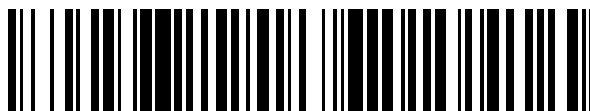


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 728 759**

51 Int. Cl.:

**C07D 471/04** (2006.01)

**A61K 31/437** (2006.01)

**A61P 29/00** (2006.01)

12

## TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **02.03.2016 PCT/US2016/020403**

87 Fecha y número de publicación internacional: **09.09.2016 WO16141035**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **02.03.2016 E 16710566 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **24.04.2019 EP 3265465**

54 Título: **Compuestos de sulfonamida de cetona bicíclica**

30 Prioridad:

**02.03.2015 US 201562127206 P**

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

**28.10.2019**

73 Titular/es:

**AMGEN INC. (100.0%)  
One Amgen Center Drive  
Thousand Oaks, CA 91320, US**

72 Inventor/es:

**WEISS, MATTHEW;  
MILGRAM, BENJAMIN C.;  
DINEEN, THOMAS;  
STELLWAGEN, JOHN;  
GUZMAN-PEREZ, ANGEL;  
BOEZIO, ALESSANDRO y  
MARX, ISAAC E.**

74 Agente/Representante:

**PONS ARIÑO, Ángel**

ES 2 728 759 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

Compuestos de sulfonamida de cetona bicíclica

5 **Campo de la invención**

La presente invención proporciona compuestos que son inhibidores de canales de sodio dependientes de voltaje (Nav), en particular Nav 1.7, y son útiles para el tratamiento de enfermedades tratables mediante la inhibición de canales de sodio tales como trastornos del dolor. También se proporcionan composiciones farmacéuticas que

10 contienen compuestos de la presente invención.

**Antecedentes de la invención**

Un informe de 2011 del instituto de medicina estima que 100 millones de adultos en EE.UU., aproximadamente el 30 % de la población, sufre de dolor crónico (C&E News, Bethany Halford, "Changing the Channel", publicado 3-24). Por definición, el dolor crónico implica unos picos eléctricos anormales de las neuronas en las rutas del dolor: neuronas sensoriales periféricas, neuronas de la médula espinal, neuronas en la matriz del dolor del cerebro (por ejemplo, corteza somatosensorial, corteza insular, corteza cingular anterior) y/o neuronas en el tronco cerebral. Aunque la activación de estas neuronas está modulada y gobernada por muchos receptores, enzimas y factores de crecimiento diferentes, en la mayoría de las neuronas, la aceleración ascendente del pico eléctrico se produce mediante la entrada de iones de sodio a través de canales de sodio dependientes de voltaje (Hille B, *Ion Channels of Membranes Excitables*. Sinauer Associates, Inc.: Sunderland MA, 3ª Ed. 2001). Hay nueve isoformas diferentes del canal de sodio dependiente de voltaje (Nav 1.1-Nav 1.9) y tienen distintos patrones de expresión en los tejidos, incluidas las neuronas y el músculo cardíaco y esquelético (Goldin, A. L., "Resurgence of sodium channel research," *Ann Rev Physiol* 63:871-894, 2001; Wood, J. N. y, Boorman, J. "Voltage-gated sodium channel blockers; target validation and therapeutic potential" *Curr. Top Med. Chem.* 5:529-537, 2005).

Nav1.1 y Nav1.2 están altamente expresados en el cerebro (Raymond, C.K., et al., *J. Biol.Chem.* (2004) 279 (44):46234-41) y son vitales para la función normal del cerebro. Algunas pérdidas de función debidas a mutaciones de Nav 1.1 en seres humanos, han dado lugar a epilepsia, presumiblemente ya que estos canales se expresan en neuronas inhibitoras (Yu, F.H., et al., *Nat. Neuroscience* (2006), 9 (9) 1142-1149). Nav1.1 también se expresa en el sistema nervioso periférico y la inhibición de Nav1.1 en la periferia puede aliviar el dolor. Por lo tanto, si bien la inhibición de Nav1.1 puede ser útil para el tratamiento del dolor, también puede ser indeseable, lo que puede llevar a la ansiedad y al exceso de excitabilidad. Nav1.3 se expresa principalmente en el sistema nervioso central fetal, y se encontró que la expresión estaba regulada al alza después de una lesión nerviosa en ratas (Hains, B.D., et al., *J. Neuroscience* (2030) 23(26):8881-8892). Nav1.4 se expresa principalmente en el músculo esquelético. Las mutaciones del gen y su producto tienen un impacto significativo en la función muscular, incluida la parálisis (Tamaoka A., *Internal Medicine* (2003), (9):769-770). Nav1.5 se expresa principalmente en miocitos cardíacos, incluyendo atrios, ventrículos, el nódulo sinoauricular, el nódulo auricoventricular y las fibras cardíacas de Purkinje. La rápida aceleración del potencial de acción cardíaco y la rápida conducción de los impulsos a través del tejido cardíaco se deben a la apertura del canal Nav1.5. Las mutaciones del canal Nav1.5 han dado lugar a síndromes arrítmicos, que incluyen prolongación del QTc, síndrome de Brugada (BS, de sus siglas en inglés), síndrome de muerte nocturna súbita inesperada (SUNDS, de sus siglas en inglés) y síndrome de muerte infantil súbita (SIDS, de sus siglas en inglés) (Liu, H., et al., *Am. J. Pharmacogenomics* (2003), 3(3):173-179). Nav1.6 es un canal de sodio dependiente de voltaje ampliamente distribuido expresado en todo el sistema nervioso central y periférico. Nav1.8 se expresa principalmente en los ganglios sensoriales del sistema nervioso periférico, como los ganglios de la raíz posterior. No hay mutaciones identificadas de Nav1.8 que produzcan respuestas de dolor variadas en seres humanos. Nav1.8 se diferencia de la mayoría de los isotipos neuronales de Nav en que es insensible a la inhibición por la tetrodotoxina. Nav1.9, similar a Nav1.8, también es un canal de sodio insensible a la tetrodotoxina expresado principalmente en las neuronas de los ganglios de la raíz posterior (Dib-Hajj, S.D., et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* (1998), 95(15):8963-8968).

Pruebas recientes de varios estudios genéticos independientes han demostrado que el canal de iones de sodio dependiente de voltaje sensible a la tetrodotoxina Nav 1.7 (SCN9A) es necesario para detectar el dolor. Las formas genéticas raras de dolor crónico severo, eritromelalgia primaria y trastorno de dolor extremo paroxístico, resultan de mutaciones que aumentan la actividad de Nav 1.7 (Fertleman C. R., Baker M. D., Parker K. A., Moffatt S., et al., "SCN9A mutations in paroxysmal extreme pain disorder: allelic variants underlie distinct channel defects and phenotypes," *Neuron* 52:767-774, 2006; Yang Y., Wang Y., Li S, et al., "Mutations in SCN9A, encoding a sodium channel alpha subunit, in patients with primary erythralgia," *J. Med. Genet.* 41:171-174, 2004; Drenth J. P. H., te Morsche R. H. M., Guillet G., Taieb A., et al., "SCN9A mutations define primary erythralgia as a neuropathic disorder of voltage gated sodium channels," *J Invest Dermatol* 124:1333-1338). A la inversa, dos estudios clínicos separados han determinado que la causa raíz del trastorno genético Indiferencia congénita al dolor (CIP, de sus siglas en inglés) es una pérdida de la función de Nav 1.7 a través de mutaciones que truncan la proteína y destruyen la función (Cox J.J., Reimann F, Nicholas A. K., et al. "An SCN9A channelopathy causes congenital inability to experience pain," *Nature* 444:894-898, 2006; Goldberg Y. P., MacFarlane J., MacDonald M. L., Thompson J., et al. "Loss-of-function mutations in the Nav1.7 gene underlie congenital indifference to pain in multiple human

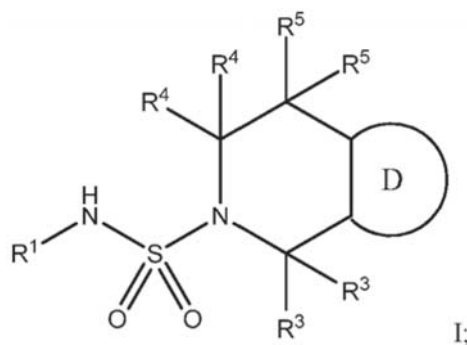
populations," Clin Genet 71:311-319, 2007). El trastorno se hereda de manera mendeliana recesiva con el 100 % de penetrancia. El fenotipo asociado con el CIP es extremo: se informa que los individuos afectados han sufrido quemaduras, partos, apendicitis y fracturas óseas indoloras, además de tener insensibilidad a las medidas clínicas del dolor, tales como el pinchazo o la presión del tendón. Sin embargo, las funciones sensoriales, motoras, autonómicas y otras funciones medidas son normales, y la única anomalía notificada es la anosmia (incapacidad para oler). Estos estudios indican que, entre las muchas dianas posibles en la ruta del dolor, Nav 1.7 gobierna uno o más puntos de control críticos para la percepción del dolor.

Los inhibidores no selectivos de canales de sodio, como la lidocaína, la mexiletina y la carbamazepina, muestran una eficacia clínica en el dolor crónico, incluido el dolor neuropático, pero están limitados en la dosis y en el uso, probablemente debido a los efectos en los canales de sodio fuera la ruta del dolor. La lidocaína es un anestésico local que los médicos utilizan para cirugías menores. Así es la procaína básica de la consulta dental. Pero estos compuestos no distinguen entre los diversos subtipos de canales de sodio, lo que los hace inadecuados para su uso como analgésicos sistémicos. "Si administra un medicamento que bloquea Nav1.7 pero también bloquea Nav1.5, el paciente morirá de insuficiencia cardíaca", dice Glenn F. King, profesor de la Universidad de Queensland en Australia que estudia los venenos que bloquean los canales iónicos. "Será una muerte completamente indolora, pero el paciente morirá de todos modos". Por consiguiente, se desea la selectividad para Nav1.7, particularmente sobre Nav1.5. Los investigadores han adaptado sus esfuerzos para encontrar una molécula que inhiba o bloquee la actividad de solo Nav1.7. Para complicar este problema, la identidad, cada ubicación, cada función y/o las estructuras terciarias de cada subtipo de proteínas de los canales de sodio dependientes de voltaje no se conocen o no se conocen completamente.

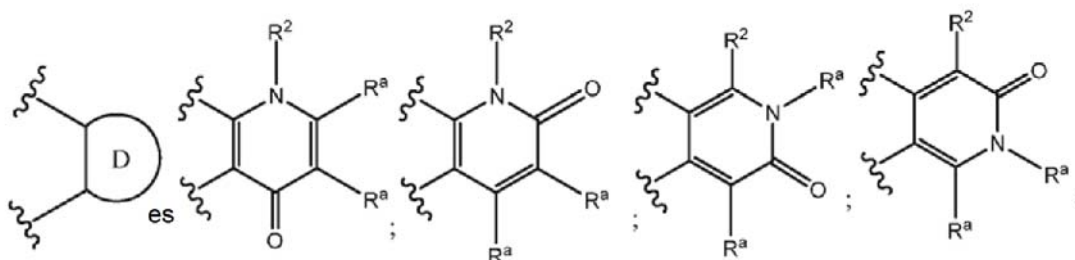
Como consecuencia, varios investigadores están intentando identificar inhibidores de moléculas pequeñas de Nav1.7. Por ejemplo, Chafeev et al desvelan un compuesto de espiro-oxindol para el tratamiento y/o prevención de enfermedades mediadas por canales de sodio, como el dolor, en la patente de EE.UU. n.º 8.101.647. Las publicaciones internacionales WO 2013/134518 y WO 2014/201206 desvelan derivados de sulfonamida que son diferentes de los derivados de sulfonamida de la presente invención. Por consiguiente, es necesario identificar los inhibidores de Nav1.7 selectivos sobre al menos Nav1.5 para tratar el dolor. La presente invención proporciona compuestos que son inhibidores selectivos de Nav 1.7 sobre al menos Nav1.5.

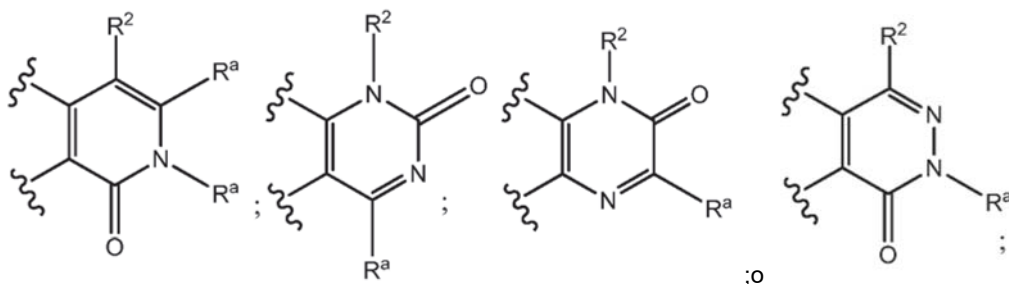
### Sumario de la invención

En la realización 1, la presente invención proporciona un compuesto de Fórmula (I), un enantiómero, diaestereoisómero, atropisómero del mismo, o una mezcla de los mismos, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables,



En la que el grupo:





R<sup>1</sup> es un grupo arilo o heteroarilo de 5, 6, 7, 8, 9 o 10 miembros o un cicloalquilo o heterocicloalquilo de 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 miembros, en el que el grupo heteroarilo o heterocicloalquilo puede tener de 1 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente entre O, N o S, o un átomo de carbono en el grupo cicloalquilo o heterocicloalquilo puede ser parte de un grupo C=O, y el grupo arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo está sustituido con 0, 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, -CN, -alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, -OH, -O-alquilo C<sub>1-6</sub>, -O-haloalquilo C<sub>1-6</sub>, -C(=O)OR<sup>a</sup> o -(CR<sup>b</sup>R<sup>b</sup>)<sub>m</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>;

R<sup>2</sup> es alquilo C<sub>1-6</sub> o un grupo arilo o heteroarilo de 5, 6, 7, 8, 9 o 10 miembros o un cicloalquilo o heterocicloalquilo de 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 miembros, en el que el grupo heteroarilo o heterocicloalquilo puede tener de 1 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente entre O, N o S, o un átomo de carbono en el grupo cicloalquilo o heterocicloalquilo puede ser parte de un grupo C=O, y el grupo alquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo está sustituido con de 1 a 5 sustituyentes R<sup>6</sup> seleccionados independientemente entre halo, -CN, -alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, -OH, -O-alquilo C<sub>1-6</sub>, -O-haloalquilo C<sub>1-6</sub>, -(CR<sup>b</sup>R<sup>b</sup>)<sub>m</sub>A, -alquénil C<sub>2-6</sub>-A u -O(CR<sup>b</sup>R<sup>b</sup>)<sub>m</sub>-A;

R<sup>3</sup> se selecciona independientemente entre H, -alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub> o halo;

R<sup>4</sup> se selecciona independientemente entre H, -alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub> o halo;

R<sup>5</sup> se selecciona independientemente entre H, -alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub> o halo;

A es un grupo arilo, heteroarilo o heterocicloalquilo de 4 a 9 miembros o un grupo cicloalquilo de 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 miembros, en el que el grupo heteroarilo o heterocicloalquilo puede tener de 1 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente entre O, N o S; y el grupo arilo, heteroarilo, heterocicloalquilo o cicloalquilo está sustituido con 0, 1, 2, 3 o 4 sustituyentes R<sup>7</sup> seleccionados independientemente entre halo, -NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, -alquilo C<sub>1-6</sub>, -Oalquilo C<sub>1-6</sub>, -(CR<sup>b</sup>R<sup>b</sup>)<sub>m</sub>OH, hidroxialquilo C<sub>1-6</sub>, -CF<sub>3</sub>, -CHF<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>F, -OCF<sub>3</sub>, -OCHF<sub>2</sub>, -OCH<sub>2</sub>F, -CN, -C(=O)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, -O-(CR<sup>b</sup>R<sup>b</sup>)<sub>m</sub>B o -(CR<sup>b</sup>R<sup>b</sup>)<sub>m</sub>B; B es un grupo arilo, heteroarilo o heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros o un grupo cicloalquilo de 3 a 5 miembros, en el que el grupo heteroarilo o heterocicloalquilo puede tener de 1 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente entre O, N o S; y el grupo arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo está sustituido con 0, 1, 2, 3 o 4 sustituyentes R<sup>8</sup> seleccionados independientemente entre halo, -NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, -alquilo C<sub>1-6</sub>, -Oalquilo C<sub>1-6</sub>, hidroxialquilo C<sub>1-6</sub>, -CF<sub>3</sub>, -CHF<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>F, -OCF<sub>3</sub>, -OCHF<sub>2</sub>, -OCH<sub>2</sub>F, -CN o -C(=O)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>;

cada R<sup>a</sup> es independientemente H, halo, -CN, -NR<sup>c</sup>R<sup>c</sup>, -OH, -alquilo C<sub>1-6</sub>, -haloalquilo C<sub>1-6</sub>, -Ohaloalquilo C<sub>1-6</sub> u -Oalquilo C<sub>1-6</sub>;

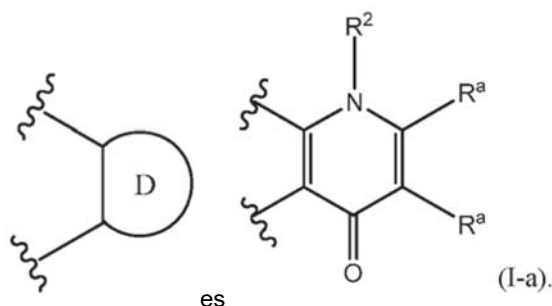
cada R<sup>b</sup> es independientemente H, halo, -CN, -NR<sup>c</sup>R<sup>c</sup>, -OH, -alquilo C<sub>1-6</sub>, -haloalquilo C<sub>1-6</sub>, -Ohaloalquilo C<sub>1-6</sub> u -Oalquilo C<sub>1-6</sub>;

cada R<sup>c</sup> es independientemente H o -alquilo C<sub>1-6</sub>;

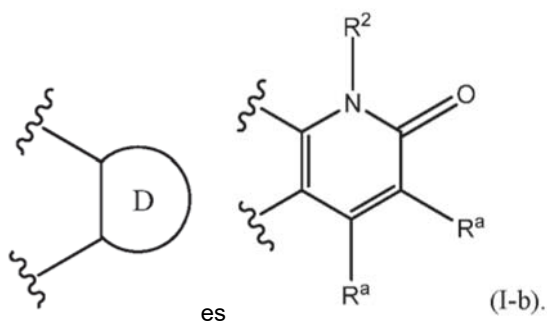
cada n es independientemente 0, 1, 2, 3 o 4; y

cada m es independientemente 0, 1, 2, 3 o 4.

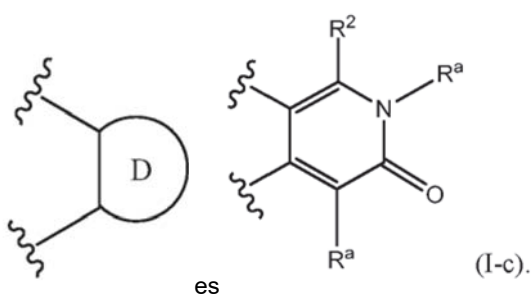
En la realización 1a, la presente invención proporciona compuestos de Fórmula (I)-a, un enantiómero, diaestereoisómero, atropisómero del mismo, o una mezcla de los mismos, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en la que



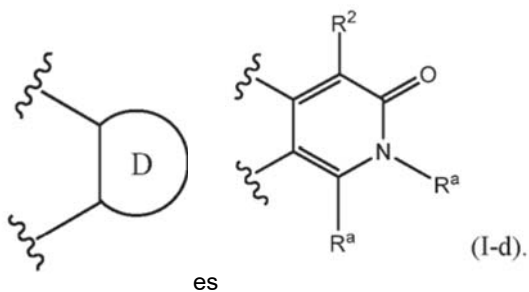
En la realización 1b, la presente invención proporciona compuestos de Fórmula (I)-b, un enantiómero, diaestereoisómero, atropisómero del mismo, o una mezcla de los mismos, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en la que



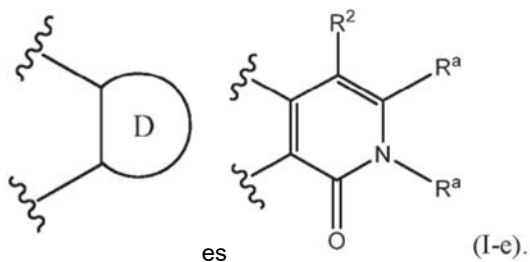
En la realización 1c, la presente invención proporciona compuestos de Fórmula (I)-c, un enantiómero, diaestereoisómero, atropisómero del mismo, o una mezcla de los mismos, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en la que



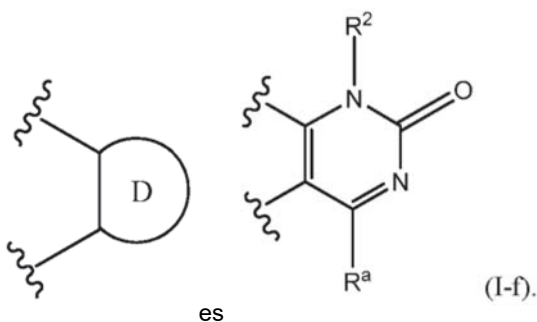
En la realización 1d, la presente invención proporciona compuestos de Fórmula (I)-d, un enantiómero, diaestereoisómero, atropisómero del mismo, o una mezcla de los mismos, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en la que



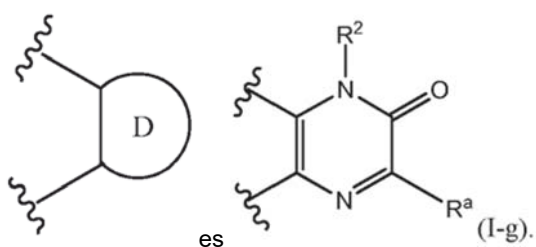
En la realización 1e, la presente invención proporciona compuestos de Fórmula (I)-e, un enantiómero, diaestereoisómero, atropisómero del mismo, o una mezcla de los mismos, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en la que



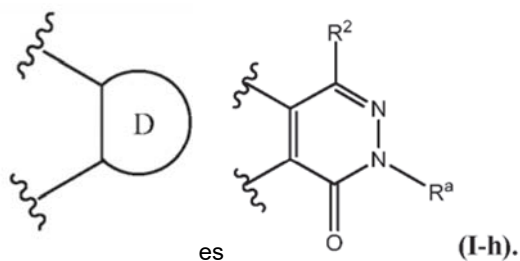
En la realización 1f, la presente invención proporciona compuestos de Fórmula (I)-f, un enantiómero, diaestereoisómero, atropisómero del mismo, o una mezcla de los mismos, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en la que



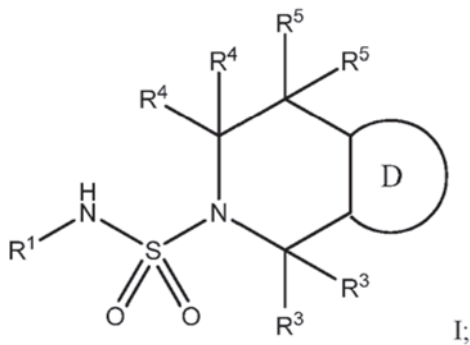
En la realización 1g, la presente invención proporciona compuestos de Fórmula (I)-g, un enantiómero, diaestereoisómero, atropisómero del mismo, o una mezcla de los mismos, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en la que



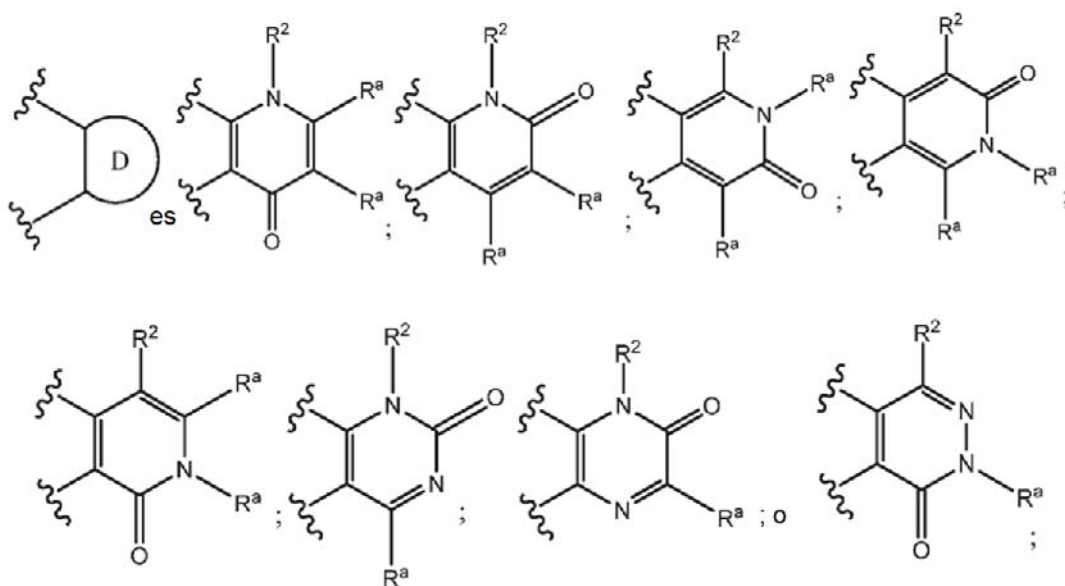
En la realización 1h, la presente invención proporciona compuestos de Fórmula (I)-h, un enantiómero o diastereómero de los mismos, o una mezcla de los mismos, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en la que



En la realización 1i, la presente invención proporciona un compuesto de Fórmula (I), un enantiómero, diaestereoisómero, atropisómero del mismo, o una mezcla de los mismos, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables:



En la que el grupo:



R<sup>1</sup> es un grupo arilo o heteroarilo de 5, 6, 7, 8, 9 o 10 miembros o un cicloalquilo o heterocicloalquilo de 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 miembros, en el que el grupo heteroarilo o heterocicloalquilo puede tener de 1 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente entre O, N o S, o un átomo de carbono en el grupo cicloalquilo o heterocicloalquilo puede ser parte de un grupo C=O, y el grupo arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo está sustituido con 0, 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, -CN, -alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, -OH, -O-alquilo C<sub>1-6</sub>, -O-haloalquilo C<sub>1-6</sub>, -C(=O)OR<sup>a</sup> o -(CR<sup>b</sup>R<sup>b</sup>)<sub>n</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>;

R<sup>2</sup> es alquilo C<sub>1-6</sub> o un grupo arilo o heteroarilo de 5, 6, 7, 8, 9 o 10 miembros o un cicloalquilo o heterocicloalquilo de 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 miembros, en el que el grupo heteroarilo o heterocicloalquilo puede tener de 1 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente entre O, N o S, o un átomo de carbono en el grupo cicloalquilo o heterocicloalquilo puede ser parte de un grupo C=O, y el grupo alquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido con de 1 a 5 sustituyentes R<sup>6</sup> seleccionados independientemente entre halo, -CN, -alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, -OH, -O-alquilo C<sub>1-6</sub>, -O-haloalquilo C<sub>1-6</sub>, - (CR<sup>b</sup>R<sup>b</sup>)<sub>m</sub>A, -alquénil C<sub>2-6</sub>-A, -alquínil C<sub>2-6</sub>-A u -O(CR<sup>b</sup>R<sup>b</sup>)<sub>m</sub>-A;

Cada uno de R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> se selecciona independientemente entre H, -alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub> o halo;

A es un grupo arilo, heteroarilo o heterocicloalquilo de 4 a 9 miembros o un grupo cicloalquilo de 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 miembros, en el que el grupo heteroarilo o heterocicloalquilo puede tener de 1 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente entre O, N o S; y el grupo arilo, heteroarilo, heterocicloalquilo o cicloalquilo está sustituido con 0, 1, 2, 3 o 4 sustituyentes R<sup>7</sup> seleccionados independientemente entre halo, -NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, -alquilo C<sub>1-6</sub>, -O-alquilo C<sub>1-6</sub>, -(CR<sup>b</sup>R<sup>b</sup>)<sub>m</sub>OH, hidroxialquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, -O-haloalquilo C<sub>1-6</sub>, -CN, -C(=O)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, -O-(CR<sup>b</sup>R<sup>b</sup>)<sub>m</sub>B o -(CR<sup>b</sup>R<sup>b</sup>)<sub>m</sub>B;

B es un grupo arilo, heteroarilo o heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros o un grupo cicloalquilo de 3 a 5 miembros, en el que el grupo heteroarilo o heterocicloalquilo puede tener de 1 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente entre O, N o S; y el grupo arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo está sustituido con 0, 1, 2, 3 o 4 sustituyentes R<sup>8</sup> seleccionados independientemente entre halo, -NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, -alquilo C<sub>1-6</sub>, -O-alquilo C<sub>1-6</sub>, hidroxialquilo C<sub>1-6</sub>, -CF<sub>3</sub>, -CHF<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>F, -OCF<sub>3</sub>, -OCHF<sub>2</sub>, -OCH<sub>2</sub>F, -CN o -C(=O)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>;

cada R<sup>a</sup> y R<sup>b</sup> es independientemente H, halo, -CN, -NR<sup>c</sup>R<sup>c</sup>, -OH, -alquilo C<sub>1-6</sub>, -haloalquilo C<sub>1-6</sub>, -Ohaloalquilo C<sub>1-6</sub> u -Oalquilo C<sub>1-6</sub>;

cada R<sup>c</sup> es independientemente H o -alquilo C<sub>1-6</sub>;

cada n es independientemente 0, 1, 2, 3 o 4; y

cada m es independientemente 0, 1, 2, 3 o 4.

En la realización 2, la presente invención proporciona compuestos de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1, 1a-1i, un enantiómero, diaestereoisómero, atropisómero de los mismos, o una mezcla de los mismos, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde cada R<sup>2</sup> es un grupo arilo de 6 miembros o heteroarilo 6 de miembros.

En la realización 2a, la presente invención proporciona compuestos de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1, 1a-1i, un enantiómero, diaestereoisómero, atropisómero de los mismos, o una mezcla de los mismos, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde cada R<sup>2</sup> es fenilo.

En la realización 2b, la presente invención proporciona compuestos de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1, 1a-1i, un enantiómero, diaestereoisómero, atropisómero de los mismos, o una mezcla de los mismos, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde cada R<sup>2</sup> es piridinilo.

En la realización 3, la presente invención proporciona compuestos de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1, 1a-1i, 2, 2a-2b, un enantiómero, diaestereoisómero, atropisómero de los mismos, o una mezcla de los mismos, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde cada  $R^2$  está sustituido con 1 a 3 sustituyentes  $R^6$  seleccionados independientemente entre -Oalquilo  $C_{1-6}$ , halo, -alquilo  $C_{1-6}$ , haloalquilo  $C_{1-6}$ , -

5 (CR<sup>b</sup>R<sup>b</sup>)<sub>m</sub>-A o -alquilil  $C_{2-6}$ -A.

En la realización 3a, la presente invención proporciona compuestos de acuerdo con la realización 3, un enantiómero, diaestereoisómero, atropisómero de los mismos, o una mezcla de los mismos, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde en dicho grupo  $R^6$  -(CR<sup>b</sup>R<sup>b</sup>)<sub>m</sub>-A, A es un anillo seleccionado entre fenilo, piridilo o pirimidinilo, en el que el anillo está sustituido con 0, 1, 2, 3 o 4 sustituyentes  $R^7$  seleccionados independientemente entre cloro, flúor, metilo, metoxi, -CF<sub>3</sub>, -CHF<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>F, -OCF<sub>3</sub>, -OCHF<sub>2</sub>, -OCH<sub>2</sub>F o -CN; cada  $R^b$  es independientemente H o -alquilo  $C_{1-6}$ ; y m es 0 o 1.

10

En la realización 3b, la presente invención proporciona compuestos de acuerdo con la realización 3, un enantiómero, diaestereoisómero, atropisómero de los mismos, o una mezcla de los mismos, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde, en dicho grupo  $R^6$ -alquilil  $C_{2-6}$ -A, A es un anillo cicloalquilo  $C_{3-8}$ , tal como un anillo ciclopentilo o ciclohexilo, sustituido con 0, 1, 2, 3 o 4 sustituyentes  $R^7$  seleccionados entre cloro, flúor, metilo, metoxi, -CF<sub>3</sub>, -CHF<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>F, -OCF<sub>3</sub>, -OCHF<sub>2</sub>, -OCH<sub>2</sub>F o -CN.

15

En la realización 3c, la presente invención proporciona compuestos de acuerdo con la realización 3, un enantiómero, diaestereoisómero, atropisómero del mismo, o una mezcla de los mismos, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde en dicho grupo  $R^6$  -(CR<sup>b</sup>R<sup>b</sup>)<sub>m</sub>-A, A es un anillo seleccionado entre fenilo, piridilo o pirimidinilo, en el que el anillo está sustituido con 0, 1, 2, 3 o 4 sustituyentes  $R^7$  seleccionados independientemente entre cloro, flúor, metilo, metoxi, -CF<sub>3</sub>, -CHF<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>F, -OCF<sub>3</sub>, -OCHF<sub>2</sub>, -OCH<sub>2</sub>F, -OCH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub> o -CN; cada  $R^b$  es independientemente H o -alquilo  $C_{1-6}$ ; y m es 0 o 1.

20

25

En la realización 4, la presente invención proporciona compuestos de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1, 1a-1i, 2, 2a-2b, 3, 3a-3c, un enantiómero, diaestereoisómero, atropisómero de los mismos, o una mezcla de los mismos, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde  $R^2$  es un anillo fenilo o piridinilo sustituido con 3 sustituyentes  $R^6$  que comprenden:

30

(a) *orto* con respecto al anillo D:  $R^6$  se selecciona entre metilo, metoxi o etoxi;

(b) *meta* con respecto al anillo D:  $R^6$  se selecciona entre metilo, F o Cl; y

(c) *para* con respecto al anillo D:  $R^6$  se selecciona entre un anillo fenilo o piridilo sustituido con 0, 1, 2, 3 o 4 sustituyentes  $R^7$  seleccionados entre F, Cl, metilo, ciclopropilo, metoxi, etoxi, -CF<sub>3</sub>, -CHF<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>F, -OCF<sub>3</sub>, -OCHF<sub>2</sub>, -OCH<sub>2</sub>F o -CN.

35

En la realización 4a, la presente invención proporciona compuestos de acuerdo con la realización 4, un enantiómero, diaestereoisómero, atropisómero de los mismos, o una mezcla de los mismos, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde dicho  $R^6$  *orto* con respecto al anillo D es metoxi.

40

En la realización 4b, la presente invención proporciona compuestos de acuerdo con la realización 4, un enantiómero, diaestereoisómero, atropisómero de los mismos, o una mezcla de los mismos, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde dicho  $R^6$  *meta* con respecto al anillo D es F o Cl.

45

En la realización 4c, la presente invención proporciona compuestos de acuerdo con la realización 4, un enantiómero, diaestereoisómero, atropisómero de los mismos, o una mezcla de los mismos, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde dicho  $R^6$  *para* con respecto al anillo D es fenilo sustituido con 1 a 3 sustituyentes  $R^7$  seleccionados entre F, Cl, metilo, ciclopropilo, metoxi o -CF<sub>3</sub>.

50

En la realización 4d, la presente invención proporciona compuestos de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1, 1a-1i, 2, 2a-2b, 3, 3a-3c, un enantiómero, diaestereoisómero, atropisómero de los mismos, o una mezcla de los mismos, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde  $R^2$  es un anillo fenilo o piridinilo sustituido con 3 sustituyentes  $R^6$  que comprenden:

55

(a) *orto* con respecto al anillo D:  $R^6$  se selecciona entre metilo, metoxi o etoxi;

(b) *meta* con respecto al anillo D:  $R^6$  se selecciona entre ausente, metilo, F o Cl; y

(c) *para* con respecto al anillo D:  $R^6$  se selecciona entre halo, un anillo fenilo o un anillo piridilo; en donde cada uno de dicho anillo fenilo o anillo piridilo está sustituido con 0, 1, 2, 3 o 4 sustituyentes  $R^7$  seleccionados entre F, Cl, metilo, ciclopropilo, metoxi, etoxi, -CF<sub>3</sub>, -CHF<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>F, -OCF<sub>3</sub>, -OCHF<sub>2</sub>, -OCH<sub>2</sub>F o -CN.

60

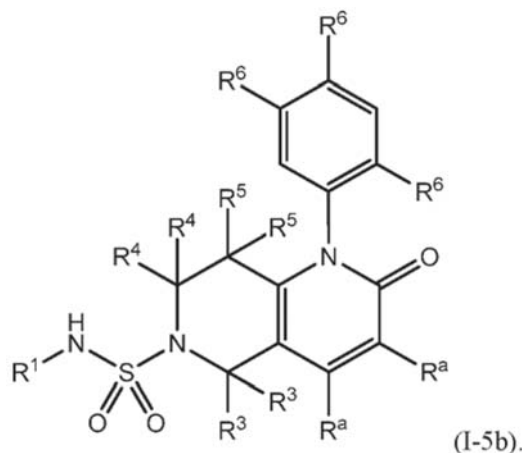
En la realización 5, la presente invención proporciona compuestos de acuerdo con las realizaciones 1, 1a-1i, 2, 2a-2b, 3, 4a-4d, un enantiómero, diaestereoisómero, atropisómero de los mismos, o una mezcla de los mismos, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde  $R^2$  es un anillo fenilo.

65

En la realización 5a, la presente invención proporciona compuestos de acuerdo con la realización 5, un enantiómero,



diaestereoisómero, atropisómero de los mismos, o una mezcla de los mismos, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde dicho compuesto de fórmula (I) tiene la fórmula:



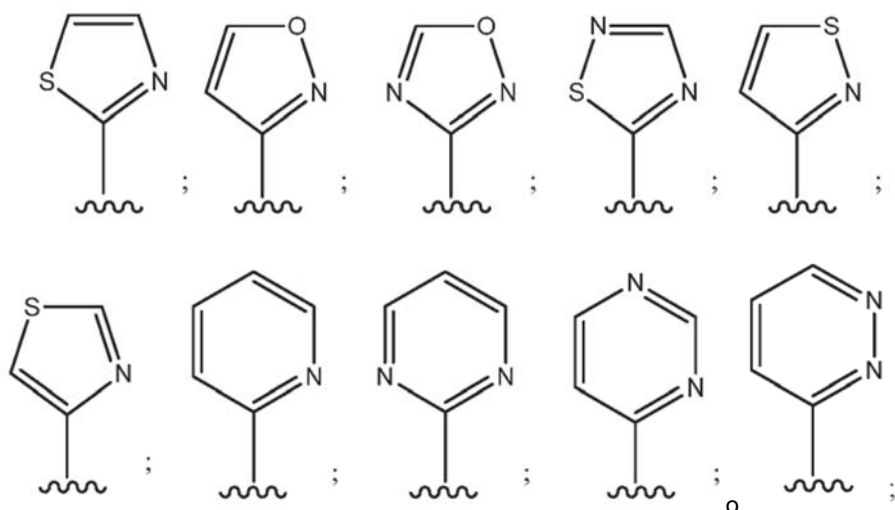
5 En la realización 5b, la presente invención proporciona compuestos de acuerdo con las realizaciones 1, 1a-1i, 2, 2a-2b, 3, 3a-3c, 4a-4d, un enantiómero, diaestereoisómero, atropisómero de los mismos, o una mezcla de los mismos, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde  $R^2$  es un anillo piridinilo.

10 En la realización 6, la presente invención proporciona compuestos de acuerdo con las realizaciones 1, 1a-1i, 2, 2a-2b, 3, 3a-3c, 4a-4d, 5, 5a-5b, un enantiómero, diaestereoisómero, atropisómero de los mismos, o una mezcla de los mismos, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde cada uno de  $R^3$ ,  $R^4$  y  $R^5$  se selecciona independientemente entre H o metilo.

15 En la realización 7, la presente invención proporciona compuestos de acuerdo con las realizaciones 1, 1a-1i, 2, 2a-2b, 3, 3a-3c, 4a-4d, 5, 5a-5b, 6, un enantiómero, diaestereoisómero, atropisómero de los mismos, o una mezcla de los mismos, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde  $R^1$  es un grupo heteroarilo de 5 a 6 miembro.

20 En la realización 7a, la presente invención proporciona compuestos de acuerdo con la realización 7, un enantiómero, diaestereoisómero, atropisómero de los mismos, o una mezcla de los mismos, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde dicho  $R^1$  es isoxazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, piridazinilo, piridilo o un anillo pirimidinilo, en donde el anillo está sin sustituir o está sustituido con 0, 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre halo o -alquilo  $C_{1-6}$ .

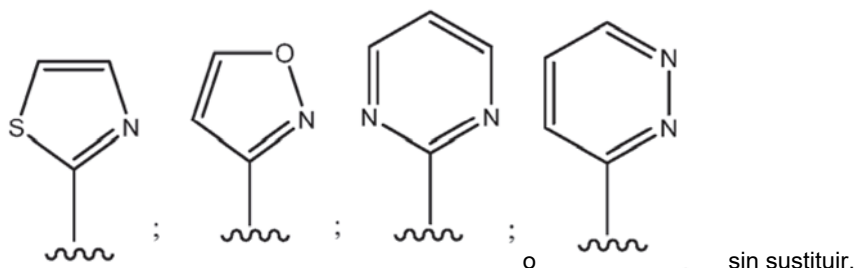
25 En la realización 7b, la presente invención proporciona compuestos de acuerdo con la realización 7, un enantiómero, diaestereoisómero, atropisómero de los mismos, o una mezcla de los mismos, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde dicho  $R^1$  es



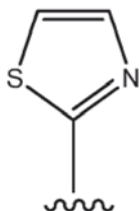
en donde el anillo está sin sustituir o está sustituido con 0, 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados

independientemente entre halo o -alquilo C<sub>1-6</sub>.

En la realización 7c, la presente invención proporciona compuestos de acuerdo con la realización 7, un enantiómero, diaestereoisómero, atropisómero de los mismos, o una mezcla de los mismos, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde dicho R<sup>1</sup> es

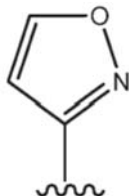


En la realización 7d, la presente invención proporciona compuestos de acuerdo con la realización 7, un enantiómero, diaestereoisómero, atropisómero de los mismos, o una mezcla de los mismos, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde R<sup>1</sup> es



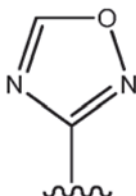
sin sustituir o sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre halo o -alquilo C<sub>1-6</sub>.

En la realización 7e, la presente invención proporciona compuestos de acuerdo con la realización 7, un enantiómero, diaestereoisómero, atropisómero de los mismos, o una mezcla de los mismos, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde R<sup>1</sup> es



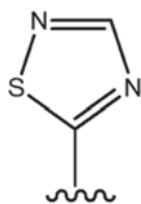
sin sustituir o sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre halo o -alquilo C<sub>1-6</sub>.

En la realización 7f, la presente invención proporciona compuestos de acuerdo con la realización 7, un enantiómero, diaestereoisómero, atropisómero de los mismos, o una mezcla de los mismos, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde R<sup>1</sup> es



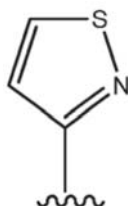
sin sustituir o sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre halo o -alquilo C<sub>1-6</sub>.

En la realización 7g, la presente invención proporciona compuestos de acuerdo con la realización 7, un enantiómero, diaestereoisómero, atropisómero de los mismos, o una mezcla de los mismos, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde R<sup>1</sup> es



sin sustituir o sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre halo o -alquilo C<sub>1-6</sub>.

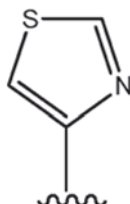
- 5 En la realización 7h, la presente invención proporciona compuestos de acuerdo con la realización 7, un enantiómero, diaestereoisómero, atropisómero de los mismos, o una mezcla de los mismos, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde R<sup>1</sup> es



- 10 sin sustituir o sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre halo o -alquilo C<sub>1-6</sub>.

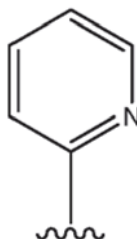
En la realización 7i, la presente invención proporciona compuestos de acuerdo con la realización 7, un enantiómero, diaestereoisómero, atropisómero de los mismos, o una mezcla de los mismos, o sales farmacéuticamente

- 15 aceptables de los mismos, en donde R<sup>1</sup> es



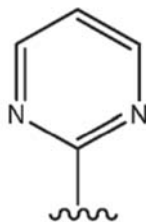
sin sustituir o sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre halo o -alquilo C<sub>1-6</sub>.

- 20 En la realización 7j, la presente invención proporciona compuestos de acuerdo con la realización 7, un enantiómero, diaestereoisómero, atropisómero de los mismos, o una mezcla de los mismos, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde R<sup>1</sup> es



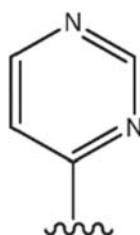
- 25 sin sustituir o sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre halo o -alquilo C<sub>1-6</sub>.

- 30 En la realización 7k, la presente invención proporciona compuestos de acuerdo con la realización 7, un enantiómero, diaestereoisómero, atropisómero de los mismos, o una mezcla de los mismos, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde R<sup>1</sup> es



sin sustituir o sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre halo o -alquilo C<sub>1-6</sub>.

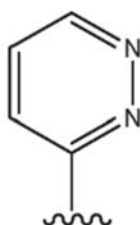
- 5 En la realización 71, la presente invención proporciona compuestos de acuerdo con la realización 7, un enantiómero, diaestereoisómero, atropisómero de los mismos, o una mezcla de los mismos, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde R<sup>1</sup> es



- 10 sin sustituir o sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre halo o -alquilo C<sub>1-6</sub>.

En la realización 7m, la presente invención proporciona compuestos de acuerdo con la realización 7, un enantiómero, diaestereoisómero, atropisómero de los mismos, o una mezcla de los mismos, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde R<sup>1</sup> es

- 15



sin sustituir o sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre halo o -alquilo C<sub>1-6</sub>.

