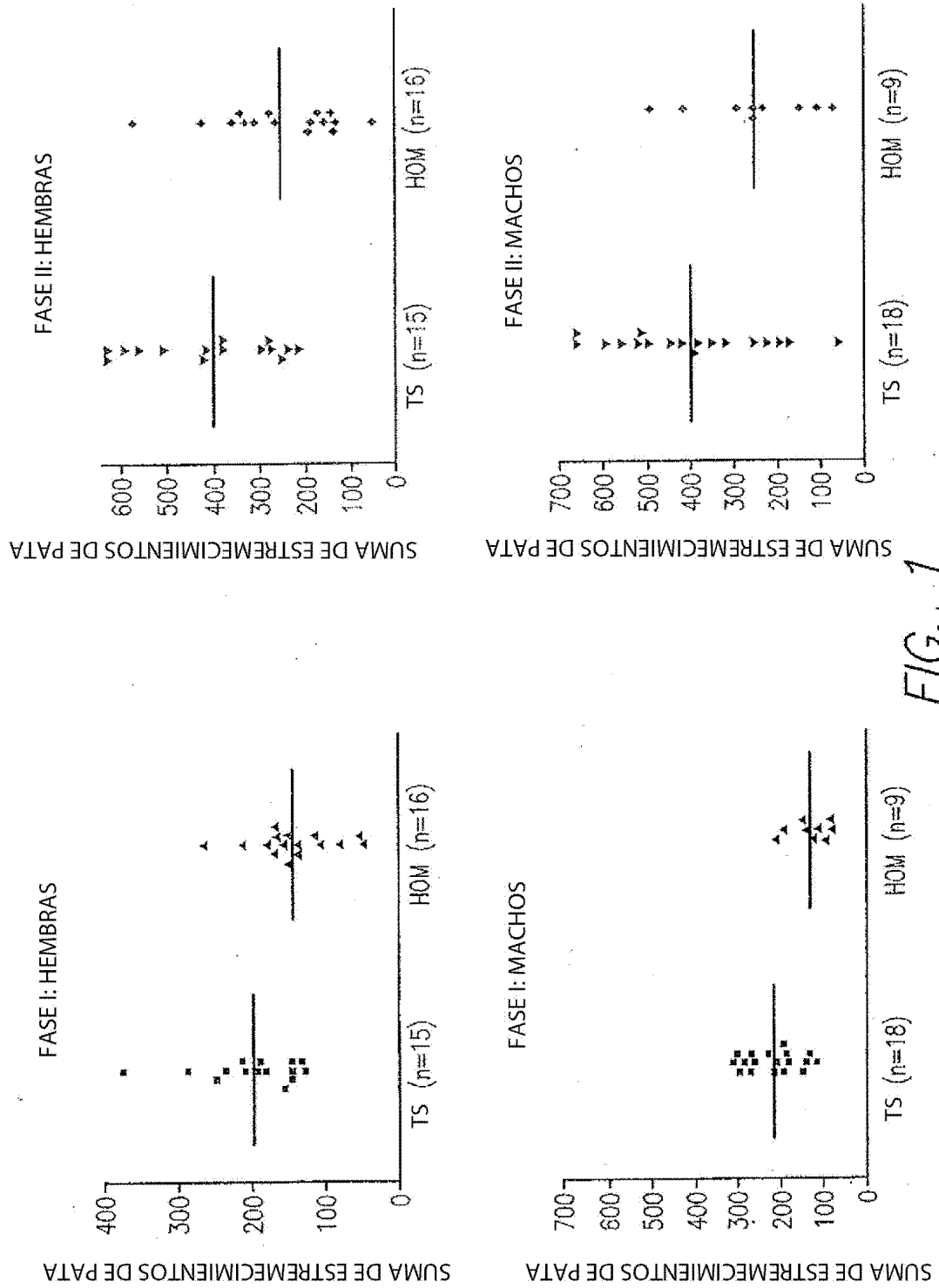


FIG. 1