- 20 En la realización 8, la presente invención proporciona un compuesto, un enantiómero, diaestereoisómero, atropisómero de los mismos, o una mezcla de los mismos, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, seleccionado entre:

- 25 *Rac*-1-(4'-cloro-2-fluoro-5-metoxi-3'-metil-4-bifenilil)-2-oxo-N-4-pirimidinil-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida;  
 P-1-(4'-cloro-2-fluoro-5-metoxi-3'-metil-4-bifenilil)-2-oxo-N-4-pirimidinil-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida;  
 M-1-(4'-cloro-2-fluoro-5-metoxi-3'-metil-4-bifenilil)-2-oxo-N-4-pirimidinil-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida;  
 30 *Rac*-1-(4'-cloro-2-fluoro-3',5-dimetoxi-4-bifenilil)-2-oxo-N-3-piridazinil-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida;  
 P-1-(4'-cloro-2-fluoro-3',5-dimetoxi-4-bifenilil)-2-oxo-N-3-piridazinil-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida;  
 M-1-(4'-cloro-2-fluoro-3',5-dimetoxi-4-bifenilil)-2-oxo-N-3-piridazinil-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida;  
 35 *Rac*-(5R)-N-3-isoxazolil-5-metil-2-oxo-1-(2,3',5'-trifluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida;  
 P-(5R)-N-3-isoxazolil-5-metil-2-oxo-1-(2,3',5'-trifluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida;  
 40

- M-(5R)-N-3-isoxazolil-5-metil-2-oxo-1-(2,3',5'-trifluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida;  
*Rac*-(5S)-N-3-isoxazolil-5-metil-2-oxo-1-(2,3',5'-trifluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida;
- 5 P-(5S)-N-3-isoxazolil-5-metil-2-oxo-1-(2,3',5'-trifluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida;  
M-(5S)-N-3-isoxazolil-5-metil-2-oxo-1-(2,3',5'-trifluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida;
- 10 *Rac*-(7S)-N-3-isoxazolil-7-metil-2-oxo-1-(2,3',5'-trifluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida;  
P-(7S)-N-3-isoxazolil-7-metil-2-oxo-1-(2,3',5'-trifluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida;  
M-(7S)-N-3-isoxazolil-7-metil-2-oxo-1-(2,3',5'-trifluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida;
- 15 *Rac*-(7R)-N-3-isoxazolil-7-metil-2-oxo-1-(2,3',5'-trifluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida;  
P-(7R)-N-3-isoxazolil-7-metil-2-oxo-1-(2,3',5'-trifluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida;  
M-(7R)-N-3-isoxazolil-7-metil-2-oxo-1-(2,3',5'-trifluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida;
- 20 *Rac*-1-(3'-cloro-2,5'-difluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-N-(6-metil-4-pirimidinil)-2-oxo-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida;  
P-1-(3'-cloro-2,5'-difluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-N-(6-metil-4-pirimidinil)-2-oxo-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida;
- 25 M-1-(3'-cloro-2,5'-difluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-N-(6-metil-4-pirimidinil)-2-oxo-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida;  
*Rac*-1-(3'-cloro-2,5'-difluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-2-oxo-N-1,2,4-tiadiazol-5-il-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida;
- 30 P-1-(3'-cloro-2,5'-difluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-2-oxo-N-1,2,4-tiadiazol-5-il-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida;  
M-1-(3'-cloro-2,5'-difluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-2-oxo-N-1,2,4-tiadiazol-5-il-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida;
- 35 *Rac*-1-(3'-cloro-2,5'-difluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-N-(2-metil-4-pirimidinil)-2-oxo-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida;  
P-1-(3'-cloro-2,5'-difluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-N-(2-metil-4-pirimidinil)-2-oxo-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida;
- 40 M-1-(3'-cloro-2,5'-difluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-N-(2-metil-4-pirimidinil)-2-oxo-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida;  
*Rac*-1-(3'-cloro-5'-fluoro-3-metoxi-4-bifenilil)-N-3-isoxazolil-2-oxo-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida;
- 45 P-1-(3'-cloro-5'-fluoro-3-metoxi-4-bifenilil)-N-3-isoxazolil-2-oxo-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida;  
M-1-(3'-cloro-5'-fluoro-3-metoxi-4-bifenilil)-N-3-isoxazolil-2-oxo-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida;  
*Rac*-1-(3'-cloro-5'-fluoro-3-metoxi-4-bifenilil)-2-oxo-N-3-piridazinil-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida;
- 50 P-1-(5'-cloro-2-fluoro-5-metoxi-2'-metil-4-bifenilil)-N-3-isoxazolil-2-oxo-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida;  
M-1-(5'-cloro-2-fluoro-5-metoxi-2'-metil-4-bifenilil)-N-3-isoxazolil-2-oxo-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida;
- 55 *Rac*-N-(5-fluoro-2-pirimidinil)-2-oxo-1-(2,3',5'-trifluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida;  
P-N-(5-fluoro-2-pirimidinil)-2-oxo-1-(2,3',5'-trifluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida;
- 60 M-N-(5-fluoro-2-pirimidinil)-2-oxo-1-(2,3',5'-trifluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida;  
*Rac*-1-(3'-cloro-2,5'-difluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-2-oxo-N-2-piridinil-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida;
- 65 P-1-(3'-cloro-2,5'-difluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-2-oxo-N-2-piridinil-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida;  
M-1-(3'-cloro-2,5'-difluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-2-oxo-N-2-piridinil-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida;
- Rac*-1-(3'-cloro-2,5'-difluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-N-(5-fluoro-2-piridinil)-2-oxo-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida;

- P-1-(3'-cloro-2,5'-difluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-N-(5-fluoro-2-piridinil)-2-oxo-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida;  
M-1-(3'-cloro-2,5'-difluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-N-(5-fluoro-2-piridinil)-2-oxo-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida;  
5 *Rac*-1-(3'-cloro-2,5'-difluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-N-(6-fluoro-2-piridinil)-2-oxo-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida;  
P-1-(3'-cloro-2,5'-difluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-N-(6-fluoro-2-piridinil)-2-oxo-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida;  
10 M-1-(3'-cloro-2,5'-difluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-N-(6-fluoro-2-piridinil)-2-oxo-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida;  
*Rac*-N-(6-fluoro-2-piridinil)-2-oxo-1-(2,3',5'-trifluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida;  
P-N-(6-fluoro-2-piridinil)-2-oxo-1-(2,3',5'-trifluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida;  
15 M-N-(6-fluoro-2-piridinil)-2-oxo-1-(2,3',5'-trifluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida;  
*Rac*-1-(4'-cloro-2-fluoro-3',5'-dimetoxi-4-bifenilil)-N-3-isoxazolil-2-oxo-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida;  
P-1-(2-fluoro-3',5'-dimetoxi-4'-metil-4-bifenilil)-N-3-isoxazolil-2-oxo-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida;  
20 M-1-(2-fluoro-3',5'-dimetoxi-4'-metil-4-bifenilil)-N-3-isoxazolil-2-oxo-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida;  
P-1-(4'-cloro-2-fluoro-3',5'-dimetoxi-4-bifenilil)-N-3-isoxazolil-2-oxo-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida;  
25 M-1-(4'-cloro-2-fluoro-3',5'-dimetoxi-4-bifenilil)-N-3-isoxazolil-2-oxo-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida;  
*Rac*-1-(2-fluoro-5-metoxi-3'-(trifluorometil)-4-bifenilil)-N-3-isoxazolil-2-oxo-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida;  
P-1-(2-fluoro-5-metoxi-3'-(trifluorometil)-4-bifenilil)-N-3-isoxazolil-2-oxo-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida;  
30 M-1-(2-fluoro-5-metoxi-3'-(trifluorometil)-4-bifenilil)-N-3-isoxazolil-2-oxo-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida;  
*Rac*-N-1,2,4-oxadiazol-3-il-2-oxo-1-(2,3',5'-trifluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida;  
35 P-N-1,2,4-oxadiazol-3-il-2-oxo-1-(2,3',5'-trifluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida;  
M-N-1,2,4-oxadiazol-3-il-2-oxo-1-(2,3',5'-trifluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida;  
*Rac*-1-(3'-cloro-2,5'-difluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-N-3-isoxazolil-2-oxo-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida;  
40 P-1-(3'-cloro-2,5'-difluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-N-3-isoxazolil-2-oxo-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida;  
M-1-(3'-cloro-2,5'-difluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-N-3-isoxazolil-2-oxo-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida;  
45 *Rac*-1-(3'-(difluorometoxi)-2-fluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-N-3-isoxazolil-2-oxo-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida;  
P-1-(3'-(difluorometoxi)-2-fluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-N-3-isoxazolil-2-oxo-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida;  
M-1-(3'-(difluorometoxi)-2-fluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-N-3-isoxazolil-2-oxo-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida;  
50 *Rac*-N-3-isoxazolil-2-oxo-1-(2,3',4'-trifluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida;  
P-N-3-isoxazolil-2-oxo-1-(2,3',4'-trifluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida;  
M-N-3-isoxazolil-2-oxo-1-(2,3',4'-trifluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida;  
*Rac*-1-(2,3'-difluoro-5-metoxi-4'-metil-4-bifenilil)-N-3-isoxazolil-2-oxo-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida;  
55 P-1-(2,3'-difluoro-5-metoxi-4'-metil-4-bifenilil)-N-3-isoxazolil-2-oxo-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida;  
M-1-(2,3'-difluoro-5-metoxi-4'-metil-4-bifenilil)-N-3-isoxazolil-2-oxo-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida;  
60 *Rac*-1-(2,4'-difluoro-5-metoxi-3'-metil-4-bifenilil)-N-3-isoxazolil-2-oxo-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida;  
P-1-(2,4'-difluoro-5-metoxi-3'-metil-4-bifenilil)-N-3-isoxazolil-2-oxo-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida;  
M-1-(2,4'-difluoro-5-metoxi-3'-metil-4-bifenilil)-N-3-isoxazolil-2-oxo-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida;  
65 *Rac*-1-(5-fluoro-2-metoxi-4-(2-metoxi-5-(trifluorometil)-3-piridinil)fenil)-N-3-isoxazolil-2-oxo-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-

naftiridin-6(2H)-sulfonamida:

P-1-(5-fluoro-2-metoksi-4-(2-metoksi-5-(trifluorometil)-3-piridinil)fenil)-N-3-isoxazolil-2-oxo-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida;

M-1-(5-fluoro-2-metoksi-4-(2-metoksi-5-(trifluorometil)-3-piridinil)fenil)-N-3-isoxazolil-2-oxo-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida;

**Rac-1-(4'-cloro-2-fluoro-5-metoxi-3'-metil-4-bifenilil)-N-3-isoxazolil-2-oxo-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida;**

P-1-(4'-cloro-2-fluoro-5-metoxi-3'-metil-4-bifenilil)-N-3-isoxazolil-2-oxo-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida;

M-1-(4'-cloro-2-fluoro-5-metoxi-3'-metil-4-bifenilil)-N-3-isoxazolil-2-oxo-1,5,7,8-tetraidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida;

*Rac-N-3-isoxazolil-2-oxo-1-(2,3',5'-trifluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida;*

P-N-3-isoxazolil-2-oxo-1-(2,3',5'-trifluoro-5-metoksi-4-bifenilil)-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida;

M-N-3-isoxazolil-2-oxo-1-(2,3',5'-trifluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida;

*Rac-N-3-isoxazolil-1-(2-metoxi-4-(trifluorometil)fenil)-2-oxo-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida;*

P-N-3-isoxazolil-1-(2-metoxi-4-(trifluorometil)fenil)-2-oxo-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida;

M-N-3-isoxazolil-1-(2-metoxi-4-(trifluorometil)fenil)-2-oxo-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida;

*Rac-N-3-isoxazolil-1-(2-metoxifenil)-2-oxo-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida;*

P-N-3-isoxazolil-1-(2-metoxifenil)-2-oxo-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida;

M-N-3-isoxazolil-1-(2-metoxifenil)-2-oxo-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida;

*Rac*-2-oxo-N-2-pirimidinil-1-(2,3',4'-trifluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida;

P-2-oxo-N-2-pirimidinil-1-(2,3',4'-trifluoro-5-metoksi-4-bifenilil)-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida:

M-2-oxo-N-2-pirimidinil-1-(2,3',4'-trifluoro-5-metoksi-4-bifenilil)-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida;

**Rac-1-(2,4'-difluoro-5-metoxi-3'-metil-4-bifenilil)-2-oxo-N-2-pirimidinil-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida;**

P-1-(2,4'-difluoro-5-metoxi-3'-metil-4-bifenilil)-2-oxo-N-2-pirimidinil-1,5,7,8-tetraidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida;

M-1-(2,4'-difluoro-5-metoxi-3'-metil-4-bifenilil)-2-oxo-N-2-pirimidinil-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida;

*Rac*-1-(4'-(2-fluoro-5-metoxi-3'-metil-4-bifenilil)-2-oxo-N-2-pirimidinil-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida;

P-1-(4'-cloro-2-fluoro-5-metoxi-3'-metil-4-bifenilil)-2-oxo-N-2-pirimidinil-1,5,7,8-tetraidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida:

M-1-(4'-cloro-2-fluoro-5-metoxi-3'-metil-4-bifenilil)-2-oxo-N-2-pirimidinil-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida:

*Rac*-1-(4'-cloro-2-fluoro-5-metoxi-3'-metil-4-bifenilil)-2-oxo-N-2-pirimidinil-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida:

P-1-(4'-cloro-2-fluoro-5-metoxi-3'-metil-4-bifenilil)-2-oxo-N-2-pirimidinil-1,5,7,8-tetraidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida:

M-1-(4'-cloro-2-fluoro-5-metoxi-3'-metil-4-bifenilil)-2-oxo-N-2-pirimidinil-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida:

*Rac*-1-(3'-cloro-2,5'-difluoro-5-metoksi-4-bifenilil)-2-oxo-N-2-pirimidinil-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida:

P-1-(3'-cloro-2,5'-difluoro-5-metoksi-4-bifenilil)-2-oxo-N-2-pirimidinil-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida:

M-1-(3'-cloro-2,5'-difluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-2-oxo-N-2-pirimidinil-1,5,7,8-tetraidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida:

*Rac*-2-oxo-N-3-piridazinil-1-(2,3',4'-trifluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida:

P-2-oxo-N-3-piridazinil-1-(2,3',4'-trifluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida:

M-2-oxo-N-3-piridazinil-1-(2,3',4'-trifluoro-5-metoksi-4-bifenilil)-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida:

*Rac*-1-(4'-cloro-2-fluoro-5-metoksi-3'-metil-4-bifenilil)-2-oxo-N-3-piridazinil-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida;

P-1-(4'-cloro-2-fluoro-5-metoxi-3'-metil-4-bifenilil)-2-oxo-N-3-piridazinil-1,5,7,8-tetraidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida:

M-1-(4'-cloro-2-fluoro-5-metoxi-3'-metil-4-bifenilil)-2-oxo-N-3-piridazinil-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida:

*Rac*-1-(4-(ciclopentilietinil)-5-fluoro-2-metoxifenil)-N-3-isoxazolil-2-oxo-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida:

P-1-(4-(ciclopentiletinil)-5-fluoro-2-metoxifenil)-N-3-isoxazolil-2-oxo-1,5,7,8-tetraidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida:

M-1-(4-(ciclopentiletinil)-5-fluoro-2-metoxifenil)-N-3-isoxazolil-2-oxo-1,5,7,8-tetraidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida:

*Rac*-1-(4'-cloro-3'-ciano-2-fluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-N-3-isoxazolil-2-oxo-1,5,7,8-tetraidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida:

P-1-(4'-cloro-3'-ciano-2-fluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-N-3-isoxazolil-2-oxo-1,5,7,8-tetraidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida:

- M-1-(4'-cloro-3'-ciano-2-fluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-N-3-isoxazolil-2-oxo-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida;
- Rac-1-(6-(3-cloro-5-fluorofenil)-5-fluoro-2-metoxi-3-piridinil)-N-3-isoxazolil-2-oxo-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida;
- 5 P-1-(6-(3-cloro-5-fluorofenil)-5-fluoro-2-metoxi-3-piridinil)-N-3-isoxazolil-2-oxo-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida;
- M-1-(6-(3-cloro-5-fluorofenil)-5-fluoro-2-metoxi-3-piridinil)-N-3-isoxazolil-2-oxo-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida;
- 10 Rac-1-(6-(3-cloro-5-fluorofenil)-5-fluoro-2-metoxi-3-piridinil)-2-oxo-N-3-piridazinil-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida;
- P-1-(6-(3-cloro-5-fluorofenil)-5-fluoro-2-metoxi-3-piridinil)-2-oxo-N-3-piridazinil-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida;
- M-1-(6-(3-cloro-5-fluorofenil)-5-fluoro-2-metoxi-3-piridinil)-2-oxo-N-3-piridazinil-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida;
- 15 Rac-1-(3'-cloro-2,5'-difluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-2-oxo-N-3-piridazinil-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida;
- P-1-(3'-cloro-2,5'-difluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-2-oxo-N-3-piridazinil-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida;
- 20 M-1-(3'-cloro-2,5'-difluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-2-oxo-N-3-piridazinil-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida;
- Rac-1-(4'-cloro-2-fluoro-5-metoxi-3'-metil-4-bifenilil)-2-oxo-N-1,3-tiazol-2-il-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida;
- P-1-(4'-cloro-2-fluoro-5-metoxi-3'-metil-4-bifenilil)-2-oxo-N-1,3-tiazol-2-il-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida;
- 25 M-1-(4'-cloro-2-fluoro-5-metoxi-3'-metil-4-bifenilil)-2-oxo-N-1,3-tiazol-2-il-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida;
- Rac-1-(4'-cloro-2-fluoro-5-metoxi-3'-metil-4-bifenilil)-N-(6-metil-4-pirimidinil)-2-oxo-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida;
- P-1-(4'-cloro-2-fluoro-5-metoxi-3'-metil-4-bifenilil)-N-(6-metil-4-pirimidinil)-2-oxo-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida;
- 30 M-1-(4'-cloro-2-fluoro-5-metoxi-3'-metil-4-bifenilil)-N-(6-metil-4-pirimidinil)-2-oxo-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida;
- Rac-1-(2,3'-difluoro-5-metoxi-5'-(trifluorometil)-4-bifenilil)-2-oxo-N-3-piridazinil-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida;
- 35 P-1-(2,3'-difluoro-5-metoxi-5'-(trifluorometil)-4-bifenilil)-2-oxo-N-3-piridazinil-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida;
- M-1-(2,3'-difluoro-5-metoxi-5'-(trifluorometil)-4-bifenilil)-2-oxo-N-3-piridazinil-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida;
- 40 Rac-1-(3'-ciclopropil-2-fluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-2-oxo-N-3-piridazinil-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida;
- P-1-(3'-ciclopropil-2-fluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-2-oxo-N-3-piridazinil-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida;
- M-1-(3'-ciclopropil-2-fluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-2-oxo-N-3-piridazinil-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida;
- 45 Rac-1-(2'-cloro-2-fluoro-5-metoxi-5'-metil-4-bifenilil)-2-oxo-N-3-piridazinil-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida;
- P-1-(2'-cloro-2-fluoro-5-metoxi-5'-metil-4-bifenilil)-2-oxo-N-3-piridazinil-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida;
- M-1-(2'-cloro-2-fluoro-5-metoxi-5'-metil-4-bifenilil)-2-oxo-N-3-piridazinil-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida;
- 50 Rac-1-(3'-cloro-2-fluoro-5-metoxi-4'-metil-4-bifenilil)-2-oxo-N-3-piridazinil-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida;
- P-1-(3'-cloro-2-fluoro-5-metoxi-4'-metil-4-bifenilil)-2-oxo-N-3-piridazinil-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida;
- 55 M-1-(3'-cloro-2-fluoro-5-metoxi-4'-metil-4-bifenilil)-2-oxo-N-3-piridazinil-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida;
- Rac-1-(2-fluoro-5-metoxi-3'-(trifluorometil)-4-bifenilil)-2-oxo-N-3-piridazinil-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida;
- P-1-(2-fluoro-5-metoxi-3'-(trifluorometil)-4-bifenilil)-2-oxo-N-3-piridazinil-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida;
- 60 M-1-(2-fluoro-5-metoxi-3'-(trifluorometil)-4-bifenilil)-2-oxo-N-3-piridazinil-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida;
- Rac-2-oxo-N-3-piridazinil-1-(2,3',4',5'-tetrafluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida;
- 65 P-2-oxo-N-3-piridazinil-1-(2,3',4',5'-tetrafluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida;



[illegible]

- Rac*-1-(4-bromo-5-fluoro-2-metoxifenil)-2-oxo-N-2-pirimidinil-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida;  
 P-1-(4-bromo-5-fluoro-2-metoxifenil)-2-oxo-N-2-pirimidinil-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida;  
 M-1-(4-bromo-5-fluoro-2-metoxifenil)-2-oxo-N-2-pirimidinil-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida;  
 5 *Rac*-1-(4-bromo-5-fluoro-2-metoxifenil)-2-oxo-N-3-piridazinil-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida;  
 P-1-(4-bromo-5-fluoro-2-metoxifenil)-2-oxo-N-3-piridazinil-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida;  
 M-1-(4-bromo-5-fluoro-2-metoxifenil)-2-oxo-N-3-piridazinil-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida;  
 (Rac)-1-(5'-cloro-2-fluoro-2',5-dimetoxi-[1,1'-bifenil]-4-il)-2-oxo-N-(piridazin-3-il)-1,2,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-  
 6(5H)-sulfonamida;  
 P-1-(5'-cloro-2-fluoro-2',5-dimetoxi-[1,1'-bifenil]-4-il)-2-oxo-N-(piridazin-3-il)-1,2,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(5H)-  
 10 sulfonamida;  
 M-1-(5'-cloro-2-fluoro-2',5-dimetoxi-[1,1'-bifenil]-4-il)-2-oxo-N-(piridazin-3-il)-1,2,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(5H)-  
 sulfonamida;  
 (Rac)-1-(4-(5-cloro-2-metoxipiridin-3-il)-5-fluoro-2-metoxifenil)-2-oxo-N-(piridazin-3-il)-1,2,7,8-tetrahidro-1,6-  
 naftiridin-6(5H)-sulfonamida;  
 15 P-1-(4-(5-cloro-2-metoxipiridin-3-il)-5-fluoro-2-metoxifenil)-2-oxo-N-(piridazin-3-il)-1,2,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-  
 6(5H)-sulfonamida;  
 M-1-(4-(5-cloro-2-metoxipiridin-3-il)-5-fluoro-2-metoxifenil)-2-oxo-N-(piridazin-3-il)-1,2,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-  
 6(5H)-sulfonamida;  
 (Rac)-1-(4'-cloro-2-fluoro-5-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-il)-2-oxo-N-(piridazin-3-il)-1,2,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(5H)-  
 20 sulfonamida;  
 P-1-(4'-cloro-2-fluoro-5-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-il)-2-oxoN-(piridazin-3-il)-1,2,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(5H)-  
 sulfonamida;  
 M-1-(4'-cloro-2-fluoro-5-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-il)-2-oxo-N-(piridazin-3-il)-1,2,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(5H)-  
 sulfonamida;  
 25 (Rac)-1-(3'-cloro-2-fluoro-5-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-il)-2-oxo-N-(piridazin-3-il)-1,2,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(5H)-  
 sulfonamida;  
 P-1-(3'-cloro-2-fluoro-5-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-il)-2-oxoN-(piridazin-3-il)-1,2,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(5H)-  
 sulfonamida;  
 M-1-(3'-cloro-2-fluoro-5-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-il)-2-oxo-N-(piridazin-3-il)-1,2,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(5H)-  
 30 sulfonamida;  
 (Rac)-1-(3'-cloro-2-fluoro-4',5-dimetoxi-[1,1'-bifenil]-4-il)-2-oxo-N-(piridazin-3-il)-1,2,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-  
 6(5H)-sulfonamida;  
 P-1-(3'-cloro-2-fluoro-5-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-il)-2-oxoN-(piridazin-3-il)-1,2,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(5H)-  
 sulfonamida;  
 35 M-1-(3'-cloro-2-fluoro-5-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-il)-2-oxo-N-(piridazin-3-il)-1,2,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(5H)-  
 sulfonamida;  
 (Rac)-1-(5-fluoro-2-metoxi-4-(2-metoxi-5-(trifluorometil)piridin-3-il)fenil)-2-oxo-N-(piridazin-3-il)-1,2,7,8-tetrahidro-  
 1,6-naftiridin-6(5H)-sulfonamida;  
 P-1-(3'-cloro-2-fluoro-5-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-il)-2-oxoN-(piridazin-3-il)-1,2,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(5H)-  
 40 sulfonamida;  
 M-1-(3'-cloro-2-fluoro-5-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-il)-2-oxo-N-(piridazin-3-il)-1,2,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(5H)-  
 sulfonamida;  
 (Rac)-1-(3'-cloro-2-fluoro-2',5-dimetoxi-[1,1'-bifenil]-4-il)-2-oxo-N-(piridazin-3-il)-1,2,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-  
 6(5H)-sulfonamida;  
 45 P-1-(3'-cloro-2-fluoro-2',5-dimetoxi-[1,1'-bifenil]-4-il)-2-oxo-N-(piridazin-3-il)-1,2,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(5H)-  
 sulfonamida;  
 M-1-(3'-cloro-2-fluoro-2',5-dimetoxi-[1,1'-bifenil]-4-il)-2-oxo-N-(piridazin-3-il)-1,2,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(5H)-  
 sulfonamida;  
 (Rac)-1-(2-fluoro-5-metoxi-3'-(trifluorometoxi)-[1,1'-bifenil]-4-il)-2-oxo-N-(piridazin-3-il)-1,2,7,8-tetrahidro-1,6-  
 50 naftiridin-6(5H)-sulfonamida;  
 P-1-(2-fluoro-5-metoxi-3'-(trifluorometoxi)-[1,1'-bifenil]-4-il)-2-oxo-N-(piridazin-3-il)-1,2,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-  
 6(5H)-sulfonamida;  
 M-1-(2-fluoro-5-metoxi-3'-(trifluorometoxi)-[1,1'-bifenil]-4-il)-2-oxo-N-(piridazin-3-il)-1,2,7,8-tetrahidro-1,6-  
 naftiridin-6(5H)-sulfonamida;  
 55 (Rac)-1-(2-fluoro-5-metoxi-4'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-4-il)-2-oxo-N-(piridazin-3-il)-1,2,7,8-tetrahidro-1,6-  
 naftiridin-6(5H)-sulfonamida;  
 P-1-(2-fluoro-5-metoxi-4'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-4-il)-2-oxo-N-(piridazin-3-il)-1,2,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-  
 6(5H)-sulfonamida;  
 M-1-(2-fluoro-5-metoxi-4'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-4-il)-2-oxo-N-(piridazin-3-il)-1,2,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-  
 60 6(5H)-sulfonamida;  
 (Rac)-1-(2-fluoro-5-metoxi-3'-(2,2,2-trifluoroetoxi)-[1,1'-bifenil]-4-il)-2-oxo-N-(piridazin-3-il)-1,2,7,8-tetrahidro-1,6-  
 naftiridin-6(5H)-sulfonamida;  
 P-1-(2-fluoro-5-metoxi-3'-(2,2,2-trifluoroetoxi)-[1,1'-bifenil]-4-il)-2-oxo-N-(piridazin-3-il)-1,2,7,8-tetrahidro-1,6-  
 naftiridin-6(5H)-sulfonamida;  
 65 M-1-(2-fluoro-5-metoxi-3'-(2,2,2-trifluoroetoxi)-[1,1'-bifenil]-4-il)-2-oxo-N-(piridazin-3-il)-1,2,7,8-tetrahidro-1,6-  
 naftiridin-6(5H)-sulfonamida;

[illegible]

[illegible]

- (*Rac*)-1-(2-cloro-5-metoxi-3'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-4-il)-2-oxo-N-(piridazin-3-il)-1,2,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(5H)-sulfonamida;  
P-1-(2-cloro-5-metoxi-3'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-4-il)-2-oxo-N-(piridazin-3-il)-1,2,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(5H)-sulfonamida;  
5 M-1-(2-cloro-5-metoxi-3'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-4-il)-2-oxo-N-(piridazin-3-il)-1,2,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(5H)-sulfonamida;  
(*Rac*)-1-(2-cloro-4'-fluoro-5-metoxi-3'-metil-[1,1'-bifenil]-4-il)-2-oxo-N-(piridazin-3-il)-1,2,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(5H)-sulfonamida;  
P-1-(2-cloro-4'-fluoro-5-metoxi-3'-metil-[1,1'-bifenil]-4-il)-2-oxo-N-(piridazin-3-il)-1,2,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(5H)-sulfonamida;  
10 M-1-(2-cloro-4'-fluoro-5-metoxi-3'-metil-[1,1'-bifenil]-4-il)-2-oxo-N-(piridazin-3-il)-1,2,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(5H)-sulfonamida;  
(*Rac*)-1-(4'-fluoro-5-metoxi-2,3'-dimetil-[1,1'-bifenil]-4-il)-2-oxo-N-(piridazin-3-il)-1,2,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(5H)-sulfonamida;  
15 P-1-(4'-fluoro-5-metoxi-2,3'-dimetil-[1,1'-bifenil]-4-il)-2-oxo-N-(piridazin-3-il)-1,2,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(5H)-sulfonamida;  
M-1-(4'-fluoro-5-metoxi-2,3'-dimetil-[1,1'-bifenil]-4-il)-2-oxo-N-(piridazin-3-il)-1,2,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(5H)-sulfonamida;  
20 (*Rac*)-1-(5-fluoro-2-metoxi-4-(3,3,3-trifluoropropil)fenil)-N-(isoxazol-3-il)-2-oxo-1,2,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(5H)-sulfonamida;  
P-1-(5-fluoro-2-metoxi-4-(3,3,3-trifluoropropil)fenil)-N-(isoxazol-3-il)-2-oxo-1,2,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(5H)-sulfonamida;  
M-1-(5-fluoro-2-metoxi-4-(3,3,3-trifluoropropil)fenil)-N-(isoxazol-3-il)-2-oxo-1,2,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(5H)-sulfonamida;  
25 (*Rac*)-1-(5-fluoro-2-metoxi-4-(3,3,3-trifluoropropil)fenil)-2-oxo-N-(piridazin-3-il)-1,2,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(5H)-sulfonamida;  
P-1-(5-fluoro-2-metoxi-4-(3,3,3-trifluoropropil)fenil)-2-oxo-N-(piridazin-3-il)-1,2,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(5H)-sulfonamida;  
M-1-(5-fluoro-2-metoxi-4-(3,3,3-trifluoropropil)fenil)-2-oxo-N-(piridazin-3-il)-1,2,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(5H)-sulfonamida;  
30 (*Rac*)-1-(5-cloro-2-metoxi-4-(3,3,3-trifluoropropil)fenil)-2-oxo-N-(piridazin-3-il)-1,2,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(5H)-sulfonamida;  
P-1-(5-cloro-2-metoxi-4-(3,3,3-trifluoropropil)fenil)-2-oxo-N-(piridazin-3-il)-1,2,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(5H)-sulfonamida;  
35 M-1-(5-cloro-2-metoxi-4-(3,3,3-trifluoropropil)fenil)-2-oxo-N-(piridazin-3-il)-1,2,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(5H)-sulfonamida;  
(*Rac*)-1-(4-bromo-5-fluoro-2-metoxifenil)-2-oxo-N-(pirimidin-4-il)-1,2,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(5H)-sulfonamida;  
P-1-(4-bromo-5-fluoro-2-metoxifenil)-2-oxo-N-(pirimidin-4-il)-1,2,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(5H)-sulfonamida;  
40 M-1-(4-bromo-5-fluoro-2-metoxifenil)-2-oxo-N-(pirimidin-4-il)-1,2,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(5H)-sulfonamida;  
(*Rac*)-1-(4-bromo-5-cloro-2-metoxifenil)-2-oxo-N-(piridazin-3-il)-1,2,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(5H)-sulfonamida;  
P-1-(4-bromo-5-cloro-2-metoxifenil)-2-oxo-N-(piridazin-3-il)-1,2,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(5H)-sulfonamida; y  
M-1-(4-bromo-5-cloro-2-metoxifenil)-2-oxo-N-(piridazin-3-il)-1,2,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(5H)-sulfonamida.  
En la realización 9, la presente invención proporciona un compuesto, un enantiómero, diaestereoisómero, atropisómero de los mismos, o una mezcla de los mismos, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, seleccionado entre:  
45 P-1-(4'-cloro-2-fluoro-3',5-dimetoxi-4-bifenilil)-2-oxo-N-3-piridazinil-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida;  
P-1-(4'-cloro-2-fluoro-3',5-dimetoxi-4-bifenilil)-N-3-isoxazolil-2-oxo-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida;  
50 *Rac*-1-(2-fluoro-5-metoxi-3'-(trifluorometil)-4-bifenilil)-N-3-isoxazolil-2-oxo-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida;  
P-1-(2-fluoro-5-metoxi-3'-(trifluorometil)-4-bifenilil)-N-3-isoxazolil-2-oxo-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida;  
55 P-1-(3'-cloro-2,5'-difluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-N-3-isoxazolil-2-oxo-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida;  
*Rac*-1-(5-fluoro-2-metoxi-4-(2-metoxi-5-(trifluorometil)-3-piridinil)fenil)-N-3-isoxazolil-2-oxo-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida;  
P-1-(4'-cloro-2-fluoro-5-metoxi-3'-metil-4-bifenilil)-N-3-isoxazolil-2-oxo-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida;  
60 P-1-(4'-cloro-2-fluoro-5-metoxi-3'-metil-4-bifenilil)-2-oxo-N-2-pirimidinil-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida;  
P-2-oxo-N-3-piridazinil-1-(2,3',4'-trifluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida;  
P-1-(4'-cloro-2-fluoro-5-metoxi-3'-metil-4-bifenilil)-2-oxo-N-3-piridazinil-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida;  
65 P-1-(3'-cloro-2,5'-difluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-2-oxo-N-3-piridazinil-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida;

sulfonamida;

Rac-1-(4'-cloro-2-fluoro-5-metoxi-3'-metil-4-bifenilil)-2-oxo-N-1,3-tiazol-2-il-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida;

P-1-(2,3'-difluoro-5-metoxi-5'-(trifluorometil)-4-bifenilil)-2-oxo-N-3-piridazinil-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida;

P-1-(3'-ciclopropil-2-fluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-2-oxo-N-3-piridazinil-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida;

P-1-(2-fluoro-5-metoxi-3'-(trifluorometil)-4-bifenilil)-2-oxo-N-3-piridazinil-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida;

P-2-oxo-N-3-piridazinil-1-(2,3',4',5'-tetrafluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida;

P-1-(2,4'-dicloro-3',5-dimetoxi-4-bifenilil)-N-3-isoxazolil-2-oxo-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida;

P-1-(2,3'-dicloro-5'-fluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-N-3-isoxazolil-2-oxo-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida;

P-1-(2-cloro-5-metoxi-3'-(trifluorometil)-4-bifenilil)-N-3-isoxazolil-2-oxo-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida; y

P-1-(2-fluoro-3',5-dimetoxi-4'-metil-4-bifenilil)-N-3-isoxazolil-2-oxo-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida.

En la realización 9a, la presente invención proporciona un compuesto, un enantiómero, diaestereoisómero, atropisómero de los mismos, o una mezcla de los mismos, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, seleccionado entre:

1-(4'-cloro-2-fluoro-3',5-dimetoxi-4-bifenilil)-2-oxo-N-3-piridazinil-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida;

1-(4'-cloro-2-fluoro-3',5-dimetoxi-4-bifenilil)-N-3-isoxazolil-2-oxo-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida;

1-(2-fluoro-5-metoxi-3'-(trifluorometil)-4-bifenilil)-N-3-isoxazolil-2-oxo-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida;

1-(2-fluoro-5-metoxi-3'-(trifluorometil)-4-bifenilil)-N-3-isoxazolil-2-oxo-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida;

1-(3'-cloro-2,5'-difluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-N-3-isoxazolil-2-oxo-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida;

1-(5-fluoro-2-metoxi-4-(2-metoxi-5-(trifluorometil)-3-piridinil)fenil)-N-3-isoxazolil-2-oxo-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida;

1-(4'-cloro-2-fluoro-5-metoxi-3'-metil-4-bifenilil)-N-3-isoxazolil-2-oxo-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida;

1-(4'-cloro-2-fluoro-5-metoxi-3'-metil-4-bifenilil)-2-oxo-N-2-pirimidinil-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida;

2-oxo-N-3-piridazinil-1-(2,3',4'-trifluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida;

1-(4'-cloro-2-fluoro-5-metoxi-3'-metil-4-bifenilil)-2-oxo-N-3-piridazinil-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida;

1-(3'-cloro-2,5'-difluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-2-oxo-N-3-piridazinil-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida;

1-(4'-cloro-2-fluoro-5-metoxi-3'-metil-4-bifenilil)-2-oxo-N-1,3-tiazol-2-il-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida;

1-(2,3'-difluoro-5-metoxi-5'-(trifluorometil)-4-bifenilil)-2-oxo-N-3-piridazinil-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida;

1-(3'-ciclopropil-2-fluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-2-oxo-N-3-piridazinil-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida;

1-(2-fluoro-5-metoxi-3'-(trifluorometil)-4-bifenilil)-2-oxo-N-3-piridazinil-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida;

2-oxo-N-3-piridazinil-1-(2,3',4',5'-tetrafluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida;

1-(2,4'-dicloro-3',5-dimetoxi-4-bifenilil)-N-3-isoxazolil-2-oxo-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida;

1-(2,3'-dicloro-5'-fluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-N-3-isoxazolil-2-oxo-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida;

1-(2-cloro-5-metoxi-3'-(trifluorometil)-4-bifenilil)-N-3-isoxazolil-2-oxo-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida; y

1-(2-fluoro-3',5-dimetoxi-4'-metil-4-bifenilil)-N-3-isoxazolil-2-oxo-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida.

En la realización 10, la presente invención proporciona un compuesto, un enantiómero, diaestereoisómero, atropisómero de los mismos, o una mezcla de los mismos, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, recitado en las realizaciones 8 y 9-9a.

En la realización 11, la presente invención proporciona un atropisómero P de cada compuesto individual, independientemente, o una mezcla del mismo, o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, recitado en las

realizaciones 8 y 9-9a.

En la realización 12, la presente invención proporciona un atropisómero M de cada compuesto individual, independientemente, o una mezcla del mismo, o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, recitado en las realizaciones 8 y 9-9a.

En la realización 13, la presente invención proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto, un enantiómero, diaestereoisómero, atropisómero de los mismos, o una mezcla de los mismos, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1, 1a-1i, 2, 2a-2b, 3, 4a-4d, 5, 5a-5b, 6, 7, 7a-7m, 8, 9-9a, 10, 11, 12, y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

En la realización 14, la presente invención proporciona métodos de tratamiento del dolor, tos o picor, comprendiendo los métodos administrar a un paciente que lo necesita, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto, un enantiómero, diaestereoisómero, atropisómero de los mismos, o una mezcla de los mismos, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1, 1a-1i, 2, 2a-2b, 3, 4a-4d, 5, 5a-5b, 6, 7, 7a-7m, 8, 9-9a, 10, 11, 12, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

En la realización 15, la presente invención proporciona métodos de la realización 14 en donde el dolor se selecciona de dolor crónico, dolor agudo, dolor neuropático, dolor asociado con artritis reumatoide, dolor asociado con osteoartritis, dolor asociado con cáncer, cáncer o dolor asociado con diabetes.

En la realización 16, la presente invención proporciona métodos de la realización 30 en donde la tos se selecciona de tos post viral, tos viral o tos viral aguda. Véase Dib-Hajj. et al., "The Nav1.7 sodium channel: from molecule to man", Nature Reviews Neuroscience (2013), 14, 49-62.

En la realización 17, la invención proporciona un método para preparar un compuesto de Fórmula (I) como se ha descrito anteriormente. En una subrealización, dicho método es como se describe posteriormente en el Esquema A.

En la realización 18, la invención proporciona un compuesto intermedio usado en el método de preparación de un compuesto de Fórmula (I) como se ha descrito anteriormente. En una subrealización, dicho compuesto intermedio es como se describe posteriormente en el Esquema A.

### Descripción detallada de la invención

La presente invención proporciona compuestos de Fórmula (I), como se ha definido anteriormente, un enantiómero, diaestereoisómero, atropisómero de los mismos, o una mezcla de los mismos, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. La presente invención también proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de Fórmula (I), compuesto, un enantiómero, diaestereoisómero, atropisómero del mismo, o una mezcla de los mismos, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, y métodos de tratamiento de enfermedades y/o afecciones, tales como el dolor, usando compuestos de Fórmula (I), compuesto, un enantiómero, diaestereoisómero, atropisómero de los mismos, o una mezcla de los mismos, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

El término "alquilo" significa un hidrocarburo de cadena lineal o ramificada. Los ejemplos representativos de grupos alquilo incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, *terc*-butilo, *sec*-butilo, pentilo y hexilo. Son grupos alquilo típicos, grupos alquilo que tienen de 1 a 8 átomos de carbono, dichos grupos se representan comúnmente como alquilo C<sub>1-8</sub>.

La expresión "haloalquilo C<sub>1-6</sub>" significa una cadena de alquilo lineal o ramificada que tiene de uno a seis carbonos y está sustituida con uno o más grupos halo. Los ejemplos representativos de grupos haloalquilo C<sub>1-6</sub> incluyen bromuro de metilo (-CH<sub>2</sub>Br), 2-fluoroetilo, 3-cloropropilo, 2,3-dicloropropilo (-CH<sub>2</sub>CH(Cl)CH<sub>2</sub>Cl), 3-yodoisopropilo, 4-fluorobutilo y similares. Son grupos alquilo típicos, grupos alquilo que tienen de 1 a 8 átomos de carbono, dichos grupos se representan comúnmente como alquilo C<sub>1-8</sub>.

La expresión "hidroxialquilo C<sub>1-6</sub>alquilo" significa una cadena de alquilo lineal o ramificada que tiene de uno a seis carbonos y está sustituida con uno o más grupos hidroxilo. Los ejemplos representativos de grupos hidroxialquilo C<sub>1-6</sub> incluyen hidroximetilo (-CH<sub>2</sub>OH), 2-hidroxietilo, 3-hidroxipropilo, 2,3-dihidroxipropilo (-CH<sub>2</sub>CH(OH)CH<sub>2</sub>OH), 3-hidroxiisopropilo, 4-hidroxibutilo y similares. Son grupos alquilo típicos, grupos alquilo que tienen de 1 a 8 átomos de carbono, dichos grupos se representan comúnmente como alquilo C<sub>1-8</sub>.

El término "alcoxi" significa un grupo alquilo enlazado a un átomo de oxígeno. Los ejemplos representativos de grupos alcoxi incluyen metoxi, etoxi, *terc*-butoxi, propoxi e isobutoxi. Son grupos alcoxi comunes, alcoxi C<sub>1-8</sub>.

El término "halógeno" o "halo" significa cloro, flúor, bromo o yodo.

El término "alqueno" significa un hidrocarburo de cadena ramificada o lineal que tiene uno o más dobles enlaces

carbono-carbono. Los ejemplos representativos de grupos alqueno incluyen etenilo, propenilo, alilo, butenilo y 4-metilbutenilo. Son grupos alqueno comunes, alqueno  $C_{2-8}$ .

El término "alquino" significa un hidrocarburo de cadena ramificada o lineal que tiene uno o más triples enlaces carbono-carbono. Los ejemplos representativos de grupos alquino incluyen etenilo, propinilo (propargilo) y butinilo. Son grupos alquino comunes, alquino  $C_{2-8}$ .

El término "cicloalquilo" significa un hidrocarburo cíclico, no aromático. Los ejemplos de grupos cicloalquilo incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo. Son grupos cicloalquilo comunes, grupos cicloalquilo  $C_{3-8}$ .

El término "perfluoroalquilo" significa un grupo alquilo en el que todos los átomos de hidrógeno han sido reemplazados por átomos de flúor. Son grupos perfluoroalquilo comunes, perfluoroalquilo  $C_{1-8}$ . Un ejemplo de un grupo perfluoroalquilo común es  $-CF_3$ .

El término "acilo" significa un grupo obtenido a partir de un ácido orgánico mediante retirada del grupo hidroxilo ( $-OH$ ). Por ejemplo, el grupo acilo  $CH_3C(=O)-$  se forma por la retirada del grupo hidroxilo de  $CH_3C(=O)OH$ .

El término "arilo" significa un hidrocarburo cíclico, aromático. Los ejemplos de grupos arilo incluyen fenilo y naftilo. Son grupos arilo comunes, anillos de seis a trece miembros.

El término "heteroátomo" como se usa en el presente documento significa un átomo de oxígeno, nitrógeno o azufre.

El término "heteroarilo" significa un hidrocarburo aromático, cíclico, en el que uno o más átomos de carbono de un grupo arilo han sido reemplazados por un heteroátomo. Si el grupo heteroarilo contiene más de un heteroátomo, los heteroátomos pueden ser iguales o diferentes. Los ejemplos de grupos heteroarilo incluyen piridilo, pirimidinilo, imidazolilo, tienilo, furilo, pirazinilo, pirrolilo, indolilo, triazolilo, piridazinilo, indazolilo, purinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, quinolilo, naftiridinilo, quinoxalinilo, isotiazolilo y benzo[b]tienilo. Son grupos heteroarilo comunes, anillos de cinco a trece miembros que contienen de 1 a 4 heteroátomos. Son particularmente comunes grupos heteroarilo que son anillos de cinco y seis miembros y que contienen de 1 a 3 heteroátomos.

El término "heterocicloalquilo" significa un grupo cicloalquilo en el que uno o más de los átomos de carbono han sido reemplazados por un heteroátomo. Si el grupo heterocicloalquilo contiene más de un heteroátomo, los heteroátomos pueden ser iguales o diferentes. Los ejemplos de grupos heterocicloalquilo incluyen tetrahidrofurilo, morfolinilo, piperazinilo, piperidinilo y pirrolidinilo. También es posible que el grupo heterocicloalquilo tenga uno o más dobles enlaces, pero no es aromático. Los ejemplos de grupos heterocicloalquilo que contienen dobles enlaces incluyen dihidrofurano. Son grupos heterocicloalquilo comunes, anillos de tres a diez miembros que contienen de 1 a 4 heteroátomos. Son particularmente comunes grupos heterocicloalquilo que son anillos de cinco y seis miembros que contienen de 1 a 2 heteroátomos.

También se observa que los grupos de anillo cíclicos, es decir, arilo, heteroarilo, cicloalquilo y heterocicloalquilo, pueden comprender más de un anillo. Por ejemplo, el grupo naftilo es un sistema de anillo bicíclico condensado. También se pretende que la presente invención incluya grupos de anillo que tienen átomos formadores de puentes o grupos de anillo que tienen una orientación espiro.

Los ejemplos representativos de anillos aromáticos de cinco a seis miembros, teniendo opcionalmente uno o dos heteroátomos, son fenilo, furilo, tienilo, pirrolilo, oxazolilo, tiazolilo, imidazolilo, pirazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, piridinilo, piridiazinilo, pirimidinilo y pirazinilo.

Los ejemplos representativos de anillos de cinco a ocho miembros parcialmente saturados, totalmente saturados o totalmente insaturados, que tienen opcionalmente de uno a tres heteroátomos, son ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo y fenilo. Son anillos de cinco miembros adicionalmente ejemplares, furilo, tienilo, pirrolilo, 2-pirrolinilo, 3-pirrolinilo, pirrolidinilo, 1,3-dioxolanilo, oxazolilo, tiazolilo, imidazolilo, 2H-imidazolilo, 2-imidazolinilo, imidazolidinilo, pirazolilo, 2-pirazolinilo, pirazolidinilo, isoxazolilo, isotiazolilo, 1,2-ditolilo, 1,3-ditolilo, 3H-1,2-oxatolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, 3H-1,2,3-dioxazolilo, 1,2,4-dioxazolilo, 1,3,2-dioxazolilo, 1,3,4-dioxazolilo, 5H-1,2,5-oxatiazolilo y 1,3-oxatolilo.

Son anillos de seis miembros adicionalmente ejemplares, 2H-piranilo, 4H-piranilo, piridinilo, piperidinilo, 1,2-dioxinilo, 1,3-dioxinilo, 1,4-dioxanilo, morfolinilo, 1,4-ditianilo, tiomorfolinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piperazinilo, 1,3,5-triazinilo, 1,2,4-triazinilo, 1,2,3-triazinilo, 1,3,5-tritianilo, 4H-1,2-oxazinilo, 2H-1,3-oxazinilo, 6H-1,3-oxazinilo, 6H-1,2-oxazinilo, 1,4-oxazinilo, 2H-1,2-oxazinilo, 4H-1,4-oxazinilo, 1,2,5-oxatiazinilo, 1,4-oxazinilo, o-isoxazinilo, p-isoxazinilo, 1,2,5-oxatiazinilo, 1,2,6-(3-oxatiazinilo) y 1,4,2-oxadiazinilo.

Son anillos de siete miembros adicionalmente ejemplares, azepinilo, oxepinilo, tiepinilo y 1,2,4-triazepinilo.



Son anillos de ocho miembros adicionalmente ejemplares, ciclooctilo, ciclooctenilo y ciclooctadienilo.

Los anillos bicíclicos ejemplares que consisten en dos anillos de cinco y/o seis miembros condensados parcialmente saturados, totalmente saturados o totalmente insaturados, que tienen opcionalmente de uno a cuatro heteroátomos, son indolizínico, indolilo, isoindolilo, indolinilo, ciclopenta(b)piridinilo, pirano(3,4-b)pirrolilo, benzofurilo, isobenzofurilo, benzo(b)tienilo, benzo(c)tienilo, 1H-indazolilo, indoxazinilo, benzoxazolilo, antranililo, benzoimidazolilo, benzotiazolilo, purinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, cinolinilo, ftalazinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, 1,8-naftiridinilo, pteridinilo, indenilo, isoindenilo, naftilo, tetralinilo, decalinilo, 2H-1-benzopirano, pirido(3,4-b)piridinilo, pirido(3,2-b)piridinilo, pirido(4,3-b)-piridinilo, 2H-1,3-benzoxazinilo, 2H-1,4-benzoxazinilo, 1H-2,3-benzoxazinilo, 4H-3,1-benzoxazinilo, 2H-1,2-benzoxazinilo y 4H-1,4-benzoxazinilo.

Un grupo de anillo cíclico puede estar enlazado a otro grupo de más de una manera. Si no se especifica ninguna disposición particular, entonces se pretenden todas las disposiciones posibles. Por ejemplo, el término "piridilo" incluye 2-, 3- o 4-piridilo, y el término "tienilo" incluye 2- o 3-tienilo.

El término "no sustituido" significa un átomo de hidrógeno en una molécula o grupo. El término "sustituido" significa que un átomo de hidrógeno en una molécula o grupo está reemplazado por un grupo o átomo. Los sustituyentes típicos incluyen: halógeno, alquilo C<sub>1-8</sub>, hidroxilo, alcoxi C<sub>1-8</sub>, -NR<sup>x</sup>R<sup>x</sup>, nitro, ciano, halo o perhaloalquilo C<sub>1-8</sub>, alqueno C<sub>2-8</sub>, alquino C<sub>2-8</sub>, -SR<sup>x</sup>, -S(=O)<sub>2</sub>R<sup>x</sup>, -C(=O)OR<sup>x</sup>, -C(=O)R<sup>x</sup>, en donde cada R<sup>x</sup> es independientemente hidrógeno o alquilo C<sub>1-8</sub>. Se observa que cuando el sustituyente es -NR<sup>x</sup>R<sup>x</sup>, los grupos R<sup>x</sup> pueden unirse junto con el átomo de nitrógeno para formar un anillo.

El término "oxo", cuando se usa como un sustituyente, significa el grupo =O, que está unido típicamente a un átomo de carbono.

Un grupo o átomo que reemplaza un átomo de hidrógeno también se llama un sustituyente.

Cualquier molécula o grupo particular puede tener uno o más sustituyentes dependiendo del número de átomos de hidrógeno que puedan reemplazarse.

El símbolo "-" representa un enlace covalente y también puede usarse en un grupo radical para indicar el punto de unión a otro grupo. En las estructuras químicas, el símbolo se usa comúnmente para representar un grupo metilo en una molécula.

La expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" significa una cantidad de un compuesto que mejora, atenúa o elimina uno o más síntomas de una enfermedad o afección en particular, o evita o retrasa la aparición de uno o más síntomas de una enfermedad o afección en particular.

Los compuestos de la presente invención se administran a un paciente en una cantidad terapéuticamente eficaz. Los compuestos se pueden administrar solos o como parte de una composición o formulación farmacéuticamente aceptable. Además, los compuestos o composiciones se pueden administrar de una sola vez, como, por ejemplo, mediante una inyección de bolos, varias veces, como en una serie de comprimidos, o administrarse de manera sustancialmente uniforme durante un período de tiempo, como, por ejemplo, utilizando la administración transdérmica. También se observa que la dosis del compuesto puede variar con el tiempo.

Además, los compuestos de la presente invención se pueden administrar solos, en combinación con otros compuestos de la presente invención o con otros compuestos farmacéuticamente activos. Los otros compuestos farmacéuticamente activos pueden pretender tratar la misma enfermedad o afección que los compuestos de la presente invención o una enfermedad o afección diferente. Si el paciente va a recibir o recibe múltiples compuestos farmacéuticamente activos, los compuestos se pueden administrar de forma simultánea o secuencial. Por ejemplo, en el caso de los comprimidos, los compuestos activos pueden encontrarse en un comprimido o en comprimidos separados, que se pueden administrar de una vez o secuencialmente en cualquier orden. Además, debe reconocerse que las composiciones pueden ser de diferentes formas. Por ejemplo, uno o más compuestos pueden administrarse por medio de un comprimido, mientras que otro se administra mediante inyección o por vía oral como un jarabe. Se contemplan todas las combinaciones, métodos de administración y secuencias de administración.

Los compuestos de la presente invención se pueden utilizar en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad y/o afección mediada por Nav 1.7, como el dolor, tos crónica o picazón.

El dolor se divide normalmente en tipos primarios: dolor crónico y agudo basado en la duración del dolor. Normalmente, el dolor crónico dura más de 3 meses. Los ejemplos de dolor crónico incluyen el dolor asociado con artritis reumatoide, artrosis, radiculopatía lumbosacra o cáncer. El dolor crónico también incluye el dolor idiopático, que es un dolor que no tiene una causa identificada. Un ejemplo de dolor idiopático es la fibromialgia.

Otro tipo de dolor es el dolor nocisensible. El dolor nocisensible es causado por la estimulación de las fibras nerviosas periféricas que responden a eventos altamente nocivos, como estímulos térmicos, mecánicos o químicos.

Otro tipo de dolor es el dolor neuropático. El dolor neuropático es un dolor causado por un daño o una enfermedad que afecta a una parte del sistema nervioso. El dolor del miembro fantasma es un tipo de dolor neuropático. En el dolor del miembro fantasma, el cuerpo detecta el dolor de una parte del cuerpo que ya no existe. Por ejemplo, una persona a la que se le ha amputado una pierna puede sentir dolor en la pierna aunque la pierna ya no exista.

En una realización de los métodos de tratamiento proporcionados por la presente invención que utilizan los compuestos de Fórmula (I), o sales farmacéuticamente de los mismos, la enfermedad es dolor crónico. En otro aspecto, el dolor crónico se asocia con, aunque sin limitación, neuralgia posherpética (zóster), artritis reumatoide, artrosis, neuropatía diabética, síndrome de dolor regional complejo (CRPS, de sus siglas en inglés), dolor inducido por el cáncer o la quimioterapia, dolor de espalda crónico, dolor del miembro fantasma, neuralgia del trigémino, neuropatía inducida por el VIH, trastornos de cefalea en racimos, y migraña, eritromelalgia primaria y trastorno de dolor extremo paroxístico. Otras indicaciones para los inhibidores de Nav 1.7 incluyen, aunque sin limitación, depresión (Morinville et al., *J Comp Neurol.*, 504:680-689 (2007)), trastorno bipolar y otros trastornos del SNC (Ettinger and Argoff, *Neurotherapeutics*, 4:75-83 (2007)), epilepsia: *ibid.*, y Gonzalez, Termin, Wilson, *Methods and Principles in Medicinal Chemistry*, 29:168-192 (2006)), esclerosis múltiple (Waxman, *Nature Neurosci.* 7:932-941 (2006)), enfermedad de Parkinson (Do y Bean, *Neuron* 39:109-120 (2003); Puopolo et al., *J. Neurosci.* 27:645-656 (2007)), síndrome de las piernas inquietas, ataxia, temblor, debilidad muscular, distonía, tétanos (Hamann M., et al., *Exp. Neurol.* 184(2):830-838, 2003), ansiedad, depresión: McKinney B. C., et al., *Genes Brain Behav.* 7(6):629-638, 2008), aprendizaje y memoria, cognición (Woodruff-Pak D. S., et al., *Behav. Neurosci.* 120(2):229-240, 2006), arritmia cardíaca y fibrilación, contractilidad, insuficiencia cardíaca congestiva, síndrome del seno enfermo (Haufe V., et al., *J Mol. Cell Cardiol.* 42(3):469-477, 2007), esquizofrenia, neuroprotección después de un accidente cerebrovascular, abuso de drogas y alcohol (Johannessen L. C., *CNS Drugs* 22 (1) 27-47, 2008), enfermedad de Alzheimer (Kim D. Y., et al., *Nat. Cell. Biol.* 9(7):755-764, 2007), y cáncer (Gillet L., et al., *J Biol Chem* 2009, 28 de enero (epub)).

Otro aspecto de la invención se refiere a un método para tratar el dolor inflamatorio y neuropático agudo y/o crónico, dolor dental, cefalea general, migraña, cefaleas en racimo, síndromes vasculares mixtos y no vasculares, cefalea tensional, inflamación general, artritis, enfermedades reumáticas, artritis reumatoide, artrosis, enfermedad inflamatoria del intestino, trastornos inflamatorios del ojo, trastornos inflamatorios o inestables de la vejiga, psoriasis, enfermedades de la piel con componentes inflamatorios, afecciones inflamatorias crónicas, dolor inflamatorio e hiperalgesia y alodinia asociadas, dolor neuropático e hiperalgesia y alodinia asociadas, dolor por neuropatía diabética, causalgia, dolor mantenido simpáticamente, síndromes de desaferenciación, asma, daño o disfunción del tejido epitelial, herpes simple, trastornos de la motilidad visceral en regiones respiratorias, genitourinarias, gastrointestinales o vasculares, heridas, quemaduras, reacciones alérgicas de la piel, prurito, vitiligo, trastornos gastrointestinales generales, ulceración gástrica, úlceras duodenales, diarrea, lesiones gástricas inducidas por agentes necrotizantes, crecimiento del pelo, rinitis vasomotora o alérgica, trastornos bronquiales o trastornos de la vejiga, que comprende la etapa de administrar un compuesto de acuerdo con la presente invención. Un tipo preferido de dolor a tratar es el dolor neuropático crónico. Otro tipo preferido de dolor a tratar es el dolor inflamatorio crónico.

En otro aspecto de la invención, los compuestos de la presente invención se pueden utilizar en combinación con otros compuestos que se utilizan para tratar el dolor. Ejemplos de dichos otros compuestos incluyen, pero no se limitan a aspirina, celecoxib, hidrocodona, oxicodona, codeína, fentanilo, ibuprofeno, ketoprofeno, naproxeno, acetaminógeno, gabapentina y pregabalina. Los ejemplos de clases de medicamentos que contienen compuestos que se pueden utilizar en combinación con los compuestos de la presente invención incluyen compuestos antiinflamatorios no esteroideos (AINE), compuestos esteroideos, inhibidores de la cicloxogenasa y analgésicos opiáceos.

Los compuestos de la presente invención también pueden utilizarse para tratar la diabetes, la obesidad y/o para facilitar la pérdida de peso.

Los compuestos de la presente invención también se pueden utilizar en combinación con otros compuestos farmacéuticamente activos. Se observa que la expresión "compuestos farmacéuticamente activos" puede incluir productos biológicos, tales como proteínas, anticuerpos y peptidocitos.

Dado que un aspecto de la presente invención contempla el tratamiento de la enfermedad/afecciones con una combinación de compuestos farmacéuticamente activos que pueden administrarse por separado, la invención se refiere además a la combinación de composiciones farmacéuticas separadas en forma de kit. El kit comprende dos composiciones farmacéuticas separadas: un compuesto de la presente invención y un segundo compuesto farmacéutico. El kit comprende un recipiente para contener las composiciones separadas, tales como una botella dividida o un paquete de lámina dividida. Ejemplos adicionales de recipientes incluyen jeringas, cajas y bolsas. Normalmente, el kit comprende instrucciones para el uso de los componentes separados. La forma del kit es particularmente ventajosa cuando los componentes separados se administran preferentemente en diferentes formas de dosificación (por ejemplo, oral y parenteral), se administran a diferentes intervalos de dosificación o cuando el médico o el veterinario que prescribe desea la titulación de los componentes individuales de la combinación.

Un ejemplo de dicho kit es el llamado envase tipo blíster. Los envases tipo blíster son bien conocidos en la industria

del envasado y se están utilizando ampliamente para el envasado de formas farmacéuticas de dosificación unitaria (comprimidos, cápsulas y similares). Los envases tipo blíster generalmente consisten en una lámina de material relativamente rígido cubierta con una lámina de un material plástico preferiblemente transparente. Durante el proceso de envasado se forman huecos en la lámina de plástico. Los huecos tienen el tamaño y la forma de los comprimidos o cápsulas que se envasarán. A continuación, los comprimidos o cápsulas se colocan en los huecos y la lámina de material relativamente rígido se sella contra la lámina de plástico en la cara de la lámina opuesta a la dirección en la que se formaron los huecos. Como resultado, los comprimidos o cápsulas se sellan en los huecos entre la lámina de plástico y la lámina. Preferentemente, la resistencia de la lámina es tal que los comprimidos o cápsulas se pueden retirar del envase tipo blíster mediante la aplicación de presión manual en los huecos, por lo que se forma una abertura en la lámina en el lugar del hueco. El comprimido o cápsula se puede entonces retirar mediante dicha abertura.

Puede ser deseable proporcionar una ayuda a la memoria en el kit, por ejemplo, en forma de números junto a los comprimidos o cápsulas, por lo que los números se corresponden con los días de la pauta posológica en el que deben ingerirse los comprimidos o cápsulas así especificados. Otro ejemplo de dicha ayuda a la memoria es un calendario impreso en la tarjeta, por ejemplo, como sigue: "Primera semana, lunes, martes, ... etc... Segunda semana, lunes, martes, ..." etc. Otras variaciones de las ayudas a la memoria serán fácilmente evidentes. Una "dosis diaria" puede ser un solo comprimido o cápsula o varias píldoras o cápsulas para tomar en un día determinado. Asimismo, una dosis diaria de un compuesto de la presente invención puede consistir en un comprimido o cápsula, mientras que una dosis diaria del segundo compuesto puede consistir en varios comprimidos o cápsulas y viceversa. La ayuda a la memoria debe reflejar esto y ayudar a la administración correcta de los principios activos.

En otra realización específica de la invención, se proporciona un dispensador diseñado para dispensar las dosis diarias a la vez en el orden de su uso previsto. Preferentemente, el dispensador está equipado con una ayuda de memoria, para facilitar aún más el cumplimiento de la pauta posológica. Un ejemplo de dicha ayuda a la memoria es un contador mecánico que indica el número de dosis diarias que se han dispensado. Otro ejemplo de dicha ayuda a la memoria es una memoria de microchip alimentada por batería junto con una lectura de cristal líquido, o una señal de recordatorio audible que, por ejemplo, lee la fecha en que se tomó la última dosis diaria y/o le recuerda a uno cuando debe tomarse la siguiente dosis.

Los compuestos de la presente invención y otros compuestos farmacéuticamente activos, si se desea, se pueden administrar a un paciente por vía oral, por vía rectal, por vía parenteral, (por ejemplo, intravenosa, intramuscular o subcutánea), por vía intracisternal, intravaginal, intraperitoneal, intravesical, localmente (por ejemplo, polvos, ungüentos o gotas) o como un aerosol bucal o nasal. Se contemplan todos los métodos que utilizan los expertos en la técnica para administrar un agente farmacéuticamente activo.

Las composiciones adecuadas para inyección parenteral pueden comprender soluciones, dispersiones, suspensiones o emulsiones acuosas o no acuosas estériles, fisiológicamente aceptables, y polvos estériles para reconstitución en soluciones o dispersiones inyectables estériles. Los ejemplos de portadores, diluyentes, disolventes o vehículos acuosos y no acuosos adecuados incluyen agua, etanol, polioles (propilenglicol, polietilenglicol, glicerol y similares), mezclas adecuadas de los mismos, aceites vegetales (tales como aceite de oliva) y ésteres orgánicos inyectables, tales como oleato de etilo. La fluidez adecuada se puede mantener, por ejemplo, mediante el uso de un recubrimiento tal como lecitina, mediante el mantenimiento del tamaño de partícula necesario en caso de dispersiones, y mediante el uso de tensioactivos.

Estas composiciones también pueden contener adyuvantes tales como agentes conservantes, humectantes, emulsionantes y dispersantes. La contaminación por microorganismos se puede prevenir mediante la adición de varios agentes antibacterianos y antifúngicos, por ejemplo, parabenos, clorobutanol, fenol, ácido sórbico y similares. También puede ser deseable incluir agentes isotónicos, por ejemplo, azúcares, cloruro de sodio y similares. La absorción prolongada de composiciones farmacéuticas inyectables se puede lograr mediante el uso de agentes que retrasan la absorción, por ejemplo, monoestearato de aluminio y gelatina.

Las formas farmacéuticas sólidas para la administración oral incluyen cápsulas, comprimidos, polvos y gránulos. En dichas formas farmacéuticas sólidas, el compuesto activo se mezcla con al menos un excipiente (o vehículo) inerte habitual tal como citrato de sodio o fosfato de dicalcio o (a) material de relleno o extensores, como, por ejemplo, almidones, lactosa, sacarosa, manitol y ácido silícico; (b) aglutinantes, como, por ejemplo, carboximetilcelulosa, alginatos, gelatina, polivinilpirrolidona, sacarosa y acacia; (c) humectantes, como, por ejemplo, glicerol; (d) agentes disgregantes, como, por ejemplo, agar-agar, carbonato de calcio, almidón de patata o tapioca, ácido alginico, determinados silicatos complejos y carbonato de sodio; (e) retardadores de solución, como, por ejemplo, parafina; (f) aceleradores de la absorción, como, por ejemplo, compuestos de amonio cuaternario; agentes humectantes, como, por ejemplo, alcohol cetílico y monoestearato de glicerol; (h) adsorbentes, como, por ejemplo, caolín y bentonita; e (i) lubricantes, como, por ejemplo, talco, estearato de calcio, estearato de magnesio, polietilenglicoles sólidos, laurilsulfato de sodio o mezclas de los mismos. En el caso de cápsulas y comprimidos, las formas de dosificación también pueden comprender agentes tamponantes.

También pueden utilizarse composiciones sólidas de un tipo similar como rellenos en cápsulas de gelatina de relleno

blando y duro utilizando excipientes tales como lactosa o azúcar de la leche, así como polietilenglicoles de alto peso molecular y similares.

Las formas de dosificación sólidas tales como comprimidos, grageas, cápsulas, píldoras y gránulos se pueden preparar con recubrimientos y envolturas, tales como recubrimientos entéricos y otros bien conocidos en la técnica. También pueden contener agentes opacificantes, y también pueden tener dicha composición tal que liberen el compuesto o compuestos activos en una cierta parte del tracto intestinal de manera retardada. Los ejemplos de composiciones incluidas que pueden utilizarse son sustancias poliméricas y ceras. Los compuestos activos también pueden estar en forma microencapsulada, si es apropiado, con uno o más de los excipientes mencionados anteriormente.

Las formas de dosificación líquidas para la administración oral incluyen emulsiones, soluciones, suspensiones, jarabes y elixires farmacéuticamente aceptables. Además de los compuestos activos, las formas de dosificación líquidas pueden contener diluyentes inertes habitualmente utilizados en la técnica, tales como agua u otros disolventes, agentes solubilizantes y emulsionantes, como, por ejemplo, alcohol etílico, alcohol isopropílico, carbonato de etilo, acetato de etilo, alcohol bencílico, benzoato de bencilo, propilenglicol, 1,3-butilenglicol, dimetilformamida, aceites, en particular, aceite de semilla de algodón, aceite de cacahuete, aceite de germen de maíz, aceite de oliva, aceite de ricino y aceite de semilla de sésamo, glicerol, alcohol tetrahydrofurílico, polietilenglicoles y ésteres de ácidos grasos de sorbitán o mezclas de estas sustancias, y similares.

Además de dichos diluyentes inertes, la composición también puede incluir adyuvantes, tales como agentes humectantes, agentes emulsionantes y de suspensión, edulcorantes, agentes aromatizantes y perfumantes. Las suspensiones, además del compuesto activo, pueden contener agentes de suspensión, como, por ejemplo, alcoholes isoestearílicos etoxilados, polioxietilensorbitol y ésteres de sorbitán, celulosa microcristalina, metahidróxido de aluminio, bentonita, agar-agar y tragacanto, o mezclas de estas sustancias y similares.

Las composiciones para administración rectal son preferentemente supositorios, que se pueden preparar mediante la mezcla de los compuestos de la presente invención con excipientes o vehículos adecuados no irritantes, tales como manteca de cacao, polietilenglicol o una cera de supositorio, que son sólidos a temperatura ambiente normal, pero líquidos a temperatura corporal, y por lo tanto, se funden en el recto o la cavidad vaginal y liberan el componente activo.

Las formas de dosificación para administración tópica de un compuesto de la presente invención incluyen ungüentos, polvos, aerosoles e inhaladores. El compuesto activo o los compuestos aptos se mezclan en condiciones estériles con un vehículo fisiológicamente aceptable y cualquier conservante, tampón o propulsor que se pueda requerir. Las formulaciones oftálmicas, pomadas oculares, polvos y soluciones también se consideran dentro del alcance de esta invención.

Los compuestos de la presente invención se pueden administrar a un paciente a niveles de dosificación en el intervalo de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 3.000 mg por día. Para un ser humano adulto normal que tiene un peso corporal de aproximadamente 70 kg, una dosificación en el intervalo de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 100 mg por kilogramo de peso corporal suele ser, normalmente, suficiente. La dosificación específica y el intervalo de dosificación que se puede utilizar dependen de varios factores, incluidos los requisitos del paciente, la gravedad de la afección o enfermedad que se está tratando y la actividad farmacológica del compuesto que se administra. La determinación de los intervalos de dosificación y las dosis óptimas para un paciente particular está dentro de la experiencia habitual en la técnica.

Los compuestos de la presente invención se pueden administrar como sales, cocrystalos, ésteres, amidas o profármacos farmacéuticamente aceptables. El término "sales" se refiere a sales inorgánicas y orgánicas de compuestos de la presente invención. Las sales se pueden preparar *in situ* durante el aislamiento final y la purificación de un compuesto, o haciendo reaccionar por separado un compuesto purificado en su forma de base o ácido libre con una base o ácido orgánico o inorgánico adecuado y aislando la sal así formada. Las sales representativas incluyen las sales bromhidrato, clorhidrato, sulfato, bisulfato, nitrato, acetato, oxalato, palmitato, estearato, laurato, borato, benzoato, lactato, fosfato, tosilato, citrato, maleato, fumarato, succinato, tartrato, naftilato, mesilato, glucoheptonato, lactobionato y laurilsulfonato, y similares. Las sales pueden incluir cationes basados en los metales alcalinos y alcalinotérreos, tales como sodio, litio, potasio, calcio, magnesio y similares, así como los cationes de amonio, amonio cuaternario y amina no tóxicos, que incluyen, pero sin limitación, amonio, tetrametilamonio, tetraetilamonio, metilamina, dimetilamina, trimetilamina, trietilamina, etilamina y similares. Véase, por ejemplo, S. M. Berge, et al., "Pharmaceutical Salts," J Pharm Sci, 66:1-19 (1977).

Los ejemplos de ésteres farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la presente invención incluyen ésteres de alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>. Los ésteres aceptables también incluyen ésteres de cicloalquilo C<sub>5</sub>-C<sub>7</sub>, así como ésteres de arilalquilo, tales como bencilo. Se usan comúnmente ésteres de alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>. Pueden prepararse ésteres de compuestos de la presente invención de acuerdo con métodos que son bien conocidos en la técnica.

Los ejemplos de amidas farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la presente invención incluyen amidas

obtenidas a partir de amoniaco, alquilaminas C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> primarias y dialquilaminas C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> secundarias. En el caso de aminas secundarias, la amina también puede estar en forma de un grupo heterocicloalquilo de 5 o 6 miembros que contiene al menos un átomo de nitrógeno. Se usan comúnmente amidas derivadas de amoniaco, alquilaminas C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> primarias y dialquilaminas C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> secundarias. Pueden prepararse amidas de los compuestos de la presente invención de acuerdo con métodos bien conocidos para los expertos en la técnica.

El término "profármaco" significa compuestos que se transforman *in vivo* para producir un compuesto de la presente invención. La transformación puede suceder por diversos mecanismos, tales como a través de hidrólisis en sangre. Una discusión del uso de profármacos se proporciona por T. Higuchi y W. Stella, "Pro-drugs as Novel Delivery Systems," Vol. 14 de la A.C.S. Symposium Series, y en Bioreversible Carriers in Drug Design, ed. Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association y Pergamon Press, 1987.

A modo de ilustración, si el compuesto de la invención contiene un grupo funcional de ácido carboxílico, un profármaco puede comprender un éster formado mediante el reemplazo del átomo de hidrógeno del grupo ácido por un grupo, tal como alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), alcaniloximetilo (C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>), 1-(alcaniloxi)etilo que tiene de 4 a 9 átomos de carbono, 1-metil-1-(alcaniloxi)etilo que tiene 5, 6, 7, 8, 9 o 10 átomos de carbono, alcocarboniloximetilo que tiene de 3 a 6 átomos de carbono, 1-(alcocarboniloxi)etilo que tiene de 4 a 7 átomos de carbono, 1-metil-1-(alcocarboniloxi)etilo que tiene de 5 a 8 átomos de carbono, N-(alcocarbonil)aminometilo que tiene de 3 a 9 átomos de carbono, 1-(N-(alcocarbonil)aminometilo) que tiene de 4 a 10 átomos de carbono, 3-ftalidilo, 4-crotonolactonilo, gamma-butirolacton-4-ilo, di-N,N-alquilamino (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)alquilo (C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>) (tal como β-dimetilaminoetilo), carbamoil-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>), N,N-di-alquilcarbamoil (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>) y piperidino-, pirrolidino- o morfolinoalquilo (C<sub>2</sub>-3).

De forma análoga, si un compuesto de la presente invención comprende un grupo funcional de alcohol, un profármaco puede formarse mediante el reemplazo del átomo de hidrógeno del grupo alcohol por un grupo, tal como alcaniloximetilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), 1-(alcaniloxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>))etilo, 1-metil-1-(alcaniloxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>))etilo, alcocarboniloximetilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), N-alcocarbonilaminometilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), succinilo, alcanilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), α-aminoalcanilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), arilacilo y α-aminoacilo, o α-aminoacil-α-aminoacilo, donde cada grupo α-aminoacilo se selecciona independientemente entre los L-aminoácidos de origen natural, -P(O)(OH)<sub>2</sub>, -P(O)(Oalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>))<sub>2</sub> o glicosilo (el radical resultante de la retirada de un grupo hidroxilo de la forma hemiacetal de un carbohidrato).

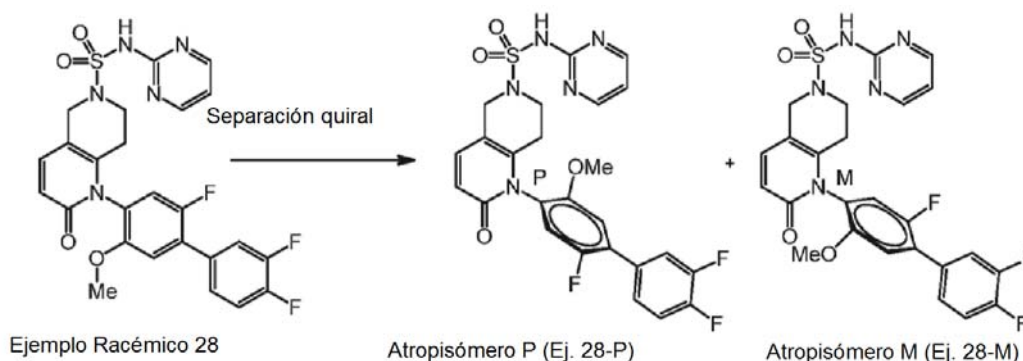
Además, si un compuesto de la presente invención comprende un resto sulfonamida, un profármaco puede formarse mediante el reemplazo de la sulfonamida N(H) con un grupo, tal como -CH<sub>2</sub>P(O)(Oalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>))<sub>2</sub> o -CH<sub>2</sub>OC(O)alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>).

Los compuestos de la presente invención también incluyen formas tautoméricas de profármacos.

Los compuestos de la presente invención pueden contener centros asimétricos o quirales, y por lo tanto, existir en formas estereoisoméricas diferentes. Se contempla que todas las formas estereoisoméricas de los compuestos, así como mezclas de las mismas, incluyendo mezclas racémicas, formen parte de la presente invención. Además, la presente invención contempla todos los isómeros geométricos y posicionales. Por ejemplo, si el compuesto contiene un doble enlace, las formas cis y trans (designadas como S y E, respectivamente), así como sus mezclas, están contempladas.

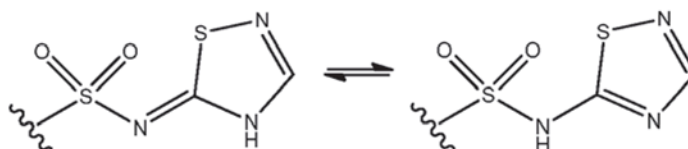
Las mezclas de estereoisómeros, tales como mezclas diastereoméricas, pueden separarse en sus componentes estereoquímicos individuales basándose en sus diferencias físico-químicas por métodos conocidos, tales como cromatografía y/o cristalización fraccionada. Los enantiómeros también pueden separarse convirtiendo la mezcla enantiomérica en una mezcla diastereomérica por reacción con un compuesto ópticamente activo apropiado (por ejemplo, un alcohol), separando los diastereoisómeros y convirtiendo (por ejemplo, mediante hidrólisis) los diastereoisómeros individuales en los enantiómeros puros correspondientes.

Los compuestos de la fórmula general (I) también pueden existir en forma de atropisómeros. Los atropisómeros son compuestos con fórmulas estructurales idénticas, pero que tienen una configuración espacial particular resultante de una rotación restringida en torno a un enlace sencillo, debido a un impedimento estérico principal en ambos lados de este enlace individual. El atropisomerismo es independiente de la presencia de elementos estereogénicos, tales como un carbono asimétrico. Las expresiones "atropisómero P" o "atropisómero M" se usan en el presente documento para permitir nombrar claramente dos atropisómeros del mismo par. Por ejemplo, el siguiente compuesto del Ejemplo 28 que tiene la estructura posterior puede separarse en el par de atropisómeros, Ejemplo 28-P y Ejemplo 28-M, mediante una columna quiral:



Los compuestos de la presente invención pueden existir formas tanto no solvatadas como solvatadas con disolventes farmacéuticamente aceptables, tales como agua (hidrato), etanol, y similares. La presente invención

También es posible que los compuestos de la presente invención puedan existir en formas tautoméricas diferentes. Se contemplan todos los tautómeros de los compuestos de la presente invención. Por ejemplo, todas las formas tautoméricas del resto tetrazol están incluidas en esta invención. Asimismo, por ejemplo, todas las formas ceto-enol o imina-enamina de los compuestos están incluidas en esta invención. Otros ejemplos de tautomerismo son de la siguiente manera:



Los expertos en la técnica reconocerán que los nombres de compuestos y estructuras contenidas en el presente documento pueden estar basados en un tautómero particular de un compuesto. Aunque puede usarse el nombre o estructura para únicamente un tautómero particular, se pretende que todos los tautómeros estén abarcados por la presente invención, a menos que se indique lo contrario.

También se pretende que la presente invención abarque compuestos que se sintetizan *in vitro* usando técnicas de laboratorio, tales como aquellas bien conocidas para los químicos sintéticos; o se sintetizan usando técnicas *in vivo*, tales como a través de metabolismo, fermentación, digestión, y similares. También se contempla que los compuestos de la presente invención puedan sintetizarse usando una combinación de técnicas *in vitro* e *in vivo*.

La presente invención también incluye compuestos marcados con isótopos, que son idénticos a los enumerados en el presente documento, salvo por el hecho de que uno o más átomos se reemplazan por un átomo que tiene una masa atómica o número másico diferente de la masa atómica o número másico que se encuentra normalmente en la naturaleza. Los ejemplos de isótopos que pueden incorporarse en los compuestos de la invención incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, flúor y cloro, tal como  $^2\text{H}$ ,  $^3\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{14}\text{C}$ ,  $^{15}\text{N}$ ,  $^{16}\text{O}$ ,  $^{17}\text{O}$ ,  $^{31}\text{P}$ ,  $^{32}\text{P}$ ,  $^{35}\text{S}$ ,  $^{18}\text{F}$  y  $^{36}\text{Cl}$ . En otro aspecto, los compuestos de la presente invención contienen uno o más átomos de deuterio ( $^2\text{H}$ ) en lugar de uno o más átomos de hidrógeno.

Los compuestos de la presente invención que contienen los isótopos mencionados anteriormente y/o otros isótopos de otros átomos están dentro del alcance de esta invención. Algunos compuestos marcados con isótopos de la presente invención, por ejemplo, aquellos en los que se incorporan isótopos radiactivos, tales como  $^3\text{H}$  y  $^{14}\text{C}$ , son útiles en los ensayos de distribución de fármacos y/o sustratos en tejidos. Los isótopos tritados, es decir, isótopos  $^3\text{H}$  y carbono-14, es decir,  $^{14}\text{C}$ , son particularmente preferidos por su facilidad de preparación y detección. Además, la sustitución con isótopos más pesados, tales como deuterio, es decir,  $^2\text{H}$ , puede producir ciertas ventajas terapéuticas generadas por una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo semivida *in vivo* aumentada o requerimientos de dosificación reducidos y, por tanto, puede preferirse en algunas circunstancias. Los compuestos de esta invención marcados isotópicamente pueden prepararse generalmente sustituyendo un reactivo no marcado con isótopos por un reactivo marcado con isótopos fácilmente disponible.

Los compuestos de la presente invención pueden existir en diversos estados sólidos, incluyendo estados cristalinos y como un estado amorfo. Los diferentes estados cristalinos, también llamados polimorfos, y los estados amorfos de los presentes compuestos se contemplan como parte de esta invención.

Al sintetizar compuestos de la presente invención, puede ser deseable usar determinados grupos salientes. La

expresión "grupos salientes" ("LG") se refiere generalmente a grupos que son desplazables por un nucleófilo. Tales grupos salientes son conocidos en la técnica. Los ejemplos de grupos salientes incluyen, pero sin limitación, haluros (por ejemplo, I, Br, F, Cl), sulfonatos (por ejemplo, mesilato, tosilato), sulfuros (por ejemplo, SCH<sub>3</sub>), N-hidroxiuccinimida, N-hidroxibenzotriazol, y similares. Los ejemplos de nucleófilos incluyen, pero sin limitación, aminas, tioles, alcoholes, reactivos de Grignard, especies aniónicas (por ejemplo, alcóxidos, amidas, carbaniones) y similares.

Los ejemplos presentados más adelante ilustran realizaciones específicas de la presente invención. Estos ejemplos están destinados a ser representativos y no están destinados a limitar el ámbito de las reivindicaciones de ninguna manera.

Cabe señalar que cuando se usa un porcentaje (%) con respecto a un líquido, este es un porcentaje en volumen con respecto a la solución. Cuando se usa con un sólido, este es el porcentaje con respecto a la composición a la composición de sólido. Los materiales obtenidos de proveedores comerciales se usaron típicamente sin purificación adicional. Las reacciones que implican reactivos sensibles al aire o la humedad se realizaron típicamente en una atmósfera de nitrógeno o argón. La pureza se midió usando un sistema de cromatografía líquida de alto rendimiento (HPLC) con detección UV a 254 nm y 215 nm (Sistema A: Agilent Zorbax Eclipse XDB-C8 4,6 x 150 mm, 5 µm, del 5 al 100 % de CH<sub>3</sub>CN en H<sub>2</sub>O con 0,1 % de TFA durante 15 min a 1,5 ml/min; Sistema B: Zorbax SB-C8, 4,6 x 75 mm, del 10 al 90 % de CH<sub>3</sub>CN en H<sub>2</sub>O con 0,1 % de ácido fórmico durante 12 min a 1,0 ml/min) (Agilent Technologies, Santa Clara, CA). La cromatografía de gel de Sílice se realizó generalmente con cartuchos preempaquetados de gel de sílice (Biotage, Uppsala, Sweden o Teledyne-Isco, Lincoln, NE). Los espectros de RMN <sup>1</sup>H se registraron en un espectrómetro Bruker AV-400 (400 MHz) (Bruker Corporation, Madison, WI) o un espectrómetro de 400 MHz Varian (Agilent Technologies, Santa Clara, CA) a temperatura ambiente. Todos los protones observados se indican en partes por millón (ppm) campo abajo desde tetrametilsilano (TMS) u otra referencia interna en el disolvente adecuado indicado. Los datos se indican de la siguiente manera: desplazamiento químico, multiplicidad (s = singlete, d = doblete, t = triplete, c = cuadruplete, a = ancho, m = multiplete), constantes de acoplamiento y número de protones. Los datos espectrales de masas de baja resolución (EM) se determinaron en un Agilent 1100 Series (Agilent Technologies, Santa Clara, CA) CL/EM con detección UV a 254 nm y 215 nm y modo de electronebulización de baja resonancia (IEN).

Las siguientes abreviaturas pueden usarse en el presente documento:

|                         |                                                      |
|-------------------------|------------------------------------------------------|
| AmPhos                  | 4-(di- <i>terc</i> -butilfosfino)-N,N-dimetilanilina |
| AcCl                    | cloruro de acetilo                                   |
| CAN                     | acetonitrilo                                         |
| AcOH                    | ácido acético                                        |
| ac o ac.                | Acuoso                                               |
| BOC o Boc               | <i>terc</i> -butiloxycarbonilo                       |
| DAST                    | trifluoruro de dietilaminoazufre                     |
| DCM                     | diclorometano                                        |
| DMAP                    | 4-dimetilaminopiridina                               |
| DMB                     | dimetoxibencilo                                      |
| DME                     | dimetoxietano                                        |
| DMF                     | N,N-dimetilformamida                                 |
| DMSO                    | dimetilsulfóxido                                     |
| Dppf, DPPF o dppf       | 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno                    |
| IEN o EN                | ionización por electronebulización                   |
| Et                      | Etilo                                                |
| Et <sub>2</sub> O       | éter dietílico                                       |
| TEA o Et <sub>3</sub> N | triethylamina                                        |
| EtOAc                   | acetato de etilo                                     |

(continuación)

| eq o equiv.                        | equivalente                                   |
|------------------------------------|-----------------------------------------------|
| g                                  | Gramos                                        |
| h                                  | Hora                                          |
| HPLC                               | Cromatografía líquida de alto rendimiento     |
| iPr                                | isopropilo                                    |
| iPr <sub>2</sub> Net               | N-etil diisopropilamina (base de Hunig)       |
| KOAc                               | acetato potásico                              |
| KHMDS                              | hexametildisilazida potásica                  |
| CL EM, CLEM, CL-EM o CL/EM         | cromatografía líquida-espectroscopía de masas |
| LHMDS o LiHMDS                     | hexametildisilazida de litio                  |
| m/z                                | masa dividida entre carga                     |
| Me                                 | metilo                                        |
| MeOH                               | metanol                                       |
| MeCN o CAN                         | acetonitrilo                                  |
| mg                                 | miligramos                                    |
| min                                | minutos                                       |
| ml                                 | mililitros                                    |
| MPLC                               | cromatografía de líquidos de media presión    |
| EM                                 | espectro de masas                             |
| NaHMDS                             | hexametildisilazida sódica                    |
| NBS                                | N-bromosuccinimida                            |
| NCS                                | N-clorosuccinimida                            |
| n-BuLi                             | n-butilitio                                   |
| RMN                                | resonancia magnética nuclear                  |
| Pd <sub>2</sub> (dba) <sub>3</sub> | tris(dibencilidenoacetona)dipaladio(0)        |
| Ph                                 | Fenilo                                        |
| PMB                                | p-metoxibencilo                               |
| Pr o PR o PG                       | grupo protector                               |
| MFR o matraz de fondo redondo      | matraz de fondo redondo                       |
| TA o ta                            | temperatura ambiente                          |
| SCX                                | intercambio catiónico fuerte                  |
| EEM                                | 2-(trimetilsilil)etoximetilo                  |
| SFC                                | cromatografía de fluidos supercríticos        |
| TBAF                               | fluoruro de tetra-n-butilamonio               |
| t-BuOH                             | terc-butanol                                  |
| TIPS-Cl                            | cloruro de triisopropilsililo                 |
| TFA                                | ácido trifluoroacético                        |



(continuación)

|          |                                                           |
|----------|-----------------------------------------------------------|
| THF      | tetrahidrofurano                                          |
| UV       | ultravioleta                                              |
| Xantphos | 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno                |
| X-Phos   | 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifenilo |

## ESQUEMAS SINTÉTICOS GENERALES

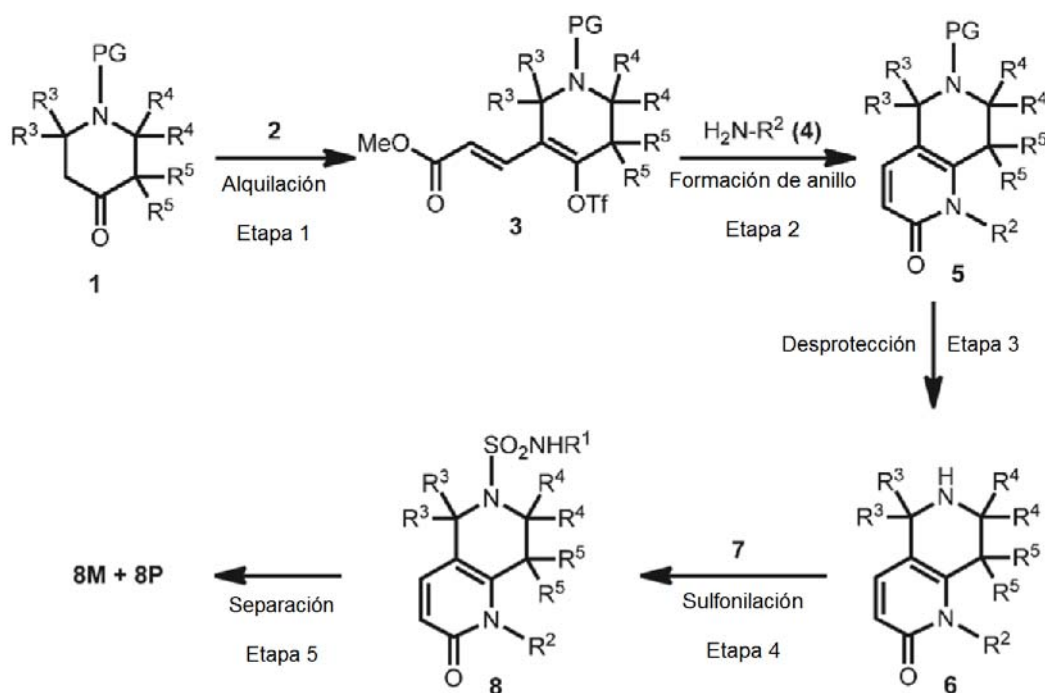
Los compuestos de la presente invención pueden prepararse mediante los métodos representados en los esquemas de reacción generales mostrados más adelante.

A menos que se indique otra cosa, los materiales de partida y reactivos utilizados en la preparación de estos compuestos están disponibles de proveedores comerciales, tales como Aldrich Chemical Co., (Milwaukee, Wisconsin.), Bachem (Torrance, California) o Sigma (San Luis, Misuri) o se preparan mediante métodos que conocen los expertos en la materia, siguiendo los procedimientos explicados en referencias como *Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis*, volúmenes 1-17 (John Wiley and Sons, 1991); *Rodd's Chemistry of Carbon Compounds*, volúmenes 1-5 y suplementos (Elsevier Science Publishers, 1989); *Organic Reactions*, volúmenes 1-40 (John Wiley and Sons, 1991), *March's Advanced Organic Chemistry*, (John Wiley and Sons, 4ª edición) y *Larock's Comprehensive Organic Transformations* (VCH Publishers Inc., 1989). Estos esquemas son meramente ilustrativos de algunos métodos mediante los cuales pueden sintetizarse los compuestos de la presente invención, y pueden hacerse diversas modificaciones a estos esquemas que serán propuestas por los expertos en la materia, habiéndose referido a la presente divulgación. Los materiales de partida e intermedios y los productos finales de la reacción pueden aislarse y purificarse, si se desea, usando técnicas convencionales, incluyendo, pero sin limitación, filtración, destilación, cristalización, cromatografía y similares. Dichos materiales pueden caracterizarse usando medios convencionales, incluyendo constantes físicas y datos espectrales.

A menos que se especifique lo contrario, las reacciones descritas en el presente documento tienen lugar a presión atmosférica en un intervalo de temperaturas de aproximadamente -78 °C a aproximadamente 150 °C, más preferiblemente de aproximadamente 0 °C a aproximadamente 125 °C y lo más preferiblemente a la temperatura de la sala (o ambiente), por ejemplo, aproximadamente 20 °C.

Los compuestos de Fórmula (I) y subgéneros de la misma, es decir, Fórmulas (Ia) y (Ib), como se define en el Sumario de la Invención pueden prepararse como se ilustra y describe más adelante.

Esquema A



Etapa 1: Etapa de alquilación. En la etapa 1, una cetona, tal como el material de partida **1**, en donde  $R^3$ ,  $R^4$  y  $R^5$  son como se han definido en el sumario de la invención, tal como H o metilo, y PG es un grupo protector de amino, tal como un grupo *terc*-butiloxicarbonilo (BOC) o grupo bencilo (Bn), puede hacerse reaccionar con el compuesto **2**, tal como 3-metoxiacrilato de metilo, en presencia de una base, tal como *t*-BuOK, en un disolvente orgánico, tal como un disolvente etéreo polar, disolventes tales como THF, de  $-78^\circ\text{C}$  a temperatura ambiente, para formar el compuesto intermedio **3**.

Etapa 2: Etapa de formación de anillo. El compuesto intermedio **3** puede hacerse reaccionar con un reactivo de amina **4** en presencia de un catalizador, tal como tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0), en presencia de una base, tal como carbonato de cesio en diversos disolventes, tales como tolueno, 1,4-dioxano, THF o DME, a una temperatura elevada, tal como de temperatura ambiente a  $100^\circ\text{C}$ , para formar el compuesto **5**.

Etapa 3: Etapa de desprotección. El Compuesto **5** puede hacerse reaccionar con un agente de desprotección, por ejemplo un agente de retirada de grupo protector de *terc*-butiloxicarbonilo (Boc), tal como ácido trifluoroacético, en un disolvente, tal como THF, cloruro de metileno,  $\text{CCl}_4$  o neto, a temperatura ambiente, o como alternativa un agente de retirada de grupo protector de bencilo (Bn), tal como hidrogenólisis con paladio en presencia de carbono y gas de hidrógeno, en un disolvente, tal como acetato de etilo, metanol, etanol o THF, para formar el compuesto **6**.

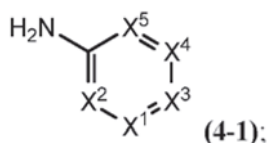
Etapa 4: Etapa de sulfonilación: El Compuesto **6** puede hacerse reaccionar con un compuesto intermedio de sulfonamida **7**, tal como N-(isoxazol-3-il)-2-oxooxazolidin-3-sulfonamida, en presencia de una base, tal como diisopropiletilamina o trietilamina, en diversos disolventes, tales como acetonitrilo o benzonitrilo, a una temperatura elevada, tal como  $130^\circ\text{C}$ , para formar un compuesto racémico **8**.

Etapa 5: Etapa de separación: El compuesto racémico **8** puede separarse mediante una columna quiral, tal como separación de SFC quiral (columna (S,S) Whelk-O), en un disolvente, tal como metanol al 35 %, en un par de atropisómeros **8P** y **8M**.

#### Etapa de Acoplamiento Cruzado:

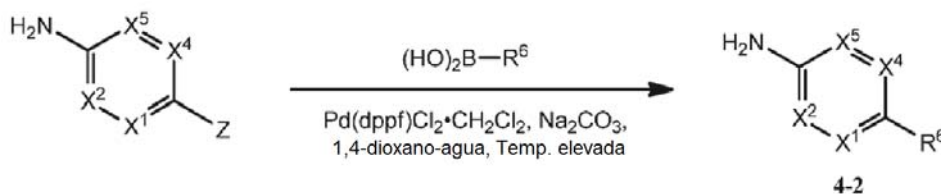
Dentro del Esquema A, el compuesto **8** puede contener sustituciones adicionales. Dicho compuesto **8** puede prepararse añadiendo una Etapa de Acoplamiento Cruzado dentro del Esquema A

En una realización, dicha Etapa de Acoplamiento Cruzado puede realizarse en la preparación del compuesto reactivo de amino **4**. Un compuesto **4** que tiene la fórmula

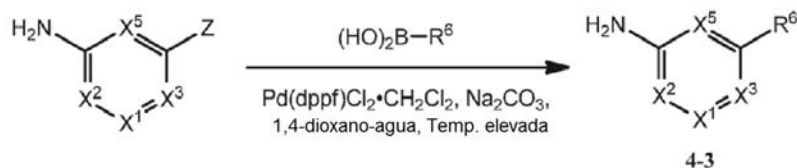


en la que  $X^1$  es CH o N;  $X^2$  es CH o  $\text{CR}^6$  (por ejemplo, en donde  $\text{R}^6$  es metilo, etoxi o metoxi);  $X^3$  es CH o  $\text{CR}^6$  (por ejemplo, en donde  $\text{R}^6$  es halo o haloalquilo  $\text{C}_{1-6}$ );  $X^4$  es CH o  $\text{CR}^6$  (por ejemplo, en donde  $\text{R}^6$  es F, Cl, Br, metilo o  $-\text{CH}_2\text{F}$ ); y  $X^5$  es CH o  $\text{CR}^6$  (por ejemplo, en donde  $\text{R}^6$  es F, Cl, Br o metilo); están disponibles en el mercado o pueden prepararse de acuerdo con métodos conocidos para los expertos en la técnica.

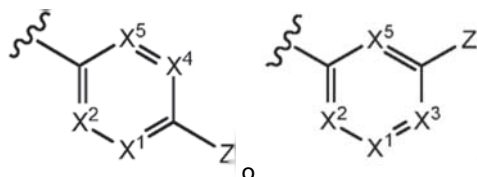
El compuesto de fórmula **4-1**, como se ha descrito anteriormente, en donde  $X^3$  es CH o  $\text{CR}^6$  (por ejemplo, en donde  $\text{R}^6$  es  $-(\text{CR}^b\text{R}^b)_m\text{A}$  o -alquiniil  $\text{C}_{2-6}\text{-A}$ ), en lo sucesivo en el presente documento compuesto **4-2**, puede prepararse realizando una Etapa de Acoplamiento Cruzado de la siguiente manera:



De forma análoga, El compuesto de fórmula **4-1**, como se ha descrito anteriormente, en donde  $X^4$  es CH o  $\text{CR}^6$  (por ejemplo, en donde  $\text{R}^6$  es  $-(\text{CR}^b\text{R}^b)_m\text{A}$  o -alquiniil  $\text{C}_{2-6}\text{-A}$ ), en lo sucesivo en el presente documento compuesto **4-3**, puede prepararse realizando una Etapa de Acoplamiento Cruzado de la siguiente manera:

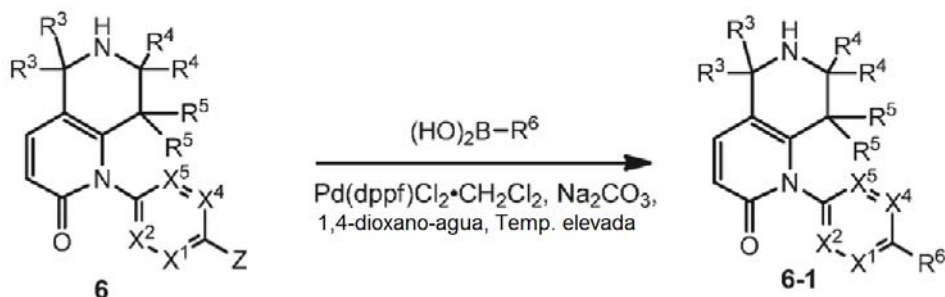


Específicamente, en la preparación de los Compuestos de fórmula **4-2** y **4-3**, como se ha descrito anteriormente, un material de partida que tiene la fórmula  $\text{NH}_2\text{-R}^2$ , en donde  $\text{R}^2$  es

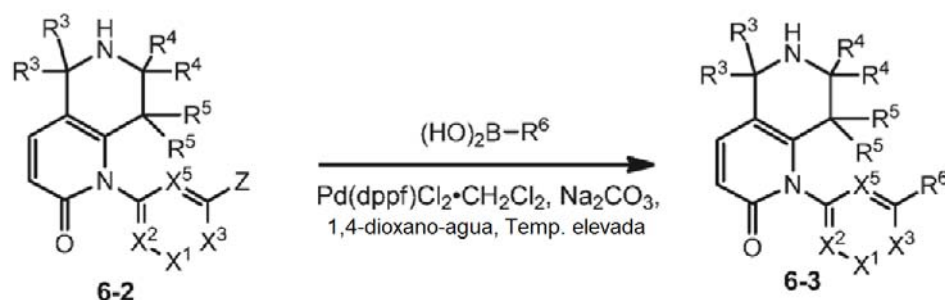


en la que  $\text{X}^1$ ,  $\text{X}^2$ ,  $\text{X}^3$ ,  $\text{X}^4$  y  $\text{X}^5$  son como se describen en el Compuesto de fórmula **4-1**, y Z puede ser halo, tal como bromo, puede hacerse reaccionar con un reactivo de acoplamiento, tal como un reactivo de éster o ácido borónico de fórmula  $(\text{OH})_2\text{-B-(CR}^b\text{R}^b)_m\text{A}$  o  $(\text{OH})_2\text{-B-alquínil C}_{2-6}\text{-A}$ , respectivamente, en donde B es boro y A,  $\text{R}^b$  y m son como se han definido en el sumario de la invención, en presencia de un catalizador, tal como 1aducto de dicloruro de 1'-bis(difenilfosfino)ferroceno paladio (II) diclorometano, en presencia de una base, tal como una solución acuosa de carbonato sódico, en un disolvente, tal como dioxano/agua o DMF, a una temperatura elevada, tal como 50 °C u 80 °C, para formar un Compuesto de fórmula **4-2** o **4-3**.

En otra realización, dicha Etapa de Acoplamiento Cruzado puede realizarse después de cualquiera de las Etapas 2, 3, 4 o 5 en el Esquema A. Por ejemplo, dicha Etapa de Acoplamiento Cruzado puede realizarse después de la Etapa 3 (Etapa de Desprotección) antes de la Etapa 4 (Etapa de Sulfonilación) del Esquema A de la siguiente manera:

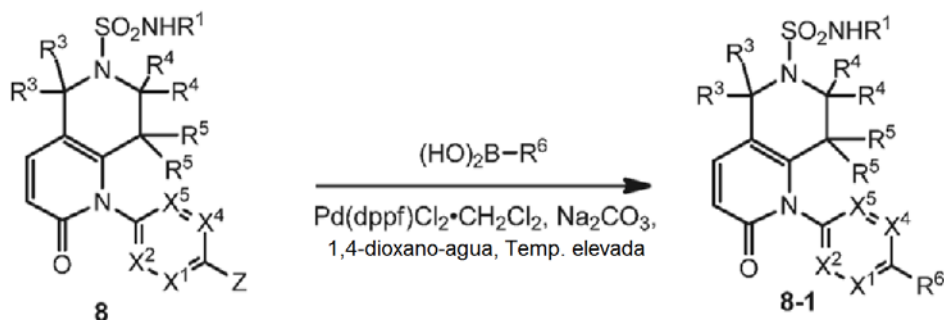


Específicamente, el compuesto 6, que es un producto de la Etapa 3 del Esquema A, en la que  $\text{X}^1$ ,  $\text{X}^2$ ,  $\text{X}^4$  y  $\text{X}^5$  son como se describen en el Compuesto de fórmula **4-1**, y  $\text{X}^3$  es C-Z, en donde Z es halo, tal como bromo, puede hacerse reaccionar con un reactivo de acoplamiento, tal como un reactivo de éster o ácido borónico de fórmula  $(\text{OH})_2\text{-B-(CR}^b\text{R}^b)_m\text{A}$  o  $(\text{OH})_2\text{-B-alquínil C}_{2-6}\text{-A}$ , respectivamente, en donde B es boro y A,  $\text{R}^b$  y m son como se han definido en el sumario de la invención, en presencia de un catalizador, tal como 1aducto de dicloruro de 1'-bis(difenilfosfino)ferroceno paladio (II) diclorometano, en presencia de una base, tal como una solución acuosa de carbonato sódico, en un disolvente, tal como dioxano/agua o DMF, a una temperatura elevada, tal como 50 °C u 80 °C, para formar un compuesto **6-1** en donde  $\text{X}^3$  es  $\text{CR}^6$ , en donde  $\text{R}^6$  es  $(\text{CR}^b\text{R}^b)_m\text{A}$  o -alquínil  $\text{C}_{2-6}\text{-A}$ .



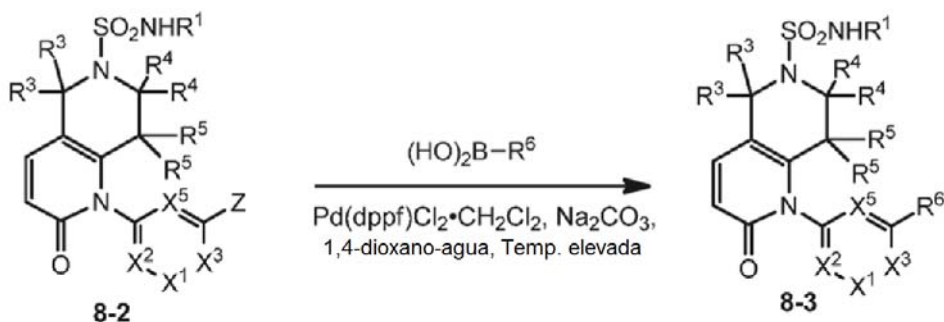
Como alternativa, el Compuesto **6-2**, que es un producto de la Etapa 3 del Esquema A, en la que  $X^1$ ,  $X^2$ ,  $X^3$  y  $X^5$  son como se describen en el Compuesto de fórmula **4-1**, y  $X^4$  es C-Z, en donde Z es halo, tal como bromo, puede hacerse reaccionar con un reactivo de acoplamiento, tal como un reactivo de éster o ácido borónico de fórmula  $(OH)_2B-(CR^bR^b)_mA$  o  $(OH)_2B$ -alquínil  $C_{2-6}-A$ , respectivamente, en donde B es boro y A,  $R^b$  y m son como se han

- 5 definido en el sumario de la invención, en presencia de un catalizador, tal como 1aducto de dicloruro de 1'-bis(difenilfosfino)ferroceno paladio (II) diclorometano, en presencia de una base, tal como una solución acuosa de carbonato sódico, en un disolvente, tal como dioxano/agua o DMF, a una temperatura elevada, tal como 50 °C u 80 °C, para formar un compuesto **6-3** en donde  $X^4$  es  $CR^6$ , en donde  $R^6$  es  $(CR^bR^b)_mA$  o -alquínil  $C_{2-6}-A$ .
- 10 Como alternativa, dicha Etapa de Acoplamiento Cruzado puede realizarse después de la Etapa 4 (Etapa de Sulfonilación) antes de la Etapa 5 (Etapa de Separación) del Esquema A de la siguiente manera:



15 Específicamente, El compuesto **8**, que es un producto de la Etapa 4 del Esquema A, en la que  $X^1$ ,  $X^2$ ,  $X^4$  y  $X^5$  son como se describen en el Compuesto de fórmula **4-1**, y  $X^3$  es C-Z, en donde Z es halo, tal como bromo, puede hacerse reaccionar con un reactivo de acoplamiento, tal como un reactivo de éster o ácido borónico de fórmula  $(OH)_2B-(CR^bR^b)_mA$  o  $(OH)_2B$ -alquínil  $C_{2-6}-A$ , respectivamente, en donde B es boro y A,  $R^b$  y m son como se han

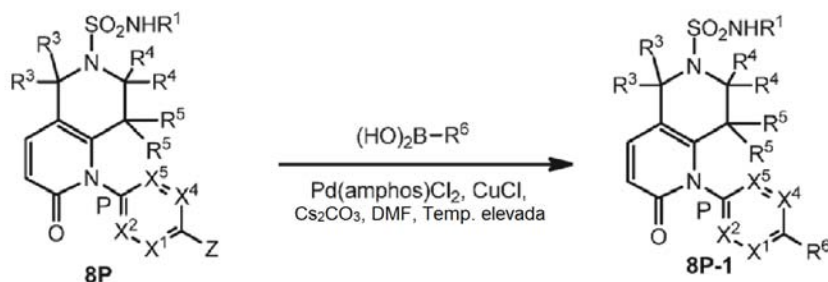
- 20 definido en el sumario de la invención, en presencia de un catalizador, tal como 1aducto de dicloruro de 1'-bis(difenilfosfino)ferroceno paladio (II) diclorometano, en presencia de una base, tal como una solución acuosa de carbonato sódico, en un disolvente, tal como dioxano/agua o DMF, a una temperatura elevada, tal como 50 °C u 80 °C, para formar un compuesto **8-1** en donde  $X^3$  es  $CR^6$ , en donde  $R^6$  es  $(CR^bR^b)_mA$  o -alquínil  $C_{2-6}-A$ .



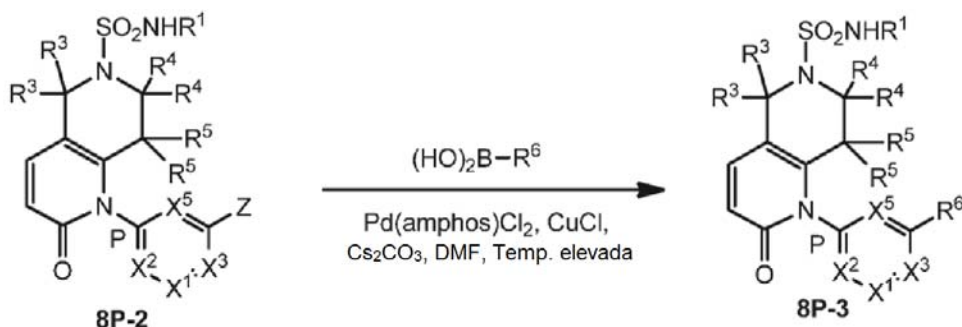
25 Como alternativa, el Compuesto **8-2**, que es un producto de la Etapa 4 del Esquema A, en la que  $X^1$ ,  $X^2$ ,  $X^3$  y  $X^5$  son como se describen en el Compuesto de fórmula **4-1**, y  $X^4$  es C-Z, en donde Z es halo, tal como bromo, puede hacerse reaccionar con un reactivo de acoplamiento, tal como un reactivo de éster o ácido borónico de fórmula  $(OH)_2B-(CR^bR^b)_mA$  o  $(OH)_2B$ -alquínil  $C_{2-6}-A$ , respectivamente, en donde B es boro y A,  $R^b$  y m son como se han

- 30 definido en el sumario de la invención, en presencia de un catalizador, tal como 1aducto de dicloruro de 1'-bis(difenilfosfino)ferroceno paladio (II) diclorometano, en presencia de una base, tal como una solución acuosa de carbonato sódico, en un disolvente, tal como dioxano/agua o DMF, a una temperatura elevada, tal como 50 °C u 80 °C, para formar un compuesto **8-3** en donde  $X^4$  es  $CR^6$ , en donde  $R^6$  es  $(CR^bR^b)_mA$  o -alquínil  $C_{2-6}-A$ .

35 También como alternativa, dicha Etapa de Acoplamiento Cruzado puede realizarse después de la Etapa 5 (Etapa de Separación) del Esquema A de la siguiente manera:



Específicamente, el Compuesto **8P**, que es el producto de la Etapa 5 del Esquema A, en la que  $X^1$ ,  $X^2$ ,  $X^4$  y  $X^5$  son como se describen en el Compuesto de fórmula **4-1**, y  $X^3$  es C-Z, en donde Z es halo, tal como bromo, puede hacerse reaccionar con un reactivo de acoplamiento, tal como un reactivo de éster o ácido borónico de fórmula  $(OH)_2B-(CR^bR^b)_m A$  o  $(OH)_2B$ -alquínil  $C_{2-6}-A$ , respectivamente, en donde B es boro y A,  $R^b$  y m son como se han definido en el sumario de la invención, en presencia de un catalizador, tal como cloruro de 1,1-bis[(di-t-butil-p-metilaminofenil)]paladio (II) y CuCl, en presencia de una base, tal como carbonato de cesio, en un disolvente, tal como dioxano/agua, a una temperatura elevada, tal como 50 °C, para formar un compuesto **8P-1** en donde  $X^3$  es  $CR^6$ , en donde  $R^6$  es  $(CR^bR^b)_m A$  o -alquínil  $C_{2-6}-A$ .

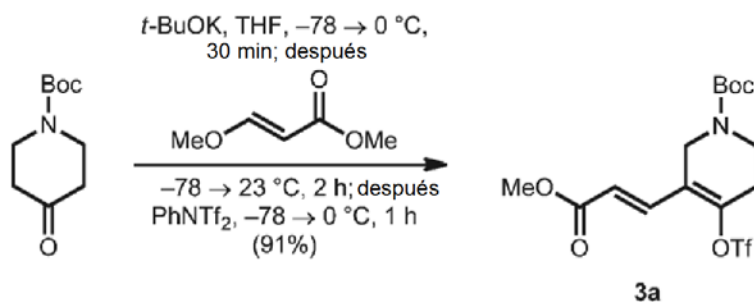


Como alternativa, el Compuesto **8P-2**, que es un producto de la Etapa 5 del Esquema A, en la que  $X^1$ ,  $X^2$ ,  $X^3$  y  $X^5$  son como se describen en el Compuesto de fórmula **4-1**, y  $X^4$  es C-Z, en donde Z es halo, tal como bromo, puede hacerse reaccionar con un reactivo de acoplamiento, tal como un reactivo de éster o ácido borónico de fórmula  $(OH)_2B-(CR^bR^b)_m A$  o  $(OH)_2B$ -alquínil  $C_{2-6}-A$ , respectivamente, en donde B es boro y A,  $R^b$  y m son como se han definido en el sumario de la invención, en presencia de un catalizador, tal como 1-aducto de dicloruro de 1'-bis(difenilfosfino)ferroceno paladio (II) diclorometano, en presencia de una base, tal como una solución acuosa de carbonato sódico, en un disolvente, tal como dioxano/agua o DMF, a una temperatura elevada, tal como 50 °C, para formar un compuesto **8P-3** en donde  $X^4$  es  $CR^6$ , en donde  $R^6$  es  $(CR^bR^b)_m A$  o -alquínil  $C_{2-6}-A$ .

#### PREPARACIÓN DE COMPUESTO DE FÓRMULA 3:

De acuerdo con el Esquema Genérico A, los Compuestos de fórmula **3** se prepararon de la siguiente manera:

Preparación 3a: 3-(3-METOXI-3-OXOPROP-1-EN-1-IL)-4-(((TRIFLUOROMETIL)SULFONIL)OXI)-5,6-DIHIDROPIRIDIN-1(2H)-CARBOXILATO DE (E)-*terc*-BUTILO



Un matraz de fondo redondo de 1 l se cargó con 4-oxopiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (Sigma Aldrich, 20,0 g, 100 mmol) y se purgó con nitrógeno. Se introdujo THF (57 ml) y la solución resultante se enfrió a -78 °C en un baño de hielo seco-acetona. Una solución de *terc*-butóxido potásico (1,6 M en THF, 80 ml, 128 mmol, 1,28 equiv.) se

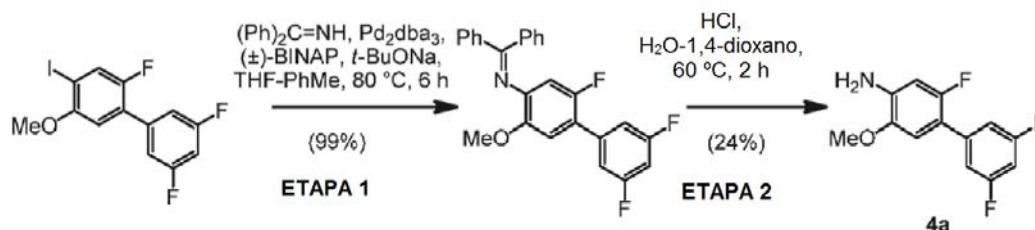
añadió a la mezcla de reacción mediante una jeringa durante 5 min. Tras la adición, la mezcla de reacción se dejó calentar a 0 °C en un baño de hielo-agua. Después de 30 min, la mezcla de reacción de color melocotón se enfrió a -78 °C. Se añadió gota a gota 3-metoxiacrilato de metilo (22,8 ml, 212 mmol, 2,11 equiv.) a la mezcla de reacción mediante una jeringa durante 5 min. Tras la adición, la mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente.

- 5 Después de 2 h, la mezcla de reacción de color rojo resultante se enfrió a -78 °C. Se añadió en una porción N-fenilo bis-trifluorometano sulfonimida (56,7 g, 159 mmol, 1,58 equiv.) a la mezcla de reacción enfriada, agitada vigorosamente, y la mezcla de reacción resultante se dejó calentar posteriormente a 0 °C en un baño de hielo-agua. Después de 1 h, se añadieron una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (200 ml) y EtOAc (200 ml) a la mezcla de reacción y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 150 ml), las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida en dos porciones (columna Biotage de gel de sílice de 340 g, eluyente: gradiente, del 0 al 30 % de EtOAc en heptano con 1 % de Et<sub>3</sub>N como aditivo) para proporcionar 3-(3-metoxi-3-oxoprop-1-en-1-il)-4-(((trifluorometil)sulfonil)oxi)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de (E)-*tert*-butilo (38,0 g, 91 mmol, rendimiento del 91 %) en forma de un sólido de color blanquecino. RMN<sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 7,45 (d, J=16,07 Hz, 1 H) 6,22 (d, J = 16,07 Hz, 1 H) 4,23 (s, 2 H) 3,65 - 3,81 (m, 3 H) 3,32 (s, 2 H) 2,62 (d, J=5,91 Hz, 2 H) 1,42 (s, 9 H). m/z (IEN) 438,0 (M+Na)<sup>+</sup>.

#### PREPARACIÓN DE COMPUESTO DE FÓRMULA 4:

- 20 De acuerdo con el Esquema Genérico A, Los compuestos de fórmula 4 se prepararon de la siguiente manera:

#### Preparación 4a: 2,3',5'-TRIFLUORO-5-METOXI-[1,1'-BIFENIL]-4-AMINA



25

#### Etapa 1: N-(DIFENILMETILEN)-2,3',5'-TRIFLUORO-5-METOXI-[1,1'-BIFENIL]-4-AMINA

- Un matraz de fondo redondo de 200 ml se cargó con aducto de tris(dibencilidenoacetona)di-paladio (0)-cloroformo (0,14 g, 0,14 mmol), (+/-)-2,2'-bis(difenilfosfina)-1,1'-binaftaleno (0,26 g, 0,41 mmol) y se purgó con nitrógeno. Se introdujo THF (54,9 ml) y la mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 min antes de añadir gota a gota mediante una cánula una solución de benzofenona imina (2,77 ml, 16,5 mmol), *tert*-butoxido sódico (2,35 ml, 19,2 mmol) y 2,3,5'-trifluoro-4-yodo-5-metoxi-1,1'-bifenilo (5,00 g, 13,7 mmol) en tolueno (36,0 ml) durante 5 min. El recipiente de reacción se equipó con un condensador de reflujo y se calentó a reflujo en un baño de aceite. Después de 6 h, la mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de Celite®, que posteriormente se lavó con EtOAc (2 x 50 ml). El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (columna Biotage de 100 g, eluyente: gradiente, del 0 al 30 % de EtOAc en heptano) para proporcionar N-(difenilmetileno)-2,3,5'-trifluoro-5-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-amina (5,7 g, 13,7 mmol, rendimiento del 99 %) en forma de un aceite de color amarillo, que se usó sin purificación adicional. m/z (IEN) 418,2 (M+H)<sup>+</sup>.

40

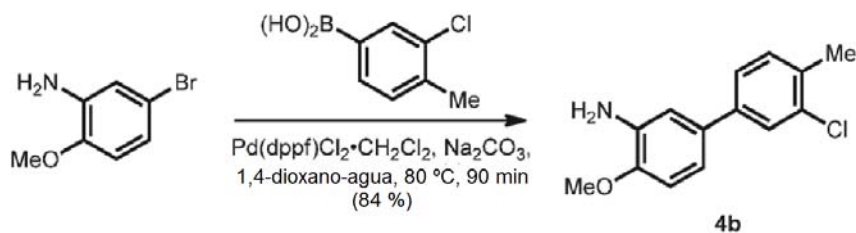
#### Etapa 2: 2,3',5'-TRIFLUORO-5-METOXI-[1,1'-BIFENIL]-4-AMINA

- Un matraz de fondo redondo de 100 ml se cargó con N-(difenilmetileno)-2,3,5'-trifluoro-5-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-amina (5,7 g, 13,7 mmol), 1,4-dioxano (30 ml) y una solución acuosa de HCl (1,0 M, 13,7 ml, 13,7 mmol) y la mezcla se calentó a 60 °C. Después de 2 h, la mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se transfirió a un matraz Erlenmeyer de 500 ml. Se introdujo una solución acuosa de carbonato sódico (1,9 M, 50 ml). La mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron, se concentraron a presión reducida y se purificaron por cromatografía en columna ultrarrápida (columna Biotage de gel de sílice de 100 g, eluyente: gradiente, del 0 al 50 % de EtOAc en heptano) para proporcionar 2,3,5'-trifluoro-5-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-amina (825 mg, 3,26 mmol, rendimiento del 23,7 %) en forma de un sólido amorfo de color castaño. RMN<sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 7,20 - 7,28 (m, 2 H) 7,13 (tt, J = 9,36, 2,36 Hz, 1 H) 6,95 (d, J = 7,46 Hz, 1 H) 6,50 (d, J = 13,06 Hz, 1 H) 3,83 (s, 3 H). m/z (IEN) 254,2. (M+H)<sup>+</sup>.

50

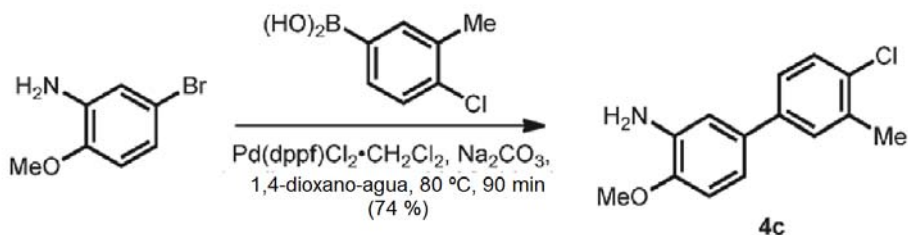


## Preparación 4b: 3'-CLORO-4-METOXI-4'-METIL-[1,1'-BIFENIL]-3-AMINA



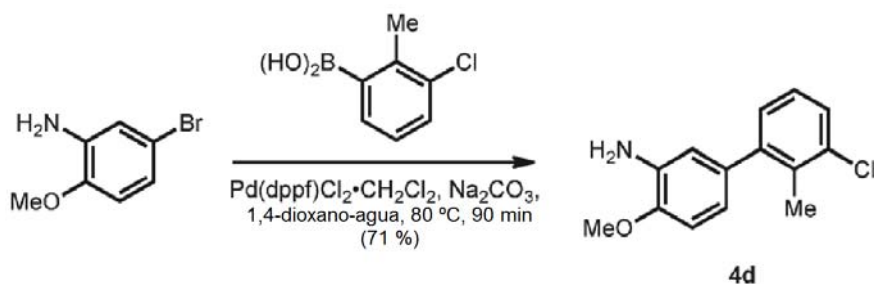
- 5 Un matraz de fondo redondo de 50 ml se cargó con 5-bromo-2-metoxianilina (Alfa Aesar, 1,00 g, 4,95 mmol), ácido 3-cloro-4-metilfenilborónico (Acros, 1,69 g, 9,90 mmol), aducto de dicloruro 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno paladio (II) diclorometano (0,81 g, 0,99 mmol) y se purgó con nitrógeno. Se introdujeron 1,4-dioxano (37,1 ml) y una solución acuosa de carbonato sódico (1,9 M, 12,4 ml) y la mezcla de reacción se calentó a 80 °C. Después de 90 min, la mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se diluyó con una solución acuosa de HCl (1,0 M, 25 ml) y EtOAc (25 ml). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con más cantidad de EtOAc (2 x 25 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtraron, se concentraron a presión reducida y se purificaron por cromatografía en columna ultrarrápida (columna Biotage de gel de sílice de 100 g, eluyente: gradiente, del 0 al 40 % de EtOAc en heptano con DCM como un aditivo al 5 %) para proporcionar 3'-cloro-4-metoxi-4'-metil-[1,1'-bifenil]-3-amina (1,03 g, 4,16 mmol, rendimiento del 84,0 %) en forma de un sólido de color castaño. RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  = 7,53 (d,  $J$  = 1,8 Hz, 1H), 7,44 - 7,33 (m, 2H), 6,95 (d,  $J$  = 2,0 Hz, 1H), 6,90 - 6,80 (m, 2H), 4,93 - 4,72 (m, 2H), 3,91 - 3,71 (m, 3H), 2,42 - 2,25 (m, 3H).  $m/z$  (IEN) 248,0 (M+H) $^+$ .

## Preparación 4c: 4'-CLORO-4-METOXI-3'-METIL-[1,1'-BIFENIL]-3-AMINA



- Un matraz de fondo redondo de 50 ml se cargó con 5-bromo-2-metoxianilina (Alfa Aesar, 1,00 g, 4,95 mmol), ácido 4-cloro-3-metilfenilborónico (Alfa Aesar, 1,69 g, 9,90 mmol), aducto de dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno paladio (II) diclorometano (0,81 g, 0,99 mmol) y se purgó con nitrógeno. Se introdujeron 1,4-dioxano (37,1 ml) y una solución acuosa de carbonato sódico (1,9 M, 12,4 ml) y la mezcla de reacción se calentó a 80 °C. Después de 90 min, la mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se diluyó con una solución acuosa de HCl (1,0 M, 25 ml) y EtOAc (25 ml). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con más cantidad de EtOAc (2 x 25 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtraron, se concentraron a presión reducida y se purificaron por cromatografía en columna ultrarrápida (columna Biotage de gel de sílice de 100 g, eluyente: gradiente, del 0 al 40 % de EtOAc en heptano con DCM como un aditivo al 5 %) para proporcionar 4'-cloro-4-metoxi-3'-metil-[1,1'-bifenil]-3-amina (0,91 g, 3,65 mmol, rendimiento del 73,8 %) en forma de un sólido de color castaño. RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  = 7,51 (d,  $J$  = 2,2 Hz, 1H), 7,46 - 7,39 (m, 1H), 7,38 - 7,32 (m, 1H), 6,93 (d,  $J$  = 2,2 Hz, 1H), 6,89 - 6,79 (m, 2H), 4,98 - 4,68 (m, 2H), 3,92 - 3,64 (m, 3H), 2,38 (s, 3H).  $m/z$  (IEN) 248,0 (M+H) $^+$ .

## Preparación 4d: 3'-CLORO-4-METOXI-2'-METIL-[1,1'-BIFENIL]-3-AMINA



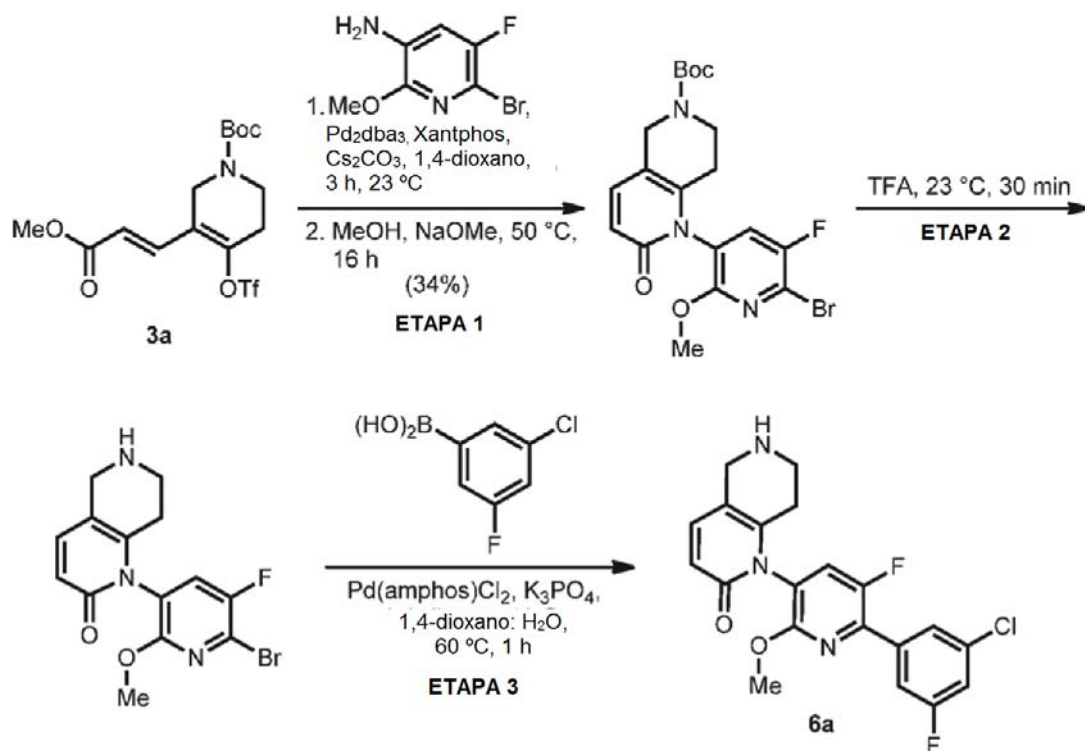
Un matraz de fondo redondo de 50 ml se cargó con 5-bromo-2-metoxianilina (Alfa Aesar, 259 mg, 1,28 mmol), ácido (3-cloro-2-metilfenil)borónico (Combi-Blocks Inc., 240 mg, 1,41 mmol), aducto de dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno paladio (II) diclorometano (209 mg, 0,26 mmol) y se purgó con nitrógeno. Se introdujeron 1,4-dioxano (9,60 ml) y una solución acuosa de carbonato sódico (1,9 M, 3,20 ml) y la mezcla de reacción se calentó a 80 °C. Después de 90 min, la mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se diluyó con una solución acuosa de HCl (1,0 M, 25 ml) y

EtOAc (25 ml). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con más cantidad de EtOAc (2 x 25 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtraron, se concentraron a presión reducida y se purificaron por cromatografía en columna ultrarrápida (columna Biotage de gel de sílice de 100 g, eluyente: gradiente, del 0 al 40 % de EtOAc en heptano con DCM como un aditivo al 5 %) para proporcionar 3'-cloro-4-metoxi-2'-metil-[1,1'-bifenil]-3-amina (226 mg, 0,91 mmol, rendimiento del 71,3 %) en forma de un sólido de color castaño. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ = 7,39 (dd, *J* = 1,0, 8,0 Hz, 1H), 7,22 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,12 (dd, *J* = 1,0; 7,6 Hz, 1H), 6,85 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 6,58 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 6,46 (dd, *J* = 2,2; 8,1 Hz, 1H), 4,90 - 4,72 (m, 2H), 3,96 - 3,66 (m, 3H), 2,34 - 2,07 (m, 3H). *m/z* (IEN) 248,2 (M+H)<sup>+</sup>.

#### PREPARACIÓN DE COMPUESTO DE FÓRMULA 6:

De acuerdo con el Esquema Genérico A, Los compuestos de fórmula 6 se prepararon de la siguiente manera:

Preparación 6a: -(*Rac*)-1-(6-(3-CLORO-5-FLUOROFENIL)-5-FLUORO-2-METOXIPIRIDIN-3-IL)-5,6,7,8-TETRAHIDRO-1,6-NAFTIRIDIN-2(1H)-ONA.



Etapa 1: 1-(6-BROMO-5-FLUORO-2-METOXIPIRIDIN-3-IL)-2-OXO-1,2,7,8-TETRAHIDRO-1,6-NAFTIRIDIN-6(5H)-CARBOXILATO DE (*Rac*)-*TERC*-BUTILO.

Un vial se cargó con 3-(3-metoxi-3-oxoprop-1-en-1-il)-4-(((trifluorometil)sulfonyl)oxi)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de (*E*)-*terc*-butilo (Preparación 3a, 2,15 g, 5,18 mmol), 6-bromo-5-fluoro-2-metoxipiridin-3-amina (1,26 g, 5,70 mmol), Xantphos (0,38 g, 0,65 mmol), tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0) (0,24 g, 0,26 mmol) y carbonato de cesio (5,05 g, 15,5 mmol). El vial se lavó abundantemente con Ar (g), después se añadió 1,4-dioxano (25,9 ml). El vial se cerró herméticamente y se agitó vigorosamente a temperatura ambiente. Después de 3 h, la mezcla de reacción se filtró a través de Celite con la ayuda de EtOAc y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en MeOH (52 ml) y metóxido sódico (solución al 25 % en peso en metanol (0,58 ml, 2,59 mmol). Se unió un condensador de reflujo al matraz y la mezcla se calentó a 50 °C. Después de 16 h, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (columna SNAP Ultra de 100 g con 20-70 % de una mezcla 3:1 de EtOAc/EtOH en heptano con DCM al 10 %) para dar un sólido impuro. Este material se purificó de nuevo por cromatografía sobre gel de sílice (columna SNAP Ultra de 100 g con 0-50 % de una mezcla 3:1 de EtOAc/EtOH en heptano con DCM al 10 %) para dar 1-(6-bromo-5-fluoro-2-metoxipiridin-3-il)-2-oxo-



1,2,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(5H)-carboxilato de (*rac*)-*terc-butilo* (807 mg, 1,78 mmol, rendimiento del 34,3 %) en forma de una espuma de color castaño. *m/z* (IEN) 454,0 (M+H)<sup>+</sup>.

Etapas 2: 2,2,2-TRIFLUOROACETATO DE (*Rac*)-1-(6-BROMO-5-FLUORO-2-METOXIPIRIDIN-3-IL)-5,6,7,8-TETRAHIDRO-1,6-NAFTIRIDIN-2(1H)-ONA.

Un matraz de fondo redondo se cargó con 1-(6-bromo-5-fluoro-2-metoxipiridin-3-il)-2-oxo-1,2,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(5H)-carboxilato de (*Rac*)-*terc-butilo* (0,81 g, 1,77 mmol) y ácido trifluoroacético (5,91 ml) a temperatura ambiente. Después de 1 h, la mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se secó a alto vacío para dar 2,2,2-trifluoroacetato de (*rac*)-1-(6-bromo-5-fluoro-2-metoxipiridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-2(1H)-ona (0,95 g) en forma de un sólido de color castaño contaminado con ácido trifluoroacético. *m/z* (IEN) 354,9 (M+H)<sup>+</sup>.

Etapas 3: (*Rac*)-1-(6-(3-CLORO-5-FLUOROFENIL)-5-FLUORO-2-METOXIPIRIDIN-3-IL)-5,6,7,8-TETRAHIDRO-1,6-NAFTIRIDIN-2(1H)-ONA. Un vial se cargó con 2,2,2-trifluoroacetato de (*Rac*)-1-(6-bromo-5-fluoro-2-metoxipiridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-2(1H)-ona (228 mg, 0,49 mmol), ácido (3-cloro-5-fluorofenil)borónico (102 mg, 0,59 mmol), cloruro de 1,1-bis[(di-*t*-butil-*p*-metilaminofenil)]paladio (II) (34,5 mg, 0,05 mmol) y fosfato potásico (310 mg, 1,46 mmol). El vial se lavó abundantemente con argón (g), después se añadieron 1,4-dioxano (1,95 ml) y agua (487 µl). El vial se cerró herméticamente y se calentó a 60 °C durante 1 h en un reactor de microondas Biotage Initiator. La mezcla se extrajo con EtOAc (4x). Los extractos orgánicos combinados se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (columna SNAP Ultra de 50 g con MeOH al 0-10 %/DCM) para dar (*Rac*)-1-(6-(3-cloro-5-fluorofenil)-5-fluoro-2-metoxipiridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-2(1H)-ona (246 mg) en forma de un sólido de color amarillo claro, que se determinó que era un 80-90 % puro según análisis de CLEM. *m/z* (IEN) 404,2 (M+H)<sup>+</sup>.

## PREPARACIÓN DE COMPUESTO DE FÓRMULA 7:

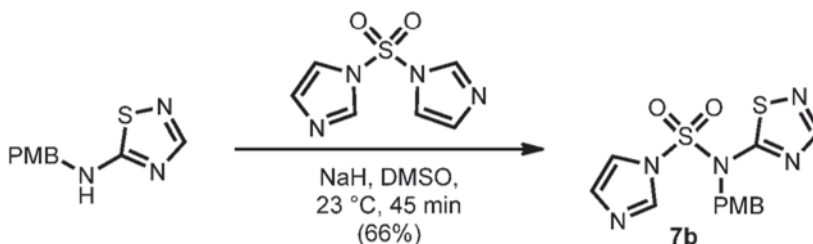
De acuerdo con el Esquema Genérico A, Los compuestos de fórmula 7 se prepararon de la siguiente manera:

Preparación 7a: N-(4-METOXIBENCIL)-N-(PIRIMIDIN-4-IL)-1H-IMIDAZOL-1-SULFONAMIDA



Un vial de 20 ml se cargó con N-(4-metoxibencil)pirimidin-4-amina (preparada de manera análoga al Intermedio A, páginas 43-44 del documento WO2013122897, en donde la 2,4-tiadiazol-5-amina se reemplazó por pirimidin-4-amina y el 2,4-dimetoxibenzaldehído se reemplazó por 4-metoxibenzaldehído) (500 mg, 2,32 mmol) y 1,1'-sulfonilbis(1H-imidazol) (1,84 g, 9,29 mmol), después se purgó con nitrógeno. Se añadieron mediante una jeringa 2-metiltetrahydrofurano (10,0 ml) y una solución de hexametildisilazida de litio en THF (1,0 M, 6,97 ml, 6,97 mmol) a la mezcla de reacción agitada. El vial se cerró herméticamente con una tapa recubierta de Teflón y la reacción se calentó a 90 °C y se agitó vigorosamente. Después de 1 h, la mezcla de reacción de color rojo se dejó enfriar a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con agua (25 ml) y EtOAc (25 ml). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con más cantidad de EtOAc (2 x 25 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtraron, se concentraron a presión reducida y se purificaron por cromatografía en columna ultrarrápida (columna Biotage de gel de sílice de 100 g, eluyente: gradiente, del 20 al 80 % de 3:1 de EtOAc/EtOH en heptano con DCM como un aditivo al 10 %) para proporcionar N-(4-metoxibencil)-N-(pirimidin-4-il)-1H-imidazol-1-sulfonamida (Preparación 7a, 1,12 g, 3,24 mmol, rendimiento del 140 %) en forma de un sólido de color amarillo (50 % de pureza según CLEM) mezclado con 1,1'-sulfonilbis(1H-imidazol). *m/z* (IEN) 346,2 (M+H)<sup>+</sup>.

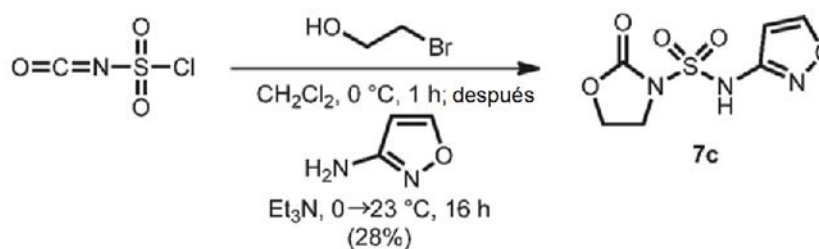
## Preparación 7b: N-(4-METOXIBENCIL)-N-(1,2,4-TIADIAZOL-5-IL)-1H-IMIDAZOL-1-SULFONAMIDA



- 5 Un matraz de fondo redondo de 100 ml se cargó con N-(4-metoxibencil)-1,2,4-tiadiazol-5-amina (1,0 g, 4,52 mmol) y 1,1'-sulfonilbis(1H-imidazol) (1,791 g, 9,04 mmol), después se purgó con nitrógeno. Se introdujo dimetilsulfóxido (20,0 ml), seguido de hidruro sódico (0,11 g, 4,52 mmol). La mezcla de reacción de color verde resultante se agitó vigorosamente a temperatura ambiente. Después de 45 minutos, la mezcla de reacción se vertió en agua (300 ml) y el precipitado de color blanco se recogió por filtración al vacío. El precipitado se secó al vacío para proporcionar N-(4-metoxibencil)-N-(1,2,4-tiadiazol-5-il)-1H-imidazol-1-sulfonamida (1,05 g, 2,99 mmol, rendimiento del 66,1 %) en forma de un polvo de color blanco. m/z (IEN)

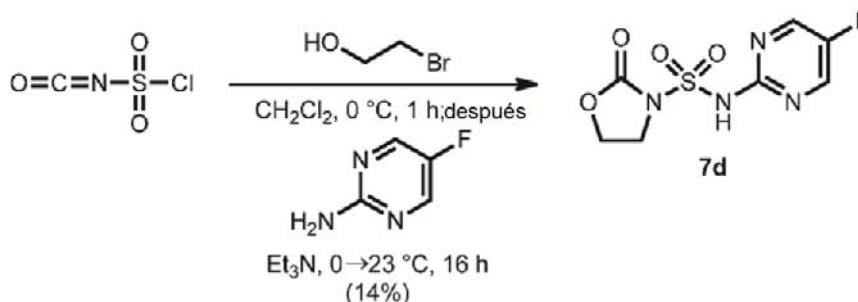
352,0 (M+H)<sup>+</sup>.

- 15 Preparación 7c: N-(ISOXAZOL-3-IL)-2-OXOOXAZOLIDIN-3-SULFONAMIDA



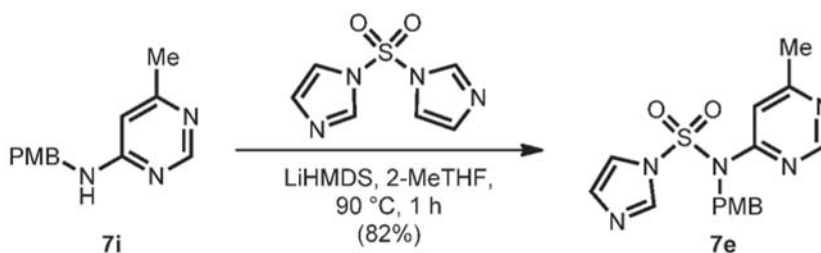
- Un matraz de fondo redondo de 1 l se cargó con diclorometano (376 ml) e isocianato de clorosulfonilo (9,82 ml, 113 mmol). La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C en un baño de hielo-agua antes de añadir gota a gota 2-bromoetanol (8,0 ml, 113 mmol) mediante un embudo de adición durante 20 min. Después de 1 h, se añadió gota a gota una solución de isoxazol-3-amina (8,40 ml, 113 mmol), trietilamina (47,1 ml, 339 mmol) en DCM (50 ml) durante 20 min mediante un embudo de adición. Después de completarse la adición, el baño de refrigeración se retiró y la mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente. Después de 16 h, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar un sólido oleoso de color amarillo. El residuo se diluyó con una solución acuosa de HCl (1,0 M, 250 ml) y se extrajo con DCM (4 x 150 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar un sólido de color amarillo. El sólido se trituró en DCM (25 ml) y heptano (2 ml). La suspensión resultante se filtró y el sólido recogido se lavó con heptano y DCM para proporcionar N-(isoxazol-3-il)-2-oxooxazolidin-3-sulfonamida (7,24 g, 31,0 mmol, rendimiento del 27,5 %) en forma de un sólido de color blanco de flujo libre. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 11,77 - 12,81 (m, 1 H) 8,84 (d, J = 1,76 Hz, 1 H) 6,37 (d, J = 1,87 Hz, 1 H) 4,38 - 4,49 (m, 2 H) 4,13 (dd, J = 9,12, 6,74 Hz, 2 H). m/z (IEN) 234,0 (M+H)<sup>+</sup>.

## Preparación 7d: N-(5-FLUOROPYRIMIDIN-2-IL)-2-OXOOXAZOLIDIN-3-SULFONAMIDA



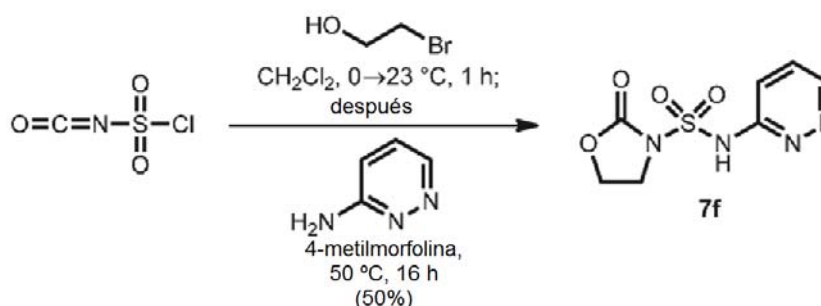
Un matraz de fondo redondo de 500 ml se cargó con diclorometano (100 ml) e isocianato de clorosulfonilo (1,82 ml, 21,0 mmol). La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C en un baño de hielo-agua antes de añadir gota a gota 2-bromoetanol (1,49 ml, 21,0 mmol) mediante una jeringa durante 5 min. Después de 1 h, Se introdujeron 5-fluoropirimidin-2-amina (2,37 g, 21,0 mmol) y trietilamina (8,33 ml, 59,9 mmol). Después de completarse la adición, el baño de refrigeración se retiró y la mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente. Después de 48 h, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar un sólido oleoso de color amarillo. El residuo se diluyó con una solución acuosa de HCl (2,0 M, 150 ml) y se extrajo con DCM (4 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar un sólido de color amarillo. El sólido se trituró en DCM (25 ml) y heptano (2 ml). La suspensión resultante se filtró y el sólido recogido se lavó con heptano y DCM para proporcionar N-(5-fluoropirimidin-2-il)-2-oxooxazolidin-3-sulfonamida (711 mg, 2,71 mmol, rendimiento del 13,6 %) en forma de un sólido de color blanquecino. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 11,77 - 12,81 (m, 1 H) 8,84 (d, *J* = 1,76 Hz, 1 H) 6,37 (d, *J* = 1,87 Hz, 1 H) 4,38 - 4,49 (m, 2 H) 4,13 (dd, *J* = 9,12, 6,74 Hz, 2 H). *m/z* (IEN) 261,2 (M-H)<sup>+</sup>.

#### Preparación 7e: N-(4-METOXIBENCIL)-N-(6-METILPIRIMIDIN-4-IL)-1H-IMIDAZOL-1-SULFONAMIDA



Un vial de 20 ml se cargó con N-(4-metoxibencil)-6-metilpirimidin-4-amina (Preparación 7i, 500 mg, 2,181 mmol) y 1,1'-sulfonilbis(1H-imidazol) (864 mg, 4,36 mmol), después se purgó con nitrógeno. Se añadieron mediante una jeringa 2-metiltetrahidrofurano (10,0 ml) y una solución de hexametildisilazida de litio en THF (1,0 M, 4,27 ml, 4,27 mmol) a la mezcla de reacción agitada. El vial se cerró herméticamente con una tapa recubierta de Teflón y la reacción se calentó a 90 °C y se agitó vigorosamente. Después de 1 h, la mezcla de reacción de color rojo se dejó enfriar a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con agua (25 ml) y EtOAc (25 ml). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con más cantidad de EtOAc (2 x 25 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtraron, se concentraron a presión reducida y se purificaron por cromatografía en columna ultrarrápida (columna Biotage de gel de sílice de 100 g, eluyente: gradiente, del 20 al 80 % de 3:1 de EtOAc/EtOH en heptano con DCM en forma de un aditivo al 10 %) para proporcionar N-(4-metoxibencil)-N-(6-metilpirimidin-4-il)-1H-imidazol-1-sulfonamida (0,64 g, 1,78 mmol, rendimiento del 82 %) en forma de un aceite de color rojizo. *m/z* (IEN) 360,2 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Preparación 7f: 2-OXO-N-(PIRIDAZIN-3-IL)OXAZOLIDIN-3-SULFONAMIDA

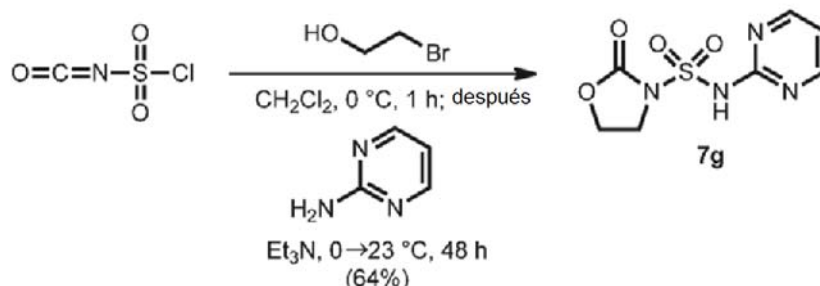


Un matraz de fondo redondo de 2 l se cargó con MeCN (600 ml) e isocianato de clorosulfonilo (13,7 ml, 158 mmol). La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C en un baño de hielo-agua antes de añadir gota a gota 2-bromoetanol (11,2 ml, 158 mmol) mediante una jeringa durante 20 min. Después de 30 min, la solución de color amarillo se dejó calentar a temperatura ambiente. Después de 1 h, se añadieron en porciones individuales piridazin-3-amina (15 g, 158 mmol) y 4-metilmorfolina (69,4 ml, 631 mmol) a la mezcla de reacción agitada. El recipiente de reacción se equipó con un adaptador de reflujo. Después de 5 min, la mezcla de reacción se calentó a 50 °C. Después de 16 h, la mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y el disolvente se retiró a presión reducida. Se introdujeron una solución acuosa de HCl (0,5 M, 900 ml) y DCM (500 ml) y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo adicionalmente con DCM (4 x 300 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar un sólido de color castaño. El sólido se trituró en DCM (50 ml) y heptano (5 ml). La suspensión resultante se filtró y el sólido recogido se lavó con heptano y DCM para proporcionar 2-oxo-N-(piridazin-3-il)oxazolidin-3-sulfonamida (19,3 g, 39,7 mmol, rendimiento del 50,2 %) en

forma de un sólido de color castaño. RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm 8,45 (d,  $J = 3,11$  Hz, 1 H) 8,16 (d,  $J = 9,54$  Hz, 1 H) 7,84 (dd,  $J = 9,59, 4,20$  Hz, 1 H) 4,28 - 4,41 (m, 2 H) 3,97 (t,  $J = 7,83$  Hz, 2 H).  $m/z$  (IEN) 245,0 (M-H) $^+$ .

#### Preparación 7g: 2-OXO-N-(PIRIMIDIN-2-IL)OXAZOLIDIN-3-SULFONAMIDA

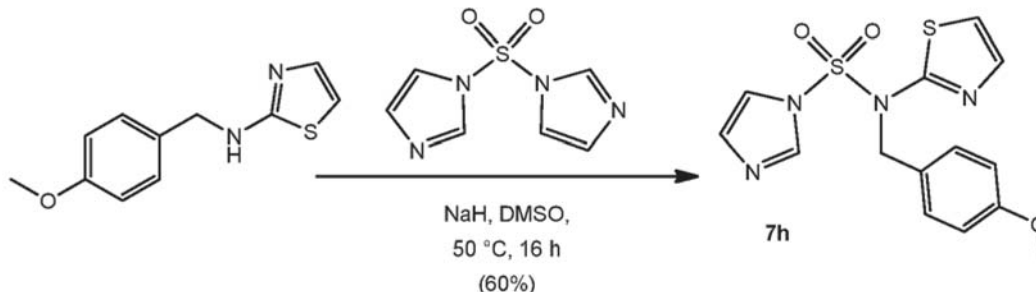
5



Un matraz de fondo redondo de 500 ml se cargó con diclorometano (100 ml) e isocianato de clorosulfonilo (2,47 ml, 28,4 mmol). La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C en un baño de hielo-agua antes de añadir gota a gota 2-bromoetanol (2,01 ml, 28,4 mmol) mediante un embudo de adición durante 20 min. Después de 1 h, se añadió en una sola porción 2-aminopirimidina (2,70 g, 28,4 mmol). Se añadieron gota a gota una solución de trietilamina (11,3 ml, 81,0 mmol) y DCM (50 ml) durante 20 min mediante un embudo de adición. Después de completarse la adición, el baño de refrigeración se retiró y la mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente. Después de 48 h, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar un sólido oleoso de color amarillo. El residuo se suspendió en una solución acuosa de HCl (2,0 M, 150 ml), se filtró y el sólido recogido se lavó con agua (3 x 50 ml) para proporcionar 2-oxo-N-(pirimidin-2-il)oxazolidin-3-sulfonamida (4,21 g, 17,2 mmol, rendimiento del 63,8 %) en forma de un sólido de color blanquecino.  $m/z$  (IEN) 245,0 (M+H) $^+$ .

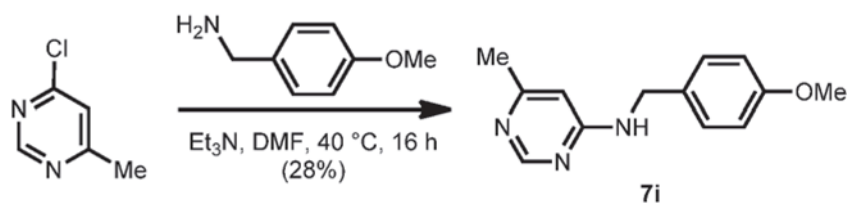
#### Preparación 7h: N-(4-METOXIBENCIL)-N-(TIAZOL-2-IL)-1H-IMIDAZOL-1-SULFONAMIDA

20



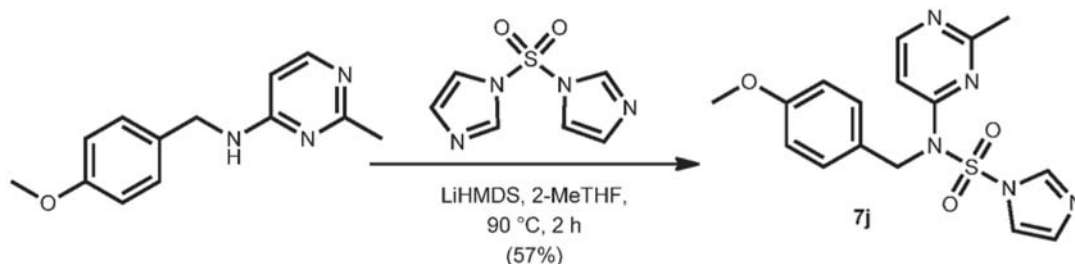
Un vial de 40 ml se cargó con N-(4-metoxibencil)thiazol-2-amina (preparada de manera análoga al Intermedio A, páginas 43-44 del documento WO2013122897, en donde 1,2,4-tiadiazol-5-amina se reemplazó por tiazol-2-amina y 2,4-dimetoxibenzaldehído se reemplazó por 4-metoxibenzaldehído) (1 g, 4,54 mmol) y 1,1'-sulfonilbis(1H-imidazol) (0,99 g, 4,99 mmol) después se purgó con nitrógeno. Se introdujo dimetilsulfóxido (20 ml), seguido de hidruro sódico (dispersión al 60 % en aceite mineral, 0,11 g, 2,72 mmol). El vial se cerró herméticamente con una tapa recubierta de Teflón y la reacción se calentó a 50 °C y se agitó vigorosamente. Después de 16 h, la mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó cuidadosamente con agua (25 ml) y EtOAc (25 ml). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con más cantidad de EtOAc (2 x 25 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtraron, se concentraron a presión reducida y se purificaron por cromatografía en columna ultrarrápida (columna Biotage de gel de sílice de 100 g, eluyente: gradiente, del 20 al 80 % de 3:1 de EtOAc/EtOH en heptano con DCM como un aditivo al 10 %) para proporcionar N-(4-metoxibencil)-N-(thiazol-2-il)-1H-imidazol-1-sulfonamida (0,96 g, 1,65 mmol, rendimiento del 60,4 %) en forma de un aceite de color amarillo.  $m/z$  (IEN) 351,0 (M+H) $^+$ .

#### Preparación 7i: N-(4-METOXIBENCIL)-6-METILPIRIMIDIN-4-AMINA



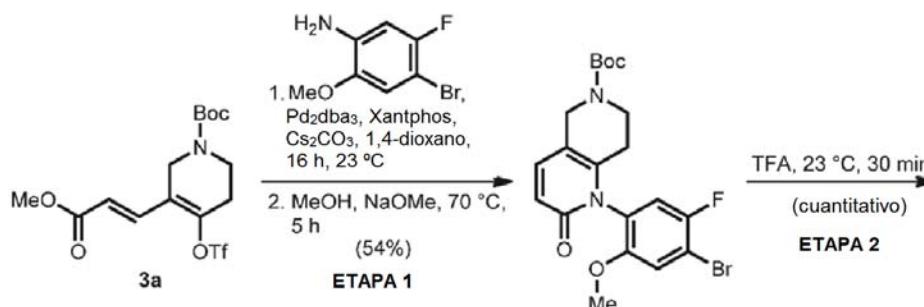
Un vial de 40 ml se cargó con una solución de 4-cloro-6-metil-pirimidina (1 g, 7,78 mmol), trietilamina (1,63 ml, 11,7 mmol) y N,N-dimetilformamida (10 ml). Se introdujo 4-metoxibencilamina (1,51 ml, 11,7 mmol), el vial se cerró herméticamente con una tapa recubierta de Teflón y la mezcla de reacción se calentó a 40 °C. Después de 16 horas, la mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se diluyó con agua (25 ml) y EtOAc (25 ml). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con más cantidad de EtOAc (2 x 25 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtraron, se concentraron a presión reducida y se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (columna de Biotage de gel de sílice de 50 g, eluyente: gradiente, del 50 al 100 % de 3:1 de EtOAc/EtOH en heptano) para proporcionar N-(4-metoxibencil)-6-metilpirimidin-4-amina (0,50 g, 2,18 mmol, rendimiento del 28,0 %) en forma de un sólido de color blanquecino. m/z (IEN) 230,2 (M+H)<sup>+</sup>.

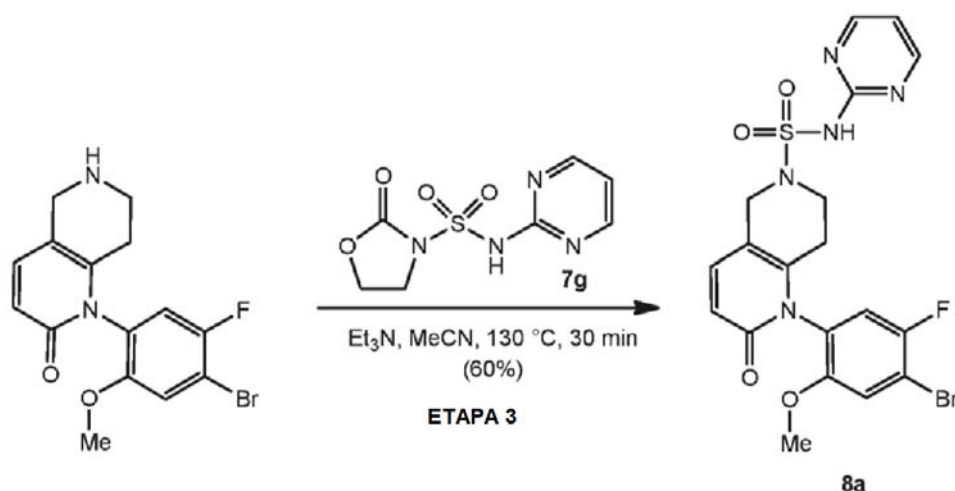
Preparación 7j: N-(4-METOXIBENCIL)-N-(2-METILPIRIMIDIN-4-IL)-1H-IMIDAZOL-1-SULFONAMIDA



Un vial de 20 ml se cargó con N-(4-metoxibencil)-2-metilpirimidin-4-amina (preparada de manera análoga al Intermedio A, páginas 43-44 del documento WO2013122897, en donde 1,2,4-tiadiazol-5-amina se reemplazó por 2-metilpirimidin-4-amina y 2,4-dimetoxibenzaldehído se reemplazó por 4-metoxibenzaldehído) (864 mg, 4,36 mmol), después se purgó con nitrógeno. Se añadieron mediante una jeringa 2-metiltetrahydrofurano (10,0 ml) y una solución de hexametildisilazida de litio en THF (1,0 M, 4,27 ml, 4,27 mmol) a la mezcla de reacción agitada. El vial se cerró herméticamente con una tapa recubierta de Teflón y la reacción se calentó a 90 °C y se agitó vigorosamente. Después de 2 h, la mezcla de reacción de color rojo se dejó enfriar a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con agua (25 ml) y EtOAc (25 ml). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con más cantidad de EtOAc (2 x 25 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtraron, se concentraron a presión reducida y se purificaron por cromatografía en columna ultrarrápida (columna Biotage de gel de sílice de 100 g, eluyente: gradiente, del 20 al 80 % de 3:1 de EtOAc/EtOH en heptano con DCM en forma de un aditivo al 10 %) para proporcionar N-(4-metoxibencil)-N-(2-metilpirimidin-4-il)-1H-imidazol-1-sulfonamida (450 mg, 1,25 mmol, rendimiento del 57,4 %) en forma de un sólido de color amarillo claro. m/z (IEN) 360,2 (M+H)<sup>+</sup>.

PREPARACIÓN DE COMPUESTO DE FÓRMULA 8: Nota: De acuerdo con el Esquema Genérico A, Los compuestos de fórmula 8 son compuestos finales y se describen en la sección de Ejemplos posterior. Los Compuestos de las Preparaciones 8a-8f se describen más adelante como preparaciones, puesto que aunque son compuestos finales, también se usaron como compuestos intermedios en la sección de Ejemplos posterior.





Preparación 8a: (Rac)-1-(4-BROMO-5-FLUORO-2-METOXIFENIL)-2-OXO-N-(PIRIMIDIN-2-IL)-1,2,7,8-TETRAHIDRO-1,6-NAFTIRIDIN-6(5H)-SULFONAMIDA.

Etapas 1: 1-(4-BROMO-5-FLUORO-2-METOXIFENIL)-2-OXO-1,2,7,8-TETRAHIDRO-1,6-NAFTIRIDIN-6(5H)-CARBOXILATO DE (Rac)-*terc-BUTILO*

Un matraz de fondo redondo de 500 ml se cargó con 3-(3-metoxi-3-oxoprop-1-en-1-il)-4-(((trifluorometil)sulfonyl)oxi)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de (E)-*terc*-butilo (Preparación 3a, 10,4 g, 25,0 mmol), xantphos (1,81 g, 3,13 mmol), carbonato de cesio (24,4 g, 75,0 mmol), 4-bromo-5-fluoro-2-metoxianilina (Alfa Aesar, 6,06 g, 27,5 mmol), tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0) (1,15 g, 1,25 mmol) y 1,4-dioxano (125 ml), después se roció con nitrógeno durante 15 min. La mezcla de reacción se agitó vigorosamente durante 20 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtró a continuación al vacío a través de un lecho de gel de sílice de 1,0 cm y el lecho se aclaró con EtOAc (3 x 150 ml). El filtrado se concentró a presión reducida para dar una espuma de color pardo, que se usó inmediatamente sin purificación adicional.

La espuma de color pardo se diluyó con MeOH (250 ml) y se transfirió a un recipiente de presión de 350 ml equipado con una barra de agitación. A continuación, el recipiente de reacción se cargó con metóxido sódico (25 % en peso en MeOH, 2,79 ml, 12,5 mmol) y se cerró herméticamente con una tapa de Teflón equipada con una válvula de alivio de presión. El recipiente de reacción se puso en un baño de aceite a 70 °C y se agitó vigorosamente. Después de 5 h, la mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, se transfirió a un matraz de fondo redondo de 1 l con más cantidad de MeOH y se concentró a presión reducida. El aceite de color pardo se disolvió de nuevo en DCM (150 ml) y se filtró a través de un lecho de Celite® (3 cm) para facilitar la carga del material en una columna. El lecho de Celite® se aclaró con DCM (3 x 50 ml). El filtrado de color pardo se concentró a presión reducida y se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (columna Biotage de 340 g, eluyente: gradiente, del 5 al 70 % de 3:1 de EtOAc/EtOH en heptano con DCM como un aditivo al 10 %) para proporcionar 1-(4-bromo-5-fluoro-2-metoxifenil)-2-oxo-1,2,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(5H)-carboxilato de (Rac)-*terc*-butilo (6,1 g, 13,5 mmol, rendimiento del 53,7 %) en forma de una espuma de color castaño.

Etapas 2: (Rac)-1-(4-BROMO-5-FLUORO-2-METOXIFENIL)-5,6,7,8-TETRAHIDRO-1,6-NAFTIRIDIN-2(1H)-ONA

Un matraz de fondo redondo de 100 ml se cargó con 1-(4-bromo-5-fluoro-2-metoxifenil)-2-oxo-1,2,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(5H)-carboxilato de (Rac)-*terc*-butilo (1,50 g, 3,31 mmol) y ácido trifluoroacético (33,1 ml), después se agitó durante 30 min a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, se disolvió en DCM (50 ml) y se vertió cuidadosamente en una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (50 ml). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con más cantidad de DCM (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtraron, se concentraron a presión reducida para proporcionar (Rac)-1-(4-bromo-5-fluoro-2-metoxifenil)-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-2(1H)-ona (1,27 g, 3,60 mmol, cuantitativo) en forma de una espuma de color castaño, que se usó sin purificación adicional. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 7,55 (d, J = 6,32 Hz, 1 H) 7,42 (d, J = 8,60 Hz, 1 H) 7,25 (d, J = 9,43 Hz, 1 H) 6,31 (d, J = 9,33 Hz, 1 H) 3,76 (s, 3 H) 3,52 - 3,65 (m, 2 H) 2,80 (t, J = 5,86 Hz, 2 H) 2,05 - 2,21 (m, 1 H) 1,76 - 1,96 (m, 1 H). m/z (IEN) 355,0 (M+H)<sup>+</sup>.

Etapas 3: (Rac)-1-(4-BROMO-5-FLUORO-2-METOXIFENIL)-2-OXO-N-(PIRIMIDIN-2-IL)-1,2,7,8-TETRAHIDRO-1,6-NAFTIRIDIN-6(5H)-SULFONAMIDA

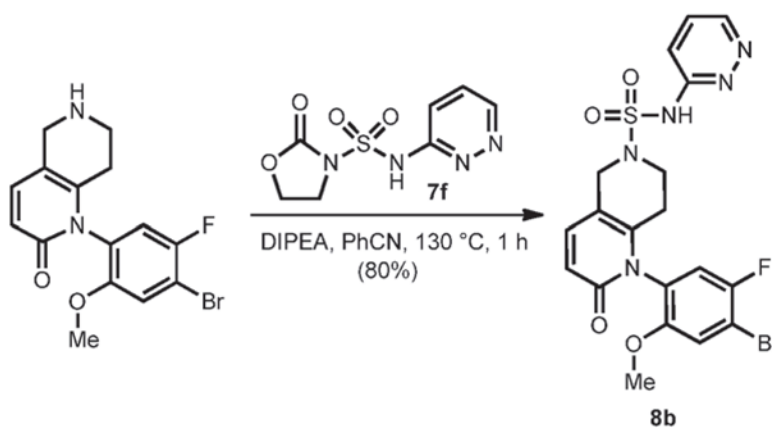
Un vial de microondas se cargó con (Rac)-1-(4-bromo-5-fluoro-2-metoxifenil)-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-2(1H)-ona (520 mg, 1,473 mmol), 2-oxo-N-(pirimidin-2-il)oxazolidin-3-sulfonamida (Preparación 7g, 899 mg, 3,68 mmol) y



acetonitrilo (7,4 ml) para dar una suspensión. Se añadió trietilamina (2,05 ml, 14,7 mmol), dando como resultado la formación de una solución de color amarillo. El vial se cerró herméticamente y se calentó en un reactor de microondas Biotage Initiator durante 30 min a 130 °C. La mezcla se concentró. El residuo se recogió en HCl ac. 1 N y DCM. Las capas se separaron y la capa ac. se extrajo con DCM (2 x). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (columna SNAP Ultra de 50 g, 20-70 % de 3:1 de EtOAc/EtOH en heptano con DCM al 10 %). El punto principal se recogió con una pequeña cantidad de un punto menor para dar (Rac)- 1-(4-bromo-5-fluoro-2-metoxifenil)-2-oxo-N-(pirimidin-2-il)-1,2,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(5H)-sulfonamida (451 mg, 0,884 mmol, rendimiento del 60,0 %) en forma de un sólido de color blanquecino que era un 90 % puro según

RMN <sup>1</sup>H. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 10,99 - 11,59 (m, 1 H) 8,52 (d, *J* = 4,90 Hz, 2 H) 7,53 (d, *J* = 6,22 Hz, 1 H) 7,29 - 7,46 (m, 2 H) 7,08 (t, *J* = 4,89 Hz, 1 H) 6,35 (d, *J* = 9,43 Hz, 1 H) 4,25 - 4,39 (m, 2 H) 3,69 (s, 3 H) 3,41 - 3,52 (m, 2 H) 2,28 - 2,37 (m, 1 H) 1,98 - 2,10 (m, 1 H) 1,17 (t, *J* = 7,10 Hz, 1 H). *m/z* (IEN) 510,0 (M+H)<sup>+</sup>.

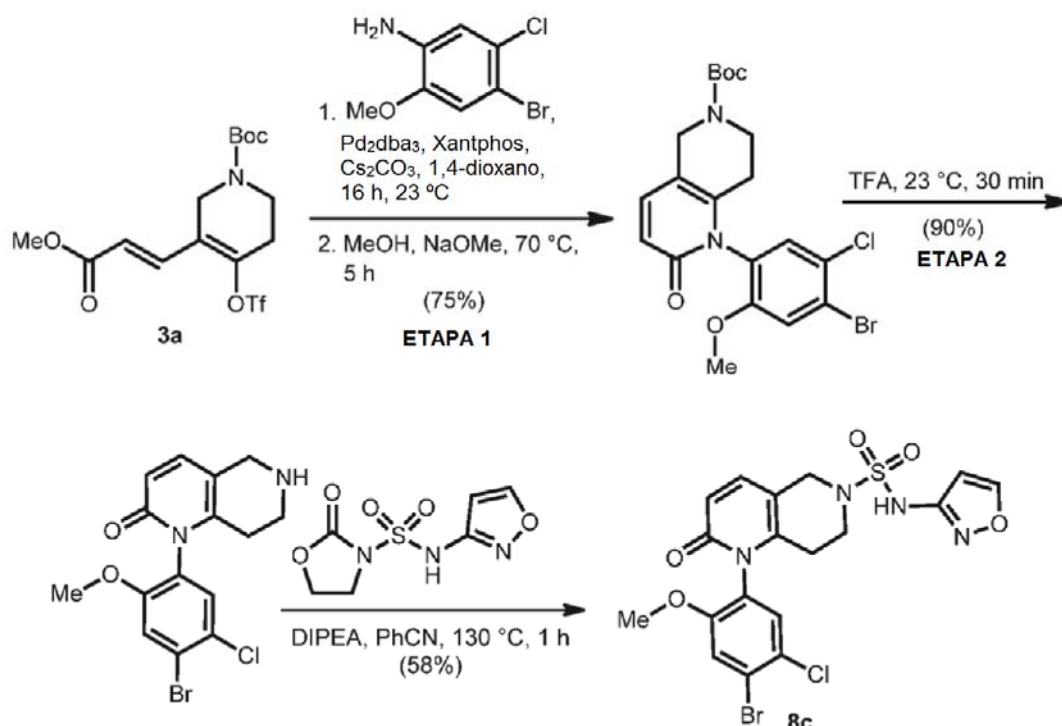
Preparación 8b: (Rac)-; (P)-; y (M)-1-(4-BROMO-5-FLUORO-2-METOXIFENIL)-2-OXO-N-(PIRIDAZIN-3-IL)-1,2,7,8-TETRAHIDRO-1,6-NAFTIRIDIN-6(5H)-SULFONAMIDA



Un tubo cerrado herméticamente de 250 ml se cargó con 1-(4-bromo-5-fluoro-2-metoxifenil)-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-2(1H)-ona (Véase Preparación 8a, etapa 2, 5,65 g, 16,0 mmol), 2-oxo-N-(piridazin-3-il)oxazolidin-3-sulfonamida (Preparación 7f, 5,86 g, 24,0 mmol), N,N-diisopropiletilamina (19,5 ml, 112 mmol) y benzonitrilo (32,0 ml). El recipiente de reacción se cerró herméticamente y se calentó a 130 °C. Después de 1 h, la reacción se enfrió a temperatura ambiente y se transfirió a un matraz de fondo redondo de 250 ml y se concentró a presión reducida (1 mbar a 80-90 °C). El aceite de color negro resultante se diluyó con DCM (200 ml) y se lavó con una solución de HCl acuoso (1,0 M, 100 ml). La capa acuosa se extrajo de nuevo con DCM (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron, se concentraron a presión reducida y se purificaron (Grace de gel de sílice de 200 g, del 0 al 10 % de MeOH en DCM) para proporcionar 1-(4-bromo-5-fluoro-2-metoxifenil)-2-oxo-N-(piridazin-3-il)-1,2,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(5H)-sulfonamida (6,53 g, 12,80 mmol, rendimiento del 80 %) en forma de un sólido de color pardo. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ = 7,66 (dd, *J* = 4,1,9,6 Hz, 1H), 7,56 (d, *J* = 6,3 Hz, 1H), 7,45 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,37 (d, *J* = 9,4 Hz, 1H), 6,36 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 4,15 - 3,97 (m, 2H), 3,76 (s, 3H), 3,29 - 3,18 (m, 2H), 2,40 (td, *J* = 5,7; 17,0 Hz, 1H), 2,10 (td, *J* = 5,5, 17,4 Hz, 1H). *m/z* (IEN) 510,0 (M+H)<sup>+</sup>.

Etapas de Separación: El producto racémico de la Preparación 8b se sometió a SFC quiral (Regis Whelk-O (s,s), metanol al 50 %) para dar la (Preparación 8b-P, 1,78 g, 3,49 mmol, rendimiento del 21,8 %) (pico 1) y la (Preparación 8b-M, 1,99 g, 3,90 mmol, rendimiento del 24,4 %) (pico 2) en forma de sólidos de color castaño.

Preparación 8c: (Rac); -(P)-; y (M) 1-(4-BROMO-5-CLORO-2-METOXIFENIL)-N-(ISOXAZOL-3-IL)-2-OXO-1,2,7,8-TETRAHIDRO-1,6-NAFTIRIDIN-6(5H)-SULFONAMIDA



5

Etapa 1: 1-(4-BROMO-5-CLORO-2-METOXIFENIL)-2-OXO-1,2,7,8-TETRAHIDRO-1,6-NAFTIRIDIN-6(5H)-CARBOXILATO DE (Rac)-*terc*-BUTILO

Un matraz de fondo redondo de 500 ml se cargó con 3-(3-metoxi-3-oxoprop-1-en-1-il)-4-(((trifluorometil)sulfonyl)oxi)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de (E)-*terc*-butilo (Preparación 3a, (10,8 g, 26,0 mmol), xantphos (1,88 g, 3,25 mmol), carbonato de cesio (25,4 g, 78,0 mmol), 4-bromo-5-cloro-2-metoxianilina (6,15 g, 26,0 mmol), tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0) (1,19 g, 1,30 mmol) y 1,4-dioxano (130 ml), después se roció con nitrógeno durante 15 min. La mezcla de reacción se agitó vigorosamente durante 20 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtró a continuación al vacío a través de un lecho de gel de sílice de 1,0 cm y el lecho se aclaró con EtOAc (3 x 150 ml). El filtrado se concentró a presión reducida para dar una espuma de color pardo, que se usó inmediatamente sin purificación adicional.

El producto se diluyó con MeOH (260 ml) y se transfirió a un recipiente de presión de 350 ml equipado con una barra de agitación. A continuación, el recipiente de reacción se cargó con metóxido sódico (25 % en peso en MeOH, 2,97 ml, 13,00 mmol) y se cerró herméticamente con una tapa de Teflón equipada con una válvula de alivio de presión. El recipiente de reacción se puso en un baño de aceite a 70 °C y se agitó vigorosamente. Después de 5 h, la mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, se transfirió a un matraz de fondo redondo de 1 l con más cantidad de MeOH y se concentró a presión reducida. El aceite de color pardo se disolvió de nuevo en DCM (150 ml) y se filtró a través de un lecho de Celite® (3 cm) para facilitar la carga del material en una columna. El lecho de Celite® se aclaró con DCM (3 x 50 ml). El filtrado de color pardo se concentró a presión reducida y se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (columna Biotage de 340 g, eluyente: gradiente, del 5 al 35 % de 3:1 de EtOAc/EtOH en heptano con DCM como un aditivo al 10 %) para proporcionar 1-(4-bromo-5-cloro-2-metoxifenil)-2-oxo-1,2,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(5H)-carboxilato de (Rac)-*terc*-butilo (9,12 g, 19,4 mmol, rendimiento del 74,7 %) en forma de un sólido de color castaño.

30

Etapa 2: (Rac)-1-(4-BROMO-5-CLORO-2-METOXIFENIL)-5,6,7,8-TETRAHIDRO-1,6-NAFTIRIDIN-2(1H)-ONA

Un matraz de fondo redondo de 100 ml se cargó con 1-(4-bromo-5-cloro-2-metoxifenil)-2-oxo-1,2,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(5H)-carboxilato de (Rac)-*terc*-butilo (4,5 g, 9,58 mmol) y ácido trifluoroacético (47,9 ml), después se agitó durante 30 min a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, se disolvió en DCM (100 ml) y se vertió cuidadosamente en una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (100 ml). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con más cantidad de DCM (4 x 25 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtraron, se concentraron a presión reducida para proporcionar (Rac)-1-(4-bromo-5-cloro-2-metoxifenil)-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-2(1H)-ona (3,2 g, 8,66 mmol, rendimiento del 90 %) en forma de una espuma de color castaño, que se usó sin purificación adicional. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ =

40



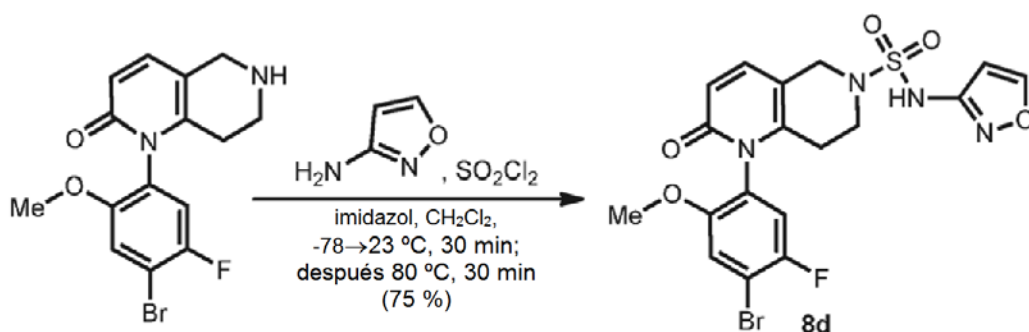
7,62 (s, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,25 (d,  $J = 9,3$  Hz, 1H), 6,31 (d,  $J = 9,3$  Hz, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,68 - 3,51 (m, 2H), 2,80 (t,  $J = 5,8$  Hz, 2H), 2,11 (td,  $J = 5,4$ ; 17,1 Hz, 1H), 1,88 (td,  $J = 5,5$ ; 17,1 Hz, 1H).  $m/z$  (IEN) 369,0 (M+H)<sup>+</sup>.

Etapa 3: (Rac)-1-(4-BROMO-5-CLORO-2-METOXIFENIL)-N-(ISOXAZOL-3-IL)-2-OXO-1,2,7,8-TETRAHIDRO-1,6-NAFTIRIDIN-6(5H)-SULFONAMIDA

Un tubo cerrado herméticamente de 75 ml se cargó con (Rac)-1-(4-bromo-5-cloro-2-metoxifenil)-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-2(1H)-ona (2,72 g, 7,36 mmol), N-(isoxazol-3-il)-2-oxooxazolidin-3-sulfonamida (Preparación 7c, 3,6 g, 15,44 mmol), (8,96 ml, 51,5 mmol) y benzonitrilo (14,7 ml). El recipiente de reacción se cerró herméticamente y se calentó a 130 °C. Después de 1 h, la reacción se enfrió a temperatura ambiente y se transfirió a un matraz de fondo redondo de 250 ml y se concentró a presión reducida (1 mbar a 80-90 °C). El aceite de color negro resultante se diluyó con DCM (200 ml) y se lavó con una solución de HCl acuoso (1,0 M, 100 ml). La capa acuosa se extrajo de nuevo con DCM (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron, se concentraron a presión reducida y se purificaron (columna Biotage de gel de sílice de 100 g, eluyente: gradiente, del 0 al 5 % de MeOH en DCM) para proporcionar (Rac)-1-(4-bromo-5-cloro-2-metoxifenil)-N-(isoxazol-3-il)-2-oxo-1,2,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(5H)-sulfonamida en forma de un sólido de color castaño (4,05 g, 79 % de pureza según RMN <sup>1</sup>H). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 8,74 (d,  $J = 1,76$  Hz, 1 H) 7,62 (s, 1 H) 7,52 (s, 1 H) 7,32 (d,  $J = 9,43$  Hz, 1 H) 6,39 (d,  $J = 1,76$  Hz, 1 H) 6,35 (d,  $J = 9,43$  Hz, 1 H) 4,17 - 4,25 (m, 2 H) 3,76 (s, 3 H) 3,35 - 3,43 (m, 2 H) 2,30 - 2,46 (m, 1 H) 1,96 - 2,11 (m, 1 H).  $m/z$  (IEN) 515,0 (M+H)<sup>+</sup>.

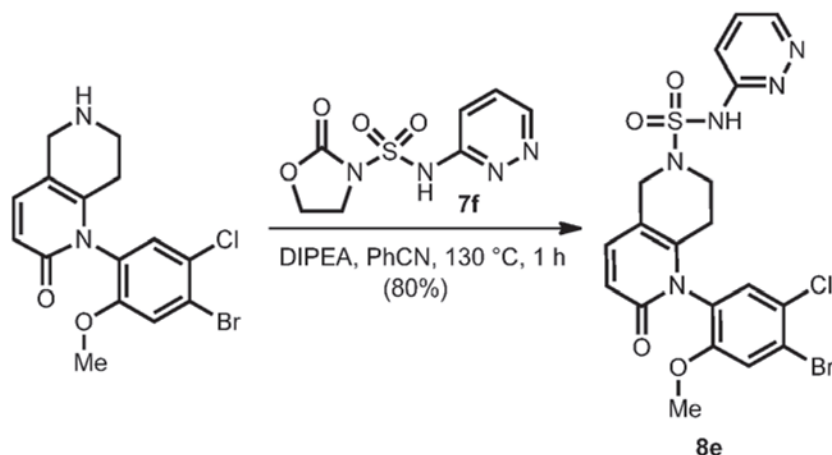
Etapa de Separación: El producto racémico de la Preparación 8c se sometió a SFC quiral (Regis Whelk-O (s,s), metanol al 40 %) para dar (Preparación 8c-P, 1,05 g, 2,04 mmol, rendimiento del 27,7 %) (pico 1) y la (Preparación 8c-M, 1,13 g, 2,19 mmol, rendimiento del 29,8 %) (pico 2) en forma de sólidos de color castaño.

Preparación 8d: (Rac)-1-(4-BROMO-5-FLUORO-2-METOXIFENIL)-N-(ISOXAZOL-3-IL)-2-OXO-1,2,7,8-TETRAHIDRO-1,6-NAFTIRIDIN-6(5H)-SULFONAMIDA



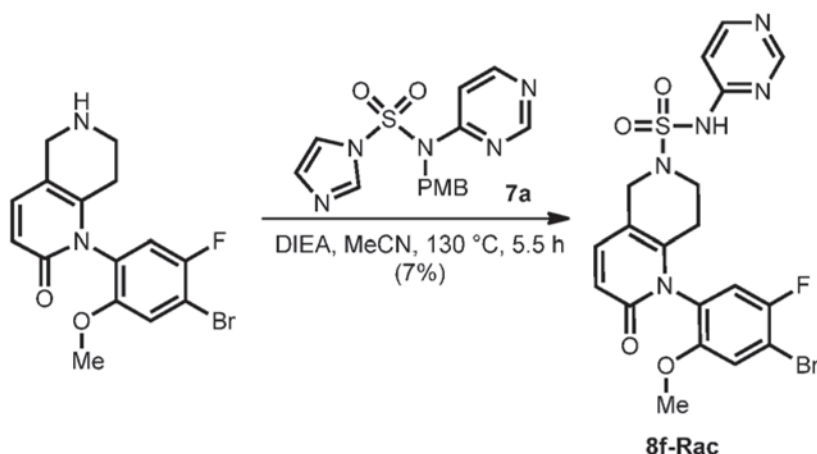
Un vial de 40 ml se cargó con imidazol (922 mg, 13,6 mmol) y 3-aminoisoxazol (320  $\mu$ l, 4,34 mmol), después se purgó con nitrógeno. Se introdujo CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 ml) y la mezcla de reacción se enfrió a -78 °C en un baño de hielo seco-acetona. Se añadió gota a gota mediante una jeringa cloruro de sulfúrico (352,0  $\mu$ l, 4,32 mmol) a la mezcla de reacción. Tras la adición, el baño de refrigeración se retiró y la mezcla resultante se dejó calentar a temperatura ambiente. Después de 30 minutos, (Rac)-1-(4-bromo-5-fluoro-2-metoxifenil)-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-2(1H)-ona (Véase Preparación 8a, etapa 2, 957 mg, 2,71 mmol) se introdujo en una sola porción, seguido de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10,0 ml). El vial se cerró herméticamente con una tapa con revestimiento de PTFE y la mezcla de reacción se calentó a 80 °C. Después de 30 min, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con una solución acuosa de ácido cítrico (1,0 M, 25 ml) y salmuera (25 ml) y EtOAc (50 ml). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 25 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida y se purificaron (columna SNAP Ultra de gel de sílice de 100 g, del 0 al 50 % de 3:1 de EtOAc/EtOH en heptano con DCM como un aditivo al 10 %) para proporcionar (Rac)-1-(4-bromo-5-fluoro-2-metoxifenil)-N-(isoxazol-3-il)-2-oxo-1,2,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(5H)-sulfonamida (1,01 g, 2,023 mmol, rendimiento del 74,7 %) en forma de un sólido de color amarillo. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 11,13 (s, 1 H) 8,73 (d,  $J = 1,76$  Hz, 1 H) 7,55 (d,  $J = 6,22$  Hz, 1 H) 7,37 (d,  $J = 8,60$  Hz, 1 H) 7,32 (d,  $J = 9,54$  Hz, 1 H) 6,38 (d,  $J = 1,76$  Hz, 1 H) 6,34 (d,  $J = 9,43$  Hz, 1 H) 4,12 - 4,30 (m, 2 H) 3,73 (s, 3 H) 3,32 - 3,44 (m, 2 H) 2,33 - 2,44 (m, 1 H) 2,03 (dt,  $J = 17,62$ , 5,75 Hz, 1 H).  $m/z$  (IEN) 499,0 (M+H)<sup>+</sup>.

Preparación 8e: (Rac)-1-(4-BROMO-5-CLORO-2-METOXIFENIL)-2-OXO-N-(PIRIDAZIN-3-IL)-1,2,7,8-TETRAHIDRO-1,6-NAFTIRIDIN-6(5H)-SULFONAMIDA



5 Un tubo cerrado herméticamente de 125 ml se cargó con 1-(4-bromo-5-cloro-2-metoxifenil)-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-2(1H)-ona (Véase Preparación 8c, etapa 2, 6,00 g, 16,2 mmol), 2-oxo-N-(piridazin-3-il)oxazolidin-3-sulfonamida (7,93 g, 32,5 mmol) (Preparación 7f, 5,86 g, 24,0 mmol), N,N-diisopropiletilamina (19,8 ml, 114 mmol) y benzonitrilo (32,5 ml). El recipiente de reacción se cerró herméticamente y se calentó a 130 °C. Después de 1 h, la  
 10 reacción se enfrió a temperatura ambiente y se transfirió a un matraz de fondo redondo de 250 ml y se concentró a presión reducida (1 mbar a 80-90 °C). El aceite de color negro resultante se diluyó con DCM (200 ml) y se lavó con una solución de HCl acuoso (1,0 M, 100 ml). La capa acuosa se extrajo de nuevo con DCM (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron, se concentraron a presión reducida y se purificaron (Grace de gel de sílice de 200 g, del 0 al 10 % de MeOH en DCM) para proporcionar (Rac)-1-(4-bromo-5-cloro-2-metoxifenil)-2-oxo-N-(piridazin-3-il)-1,2,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(5H)-sulfonamida (3 g, 5,69 mmol, rendimiento del 35,1 %) en forma de un sólido de color pardo. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ = 14,22 (s a, 1H), 7,84 (dd, J = 4,2; 9,6 Hz, 1H), 7,70 - 7,58 (m, 3H), 7,37 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 6,36 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 4,05 (d, J = 11,2 Hz, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,22 (s a, 2H), 2,47 - 2,27 (m, 1H), 2,18 - 2,02 (m, 1H). m/z (IEN) 526,0 (M+H)<sup>+</sup>.

20 Preparaciones 8f: (Rac); (P)-; y (M)-1-(4-BROMO-5-FLUORO-2-METOXIFENIL)-2-OXO-N-(PIRIMIDIN-4-IL)-1,2,7,8-TETRAHIDRO-1,6-NAFTIRIDIN-6(5H)-SULFONAMIDA



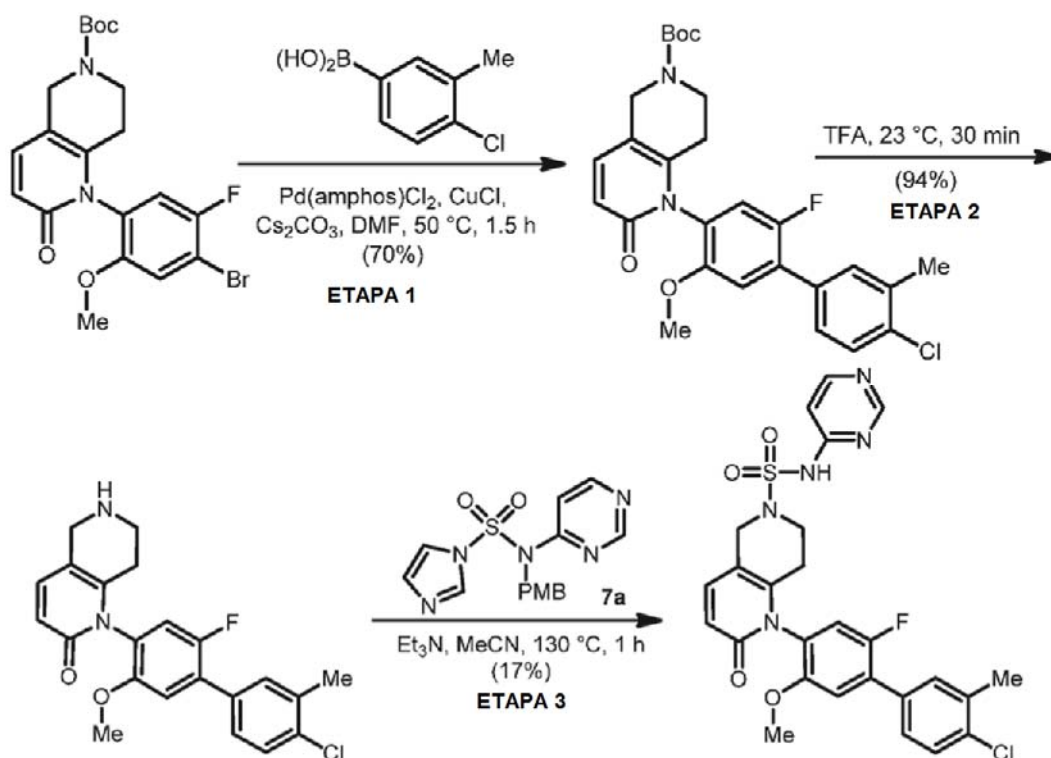
25 Un vial de 20 ml se cargó con N-(4-metoxibencil)-N-(pirimidin-4-il)-1H-imidazol-1-sulfonamida (Preparativo 7a, 978 mg, 2,83 mmol), 1-(4-bromo-5-fluoro-2-metoxifenil)-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-2(1H)-ona (500 mg, 1,42 mmol), acetonitrilo (7,10 ml) y N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (1,73 ml, 9,91 mmol). El vial se cerró herméticamente con una tapa con revestimiento de PTFE y se calentó a 130 °C. Después de 5 h 30 min, la mezcla de reacción de color pardo resultante se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con EtOAc (10 ml) y se lavó con  
 30 HCl 1 M (20 ml). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 15 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron, se concentraron a presión reducida, se diluyeron con DMSO y se filtraron a través de un filtro de 0,45 micrómetros. El filtrado se purificó por HPLC de fase inversa en 2 inyecciones separadas (XBridge Prep Shield RP18, 19 x 100 mm, Fase móvil: 0,1 % de ácido fórmico en agua/acetonitrilo, Caudal: 40 ml/min, Iny.: 1500 ul, Gradiente: 25-90 % en 12 min). Las fracciones que contenían el producto se congelaron y se liofilizaron para proporcionar las fracciones que contenían el producto deseado, que se combinaron y se liofilizaron  
 35

para proporcionar (*Rac*)-1-(4-bromo-5-fluoro-2-metoxifenil)-2-oxo-N-(pirimidin-4-il)-1,2,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(5H)-sulfonamida (50 mg, 0,098 mmol, rendimiento del 6,9 %) en forma de un sólido de color castaño. RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 8,61 (s a, 1 H) 8,33 (s a, 1 H) 7,56 (d,  $J = 6,22$  Hz, 1 H) 7,31 - 7,45 (m, 2 H) 6,97 (s a, 1 H) 6,36 (d,  $J = 9,43$  Hz, 1 H) 4,20 (d,  $J = 11,92$  Hz, 2 H) 3,73 (s, 3 H) 2,28 - 2,45 (m, 1 H) 1,98 - 2,18 (m, 1 H).  $m/z$  (IEN) 511,0 (M+H) $^+$ .

Etapla de Separación: 8f-*Rac* racémico se sometió a SFC quiral (Regis Whelk-O (s,s), metanol al 40 %) para dar la Preparación 8f-P (pico 1) y la Preparación 8f-M (pico 2) en forma de sólidos de color blanquecino.

# 10 Ejemplo 1

(*Rac*)-; (*P*)-; y (*M*)-1-(4'-CLORO-2-FLUORO-5-METOXI-3'-METIL-[1,1'-BIFENIL]-4-IL)-2-OXO-N-(PIRIMIDIN-4-IL)-1,2,7,8-TETRAHIDRO-1,6-NAFTIRIDIN-6(5H)-SULFONAMIDA



Etapla 1: 1-(4'-CLORO-2-FLUORO-5-METOXI-3'-METIL-[1,1'-BIFENIL]-4-IL)-2-OXO-1,2,7,8-TETRAHIDRO-1,6-NAFTIRIDIN-6(5H)-CARBOXILATO DE (*Rac*)-*terc*-BUTILO

Un matraz de fondo redondo de 50 ml se cargó con 1-(4-bromo-5-fluoro-2-metoxifenil)-2-oxo-1,2,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(5H)-carboxilato de (*Rac*)-*terc*-butilo (Véase Preparación 8a, etapa 1, 528 mg, 1,17 mmol), ácido (4-cloro-3-metilfenil)borónico (Sigma Aldrich, 595 mg, 3,49 mmol), carbonato de cesio (1,52 g, 4,66 mmol), cloruro de cobre (346 mg, 3,49 mmol), cloruro de 1,1-bis[(di-*t*-butil-*p*-metilaminofenil)]paladio (II) (165 mg, 0,23 mmol), después se purgó con nitrógeno. Se introdujo DMF (5,82 ml) y la mezcla de reacción de color naranja resultante se calentó a 50 °C. Después de 1,5 h, la mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se diluyó con una mezcla 1:1 de solución acuosa saturada de ácido etilendiaminotetraacético y agua (25 ml) y EtOAc (15 ml). La mezcla se filtró a través de un lecho de Celite®, después se enjuagaron con EtOAc (2 x 10 ml). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 5 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (25 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida y se purificaron por cromatografía en columna ultrarrápida (columna Biotage de gel de sílice de 25 g, eluyente: gradiente, del 0 al 50 % de 3:1 de EtOAc/EtOH en heptano con DCM como un aditivo al 10 %) para proporcionar 1-(4'-cloro-2-fluoro-5-metoxi-3'-metil-[1,1'-bifenil]-4-il)-2-oxo-1,2,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(5H)-carboxilato de (*Rac*)-*terc*-butilo (407 mg, 0,82 mmol, rendimiento del 70,0 %) en forma de un sólido de color castaño,  $m/z$  (IEN) 499,0 (M+H) $^+$ .

Etapla 2: (*Rac*)-1-(4'-CLORO-2-FLUORO-5-METOXI-3'-METIL-[1,1'-BIFENIL]-4-IL)-5,6,7,8-TETRAHIDRO-1,6-NAFTIRIDIN-2(1H)-ONA

Un matraz de fondo redondo de 50 ml se cargó con 1-(4'-cloro-2-fluoro-5-metoxi-3'-metil-[1,1'-bifenil]-4-il)-2-oxo-

1,2,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(5H)-carboxilato de (*Rac*)-*terc*-butilo (407 mg, 0,82 mmol) y ácido trifluoroacético (8,16 ml), después se agitó durante 30 min a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, se disolvió en DCM (25 ml) y se vertió cuidadosamente en una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (25 ml). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con más cantidad de DCM (3 x 25 ml). Las

- 5 capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtraron, se concentraron a presión reducida para proporcionar (*Rac*)- 1-(4'-cloro-2-fluoro-5-metoxi-3'-metil-[1,1'-bifenil]-4-il)-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-2(1H)-ona (307 mg, 0,77 mmol, rendimiento del 94 %) en forma de una espuma de color castaño, que se usó sin purificación adicional, m/z (IEN) 399,2 (M+H)<sup>+</sup>.
- 10 Etapa 3: (*Rac*)-1-(4'-CLORO-2-FLUORO-5-METOXI-3'-METIL-[1,1'-BIFENIL]-4-IL)-2-OXO-N-(PIRIMIDIN-4-IL)-1,2,7,8-TETRAHIDRO-1,6-NAFTIRIDIN-6(5H)-SULFONAMIDA.

Un vial de 3 ml se cargó con N-(4-metoxibencil)-N-(pirimidin-4-il)-1H-imidazol-1-sulfonamida (Preparativo 7a, 260 mg, 0,75 mmol), 1-(4'-cloro-2-fluoro-5-metoxi-3'-metil-[1,1'-bifenil]-4-il)-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-2(1H)-ona

15 (100 mg, 0,251 mmol), acetonitrilo (1,25 ml) y trietilamina (245 µl, 1,76 mmol). El vial se cerró herméticamente con una tapa con revestimiento de PTFE y se calentó a 130 °C. Después de 1 h, la mezcla de reacción de color pardo resultante se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó a un volumen total de 3 ml con DMSO y se filtró a través de un filtro de 0,4 micrómetros. El filtrado se purificó por HPLC de fase inversa en 2 inyecciones separadas (XBridge Prep Shield RP18, 19 x 100 mm, Fase móvil: TFA al 0,1 % en agua/acetonitrilo, Caudal: 40 ml/min, Iny: 1500 µl,

20 Gradiente: 25-70 % en 12 min). Las fracciones que contenían el producto se congelaron y se liofilizaron para proporcionar 1-(4'-cloro-2-fluoro-5-metoxi-3'-metil-[1,1'-bifenil]-4-il)-2-oxo-N-(pirimidin-4-il)-1,2,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(5H)-sulfonamida (23,0 mg, 0,04 mmol, rendimiento del 16,5 %) en forma de un sólido de color blanquecino. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ = 8,60 (s, a, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,60 - 7,55 (m, 1H), 7,52 - 7,47 (m, 1H), 7,42 - 7,35 (m, 1H), 7,28 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 6,38 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 4,22 (d, J = 10,9 Hz, 2H), 3,84 - 3,71 (m, 4H),

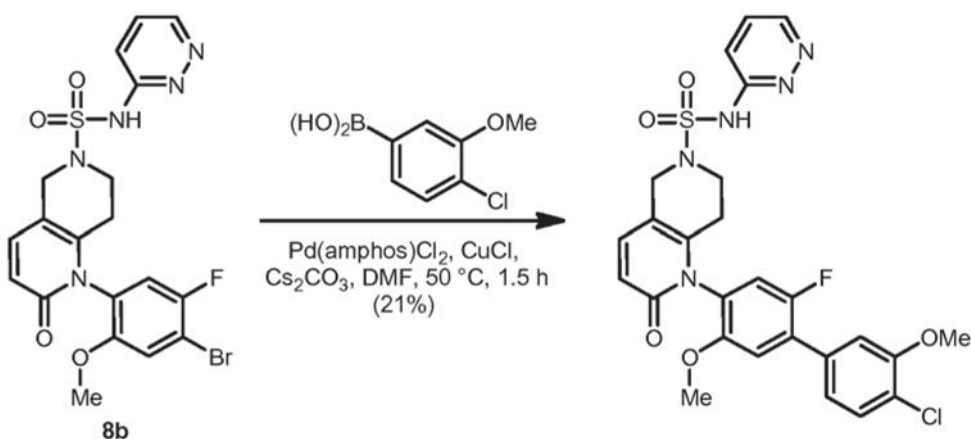
25 3,39 (s, a, 2H), 2,47 - 2,31 (m, 4H), 2,22 - 2,05 (m, 1H). m/z (IEN) 556,0 (M+H)<sup>+</sup>.

Etapa de Separación: El producto racémico del Ejemplo 1 se sometió a SFC quiral (Regis Whelk-O (s,s), metanol al 50 %) para dar el Ejemplo 1-P (pico 1) en forma de un sólido de color blanquecino.

- 30 (M)-1-(4'-CLORO-2-FLUORO-5-METOXI-3'-METIL-[1,1'-BIFENIL]-4-IL)-2-OXO-N-(PIRIMIDIN-4-IL)-1,2,7,8-TETRAHIDRO-1,6-NAFTIRIDIN-6(5H)-SULFONAMIDA (Ejemplo 1-M) no se aisló en este ejemplo.

#### Ejemplo 2

- 35 (*Rac*)-; (*P*)-; y (*M*)-1-(4'-CLORO-2-FLUORO-3',5-DIMETOXI-[1,1'-BIFENIL]-4-IL)-2-OXO-N-(PIRIDAZIN-3-IL)-1,2,7,8-TETRAHIDRO-1,6-NAFTIRIDIN-6(5H)-SULFONAMIDA



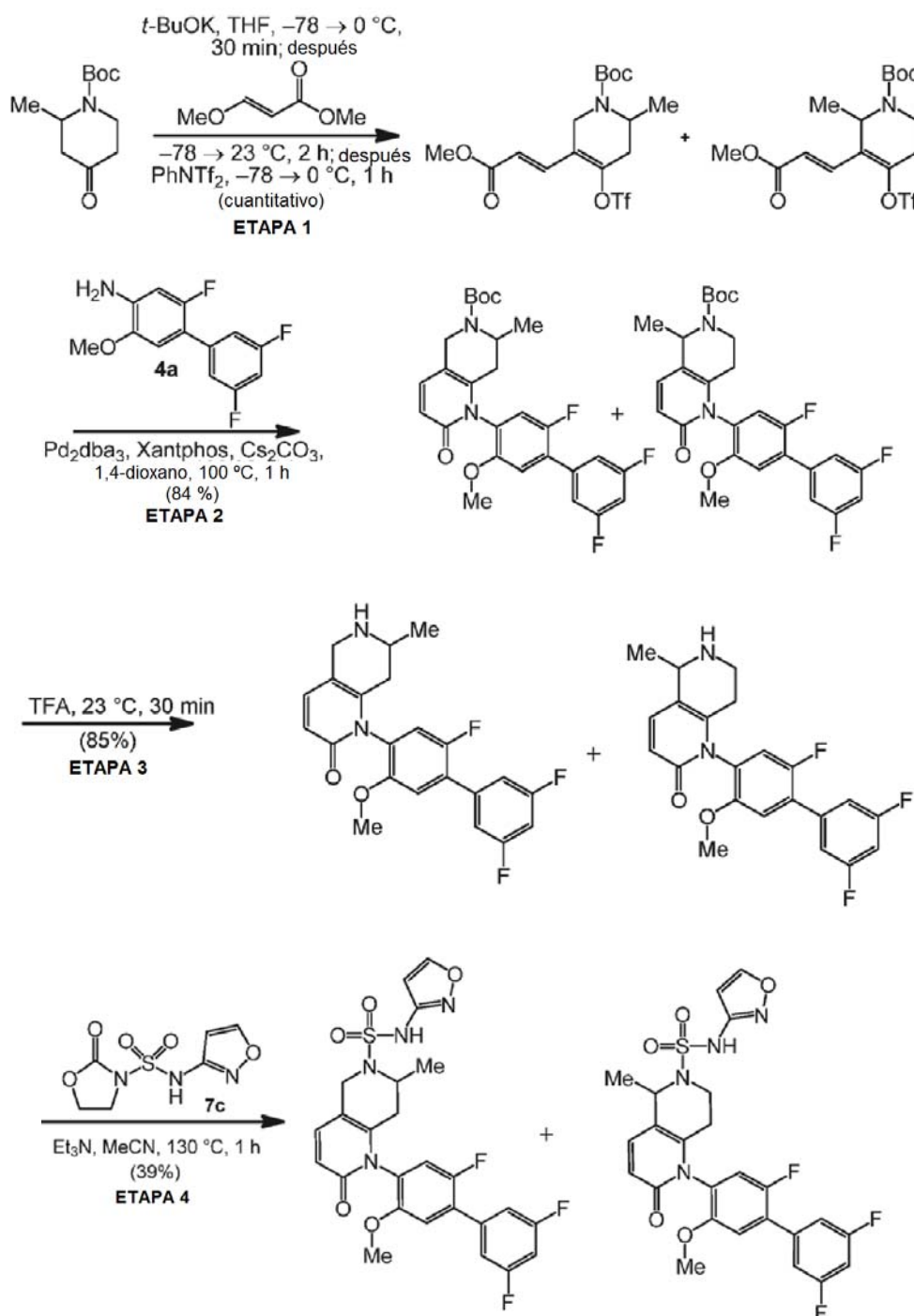
- 40 Un vial de 3 ml se cargó con (*Rac*)-1-(4-bromo-5-fluoro-2-metoxifenil)-2-oxo-N-(piridazin-3-il)-1,2,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(5H)-sulfonamida (Preparación 8b, 100 mg, 0,20 mmol), (Matrix Scientific), ácido 4-cloro-3-metoxifenilborónico (110 mg, 0,59 mmol), carbonato de cesio (255 mg, 0,784 mmol), cloruro de cobre (58,2 mg, 0,588 mmol) y cloruro de 1,1-bis[(di-*t*-butil-*p*-metilaminofenil)]paladio (II) (27,7 mg, 0,039 mmol), después se purgó con nitrógeno. Se introdujo DMF (980 µl), el vial se cerró herméticamente con una tapa con revestimiento de PTFE y
- 45 la mezcla de reacción de color naranja resultante se calentó a 50 °C. Después de 1,5 h, la mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se diluyó con una solución acuosa de HCl (1,0 M, 5 ml) y EtOAc (5 ml). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con más cantidad de EtOAc (2 x 5 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtraron, se concentraron a presión reducida y se purificaron por HPLC de fase inversa en 2 inyecciones separadas (XBridge Prep Shield RP18, 19 x 100 mm, Fase móvil: TFA al 0,1 % en agua/acetonitrilo, Caudal: 40 ml/min, Iny: 1000 µl, Gradiente: 25-70 % en 12 min). Las
- 50 fracciones que contenían el producto se congelaron y se liofilizaron para proporcionar (*Rac*)-1-(4'-cloro-2-fluoro-3',5-

dimetoxi-[1,1'-bifenil]-4-il)-2-oxo-N-(piridazin-3-il)-1,2,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(5H)-sulfonamida (24,0 mg, 0,042 mmol, rendimiento del 21,4 %) en forma de un sólido de color blanquecino. RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm 7,67 (dd,  $J = 9,54, 4,15$  Hz, 1 H) 7,57 (d,  $J = 8,19$  Hz, 1 H) 7,29 - 7,44 (m, 4 H) 7,23 (dt,  $J = 8,16, 1,83$  Hz, 1 H) 6,39 (d,  $J = 9,43$  Hz, 1 H) 4,01 - 4,17 (m, 2 H) 3,95 (s, 3 H) 3,81 (s, 3 H) 3,21 - 3,29 (m, 2 H) 2,40 - 2,46 (m, 1 H) 2,07 - 2,23 (m, 1 H).  $m/z$  (IEN) 572,1 (M+H) $^+$ .

Etapa de Separación: El producto racémico del Ejemplo 2 se sometió a SFC quiral (Regis Whelk-O (s,s), metanol al 50 %) para dar el (Ejemplo 2-P) (pico 1) y el (Ejemplo 2-M) (pico 2) en forma de sólidos de color blanquecino.

### Ejemplo 3

UNA MEZCLA DE (Rac)-N-(ISOXAZOL-3-IL)-5-METIL-2-OXO-1-(2,3',5'-TRIFLUORO-5-METOXI-[1,1'-BIFENIL]-4-IL)-1,2,7,8-TETRAHIDRO-1,6-NAFTIRIDIN-6(5H)-SULFONAMIDA Y (Rac)-N-(ISOXAZOL-3-IL)-7-METIL-2-OXO-1-(2,3',5'-TRIFLUORO-5-METOXI-[1,1'-BIFENIL]-4-IL)-1,2,7,8-TETRAHIDRO-1,6-NAFTIRIDIN-6(5H)-SULFONAMIDA



Etapa 1: 3-(3-METOXI-3-OXOPROP-1-EN-1-IL)-6-METIL-4-(((TRIFLUOROMETIL)SULFONIL)OXI)-5,6-DIHIDROPIRIDIN-1(2H)-CARBOXILATO DE (Rac)-(E)-TERC-BUTILO y 3-(3-METOXI-3-OXOPROP-1-EN-1-IL)-2-METIL-4-(((TRIFLUOROMETIL)SULFONIL)OXI)-5,6-DIHIDROPIRIDIN-1(2H)-CARBOXILATO DE (Rac)-(E)-TERC-BUTILO

5

Un matraz de fondo redondo de 250 ml se cargó con 3-metil-4-oxopiperidin-1-carboxilato de (Rac)-*terc-butilo* (5,00 g, 23,4 mmol) y se purgó con nitrógeno. Se introdujo THF (47,0 ml) y la mezcla de reacción se enfrió a -78 °C en un baño de hielo seco-acetona. Una solución de *terc*-butoxido potásico (1,6 M en THF, 19,0 ml, 29,9 mmol) se añadió a la mezcla de reacción mediante una jeringa durante 5 min. Tras la adición, la mezcla de reacción se dejó calentar a 0 °C en un baño de hielo-agua. Después de 30 min, la mezcla de reacción se enfrió a -78 °C. Se añadió gota a gota 3-metoxiacrilato de metilo (5,29 ml, 49,2 mmol) a la mezcla de reacción mediante una jeringa durante 5 min. Tras la adición, la mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente. Después de 2 h, la mezcla de reacción de color rojo resultante se enfrió a -78 °C. Se añadió en una porción *N*-fenilo bis-trifluorometano sulfonamida (13,2 g, 37,0 mmol) a la mezcla de reacción enfriada, agitada vigorosamente, y la mezcla de reacción se dejó calentar posteriormente a 0 °C en un baño de hielo-agua. Después de 1 h, se añadieron una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (100 ml) y EtOAc (100 ml) a la mezcla de reacción y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml) y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida en dos porciones (columna Biotage de gel de sílice de 100 g, eluyente: gradiente, del 0 al 30 % de EtOAc en heptano) para proporcionar una mezcla de 3-(3-metoxi-3-oxoprop-1-en-1-il)-6-metil-4-(((trifluorometil)sulfonil)oxi)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de (Rac)-(E)-*terc-butilo* y 3-(3-metoxi-3-oxoprop-1-en-1-il)-2-metil-4-(((trifluorometil)sulfonil)oxi)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de (Rac)-(E)-*terc-butilo* (11,75 g, 27,4 mmol, rendimiento del 117 %) en forma de un sólido de color amarillo.

Etapa 2: 7-METIL-2-OXO-1-(2,3',5'-TRIFLUORO-5-METOXI-[1,1'-BIFENIL]-4-IL)-1,2,7,8-TETRAHIDRO-1,6-NAFTIRIDIN-6(5H)-CARBOXILATO DE (Rac)-*terc-BUTILO* y 5-METIL-2-OXO-1-(2,3',5'-TRIFLUORO-5-METOXI-[1,1'-BIFENIL]-4-IL)-1,2,7,8-TETRAHIDRO-1,6-NAFTIRIDIN-6(5H)-CARBOXILATO DE (Rac)-*terc-BUTIL*

Un vial de 20 ml se cargó con una mezcla de 3-(3-metoxi-3-oxoprop-1-en-1-il)-6-metil-4-(((trifluorometil)sulfonil)oxi)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de (Rac)-(E)-*terc-butilo* y 3-(3-metoxi-3-oxoprop-1-en-1-il)-2-metil-4-(((trifluorometil)sulfonil)oxi)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de (Rac)-(E)-*terc-butilo* (716 mg, 1,668 mmol), 2,3',5'-trifluoro-5-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-amina (Preparación 4 h, 352 mg, 1,39 mmol), (9,9-dimetil-9H-xanteno-4,5-diil)bis(difenilfosfina) (101 mg, 0,174 mmol), carbonato de cesio (1,36 g, 4,17 mmol), tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0) (63,9 mg, 0,07 mmol) y 1,4-dioxano (6,95 ml), después se roció con nitrógeno durante 10 min. Después, se retiró la aguja y la reacción se calentó a 100 °C. Después de 3 h, la mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se diluyó con EtOAc (15 ml) y se filtró a través de un lecho de Celite®. El lecho se aclaró con EtOAc (3 x 15 ml). El filtrado se concentró a presión reducida y se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (columna Biotage de gel de sílice de 50 g, eluyente: gradiente, del 0 al 35 % de 3:1 de EtOAc/EtOH en heptano con DCM como un aditivo al 10 %) para proporcionar una mezcla de 7-metil-2-oxo-1-(2,3',5'-trifluoro-5-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-il)-1,2,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(5H)-carboxilato de (Rac)-*terc-butilo* y 5-metil-2-oxo-1-(2,3',5'-trifluoro-5-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-il)-1,2,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(5H)-carboxilato de (Rac)-*terc-butilo* (587 mg, 1,17 mmol, 84,0 %) en forma de un sólido de color pardo. m/z (IEN) 501,2 (M+H)<sup>+</sup>.

Etapa 3: (Rac)-7-METIL-1-(2,3',5'-TRIFLUORO-5-METOXI-[1,1'-BIFENIL]-4-IL)-5,6,7,8-TETRAHIDRO-1,6-NAFTIRIDIN-2(1H)-ONA y (Rac)-5-METIL-1-(2,3',5'-TRIFLUORO-5-METOXI-[1,1'-BIFENIL]-4-IL)-5,6,7,8-TETRAHIDRO-1,6-NAFTIRIDIN-2(1H)-ONA

Un vial de 20 ml se cargó con una mezcla de 7-metil-2-oxo-1-(2,3',5'-trifluoro-5-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-il)-1,2,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(5H)-carboxilato de (Rac)-*terc-butilo* y 5-metil-2-oxo-1-(2,3',5'-trifluoro-5-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-il)-1,2,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(5H)-carboxilato de (Rac)-*terc-butilo* (587 mg, 1,173 mmol) y ácido trifluoroacético (5,86 ml) a temperatura ambiente. Después de 30 min, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida, se disolvió en DCM (15 ml) y se vertió cuidadosamente en una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (15 ml). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con más cantidad de DCM (3 x 15 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtraron, se concentraron a presión reducida para proporcionar una mezcla de (Rac)-7-metil-1-(2,3',5'-trifluoro-5-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-il)-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-2(1H)-ona y (Rac)-5-metil-1-(2,3',5'-trifluoro-5-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-il)-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-2(1H)-ona (400 mg, 1,00 mmol, 85,0 %) en forma de un sólido amorfo de color castaño, que se usó sin purificación adicional.

Etapa 4: (Rac)-N-(ISOXAZOL-3-IL)-7-METIL-2-OXO-1-(2,3',5'-TRIFLUORO-5-METOXI-[1,1'-BIFENIL]-4-IL)-1,2,7,8-TETRAHIDRO-1,6-NAFTIRIDIN-6(5H)-SULFONAMIDA y (Rac)-N-(ISOXAZOL-3-IL)-5-METIL-2-OXO-1-(2,3',5'-TRIFLUORO-5-METOXI-[1,1'-BIFENIL]-4-IL)-1,2,7,8-TETRAHIDRO-1,6-NAFTIRIDIN-6(5H)-SULFONAMIDA

Un vial de 20 ml se cargó con una mezcla de (Rac)-7-metil-1-(2,3',5'-trifluoro-5-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-il)-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-2(1H)-ona y (Rac)-5-metil-1-(2,3',5'-trifluoro-5-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-il)-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-2(1H)-ona (400 mg, 1,00 mmol), N-(isoxazol-3-il)-2-oxooxazolidin-3-sulfonamida (Preparación 7c, 349 mg,



1,50 mmol), acetonitrilo (5,00 ml) y trietilamina (975  $\mu$ l, 6,99 mmol). El vial se cerró herméticamente con una tapa con revestimiento de PTFE y se calentó a 130 °C. Después de 1 h, la mezcla de reacción de color pardo resultante se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó a un volumen total de 3 ml con DMSO y se filtró a través de un filtro de 0,4 micrómetros. El filtrado se purificó por HPLC de fase inversa en 3 inyecciones separadas (XBridge Prep Shield RP18, 19 x 100 mm, Fase móvil: TFA al 0,1 % en agua/acetonitrilo, Caudal: 40 ml/min, Iny: 2000  $\mu$ l, Gradiente: 25-70 % en 12 min). Las fracciones que contenían el producto se congelaron y se liofilizaron para proporcionar (Rac)-N-(isoxazol-3-il)-7-metil-2-oxo-1-(2,3',5'-trifluoro-5-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-il)-1,2,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(5H)-sulfonamida y (Rac)-N-(isoxazol-3-il)-5-metil-2-oxo-1-(2,3',5'-trifluoro-5-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-il)-1,2,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(5H)-sulfonamida (212 mg, 0,39 mmol, rendimiento del 38,8 %) en forma de un sólido de color naranja, que era una mezcla de 8 isómeros.

Etapas de Separación: Ejemplos 3a-P, 3a-M, 3b-P, 3b-M, 3c-P, 3c-M, 3d-P y 3d-M; que se nombran:

Ejemplo 3a-P: (P)-(R)-N-(ISOXAZOL-3-IL)-5-METIL-2-OXO-1-(2,3',5'-TRIFLUORO-5-METOXI-[1,1'-BIFENIL]-4-IL)-1,2,7,8-TETRAHIDRO-1,6-NAFTIRIDIN-6(5H)-SULFONAMIDA

Ejemplo 3a-M: (M)-(R)-N-(ISOXAZOL-3-IL)-5-METIL-2-OXO-1-(2,3',5'-TRIFLUORO-5-METOXI-[1,1'-BIFENIL]-4-IL)-1,2,7,8-TETRAHIDRO-1,6-NAFTIRIDIN-6(5H)-SULFONAMIDA

Ejemplo 3b-P: (P)-(S)-N-(ISOXAZOL-3-IL)-5-METIL-2-OXO-1-(2,3',5'-TRIFLUORO-5-METOXI-[1,1'-BIFENIL]-4-IL)-1,2,7,8-TETRAHIDRO-1,6-NAFTIRIDIN-6(5H)-SULFONAMIDA

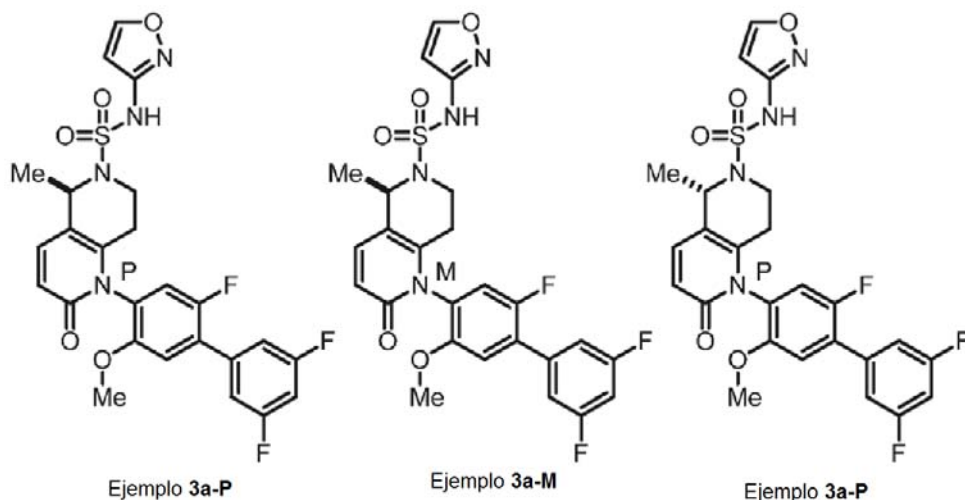
Ejemplo 3b-M: (M)-(S)-N-(ISOXAZOL-3-IL)-5-METIL-2-OXO-1-(2,3',5'-TRIFLUORO-5-METOXI-[1,1'-BIFENIL]-4-IL)-1,2,7,8-TETRAHIDRO-1,6-NAFTIRIDIN-6(5H)-SULFONAMIDA

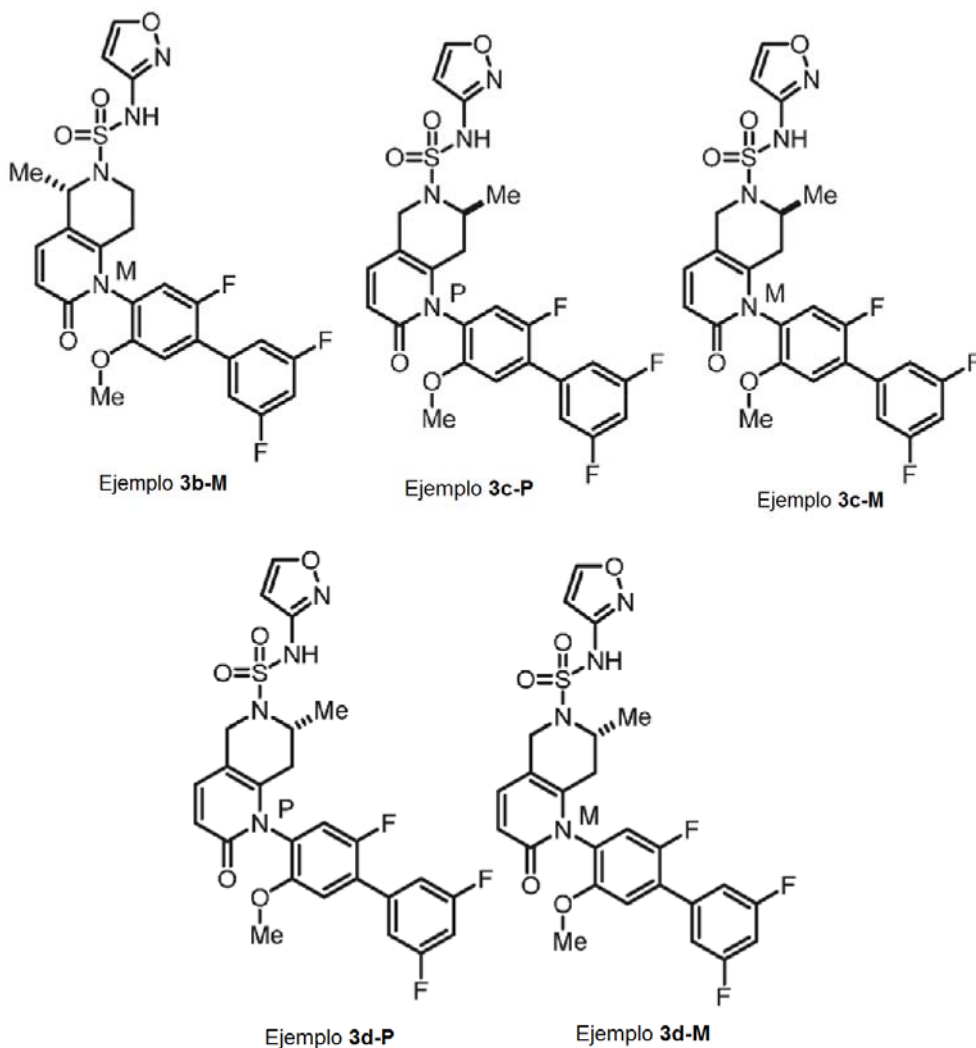
Ejemplo 3c-P: (P)-(S)-N-(ISOXAZOL-3-IL)-7-METIL-2-OXO-1-(2,3',5'-TRIFLUORO-5-METOXI-[1,1'-BIFENIL]-4-IL)-1,2,7,8-TETRAHIDRO-1,6-NAFTIRIDIN-6(5H)-SULFONAMIDA

Ejemplo 3c-M: (M)-(S)-N-(ISOXAZOL-3-IL)-7-METIL-2-OXO-1-(2,3',5'-TRIFLUORO-5-METOXI-[1,1'-BIFENIL]-4-IL)-1,2,7,8-TETRAHIDRO-1,6-NAFTIRIDIN-6(5H)-SULFONAMIDA

Ejemplo 3d-P: (P)-(R)-N-(ISOXAZOL-3-IL)-7-METIL-2-OXO-1-(2,3',5'-TRIFLUORO-5-METOXI-[1,1'-BIFENIL]-4-IL)-1,2,7,8-TETRAHIDRO-1,6-NAFTIRIDIN-6(5H)-SULFONAMIDA

Ejemplo 3d-M: (M)-(R)-N-(ISOXAZOL-3-IL)-7-METIL-2-OXO-1-(2,3',5'-TRIFLUORO-5-METOXI-[1,1'-BIFENIL]-4-IL)-1,2,7,8-TETRAHIDRO-1,6-NAFTIRIDIN-6(5H)-SULFONAMIDA





5 Una mezcla del producto racémico del Ejemplo 3 se sometió a SFC quiral (Regis Whelk-O (s,s), gradiente de metanol del 5 al 55 %) para dar lo siguiente:

- Pico 1: Ejemplo 3a-P;  
 Pico 2: Ejemplo 3a-M;  
 10 Pico 3: mezcla 1:1 del Ejemplo 3a-P y el Ejemplo 3d-P. (Esta fracción se purificó adicionalmente por SFC quiral (Chiralpak IC (s,s), etanol al 55 %) para dar lo siguiente en forma de sólidos de color blanquecino: Pico 1: Ejemplo 3a-P; Pico 2: Ejemplo 3d-P)  
 Pico 4: Ejemplo 3b-M;  
 Pico 5: Ejemplo 3c-P;  
 15 Pico 6: Ejemplo 3c-M;  
 Pico 7: Ejemplo 3d-M.

Ejemplo 3a-P: RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  = 11,10 (s a, 1H), 8,70 (d,  $J$  = 1,8 Hz, 1H), 7,44 (dd,  $J$  = 1,2; 6,5 Hz, 2H), 7,40 - 7,34 (m, 2H), 7,29 (dd,  $J$  = 9,9; 15,7 Hz, 2H), 6,38 - 6,30 (m, 2H), 4,40 (d,  $J$  = 16,6 Hz, 1H),  
 20 4,25 - 4,14 (m, 1H), 4,11 (d,  $J$  = 16,6 Hz, 1H), 3,80 (s, 3H), 2,60 (dd,  $J$  = 6,1; 17,5 Hz, 1H), 1,74 (d,  $J$  = 17,5 Hz, 1H), 1,07 (d,  $J$  = 6,8 Hz, 3H).  $m/z$  (IEN) 547,2 (M+H) $^+$ .

Ejemplo 3a-M: RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 11,02 (s, 1 H) 8,68 (s, 1 H) 7,44 (d,  $J$  = 7,77 Hz, 2 H) 7,34 - 7,40 (m, 2 H) 7,32 (d,  $J$  = 9,54 Hz, 1 H) 7,14 (d,  $J$  = 10,37 Hz, 1 H) 6,36 (d,  $J$  = 1,76 Hz, 1 H) 6,31 (d,  $J$  = 9,54 Hz, 1 H) 4,69 - 4,84 (m, 1 H) 3,81 (s, 3 H) 3,71 (dd,  $J$  = 14,72, 6,84 Hz, 1 H) 3,21 - 3,29 (m, 1 H) 2,39 - 2,47 (m, 1 H) 1,75 - 1,87 (m, 1 H) 1,37 (d,  $J$  = 6,63 Hz, 3 H).  $m/z$  (IEN) 547,2 (M+H) $^+$ .

Ejemplo 3b-P: RMN  $^1\text{H}$  (600 MHz, DMSO)  $\delta$  = 11,17 (s a, 1H), 8,74 (d,  $J$  = 1,5 Hz, 1H), 7,47 - 7,42 (m, 3H), 7,40 - 7,35 (m, 2H), 7,33 (d,  $J$  = 7,0 Hz, 1H), 6,39 (d,  $J$  = 9,5 Hz, 1H), 6,29 (d,  $J$  = 1,8 Hz, 1H), 4,80 (c,  $J$  = 6,4 Hz, 1H), 3,77 - 3,62 (m, 4H), 3,27 - 3,14 (m, 1H), 2,17 - 2,09 (m, 2H), 1,36 (d,  $J$  = 64 Hz, 3H).  $m/z$  (IEN) 547,1 (M+H) $^+$ .

Ejemplo 3b-M: RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 11,01 (s, 1 H) 8,68 (s, 1 H) 7,30 - 7,48 (m, 5 H) 7,14 (d,  $J$  = 10,37 Hz, 1 H) 6,36 (d,  $J$  = 1,87 Hz, 1 H) 6,31 (d,  $J$  = 9,33 Hz, 1 H) 4,76 (c,  $J$  = 6,81 Hz, 1 H) 3,81 (s, 3 H) 3,71



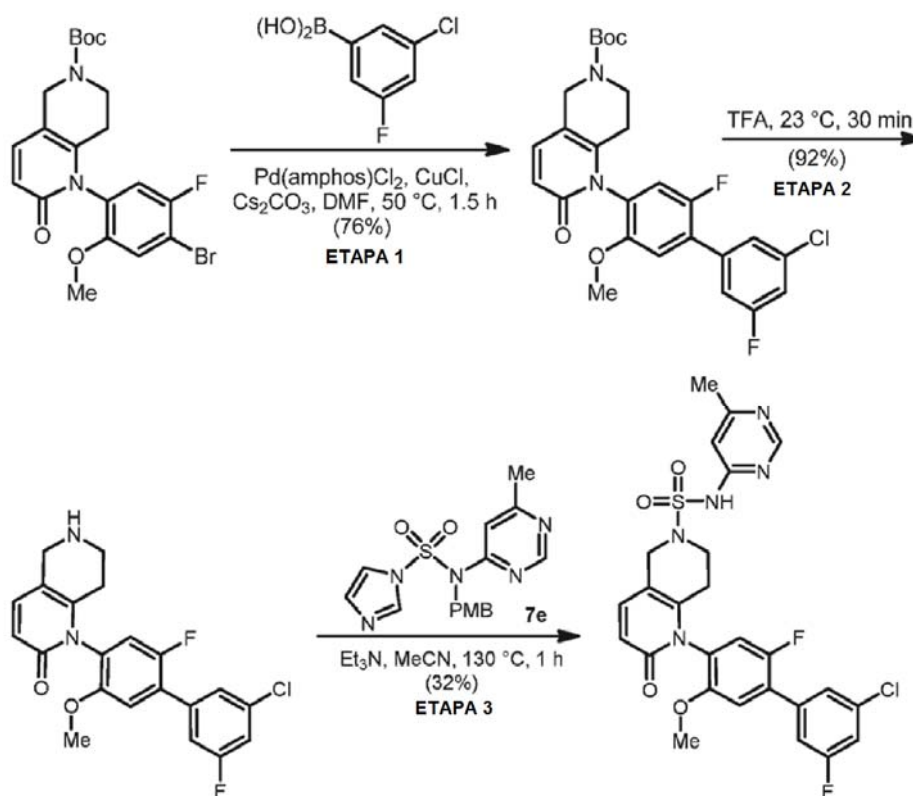
(dd,  $J = 14,93, 7,15$  Hz, 1 H) 2,40 - 2,46 (m, 1 H) 1,81 (dd,  $J = 17,88, 4,20$  Hz, 1 H) 1,37 (d,  $J = 6,84$  Hz, 3 H).  $m/z$  (IEN) 547,2 (M+H)<sup>+</sup>. Ejemplo 3c-P: RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 11,10 (s, 1 H) 8,70 (s, 1 H) 7,42 - 7,49 (m, 2 H) 7,34 - 7,41 (m, 2 H) 7,31 (d,  $J = 9,43$  Hz, 1 H) 7,27 (d,  $J = 10,47$  Hz, 1 H) 6,31 - 6,39 (m, 2 H) 4,40 (d,  $J = 15,45$  Hz, 1 H) 4,19 (d,  $J = 6,74$  Hz, 1 H) 4,11 (d,  $J = 16,07$  Hz, 1 H) 3,80 (s, 3 H) 2,54 - 2,65 (m, 1 H) 1,74 (d,  $J = 17,10$  Hz, 1 H) 1,07 (d,  $J = 6,84$  Hz, 3 H).  $m/z$  (IEN) 547,2 (M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 3c-M: RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 11,14 (s a, 1 H) 8,74 (d,  $J = 1,76$  Hz, 1 H) 7,27 - 7,49 (m, 6 H) 6,40 (d,  $J = 9,23$  Hz, 1 H) 6,30 (d,  $J = 1,76$  Hz, 1 H) 4,43 (d,  $J = 16,27$  Hz, 1 H) 4,13 - 4,22 (m, 1 H) 4,09 (d,  $J = 16,38$  Hz, 1 H) 2,29 - 2,45 (m, 1 H) 2,02 (d,  $J = 17,21$  Hz, 1 H) 1,08 (d,  $J = 6,74$  Hz, 3 H).  $m/z$  (IEN) 547,2 (M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 3d-P: RMN <sup>1</sup>H (600 MHz, DMSO)  $\delta$  = 11,20 (s a, 1H), 8,76 (d,  $J = 1,8$  Hz, 1H), 7,50 - 7,32 (m, 6H), 6,40 (d,  $J = 9,5$  Hz, 1H), 6,31 (d,  $J = 1,8$  Hz, 1H), 4,43 (d,  $J = 15,9$  Hz, 1H), 4,21 - 4,13 (m, 1H), 4,09 (d,  $J = 15,9$  Hz, 1H), 3,75 (s, 3H), 2,38 (dd,  $J = 5,8; 17,4$  Hz, 1H), 2,02 (d,  $J = 17,1$  Hz, 1H), 1,08 (d,  $J = 7,0$  Hz, 3H).  $m/z$  (IEN) 547,1 (M+H)<sup>+</sup>. Ejemplo 3d-M: RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 11,13 (s, 1 H) 8,74 (d,  $J = 1,76$  Hz, 1 H) 7,22 - 7,49 (m, 6 H) 6,39 (d,  $J = 9,43$  Hz, 1 H) 6,29 (d,  $J = 1,76$  Hz, 1 H) 4,81 (c,  $J = 6,57$  Hz, 1 H) 3,60 - 3,78 (m, 4 H) 3,15 - 3,26 (m, 1 H) 2,08 - 2,19 (m, 2 H) 1,37 (d,  $J = 6,74$  Hz, 3 H).  $m/z$  (IEN) 547,2 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 4

(*Rac*)-; (*P*)-; y (*M*)-1-(3'-CLORO-2,5'-DIFLUORO-5-METOXI-[1,1'-BIFENIL]-4-IL)-N-(6-METILPIRIMIDIN-4-IL)-2-OXO-1,2,7,8-TETRAHIDRO-1,6-NAFTIRIDIN-6(5H)-SULFONAMIDA



Etapa 1: 1-(3'-CLORO-2,5'-DIFLUORO-5-METOXI-[1,1'-BIFENIL]-4-IL)-2-OXO-1,2,7,8-TETRAHIDRO-1,6-NAFTIRIDIN-6(5H)-CARBOXILATO DE (*Rac*)-*terc*-BUTILO

Un matraz de fondo redondo de 50 ml se cargó con 1-(4-bromo-5-fluoro-2-metoxifenil)-2-oxo-1,2,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(5H)-carboxilato de (*Rac*)-*terc*-butilo (Véase Preparación 8a, etapa 1, 800 mg, 1,765 mmol), ácido (3-cloro-5-fluorofenil)borónico (Matrix Scientific, 923 mg, 5,29 mmol), carbonato de cesio (2,30 g, 7,06 mmol), cloruro de cobre (524 mg, 5,29 mmol), cloruro de 1,1-bis[(*di*-*t*-butil-*p*-metilaminofenil)]paladio (II) (250 mg, 0,35 mmol), después se purgó con nitrógeno. Se introdujo DMF (8,90 ml) y la mezcla de reacción de color naranja resultante se calentó a 50 °C. Después de 1,5 h, la mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se diluyó con una mezcla 1:1 de solución acuosa saturada de ácido etilendiaminotetraacético y agua (25 ml) y EtOAc (15 ml). La mezcla se filtró a través de un lecho de Celite®, después se enjuagaron con EtOAc (2 x 10 ml). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 5 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (25 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida y se purificaron por cromatografía en columna ultrarrápida (columna Biotage de gel de sílice de 25 g, eluyente: gradiente, del 0 al 50 % de 3:1 de EtOAc/EtOH en heptano con DCM como un aditivo al 10 %) para proporcionar 1-(3'-cloro-2,5'-difluoro-5-

metoxi-[1,1'-bifenil]-4-il)-2-oxo-1,2,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(5H)-carboxilato de (*Rac*)-*terc-butilo* (678 mg, 1,35 mmol, rendimiento del 76 %) en forma de un sólido de color castaño. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 7,61 - 7,65 (m, 1 H) 7,57 (dd, *J* = 9,02, 1,55 Hz, 1 H) 7,36 - 7,45 (m, 2 H) 6,41 (d, *J* = 9,43 Hz, 1 H) 4,30 (s, 2 H) 3,82 (s, 3 H) 3,48 - 3,60 (m, 1 H) 3,37 - 3,48 (m, 1 H) 2,26 - 2,39 (m, 1 H) 1,97 - 2,10 (m, 1 H) 1,42 (s, 9 H). *m/z* (IEN) 503,2 (M+H)<sup>+</sup>.

Etapa 2: (*Rac*)-1-(3'-CLORO-2,5'-DIFLUORO-5-METOXI-[1,1'-BIFENIL]-4-IL)-5,6,7,8-TETRAHIDRO-1,6-NAFTIRIDIN-2(1H)-ONA

Un matraz de fondo redondo de 50 ml se cargó con 1-(3'-cloro-2,5'-difluoro-5-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-il)-2-oxo-1,2,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(5H)-carboxilato de (*Rac*)-*terc-butilo* (678 mg, 1,35 mmol) y ácido trifluoroacético (10,0 ml), después se agitó durante 30 min a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, se disolvió en DCM (25 ml) y se vertió cuidadosamente en una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (25 ml). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con más cantidad de DCM (3 x 25 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtraron, se concentraron a presión reducida para proporcionar (*Rac*)-1-(3'-cloro-2,5'-difluoro-5-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-il)-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-2(1H)-ona (500 mg, 1,24 mmol, rendimiento del 92 %) en forma de una espuma de color pardo, que se usó sin purificación adicional. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 7,63 (d, *J* = 1,35 Hz, 1 H) 7,53 - 7,60 (m, 2 H) 7,31 - 7,40 (m, 2 H) 7,26 (d, *J* = 9,33 Hz, 1 H) 6,34 (d, *J* = 9,33 Hz, 1 H) 3,55 - 3,73 (m, 2 H) 3,33 (s, 3 H) 2,83 (t, *J* = 5,44 Hz, 2 H) 2,09 - 2,25 (m, 1 H) 1,85 - 1,99 (m, 1 H). *m/z* (IEN) 403,2 (M+H)<sup>+</sup>.

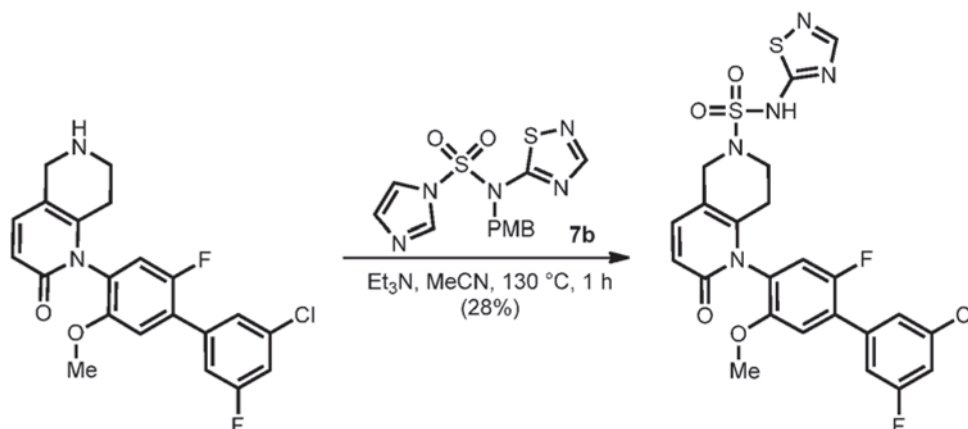
Etapa 3: (*Rac*)-1-(3'-CLORO-2,5'-DIFLUORO-5-METOXI-[1,1'-BIFENIL]-4-IL)-N-(6-METILPIRIMIDIN-4-IL)-2-OXO-1,2,7,8-TETRAHIDRO-1,6-NAFTIRIDIN-6(5H)-SULFONAMIDA

Un vial de 3 ml se cargó con (*Rac*)-1-(3'-cloro-2,5'-difluoro-5-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-il)-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-2(1H)-ona (100 mg, 0,25 mmol), N-(4-metoxibencil)-N-(6-metilpirimidin-4-il)-1H-imidazol-1-sulfonamida (Preparación 7e, 134 mg, 0,37 mmol), acetonitrilo (2 ml) y trietilamina (242 μl, 1,74 mmol). El vial se cerró herméticamente con una tapa con revestimiento de PTFE y se calentó a 130 °C. Después de 30 min, la mezcla de reacción de color pardo resultante se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó a un volumen total de 3 ml con DMSO y se filtró a través de un filtro de 0,4 micrómetros. El filtrado se purificó por HPLC de fase inversa en 2 inyecciones separadas (XBridge Prep Shield RP18, 19 x 100 mm, Fase móvil: TFA al 0,1 % en agua/acetonitrilo, Caudal: 40 ml/min, Iny: 1500 ul, Gradiente: 25-70 % en 12 min). Las fracciones que contenían el producto se congelaron y se liofilizaron para proporcionar (*Rac*)-1-(3'-cloro-2,5'-difluoro-5-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-il)-N-(6-metilpirimidin-4-il)-2-oxo-1,2,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(5H)-sulfonamida (45,6 mg, 0,08 mmol, rendimiento del 32,0 %) en forma de un sólido de color blanquecino. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 8,54 (s, 1 H) 7,62 (d, *J* = 1,24 Hz, 1 H) 7,53 - 7,59 (m, 2 H) 7,35 - 7,42 (m, 2 H) 7,31 (d, *J* = 10,37 Hz, 1 H) 6,86 (s, 1 H) 6,39 (d, *J* = 9,43 Hz, 1 H) 4,17 - 4,28 (m, 2 H) 3,80 (s, 3 H) 3,38 (s, 2 H) 2,41 (d, *J* = 18,04 Hz, 1 H) 2,05 - 2,17 (m, 1 H). *m/z* (IEN) 574,0 (M+H)<sup>+</sup>.

Etapa de Separación: El producto racémico del Ejemplo 4 se sometió a separación de SFC quiral (columna Whelk-O (s,s), metanol al 40 %) para proporcionar el Ejemplo 4-P (pico 1) y el Ejemplo 4-M (pico 2) en forma de sólidos de color blanquecino.

#### Ejemplo 5

(*Rac*)-; (P)-; y (M)-1-(3'-CLORO-2,5'-DIFLUORO-5-METOXI-[1,1'-BIFENIL]-4-IL)-2-OXO-N-(1,2,4-TIADIAZOL-5-IL)-1,2,7,8-TETRAHIDRO-1,6-NAFTIRIDIN-6(5H)-SULFONAMIDA



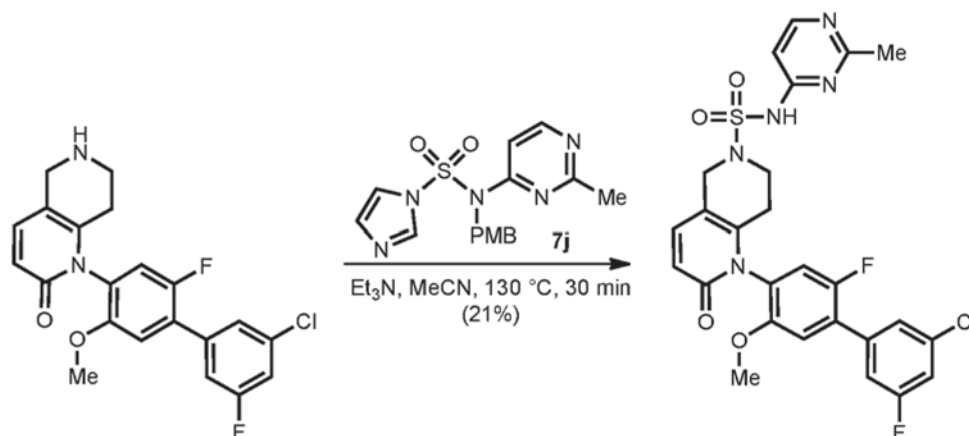
Un vial de 3 ml se cargó con (*Rac*)-1-(3'-cloro-2,5'-difluoro-5-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-il)-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-2(1H)-ona (Véase Ejemplo 4, etapa 2, 100 mg, 0,25 mmol), N-(4-metoxibencil)-N-(1,2,4-tiadiazol-5-il)-1H-imidazol-1-

sulfonamida (Preparación 7b, 174 mg, 0,50 mmol), acetonitrilo (2,0 ml) y trietilamina (0,24 ml, 1,74 mmol). El vial se cerró herméticamente con una tapa con revestimiento de PTFE y se calentó a 130 °C. Después de 30 min, la mezcla de reacción de color pardo resultante se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó a un volumen total de 3 ml con DMSO y se filtró a través de un filtro de 0,4 micrómetros. El filtrado se purificó por HPLC de fase inversa en 2 inyecciones separadas (XBridge Prep Shield RP18, 19 x 100 mm, Fase móvil: TFA al 0,1 % en agua/acetonitrilo, Caudal: 40 ml/min, Iny: 1500 ul, Gradiente: 25-70 % en 12 min). Las fracciones que contenían el producto se congelaron y se liofilizaron para proporcionar (Rac)-1-(3'-cloro-2,5'-difluoro-5-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-il)-2-oxo-N-(1,2,4-tiadiazol-5-il)-1,2,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(5H)-sulfonamida (39,4 mg, 0,07 mmol, rendimiento del 28,0 %) en forma de un sólido de color blanquecino. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 7,87 (s, 1 H) 7,62 (d, *J* = 1,35 Hz, 1 H) 7,52 - 7,59 (m, 2 H) 7,41 (d, *J* = 10,47 Hz, 1 H) 7,29 - 7,38 (m, 2 H) 6,34 (d, *J* = 9,43 Hz, 1 H) 3,86 - 3,99 (m, 2 H) 3,82 (s, 3 H) 3,17 (d, *J* = 4,25 Hz, 2 H) 3,07 - 3,15 (m, 2 H) 2,34 - 2,46 (m, 1 H) 2,01 - 2,16 (m, 1 H). *m/z* (IEN) 566,0 (M+H)<sup>+</sup>.

Etapas de Separación: El producto racémico del Ejemplo 5 se sometió a separación de SFC quiral (columna AS-H (S,S), metanol al 50 %) para proporcionar el (Ejemplo 5-P) (pico 1) y el (Ejemplo 5-M) (pico 2) en forma de sólidos de color blanquecino.

#### Ejemplo 6

(Rac)-; (P)-; y (M)-1-(3'-CLORO-2,5'-DIFLUORO-5-METOXI-[1,1'-BIFENIL]-4-IL)-N-(2-METILPirimidin-4-IL)-2-OXO-1,2,7,8-TETRAHIDRO-1,6-NAFTIRIDIN-6(5H)-SULFONAMIDA



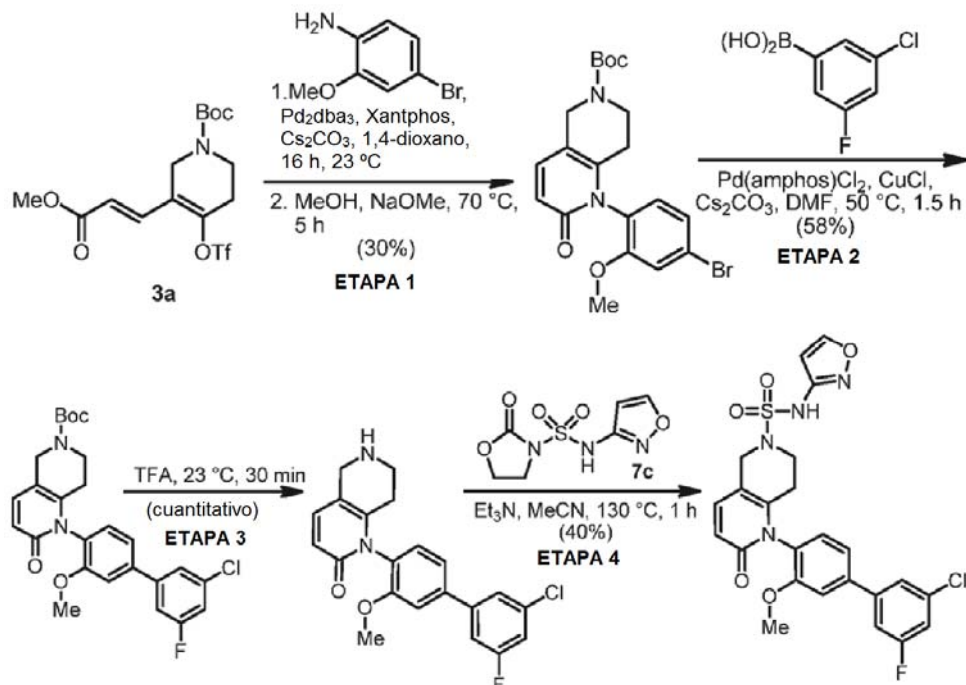
Un vial de 3 ml se cargó con (Rac)-1-(3'-cloro-2,5'-difluoro-5-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-il)-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-2(1H)-ona (Véase Ejemplo 4, etapa 2, 100 mg, 0,248 mmol), N-(4-metoxibencil)-N-(2-metilpirimidin-4-il)-1H-imidazol-1-sulfonamida (Preparación 7j, 134 mg, 0,372 mmol), acetonitrilo (1,24 ml) y trietilamina (242 µl, 1,74 mmol). El vial se cerró herméticamente con una tapa con revestimiento de PTFE y se calentó a 130 °C. Después de 30 min, la mezcla de reacción de color pardo resultante se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó a un volumen total de 3 ml con DMSO y se filtró a través de un filtro de 0,4 micrómetros. El filtrado se purificó por HPLC de fase inversa en 2 inyecciones separadas (Xbridge Prep Shield RP 18, 19 x 100 mm, Fase móvil: TFA al 0,1 % en agua/acetonitrilo, Caudal: 40 ml/min, Iny: 1500 ul, Gradiente: 25-70 % en 12 min). Las fracciones que contenían el producto se congelaron y se liofilizaron para proporcionar 1-(3'-cloro-2,5'-difluoro-5-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-il)-N-(2-metilpirimidin-4-il)-2-oxo-1,2,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(5H)-sulfonamida (30,3 mg, 0,05 mmol, rendimiento del 21,3 %) en forma de un sólido de color castaño. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 8,11 (s. a., 1 H) 7,62 (d, *J* = 1,35 Hz, 1 H) 7,56 (dd, *J* = 9,07, 1,61 Hz, 2 H) 6,83 (s. a., 1 H) 6,39 (d, *J* = 9,33 Hz, 1 H) 4,06 - 4,24 (m, 2 H) 3,80 (s, 1 H) 3,27 - 3,34 (m, 2 H) 2,39 - 2,45 (m, 1 H) 2,04 - 2,18 (m, 1 H). *m/z* (IEN) 574,0 (M+H)<sup>+</sup>.

Etapas de Separación: El producto racémico del Ejemplo 6 se sometió a separación de SFC quiral (columna AS-H (S,S), metanol al 50 %) para proporcionar el Ejemplo 6-P (pico 1) y el Ejemplo 6-M (pico 2) en forma de sólidos de color blanquecino.

## Ejemplo 7

(*Rac*)-; (*P*)-; y (*M*)-1-(3'-CLORO-5'-FLUORO-3-METOXI-[1,1'-BIFENIL]-4-IL)-N-(1SOXAZOL-3-IL)-2-OXO-1,2,7,8-TETRAHIDRO-1,6-NAFTIRIDIN-6(5H)-SULFONAMIDA

5



Etapa 1: 1-(4-BROMO-2-METOXIFENIL)-2-OXO-1,2,7,8-TETRAHIDRO-1,6-NAFTIRIDIN-6(5H)-CARBOXILATO DE (*Rac*)-*tert*-BUTILO

10

Un matraz de fondo redondo de 100 ml se cargó con 3-(3-metoxi-3-oxoprop-1-en-1-il)-4-(((trifluorometil)sulfonil)oxi)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de (*E*)-*tert*-butilo (Preparación 3a, 3,00 g, 7,22 mmol), 2-amino-5-bromoanisol (Alfa Asear, 1,61 g, 7,94 mmol), xantphos (0,52 g, 0,90 mmol), carbonato de cesio (7,06 g, 21,7 mmol), tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0) (0,33 g, 0,36 mmol) y 1,4-dioxano (36 ml), después se roció con nitrógeno durante 15 min. La mezcla de reacción se agitó vigorosamente durante 20 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtró a continuación al vacío a través de un lecho de gel de sílice de 1,0 cm y el lecho se aclaró con EtOAc (3 x 50 ml). El filtrado se concentró a presión reducida para dar una espuma de color pardo, que se usó inmediatamente sin purificación adicional.

15

La espuma de color pardo se diluyó con MeOH (72 ml) y se transfirió a un vial de presión de 125 ml equipado con una barra de agitación. A continuación, el recipiente de reacción se cargó con metóxido sódico (25 % en peso en MeOH, 0,80 ml, 3,61 mmol) y se cerró herméticamente con una tapa de Teflón equipada con una válvula de alivio de presión. El recipiente de reacción se puso en un baño de aceite a 70 °C y se agitó vigorosamente. Después de 5 h, la mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, se transfirió a un matraz de fondo redondo de 250 ml con más cantidad de MeOH y se concentró a presión reducida. El aceite de color pardo se disolvió de nuevo en DCM (50 ml) y se filtró a través de un lecho de Celite® (3 cm) para facilitar la carga del material en una columna. El lecho de Celite® se aclaró con DCM (3 x 50 ml). El filtrado de color pardo se concentró a presión reducida y se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (columna Biotage de gel de sílice de 100 g, eluyente: gradiente, del 5 al 70 % de 3:1 de EtOAc/EtOH en heptano con DCM como un aditivo al 10 %) para proporcionar 1-(4-bromo-2-metoxifenil)-2-oxo-1,2,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(5H)-carboxilato de (*Rac*)-*tert*-butilo (933 mg, 2,143 mmol, rendimiento del 29,7 %) en forma de una espuma de color castaño. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 7,42 - 7,43 (m, 1 H) 7,36 (d, *J* = 9,32 Hz, 1 H) 7,27 (dd, *J* = 4,77 Hz, 1 H) 7,17 (d, *J* = 8,19 Hz, 1 H) 6,38 (d, *J* = 9,43 Hz, 1 H) 4,27 (s, 2 H) 3,76 (s, 3 H) 3,36 - 3,55 (m, 2 H) 2,12 - 2,28 (m, 1 H) 1,94 - 2,03 (m, 1 H) 1,35 - 1,47 (m, 9 H). *m/z* (IEN) 437,2 (M+H)<sup>+</sup>.

35

Etapa 2: 1-(3'-CLORO-5'-FLUORO-3-METOXI-[1,1'-BIFENIL]-4-IL)-2-OXO-1,2,7,8-TETRAHIDRO-1,6-NAFTIRIDIN-6(5H)-CARBOXILATO DE (*Rac*)-*tert*-BUTILO

40

Un matraz de fondo redondo de 50 ml se cargó con 1-(4-bromo-2-metoxifenil)-2-oxo-1,2,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(5H)-carboxilato de (*Rac*)-*tert*-butilo (450 mg, 1,03 mmol), ácido (3-cloro-5-fluorofenil)borónico (541 mg, 3,10 mmol), carbonato de cesio (1,35 g, 4,13 mmol), cloruro de cobre (307 mg, 3,10 mmol), cloruro de 1,1-bis[(di-*t*-butil-p-metilaminofenil)]paladio (II) (146 mg, 0,21 mmol), después se purgó con nitrógeno. Se introdujo DMF (8,9 ml) y

la mezcla de reacción en agitación vigorosa se calentó a 50 °C. Después de 1,5 h, la mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se diluyó con una mezcla 1:1 de solución acuosa saturada de ácido etilendiaminotetraacético y agua (50 ml) y EtOAc (25 ml). La mezcla se filtró a través de un lecho de Celite®, después se enjuagaron con EtOAc (2 x 20 ml). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 15 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida y se purificaron por cromatografía en columna ultrarrápida (columna Biotage de gel de sílice de 50 g, eluyente: gradiente, del 0 al 50 % de 3:1 de EtOAc/EtOH en heptano con DCM como un aditivo al 10 %) para proporcionar 1-(3'-cloro-5'-fluoro-3-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-il)-2-oxo-1,2,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(5H)-carboxilato de (*Rac*)-*terc*-butilo (292 mg, 0,60 mmol, rendimiento del 58,2 %) en forma de un sólido de color castaño, m/z (IEN) 485,2 (M+H)<sup>+</sup>.

Etapas 3: (*Rac*)-1-(3'-CLORO-5'-FLUORO-3-METOXI-[1,1'-BIFENIL]-4-IL)-5,6,7,8-TETRAHIDRO-1,6-NAFTIRIDIN-2(1H)-ONA

Un matraz de fondo redondo de 50 ml se cargó con 1-(3'-cloro-5'-fluoro-3-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-il)-2-oxo-1,2,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(5H)-carboxilato de (*Rac*)-*terc*-butilo (292 mg, 0,60 mmol) y ácido trifluoroacético (6,0 ml), después se agitó durante 30 min a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, se disolvió en DCM (25 ml) y se vertió cuidadosamente en una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (25 ml). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con más cantidad de DCM (3 x 25 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtraron, se concentraron a presión reducida para proporcionar (*Rac*)-1-(3'-cloro-5'-fluoro-3-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-il)-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-2(1H)-ona (241 mg, 0,63 mmol, rendimiento del 104 %) en forma de un sólido de color castaño, que se usó sin purificación adicional. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 7,77 (t, *J* = 1,55 Hz, 1 H) 7,67 - 7,73 (m, 1 H) 7,41 - 7,55 (m, 3 H) 7,25 (dd, *J* = 13,58, 8,71 Hz, 2 H) 6,34 (d, *J* = 9,23 Hz, 1 H) 3,87 (s, 3 H) 3,58 - 3,74 (m, 2 H) 2,86 (d, *J* = 2,07 Hz, 2 H) 2,04 - 2,21 (m, 1 H) 1,85 - 2,01 (m, 1 H). m/z (IEN) 385,2 (M+H)<sup>+</sup>.

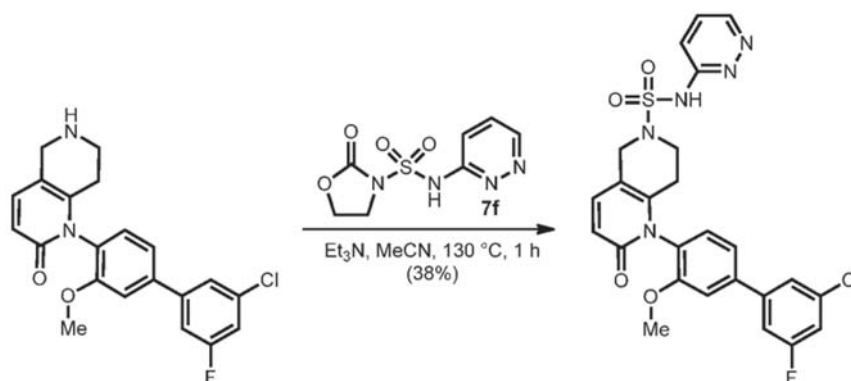
Etapas 4: (*Rac*)-1-(3'-CLORO-5'-FLUORO-3-METOXI-[1,1'-BIFENIL]-4-IL)-N-(ISOXAZOL-3-IL)-2-OXO-1,2,7,8-TETRAHIDRO-1,6-NAFTIRIDIN-6(5H)-SULFONAMIDA

Un vial de 5 ml se cargó con (*Rac*)-1-(3'-cloro-5'-fluoro-3-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-il)-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-2(1H)-ona (120 mg, 0,312 mmol), N-(isoxazol-3-il)-2-oxooxazolidin-3-sulfonamida (Preparación 7c, 109 mg, 0,468 mmol), acetonitrilo (1,56 ml) y trietilamina (304 µl, 2,18 mmol). El vial se cerró herméticamente con una tapa con revestimiento de PTFE y se calentó a 130 °C. Después de 30 min, la mezcla de reacción de color pardo resultante se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó a un volumen total de 3 ml con DMSO y se filtró a través de un filtro de 0,4 micrómetros. El filtrado se purificó por HPLC de fase inversa en 2 inyecciones separadas (XBridge Prep Shield RP18, 19 x 100 mm, Fase móvil: TFA al 0,1 % en agua/acetonitrilo, Caudal: 40 ml/min, Iny: 1500 µl, Gradiente: 25-95 % en 12 min). Las fracciones que contenían el producto se congelaron y se liofilizaron para proporcionar (*Rac*)-1-(3'-cloro-5'-fluoro-3-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-il)-N-(isoxazol-3-il)-2-oxo-1,2,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(5H)-sulfonamida (66,6 mg, 0,13 mmol, rendimiento del 40,2 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 8,47 (s, 1 H) 7,77 (t, *J* = 1,50 Hz, 1 H) 7,66 - 7,73 (m, 1 H) 7,40 - 7,53 (m, 3 H) 7,33 (d, *J* = 9,43 Hz, 1 H) 7,25 (d, *J* = 8,09 Hz, 1 H) 6,35 (d, *J* = 9,43 Hz, 1 H) 6,31 (d, *J* = 1,76 Hz, 1 H) 4,02 - 4,10 (m, 2 H) 3,85 (s, 3 H) 3,19 - 3,27 (m, 2 H) 2,23 - 2,33 (m, 1 H) 1,99 - 2,08 (m, 1 H). m/z (IEN) 531,0 (M+H)<sup>+</sup>.

Etapas de Separación: El producto racémico del Ejemplo 7 se sometió a separación de SFC quiral (columna AS-H (S,S), metanol al 40 %) para proporcionar el Ejemplo 7-P (pico 1) y el Ejemplo 7-M (pico 2) en forma de sólidos de color blanquecino.

#### Ejemplo 8

(*Rac*)-; (P)-; y (M)-1-(3'-CLORO-5'-FLUORO-3-METOXI-[1,1'-BIFENIL]-4-IL)-2-OXO-N-(PIRIDAZIN-3-IL)-1,2,7,8-TETRAHIDRO-1,6-NAFTIRIDIN-6(5H)-SULFONAMIDA



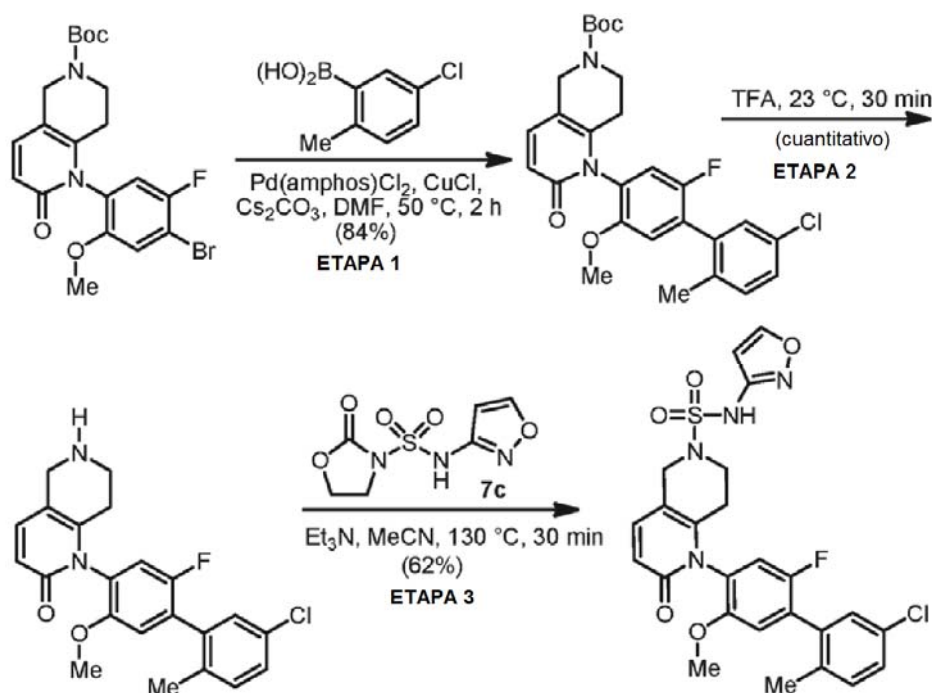


Un vial de 5 ml se cargó con 1-(3'-cloro-5'-fluoro-3-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-il)-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-2(1 H)-ona (Véase Ejemplo 7, etapa 3, 120 mg, 0,31 mmol), 2-oxo-N-(piridazin-3-il)oxazolidin-3-sulfonamida (Preparación 7f, 114 mg, 0,47 mmol), acetonitrilo (1,56 ml) y trietilamina (304 µl, 2,18 mmol). El vial se cerró herméticamente con una tapa con revestimiento de PTFE y se calentó a 130 °C. Después de 80 min, la mezcla de reacción de color pardo resultante se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó a un volumen total de 3 ml con DMSO y se filtró a través de un filtro de 0,4 micrómetros. El filtrado se purificó por HPLC de fase inversa en 2 inyecciones separadas (XBridge Prep Shield RP18, 19 x 100 mm, Fase móvil: TFA al 0,1 % en agua/acetonitrilo, Caudal: 40 ml/min, Iny: 1500 µl, Gradiente: 25-95 % en 12 min). Las fracciones que contenían el producto se congelaron y se liofilizaron para proporcionar (Rac)-1-(3'-cloro-5'-fluoro-3-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-il)-2-oxo-N-(piridazin-3-il)-1,2,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(5H)-sulfonamida (64,1 mg, 0,118 mmol, rendimiento del 37,9 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 8,31 (s a, 1 H) 7,77 (t, *J* = 1,50 Hz, 1 H) 7,70 (dt, *J* = 9,69, 2,15 Hz, 1 H) 7,60 (dd, *J* = 9,59, 4,09 Hz, 1 H) 7,47 - 7,54 (m, 2 H) 7,44 (dd, *J* = 8,14, 1,92 Hz, 1 H) 7,37 (d, *J* = 9,43 Hz, 1 H) 7,27 (d, *J* = 8,09 Hz, 1 H) 6,37 (d, *J* = 9,33 Hz, 1 H) 4,00 - 4,15 (m, 2 H) 3,86 (s, 3 H) 3,22 (t, *J* = 6,01 Hz, 2 H) 2,28 - 2,39 (m, 1 H) 2,06 - 2,16 (m, 1 H). *m/z* (IEN) 542,2 (M+H)<sup>+</sup>.

Etapas de Separación: El producto racémico del Ejemplo 8 se sometió a separación de SFC quiral (columna Whelk-O1 (S,S), metanol al 55 %) para proporcionar el Ejemplo 8-P (pico 1) y el Ejemplo 8-M (pico 2) en forma de sólidos de color blanquecino.

Ejemplo 9

(Rac)-; (P)-; y (M)-1-(5'-CLORO-2-FLUORO-5-METOXI-2'-METIL-[1,1'-BIFENIL]-4-IL)-N-(ISOXAZOL-3-IL)-2-OXO-1,2,7,8-TETRAHIDRO-1,6-NAFTIRIDIN-6(5H)-SULFONAMIDA



Etapas 1: 1-(3'-CLORO-5'-FLUORO-3-METOXI-[1,1'-BIFENIL]-4-IL)-2-OXO-1,2,7,8-TETRAHIDRO-1,6-NAFTIRIDIN-6(5H)-CARBOXILATO DE (Rac)-*tert*-BUTILO

Un matraz de fondo redondo de 25 ml se cargó con 1-(4-bromo-5-fluoro-2-metoxifenil)-2-oxo-1,2,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(5H)-carboxilato de (Rac)-*tert*-butilo (Véase Preparación 8a, etapa 1, 300 mg, 0,66 mmol), ácido (5-cloro-2-metilfenil)borónico (Alfa Aesar, 338 mg, 1,99 mmol), carbonato de cesio (863 mg, 2,65 mmol), cloruro de cobre (197 mg, 1,99 mmol), cloruro de 1,1-bis[(di-*t*-butil-*p*-metilaminofenil)]paladio (II) (94,0 mg, 0,20 mmol), después se purgó con nitrógeno. Se introdujo DMF (3,3 ml) y la mezcla de reacción en agitación vigorosa se calentó a 50 °C. Después de 2 h, la mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se diluyó con una mezcla 1:1 de solución acuosa saturada de ácido etilendiaminotetraacético y agua (20 ml) y EtOAc (10 ml). La mezcla se filtró a través de un lecho de Celite®, después se enjuagaron con EtOAc (2 x 10 ml). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (25 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida y se purificaron por cromatografía en columna ultrarrápida (columna Biotage de gel de sílice de 50 g, eluyente: gradiente, del 0 al 50 % de 3:1 de EtOAc/EtOH en heptano con DCM como un aditivo al 10 %) para proporcionar 1-(5'-cloro-2-fluoro-5-metoxi-2'-metil-[1,1'-bifenil]-4-il)-2-oxo-1,2,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(5H)-carboxilato (Rac)-*tert*-butilo (278 mg,

0,56 mmol, rendimiento del 84 %) en forma de un sólido de color castaño. m/z (IEN) 500,2 (M+H)<sup>+</sup>.

Etapas 2: (Rac)-1-(5'-CLORO-2-FLUORO-5-METOXI-2'-METIL-[1,1'-BIFENIL]-4-IL)-5,6,7,8-TETRAHIDRO-1,6-NAFTIRIDIN-2(1H)-ONA

5 Un matraz de fondo redondo de 25 ml se cargó con 1-(5'-cloro-2-fluoro-5-metoxi-2'-metil-[1,1'-bifenil]-4-il)-2-oxo-1,2,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(5H)-carboxilato de (Rac)-*terc-butilo* (227 mg, 0,46 mmol) y ácido trifluoroacético (2,3 ml), después se agitó durante 30 min a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, se disolvió en DCM (25 ml) y se vertió cuidadosamente en una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (25 ml). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con más cantidad de DCM (3 x 25 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtraron, se concentraron a presión reducida para proporcionar (Rac)-1-(5'-cloro-2-fluoro-5-metoxi-2'-metil-[1,1'-bifenil]-4-il)-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-2(1H)-ona (187 mg, 0,47 mmol, rendimiento del 103 %) en forma de un sólido amorfo de color castaño, que se usó sin purificación adicional. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 7,37 - 7,46 (m, 3 H) 7,29 (dd, J = 9,43, 6,74 Hz, 2 H) 7,16 (d, J = 6,63 Hz, 1 H) 6,37 (d, J = 9,33 Hz, 1 H) 3,77 (s, 3 H) 3,63 - 3,74 (m, 2 H) 2,89 (t, J = 5,34 Hz, 2 H) 2,16 - 2,25 (m, 1 H) 1,94 - 2,11 (m, 1 H). m/z (IEN) 399,2 (M+H)<sup>+</sup>.

Etapas 3: (Rac)-1-(5'-CLORO-2-FLUORO-5-METOXI-2'-METIL-[1,1'-BIFENIL]-4-IL)-N-(ISOXAZOL-3-IL)-2-OXO-1,2,7,8-TETRAHIDRO-1,6-NAFTIRIDIN-6(5H)-SULFONAMIDA

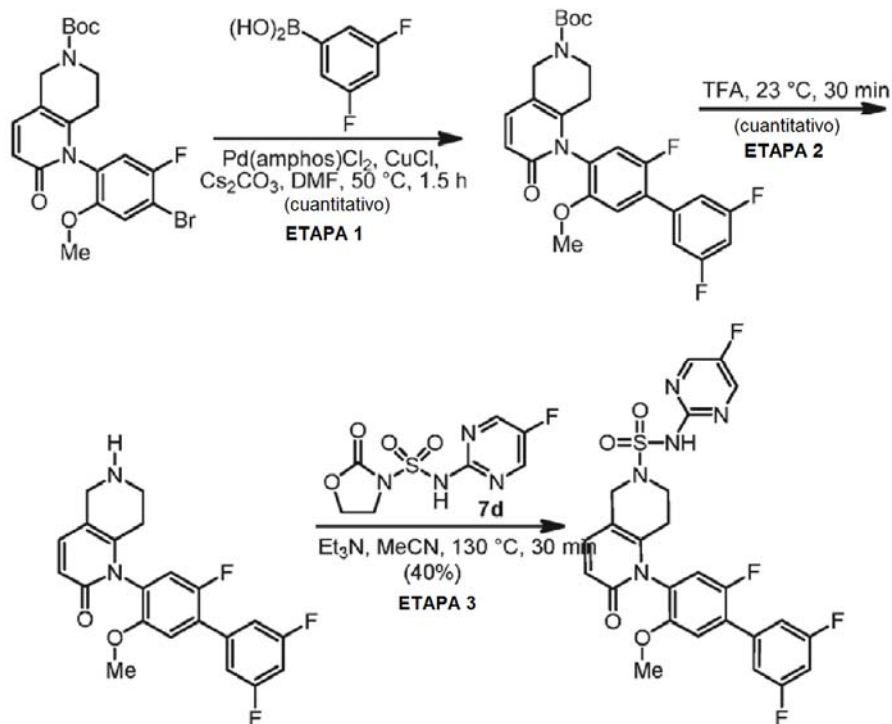
20 Un vial de 5 ml se cargó con (Rac)-1-(5'-cloro-2-fluoro-5-metoxi-2'-metil-[1,1'-bifenil]-4-il)-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-2(1H)-ona (95 mg, 0,24 mmol), N-(isoxazol-3-il)-2-oxooxazolidin-3-sulfonamida (Preparación 7c, 83 mg, 0,36 mmol), acetonitrilo (1,20 ml) y trietilamina (232 µl, 1,67 mmol). El vial se cerró herméticamente con una tapa con revestimiento de PTFE y se calentó a 130 °C. Después de 30 min, la mezcla de reacción de color pardo resultante se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó a un volumen total de 3 ml con DMSO y se filtró a través de un filtro de 0,4 micrómetros. El filtrado se purificó por HPLC de fase inversa en 2 inyecciones separadas (XBridge Prep Shield RP18, 19 x 100 mm, Fase móvil: TFA al 0,1 % en agua/acetonitrilo, Caudal: 40 ml/min, Iny: 1500 µl, Gradiente: 25-85 % en 12 min). Las fracciones que contenían el producto se congelaron y se liofilizaron para proporcionar (Rac)-1-(5'-cloro-2-fluoro-5-metoxi-2'-metil-[1,1'-bifenil]-4-il)-N-(isoxazol-3-il)-2-oxo-1,2,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(5H)-sulfonamida (80 mg, 0,147 mmol, rendimiento del 61,6 %) en forma de un sólido de color blanquecino. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 8,75 (d, J = 1,76 Hz, 1 H) 7,37 - 7,47 (m, 3 H) 7,34 (d, J = 9,43 Hz, 1 H) 7,28 (d, J = 9,43 Hz, 1 H) 7,16 (d, J = 6,53 Hz, 1 H) 6,34 - 6,42 (m, 2 H) 4,17 - 4,33 (m, 2 H) 3,74 (s, 3 H) 3,42 (d, J = 5,91 Hz, 2 H) 2,37 - 2,47 (m, 1 H) 2,03 - 2,14 (m, 1 H). m/z (IEN) 545,0 (M+H)<sup>+</sup>.

35 Etapa de Separación: El producto racémico del Ejemplo 9 se sometió a una separación de SFC quiral (columna (S,S) Whelk-O, metanol al 35 %) para proporcionar el Ejemplo 9-P (pico 1) y el Ejemplo 9-M (pico 2) en forma de sólidos de color blanquecino.

## Ejemplo 10

(*Rac*); (*P*); y (*M*)-N-(5-FLUOROPYRIMIDIN-2-IL)-2-OXO-1-(2,3',5'-TRIFLUORO-5-METOXI-[1,1'-BIFENIL]-4-IL)-1,2,7,8-TETRAHIDRO-1,6-NAFTIRIDIN-6(5H)-SULFONAMIDA

5



Etapas 1: 2-OXO-1-(2,3',5'-TRIFLUORO-5-METOXI-[1,1'-BIFENIL]-4-IL)-1,2,7,8-TETRAHIDRO-1,6-NAFTIRIDIN-6(5H)-CARBOXILATO DE (*Rac*)-*tert*-BUTILO

10

Un matraz de fondo redondo de 50 ml se cargó con 1-(4-bromo-5-fluoro-2-metoxifenil)-2-oxo-1,2,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(5H)-carboxilato de (*Rac*)-*tert*-butilo (Véase Preparación 8a, etapa 1, 806 mg, 1,78 mmol), ácido (3,5-difluorofenil)borónico (Combi-Blocks, 844 mg, 5,35 mmol), carbonato de cesio (2,32 g, 7,13 mmol), cloruro de cobre (529 mg, 5,35 mmol), cloruro de 1,1-bis[(di-*t*-butil-p-metilaminofenil)]paladio (II) (252 mg, 0,36 mmol), después se purgó con nitrógeno. Se introdujo DMF (8,90 ml), el vial se cerró herméticamente con una tapa con revestimiento de PTFE y la mezcla de reacción de color naranja resultante se calentó a 50 °C. Después de 1,5 h, la mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se diluyó con una mezcla 1:1 de solución acuosa saturada de ácido etilendiaminotetraacético y agua (25 ml) y EtOAc (15 ml). La mezcla se filtró a través de un lecho de Celite®, después se enjuagaron con EtOAc (2 x 10 ml). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 5 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (25 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida y se purificaron por cromatografía en columna ultrarrápida (columna Biotage de gel de sílice de 25 g, eluyente: gradiente, del 0 al 50 % de 3:1 de EtOAc/EtOH en heptano con DCM como un aditivo al 10 %) para proporcionar 2-oxo-1-(2,3',5'-trifluoro-5-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-il)-1,2,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(5H)-carboxilato de (*Rac*)-*tert*-butilo (1,08 g, 2,22 mmol, rendimiento del 124 %) en forma de un sólido de color castaño. *m/z* (IEN) 487,0 (*M*+H)<sup>+</sup>.

15

20

25

Etapas 2: (*Rac*)-1-(2,3',5'-TRIFLUORO-5-METOXI-[1,1'-BIFENIL]-4-IL)-5,6,7,8-TETRAHIDRO-1,6-NAFTIRIDIN-2(1H)-ONA

30

Un matraz de fondo redondo de 50 ml se cargó con 1-(3'-cloro-5'-fluoro-3-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-il)-2-oxo-1,2,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(5H)-carboxilato de (*Rac*)-*tert*-butilo (844 mg, 1,74 mmol) y ácido trifluoroacético (8,7 ml), después se agitó durante 30 min a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, se disolvió en DCM (25 ml) y se vertió cuidadosamente en una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (25 ml). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con más cantidad de DCM (3 x 25 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtraron, se concentraron a presión reducida para proporcionar (*Rac*)-1-(2,3',5'-trifluoro-5-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-il)-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-2(1H)-ona (699 mg, 1,81 mmol, rendimiento del 104 %) en forma de un sólido amorfo de color amarillo-castaño, que se usó sin purificación adicional, *m/z* (IEN) 387,2 (*M*+H)<sup>+</sup>.

35

40

Etapas 3: (*Rac*)-N-(5-FLUOROPYRIMIDIN-2-IL)-2-OXO-1-(2,3',5'-TRIFLUORO-5-METOXI-[1,1'-BIFENIL]-4-IL)-1,2,7,8-



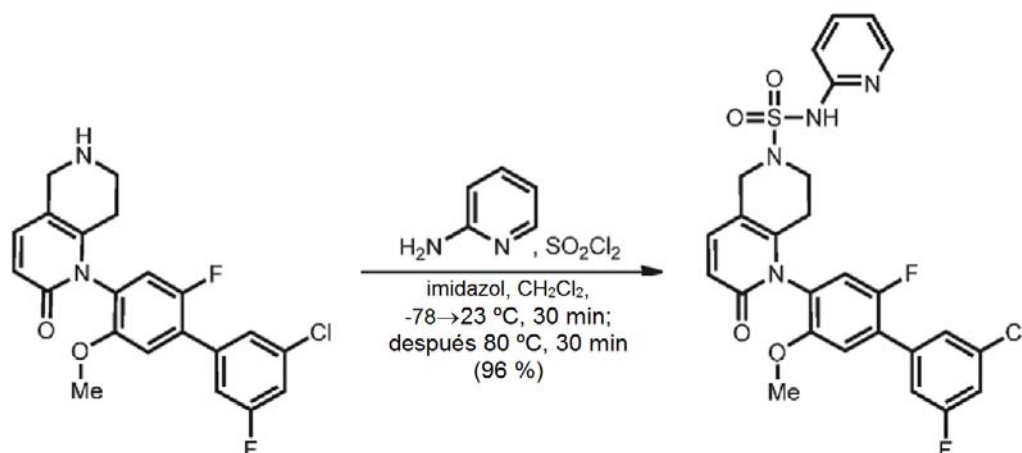
## TETRAHIDRO-1,6-NAFTIRIDIN-6(5H)-SULFONAMIDA

Un vial de 5 ml se cargó con (Rac)-1-(2,3',5'-trifluoro-5-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-il)-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-2(1H)-ona (127 mg, 0,329 mmol), N-(5-fluoropirimidin-2-il)-2-oxooxazolidin-3-sulfonamida (Preparación 7d, 189 mg, 0,721 mmol), acetonitrilo (1,80 ml) y trietilamina (352 µl, 2,53 mmol). El vial se cerró herméticamente con una tapa con revestimiento de PTFE y se calentó a 130 °C. Después de 30 min, la mezcla de reacción de color pardo resultante se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó a un volumen total de 3 ml con DMSO y se filtró a través de un filtro de 0,4 micrómetros. El filtrado se purificó por HPLC de fase inversa en 2 inyecciones separadas (XBridge Prep Shield RP18, 19 x 100 mm, Fase móvil: TFA al 0,1 % en agua/acetonitrilo, Caudal: 40 ml/min, Iny: 1500 µl, Gradiente: 25-85 % en 12 min). Las fracciones que contenían el producto se congelaron y se liofilizaron para proporcionar (Rac)-N-(5-fluoropirimidin-2-il)-2-oxo-1-(2,3',5'-trifluoro-5-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-il)-1,2,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(5H)-sulfonamida (80 mg, 0,14 mmol, rendimiento del 39,5 %) en forma de un sólido de color blanquecino. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ = 11,41 (s, 1H), 8,65 (s, 2H), 7,48 - 7,29 (m, 6H), 6,39 (d, *J* = 9,4 Hz, 1H), 4,41 - 4,27 (m, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,51 (t, *J* = 5,8 Hz, 2H), 2,45 - 2,33 (m, 1H), 2,16 - 2,05 (m, 1H). *m/z* (IEN) 562,0 (M+H)<sup>+</sup>.

Etapas de Separación: El producto racémico del Ejemplo 10 se sometió a separación de SFC quiral (columna AS-H (S,S), metanol al 45 %) para proporcionar el Ejemplo 10-P (pico 1) y el Ejemplo 10-M (pico 2) en forma de sólidos de color blanquecino.

## Ejemplo 11

(Rac)-; (P)-; y (M)-1-(3'-CLORO-2,5'-DIFLUORO-5-METOXI-[1,1'-BIFENIL]-4-IL)-2-OXO-N-(PIRIDIN-2-IL)-1,2,7,8-TETRAHIDRO-1,6-NAFTIRIDIN-6(5H)-SULFONAMIDA



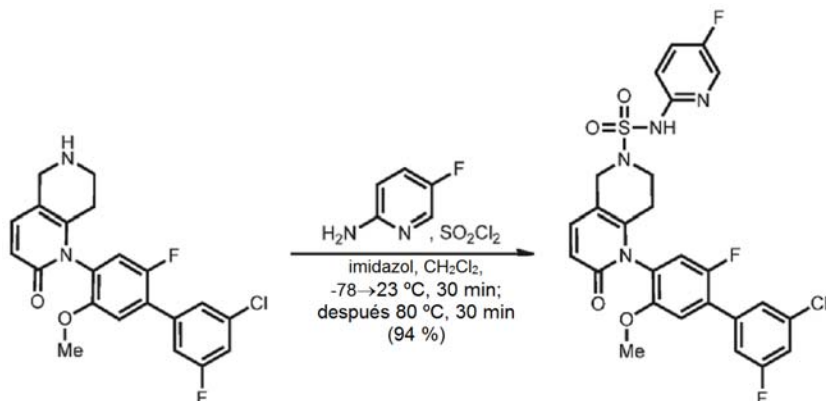
Un vial de 5 ml se cargó con imidazol (85 mg, 1,24 mmol) y 2-aminopiridina (Sigma Aldrich, 37,4 mg, 0,40 mmol), después se purgó con nitrógeno. Se introdujo CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1,24 ml) y la mezcla de reacción se enfrió a -78 °C en un baño de hielo seco-acetona. Se añadió gota a gota cloruro de sulfurilo (32,2 µl, 0,40 mmol) mediante una jeringa a la mezcla de reacción. Tras la adición, el baño de refrigeración se retiró y la mezcla resultante se dejó calentar a temperatura ambiente. Después de 30 minutos, (Rac)-1-(3'-cloro-2,5'-difluoro-5-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-il)-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-2(1H)-ona (Véase Ejemplo 4, etapa 2, 100 mg, 0,25 mmol) se introdujo en una sola porción, seguido de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1,0 ml). El vial se cerró herméticamente con una tapa con revestimiento de PTFE y la mezcla de reacción se calentó a 80 °C. Después de 30 min, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, la mezcla de color pardo resultante se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con una solución acuosa de ácido cítrico (1,0 M, 5 ml), salmuera (5 ml) y EtOAc (15 ml). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 5 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida y se purificó por HPLC de fase inversa en 2 inyecciones separadas (XBridge Prep Shield RP18, 19 x 100 mm, Fase móvil: TFA al 0,1 % en agua/acetonitrilo, Caudal: 40 ml/min, Iny: 1500 µl, Gradiente: 25-70 % en 12 min). Las fracciones que contenían el producto se congelaron y se liofilizaron para proporcionar (Rac)-1-(3'-cloro-2,5'-difluoro-5-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-il)-2-oxo-N-(piridin-2-il)-1,2,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(5H)-sulfonamida (133 mg, 0,24 mmol, rendimiento del 96 %) en forma de un sólido de color blanquecino. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 8,11 (s a, 1 H) 7,81 - 7,86 (m, 1 H) 7,62 - 7,72 (m, 4 H) 7,37 - 7,48 (m, 4 H) 6,47 (d, *J* = 9,38 Hz, 1 H) 4,28 (s a, 2 H) 3,88 (s, 3 H) 3,43 (s a, 2 H) 2,42 - 2,52 (m, 1 H) 2,14 - 2,23 (m, 1 H). *m/z* (IEN) 559,0 (M+H)<sup>+</sup>.

Etapas de Separación: El producto racémico del Ejemplo 11 se sometió a una separación de SFC quiral (columna (S,S) Whelk-O, metanol al 40 %) para proporcionar el Ejemplo 11-P (pico 1) y el Ejemplo 11-M (pico 2) en forma de sólidos de color blanquecino.

## Ejemplo 12

(*Rac*)-; (*P*)-; y (*M*)-1-(3'-CLORO-2,5'-DIFLUORO-5-METOXI-[1,1'-BIFENIL]-4-IL)-N-(5-FLUOROPIRIDIN-2-IL)-2-OXO-1,2,7,8-TETRAHIDRO-1,6-NAFTIRIDIN-6(5H)-SULFONAMIDA

5



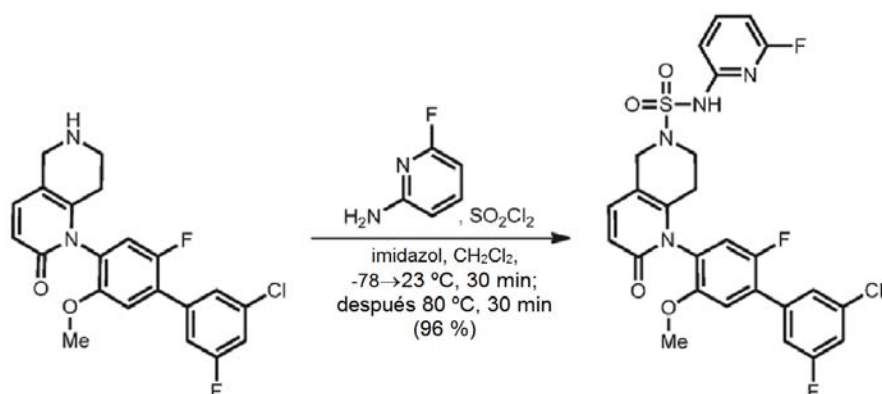
Un vial de 5 ml se cargó con imidazol (85 mg, 1,24 mmol) y 5-fluoropiridin-2-amina (Acros Organics, 44,5 mg, 0,40 mmol), después se purgó con nitrógeno. Se introdujo CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1,24 ml) y la mezcla de reacción se enfrió a -78 °C en un baño de hielo seco-acetona. Se añadió gota a gota mediante una jeringa cloruro de sulfurilo (32,2 µl, 0,40 mmol) a la mezcla de reacción. Tras la adición, el baño de refrigeración se retiró y la mezcla resultante se dejó calentar a temperatura ambiente. Después de 30 minutos, (*Rac*)-1-(3'-cloro-2,5'-difluoro-5-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-il)-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-2(1H)-ona (Véase Ejemplo 4, etapa 2, 100 mg, 0,25 mmol) se introdujo en una sola porción, seguido de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1,0 ml). El vial se cerró herméticamente con una tapa con revestimiento de PTFE y la mezcla de reacción se calentó a 80 °C. Después de 30 min, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, la mezcla de color pardo resultante se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con una solución acuosa de ácido cítrico (1,0 M, 5 ml), salmuera (5 ml) y EtOAc (15 ml). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 5 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida y se purificó por HPLC de fase inversa en 2 inyecciones separadas (XBridge Prep Shield RP18, 19 x 100 mm, Fase móvil: TFA al 0,1 % en agua/acetonitrilo, Caudal: 40 ml/min, Iny: 1500 µl, Gradiente: 25-80 % en 12 min). Las fracciones que contenían el producto se congelaron y se liofilizaron para proporcionar (*Rac*)-1-(3'-cloro-2,5'-difluoro-5-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-il)-N-(5-fluoropiridin-2-il)-2-oxo-1,2,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(5H)-sulfonamida (134 mg, 0,23 mmol, rendimiento del 94 %) en forma de un sólido de color castaño. δ ppm 10,81 (s a, 1 H) 8,29 (d, J = 3,01 Hz, 1 H) 7,79 (td, J = 8,35 Hz, 1 H) 7,63 - 7,72 (m, 3 H) 7,38 - 7,50 (m, 3 H) 7,17 (dd, J = 9,07, 3,73 Hz, 1 H) 6,46 (d, J = 9,38 Hz, 1 H) 4,22 - 4,49 (m, 2 H) 3,87 (s, 3 H) 3,46 - 3,56 (m, 2 H) 2,41 - 2,53 (m, 1 H) 2,11 - 2,21 (m, 1 H). m/z (IEN) 575,0 (M+H)<sup>+</sup>.

Etapa de Separación: El producto racémico del Ejemplo 12 se sometió a una separación de SFC quiral (columna (S,S) Whelk-O, metanol al 45 %) para proporcionar el Ejemplo 12-P (pico 1) y el Ejemplo 12-M (pico 2) en forma de sólidos de color blanquecino.

## Ejemplo 13

(*Rac*)-; (*P*)-; y (*M*)-1-(3'-CLORO-2,5'-DIFLUORO-5-METOXI-[1,1'-BIFENIL]-4-IL)-N-(6-FLUOROPIRIDIN-2-IL)-2-OXO-1,2,7,8-TETRAHIDRO-1,6-NAFTIRIDIN-6(5H)-SULFONAMIDA

35

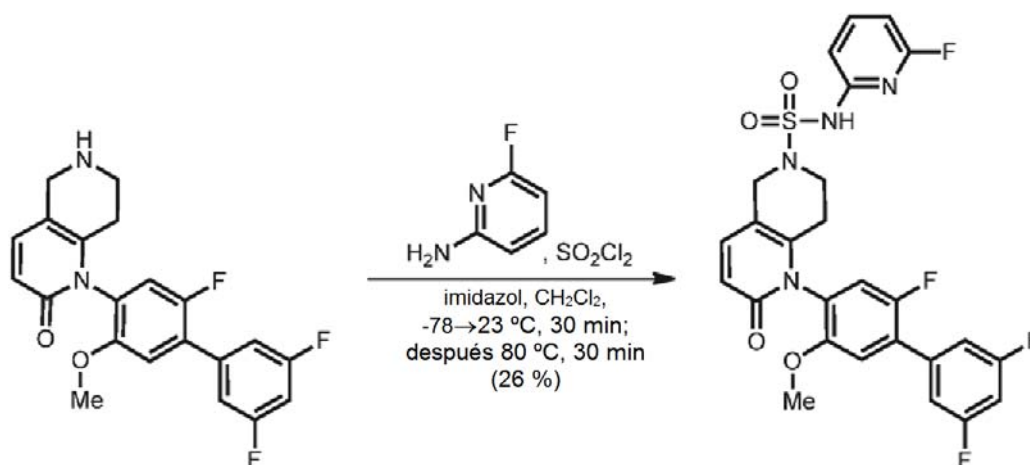


Un vial de 5 ml se cargó con imidazol (85 mg, 1,24 mmol) y 6-fluoropiridin-2-amina (Matrix Scientific, 44,5 mg, 0,40 mmol), después se purgó con nitrógeno. Se introdujo CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1,24 ml) y la mezcla de reacción se enfrió a -78 °C en un baño de hielo seco-acetona. Se añadió gota a gota mediante una jeringa cloruro de sulfurilo (32,2 µl, 0,40 mmol) a la mezcla de reacción. Tras la adición, el baño de refrigeración se retiró y la mezcla resultante se dejó calentar a temperatura ambiente. Después de 30 minutos, (Rac)-1-(3'-cloro-2,5'-difluoro-5-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-il)-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-2(1H)-ona (Véase Ejemplo 4, etapa 2, 100 mg, 0,25 mmol) se introdujo en una sola porción, seguido de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1,0 ml). El vial se cerró herméticamente con una tapa con revestimiento de PTFE y la mezcla de reacción se calentó a 80 °C. Después de 30 min, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, la mezcla de color pardo resultante se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con una solución acuosa de ácido cítrico (1,0 M, 5 ml), salmuera (5 ml) y EtOAc (15 ml). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 5 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida y se purificó por HPLC de fase inversa en 2 inyecciones separadas (XBridge Prep Shield RP18, 19 x 100 mm, Fase móvil: TFA al 0,1 % en agua/acetonitrilo, Caudal: 40 ml/min, Iny: 1500 µl, Gradiente: 25-80 % en 12 min). Las fracciones que contenían el producto se congelaron y se liofilizaron para proporcionar (Rac)-1-(3'-cloro-2,5'-difluoro-5-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-il)-N-(6-fluoropiridin-2-il)-2-oxo-1,2,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(5H)-sulfonamida (137 mg, 0,24 mmol, rendimiento del 96 %) en forma de un sólido de color castaño. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 10,97 (s, 1 H) 7,88 (c, *J* = 8,12 Hz, 1 H) 7,52 - 7,64 (m, 3 H) 7,32 - 7,41 (m, 2 H) 7,28 (d, *J* = 10,37 Hz, 1 H) 6,92 (dd, *J* = 7,98, 1,87 Hz, 1 H) 6,75 (dd, *J* = 7,93, 2,23 Hz, 1 H) 6,37 (d, *J* = 9,43 Hz, 1 H) 4,23 - 4,39 (m, 2 H) 3,77 (s, 3 H) 3,42 - 3,53 (m, 2 H) 2,37 - 2,47 (m, 1 H) 2,04 - 2,17 (m, 1 H). *m/z* (IEN) 575,0 (M+H)<sup>+</sup>.

Etapa de Separación: El producto racémico del Ejemplo 13 se sometió a una separación de SFC quiral (columna (S,S) Whelk-O, metanol al 40 %) para proporcionar el Ejemplo 13-P (pico 1) y el Ejemplo 13-M (pico 2) en forma de sólidos de color blanquecino.

#### Ejemplo 14

(Rac)-; (P)-; y (M)-N-(6-FLUOROPIRIDIN-2-IL)-2-OXO-1-(2,3',5'-TRIFLUORO-5-METOXI-[1,1'-BIFENIL]-4-IL)-1,2,7,8-TETRAHIDRO-1,6-NAFTIRIDIN-6(5H)-SULFONAMIDA



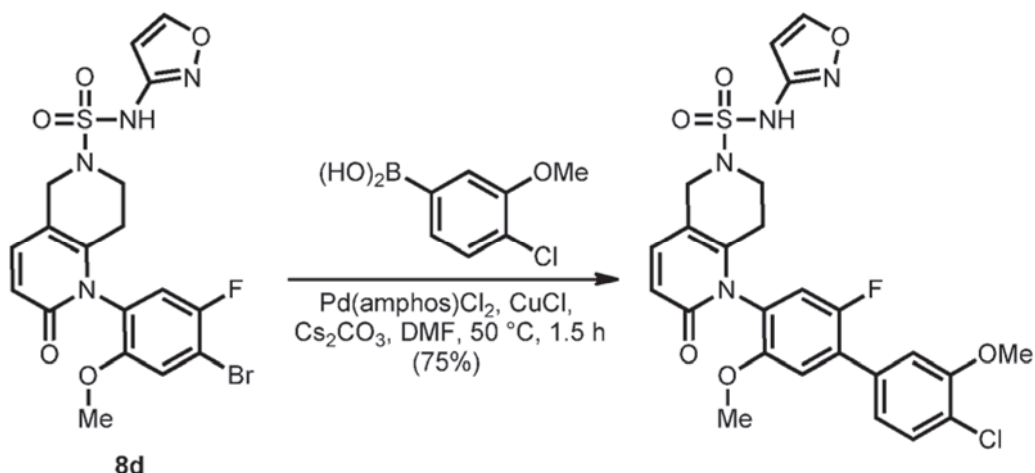
Un vial de 5 ml se cargó con imidazol (110 mg, 1,62 mmol) y 6-fluoropiridin-2-amina (Matrix Scientific, 58,0 mg, 0,52 mmol), después se purgó con nitrógeno. Se introdujo CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1,62 ml) y la mezcla de reacción se enfrió a -78 °C en un baño de hielo seco-acetona. Se añadió gota a gota mediante una jeringa cloruro de sulfurilo (42,0 µl, 0,52 mmol) a la mezcla de reacción. Tras la adición, el baño de refrigeración se retiró y la mezcla resultante se dejó calentar a temperatura ambiente. Después de 30 minutos, se introdujo en una sola porción (Rac)-1-(2,3',5'-trifluoro-5-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-il)-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-2(1H)-ona (Véase Ejemplo 10, etapa 2, 125 mg, 0,32 mmol), seguido de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1,0 ml). El vial se cerró herméticamente con una tapa con revestimiento de PTFE y la mezcla de reacción se calentó a 80 °C. Después de 30 min, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, la mezcla de color pardo resultante se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con una solución acuosa de ácido cítrico (1,0 M, 5 ml), salmuera (5 ml) y EtOAc (15 ml). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 5 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida y se purificó por HPLC de fase inversa en 2 inyecciones separadas (XBridge Prep Shield RP18, 19 x 100 mm, Fase móvil: TFA al 0,1 % en agua/acetonitrilo, Caudal: 40 ml/min, Iny: 1500 µl, Gradiente: 25-70 % en 12 min). Las fracciones que contenían el producto se congelaron y se liofilizaron para proporcionar (Rac)-N-(6-fluoropiridin-2-il)-2-oxo-1-(2,3',5'-trifluoro-5-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-il)-1,2,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(5H)-sulfonamida (47,2 mg, 0,08 mmol, rendimiento del 26,0 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 10,96 (s, 1 H) 7,88 (c, *J* = 7,98 Hz, 1 H) 7,26 - 7,47 (m, 6 H) 6,92 (dd, *J* = 7,83,

1,92 Hz, 1 H) 6,75 (dd,  $J = 7,98, 2,18$  Hz, 1 H) 6,37 (d,  $J = 9,54$  Hz, 1 H) 4,25 - 4,36 (m, 2 H) 3,77 (s, 2 H) 2,35 - 2,48 (m, 1 H) 2,05 - 2,14 (m, 1 H).  $m/z$  (IEN) 559,0 (M+H)<sup>+</sup>.

5 Etapa de Separación: El producto racémico del Ejemplo 14 se sometió a una separación de SFC quiral (columna (S,S) Whelk-O, metanol al 35 %) para proporcionar el Ejemplo 14-P (pico 1) y el Ejemplo 14-M (pico 2) en forma de sólidos de color blanquecino.

#### Ejemplo 15

10 (Rac)-; (P)-; y (M)-1-(2-FLUORO-3',5-DIMETOXI-4'-CLORO-[1,1'-BIFENIL]-4-IL)-N-(ISOXAZOL-3-IL)-2-OXO-1,2,7,8-TETRAHIDRO-1,6-NAFTIRIDIN-6(5H)-SULFONAMIDA



15 Un vial de 5 ml se cargó con (Rac)-1-(4-bromo-5-fluoro-2-metoxifenil)-N-(isoxazol-3-il)-2-oxo-1,2,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(5H)-sulfonamida (Preparación 8d, 100 mg, 0,20 mmol), ácido 3-metoxi-4-metilfenilborónico (Acros Organics, 100 mg, 0,60 mmol), carbonato de cesio (261 mg 0,80 mmol), cloruro de cobre (59,5 mg, 0,60 mmol), cloruro de 1,1-bis[(di-t-butil-p-metilaminofenil)paladio (II) (28,4 mg, 0,04 mmol), después se purgó con nitrógeno. Se introdujo DMF (1,0 ml), el vial se cerró herméticamente con una tapa con revestimiento de PTFE y la mezcla de

20 reacción de color naranja resultante se calentó a 50 °C. Después de 1,5 h, la mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se diluyó con una mezcla 1:1 de solución acuosa saturada de ácido etilendiaminotetraacético y agua (5 ml) y EtOAc (5 ml). La mezcla se filtró a través de un lecho de Celite®, después se enjuagaron con EtOAc (2 x 10 ml). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 5 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (25 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida y se purificaron por cromatografía en columna ultrarrápida (columna Biotage de gel de sílice de 50 g, eluyente: gradiente, del 0 al 50 % de 3:1 de EtOAc/EtOH en heptano con DCM como un aditivo al 10 %) para proporcionar (Rac)-1-(2-fluoro-3',5-dimetoxi-4'-cloro-[1,1'-bifenil]-4-il)-N-(isoxazol-3-il)-2-oxo-1,2,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(5H)-sulfonamida (81,0 mg, 0,15 mmol, rendimiento del 74,8 %) en forma de un sólido de color castaño. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 11,16 (s, 1 H) 8,74 (d,  $J = 1,76$  Hz, 1 H) 7,22 - 7,36 (m, 4 H) 7,09 - 7,18 (m, 2 H) 6,35 - 6,42 (m, 2 H) 4,23 (s a, 2 H) 3,87 (s, 3 H) 3,78 (s, 3 H) 3,36 - 3,48 (m, 2 H) 2,43 (s a, 1 H) 2,22 (s, 3 H) 2,05 - 2,14 (m, 1 H).  $m/z$  (IEN) 541,2 (M+H)<sup>+</sup>.

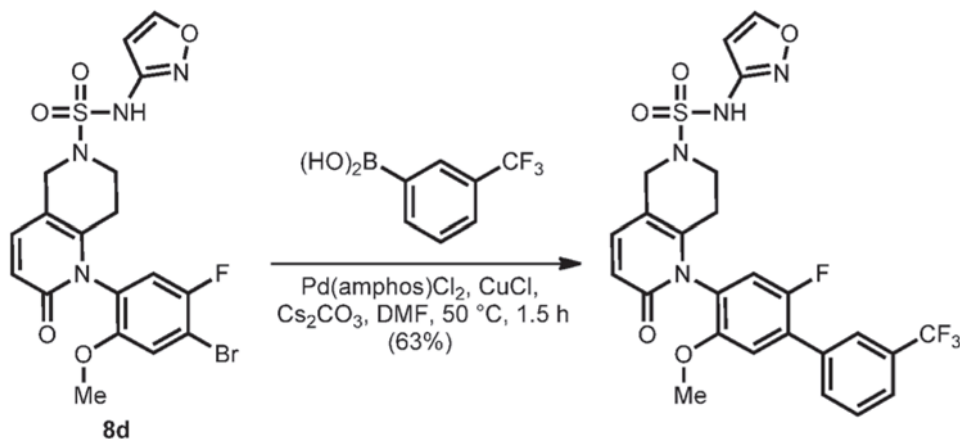
30

35 Etapa de Separación: El producto racémico del Ejemplo 15 se sometió a una separación de SFC quiral (columna (S,S) Whelk-O, metanol al 40 %) para proporcionar el Ejemplo 15-P (pico 1) y el Ejemplo 15-M (pico 2) en forma de sólidos de color blanquecino.

## Ejemplo 16

(Rac)-; (P)-; y (M)-1-(2-FLUORO-5-METOXI-3'-(TRIFLUOROMETIL)-[1,1'-BIFENIL]-4-IL)-N-(ISOXAZOL-3-IL)-2-OXO-1,2,7,8-TETRAHIDRO-1,6-NAFTIRIDIN-6(5H)-SULFONAMIDA:

5



Este compuesto se preparó de manera análoga al procedimiento del Ejemplo 15 a partir de (Rac)-1-(4-bromo-5-fluoro-2-metoxifenil)-N-(isoxazol-3-il)-2-oxo-1,2,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(5H)-sulfonamida (Preparación 8d) y ácido 3-(trifluorometil)bencenoborónico (adquirido de Synthonix) como el ácido borónico. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 11,17 (s, 1 H) 8,74 (s, 1 H) 7,97 (s, *J* = 5,59 Hz, 2 H) 7,76 - 7,88 (m, 2 H) 7,26 - 7,45 (m, 3 H) 6,36 - 6,42 (m, 2 H) 4,23 (d, *J* = 3,21 Hz, 2 H) 3,81 (s, 3 H) 3,36 - 3,50 (m, 2 H) 2,38 - 2,49 (m, 1 H) 2,05 - 2,16 (m, 1 H). *m/z* (IEN) 565,2 (M+H)<sup>+</sup>.

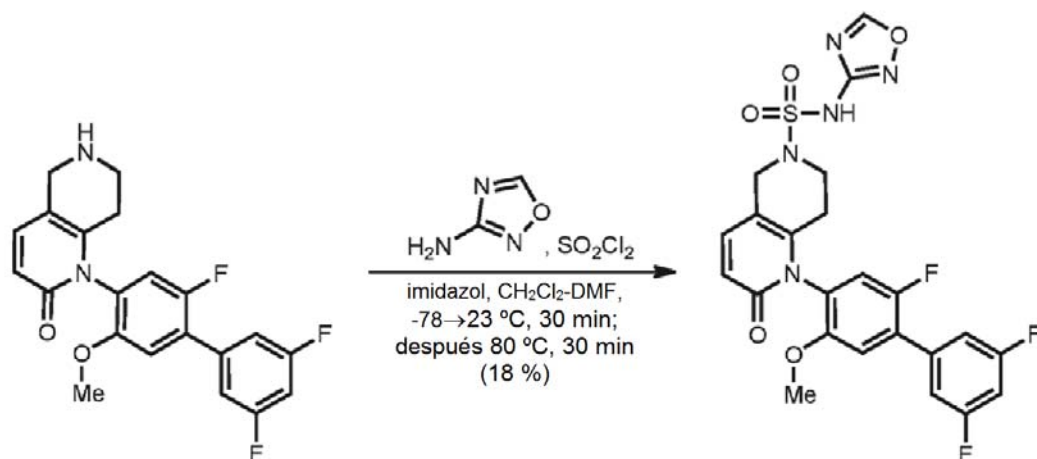
10

15 Etapa de Separación: El producto racémico del Ejemplo 16 se sometió a separación de SFC quiral (columna Whelk-O (S,S), metanol al 35 %) para proporcionar el Ejemplo 16-P (pico 1) y el Ejemplo 16-m (pico 2) en forma de sólidos de color blanquecino.

## Ejemplo 17

20

(Rac)-; (P)-; y (M)-N-(1,2,4-OXADIAZOL-3-IL)-2-OXO-1-(2,3',5'-TRIFLUORO-5-METOXI-[1,1'-BIFENIL]-4-IL)-1,2,7,8-TETRAHIDRO-1,6-NAFTIRIDIN-6(5H)-SULFONAMIDA



25

Un vial de 5 ml se cargó con imidazol (88,0 mg, 1,29 mmol) y 1,2,4-oxadiazol-3-amina (Enamina, 35,2 mg, 0,41 mmol), después se purgó con nitrógeno. se introdujeron CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (971 μl) y DMF (324 μl) y la mezcla de reacción se enfrió a -78 °C en un baño de hielo seco-acetona. Se añadió gota a gota mediante una jeringa cloruro de sulfurilo (55,9 μl, 0,41 mmol) a la mezcla de reacción. Tras la adición, el baño de refrigeración se retiró y la mezcla resultante se dejó calentar a temperatura ambiente. Después de 30 minutos, se introdujo (Rac)-1-(2,3',5'-trifluoro-5-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-il)-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-2(1H)-ona (Véase Ejemplo 10, etapa 2, 100 mg, 0,26 mmol). El vial se cerró herméticamente con una tapa con revestimiento de PTFE y la mezcla de reacción se calentó a 80 °C. Después de 30 min, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con una solución acuosa de ácido cítrico (1,0 M, 5 ml) y salmuera (5 ml) y EtOAc (10 ml). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtraron y

30

35

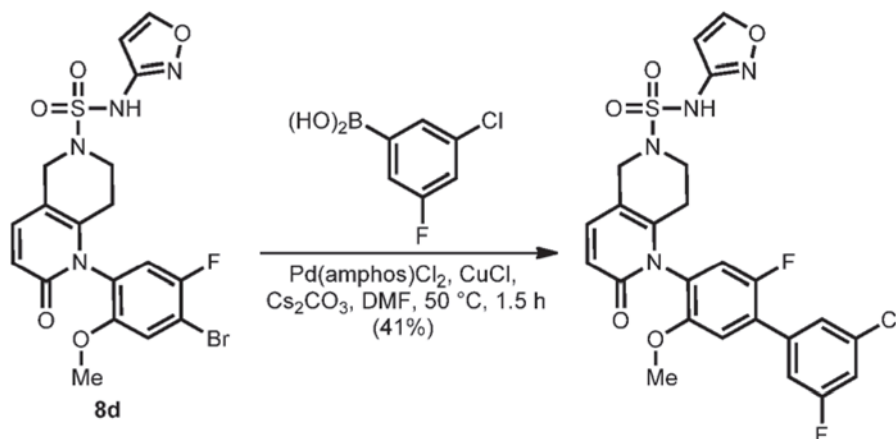


se concentraron a presión reducida y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida y se purificaron por HPLC de fase inversa en 2 inyecciones separadas (XBridge Prep Shield RP18, 19 x 100 mm, Fase móvil: TFA al 0,1 % en agua/acetonitrilo, Caudal: 40 ml/min, Iny: 1500 ul, Gradiente: 25-80 % en 12 min). Las fracciones que contenían el producto se congelaron y se liofilizaron para proporcionar (*Rac*)-N-(1,2,4-oxadiazol-3-il)-2-oxo-1-(2,3',5'-trifluoro-5-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-il)-1,2,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(5H)-sulfonamida (25,2 mg, 0,05 mmol, rendimiento del 18,3 %) en forma de un sólido de color castaño. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ = 11,78 (s, 1H), 9,41 (s, 1H), 7,47 - 7,32 (m, 7H), 6,39 (d, *J* = 9,4 Hz, 1H), 4,37 - 4,26 (m, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,48 (d, *J* = 7,7 Hz, 2H), 2,48 - 2,41 (m, 1H), 2,13 (d, *J* = 17,8 Hz, 1H). *m/z* (IEN) 532,0 (M+H)<sup>+</sup>.

Etapa de Separación: El producto racémico del Ejemplo 17 se sometió a una separación de SFC quiral (columna (S,S) Whelk-O, metanol al 35 %) para proporcionar el Ejemplo 17-P (pico 1) y el Ejemplo 17-M (pico 2) en forma de sólidos de color blanquecino.

#### Ejemplo 18

(*Rac*)-; (*P*)-; y (*M*)-1-(3'-CLORO-2,5'-DIFLUORO-5-METOXI-[1,1'-BIFENIL]-4-IL)-N-(ISOXAZOL-3-IL)-2-OXO-1,2,7,8-TETRAHIDRO-1,6-NAFTIRIDIN-6(5H)-SULFONAMIDA

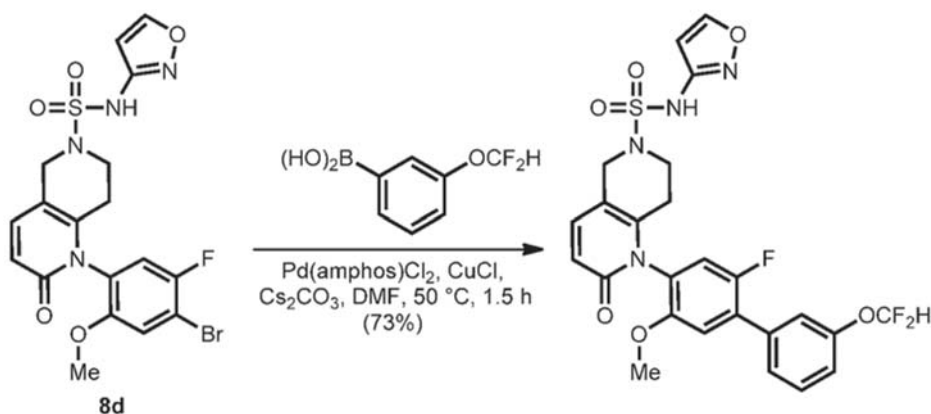


Este compuesto se preparó de manera análoga al procedimiento del Ejemplo 15 a partir de (*Rac*)-1-(4-bromo-5-fluoro-2-metoxifenil)-N-(isoxazol-3-il)-2-oxo-1,2,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(5H)-sulfonamida (Preparación 8d) y 3-borono-5-fluoroclorobenceno (adquirido de Accela ChemBio Inc.) como el ácido borónico. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 11,16 (s, 1 H) 8,74 (s, 1 H) 7,54 - 7,64 (m, 3 H) 7,31 - 7,40 (m, 3 H) 6,36 - 6,41 (m, 2 H) 4,18 - 4,29 (m, 2 H) 3,81 (s, 3 H) 3,37 - 3,47 (m, 2 H) 2,38 - 2,48 (m, 1 H) 2,03 - 2,13 (m, 1 H). *m/z* (IEN) 549,2 (M+H)<sup>+</sup>.

Etapa de Separación: El producto racémico del Ejemplo 18 se sometió a una separación de SFC quiral (columna (S,S) Whelk-O, metanol al 40 %) para proporcionar el Ejemplo 18-P (pico 1) y el Ejemplo 18-M (pico 2) en forma de sólidos de color blanquecino.

#### Ejemplo 19

(*Rac*)-; (*P*)-; y (*M*)-1-(3'-(DIFLUOROMETOXI)-2-FLUORO-5-METOXI-[1,1'-BIFENIL]-4-IL)-N-(ISOXAZOL-3-IL)-2-OXO-1,2,7,8-TETRAHIDRO-1,6-NAFTIRIDIN-6(5H)-SULFONAMIDA

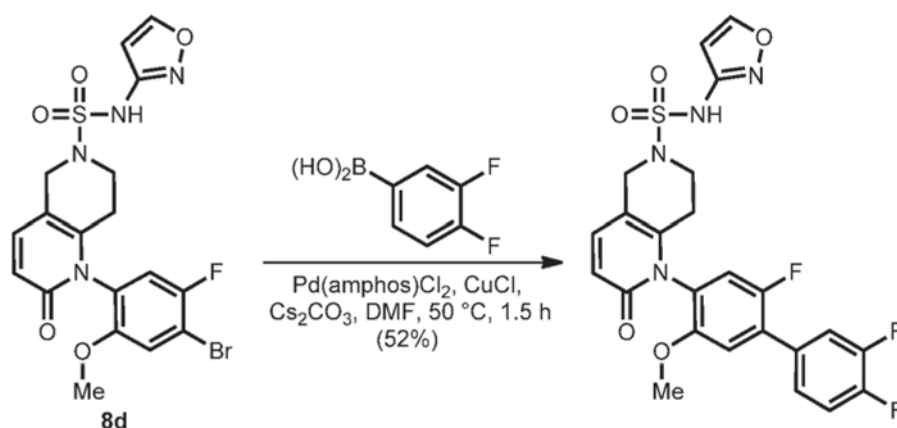


Este compuesto se preparó de manera análoga al procedimiento del Ejemplo 15 a partir de 1-(4-bromo-5-fluoro-2-metoxifenil)-N-(isoxazol-3-il)-2-oxo-1,2,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(5H)-sulfonamida (Preparación 8d) y ácido 3-(difluorometoxi)fenilborónico (adquirido de Focus Synthesis) como el ácido borónico. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ = 11,16 (s, 1H), 8,74 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 7,66 - 7,51 (m, 2H), 7,46 (s, 1H), 7,40 - 7,23 (m, 4H), 6,43 - 6,34 (m, 2H), 4,31 - 4,17 (m, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,48 - 3,37 (m, 2H), 2,15 - 2,03 (m, 1H), 1,34 - 1,25 (m, 1H). *m/z* (IEN) 563,2 (M+H)<sup>+</sup>.

Etapas de Separación: El producto racémico del Ejemplo 19 se sometió a una separación de SFC quiral (columna (S,S) Whelk-O, metanol al 35 %) para proporcionar el Ejemplo 19-P (pico 1) y el Ejemplo 19-M (pico 2) en forma de sólidos de color blanquecino.

#### Ejemplo 20

(*Rac*)-; (*P*)-; y (*M*)-N-(ISOXAZOL-3-IL)-2-OXO-1-(2,3',4'-TRIFLUORO-5-METOXI-[1,1'-BIFENIL]-4-IL)-1,2,7,8-TETRAHIDRO-1,6-NAFTIRIDIN-6(5H)-SULFONAMIDA

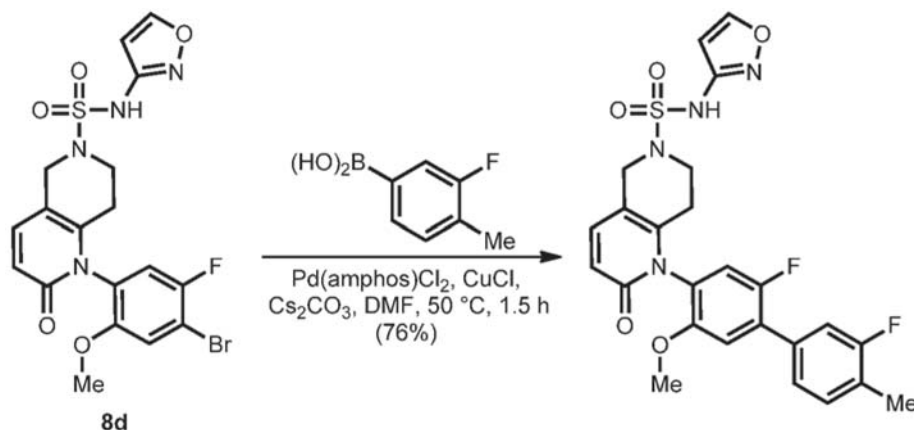


Este compuesto se preparó de manera análoga al procedimiento del Ejemplo 15 a partir de 1-(4-bromo-5-fluoro-2-metoxifenil)-N-(isoxazol-3-il)-2-oxo-1,2,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(5H)-sulfonamida (Preparación 8d) y ácido (3,4-difluorofenil)borónico (adquirido de Sigma-Aldrich Chemical Company, Inc.) como el ácido borónico. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 11,17 (s, 1 H) 8,71 - 8,75 (m, 2 H) 8,19 (d, *J* = 2,38 Hz, 1 H) 7,26 - 7,38 (m, 3 H) 6,36 - 6,42 (m, 2 H) 4,18 - 4,28 (m, 2 H) 4,00 (s, 3 H) 3,75 (s, 3 H) 3,39 - 3,46 (m, 2 H) 2,38 - 2,48 (m, 1 H) 2,05 - 2,14 (m, 1 H). *m/z* (IEN) 533,0 (M+H)<sup>+</sup>.

Etapas de Separación: El producto racémico del Ejemplo 20 se sometió a una separación de SFC quiral (columna (S,S) Whelk-O, metanol al 40 %) para proporcionar el Ejemplo 20-P (pico 1) y el Ejemplo 20-M (pico 2) en forma de sólidos de color blanquecino.

#### Ejemplo 21

(*Rac*)-; (*P*)-; y (*M*)-1-(2,3'-DIFLUORO-5-METOXI-4'-METIL-[1,1'-BIFENIL]-4-IL)-N-(ISOXAZOL-3-IL)-2-OXO-1,2,7,8-TETRAHIDRO-1,6-NAFTIRIDIN-6(5H)-SULFONAMIDA

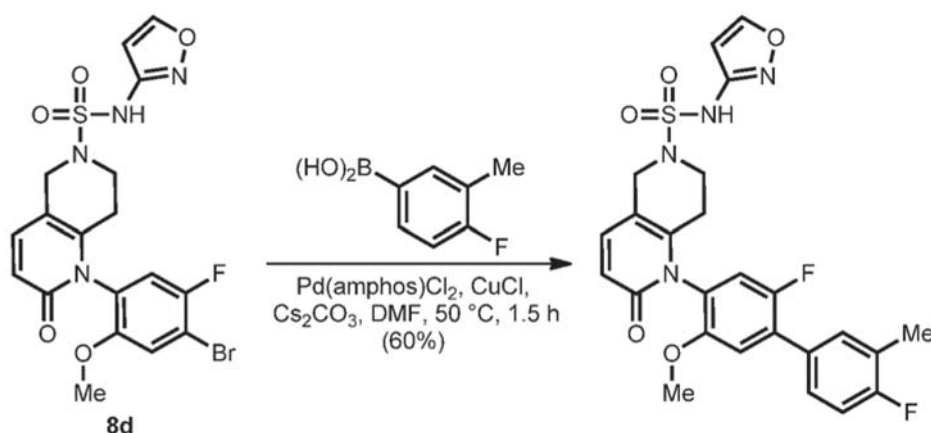


Este compuesto se preparó de manera análoga al procedimiento del Ejemplo 15 a partir de 1-(4-bromo-5-fluoro-2-metoxifenil)-N-(isoxazol-3-il)-2-oxo-1,2,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(5H)-sulfonamida (Preparación 8d) y ácido 3-fluoro-4-metil-fenilborónico (adquirido de Alfa Aesar, a Johnson Matthey Company) como el ácido borónico. RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm 11,16 (s, 1 H) 8,74 (d,  $J = 1,76$  Hz, 1 H) 7,39 - 7,54 (m, 3 H) 7,25-7,37 (m, 3 H) 6,35 - 6,41 (m, 2 H) 4,22 (s a, 2 H) 3,79 (s, 3 H) 3,35 - 3,46 (m, 2 H) 2,55-2,62 (m, 1 H) 2,42 (s, 1 H) 2,30 - 2,35 (m, 3 H).  $m/z$  (IEN) 529,2 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

Etapas de Separación: El producto racémico del Ejemplo 21 se sometió a una separación de SFC quiral (columna (S,S) Whelk-O, metanol al 40 %) para proporcionar el Ejemplo 21-P (pico 1) y el Ejemplo 21-M (pico 2) en forma de sólidos de color blanquecino.

#### Ejemplo 22

(*Rac*)-; (*P*)-; y (*M*)-1-(2,4'-DIFLUORO-5-METOXI-3'-METIL-[1,1'-BIFENIL]-4-IL)-N-(ISOXAZOL-3-IL)-2-OXO-1,2,7,8-TETRAHIDRO-1,6-NAFTIRIDIN-6(5H)-SULFONAMIDA

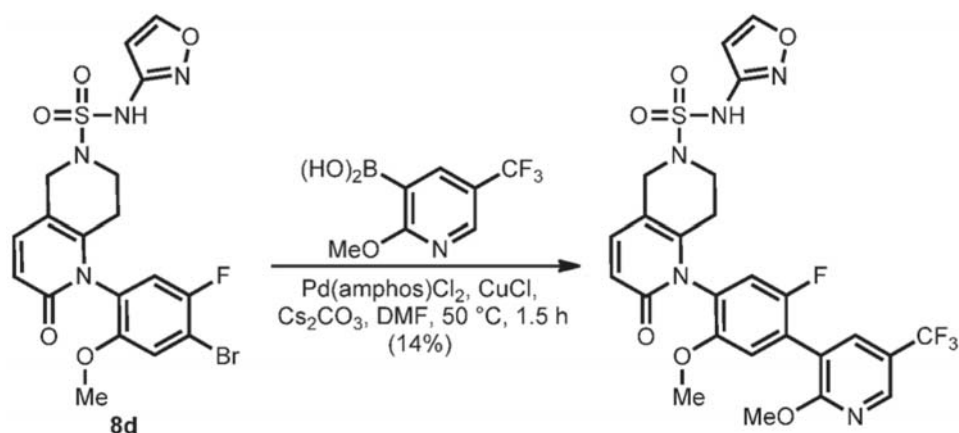


Este compuesto se preparó de manera análoga al procedimiento del Ejemplo 15 a partir de 1-(4-bromo-5-fluoro-2-metoxifenil)-N-(isoxazol-3-il)-2-oxo-1,2,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(5H)-sulfonamida (Preparación 8d) y ácido 4-fluoro-3-metil-fenilborónico (adquirido de Acros Organics) como el ácido borónico. RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm 11,15 (s, 1 H) 8,73 (d,  $J = 2,03$  Hz, 1 H) 7,47 - 7,60 (m, 2 H) 7,24 - 7,34 (m, 4 H) 6,34 - 6,39 (m, 2 H) 4,09 - 4,35 (m, 2 H) 3,73 - 3,79 (m, 3 H) 3,34 - 3,47 (m, 2 H) 2,37 - 2,47 (m, 1 H) 2,32 (d,  $J = 1,66$  Hz, 3 H) 2,03 - 2,13 (m, 1 H).  $m/z$  (IEN) 529,2 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

Etapas de Separación: El producto racémico del Ejemplo 22 se sometió a una separación de SFC quiral (columna (S,S) Whelk-O, metanol al 40 %) para proporcionar el Ejemplo 22-P (pico 1) y el Ejemplo 22-M (pico 2) en forma de sólidos de color blanquecino.

#### Ejemplo 23

(*Rac*)-1-(5-FLUORO-2-METOXI-4-(2-METOXI-5-(TRIFLUOROMETIL)PIRIDIN-3-IL)FENIL)-N-(ISOXAZOL-3-IL)-2-OXO-1,2,7,8-TETRAHIDRO-1,6-NAFTIRIDIN-6(5H)-SULFONAMIDA

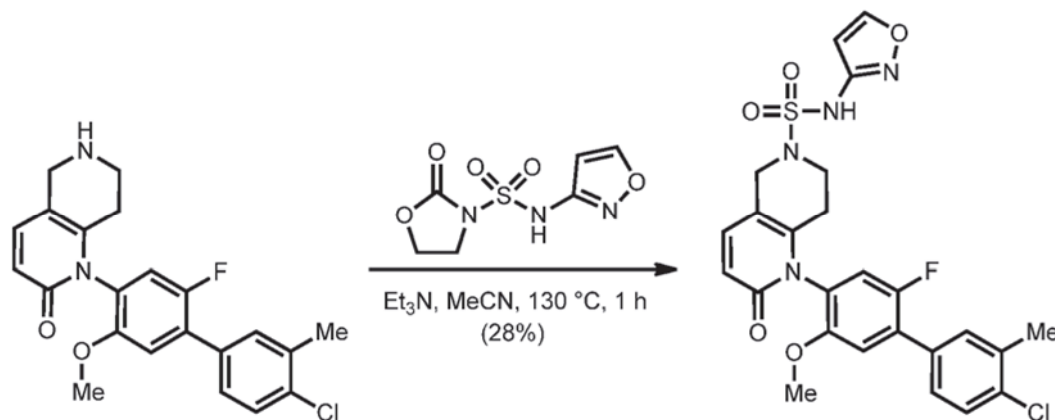




Este compuesto se preparó de manera análoga al procedimiento del Ejemplo 15 a partir de 1-(4-bromo-5-fluoro-2-metoxifenil)-N-(isoxazol-3-il)-2-oxo-1,2,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(5H)-sulfonamida (Preparación 8d) y ácido 2-metoxi-5-trifluorometilpiridin-3-borónico (adquirido de Combi-Blocks Inc.) como el ácido borónico. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 11,16 (s, 1 H) 8,74 (d, *J* = 1,76 Hz, 1 H) 7,75 - 7,86 (m, 1 H) 7,48 - 7,67 (m, 2 H) 7,27 - 7,38 (m, 3 H) 6,35 - 6,41 (m, 2 H) 4,17 - 4,28 (m, 2 H) 3,79 (s, 3 H) 3,37 - 3,49 (m, 2 H) 2,38 - 2,47 (m, 1 H) 2,03 - 2,14 (m, 1 H). *m/z* (IEN) 596,2 (M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 24

(*Rac*)-; (*P*)-; y (*M*)-1-(4'-CLORO-2-FLUORO-5-METOXI-3'-METIL-[1,1'-BIFENIL]-4-IL)-N-(ISOXAZOL-3-IL)-2-OXO-1,2,7,8-TETRAHIDRO-1,6-NAFTIRIDIN-6(5H)-SULFONAMIDA



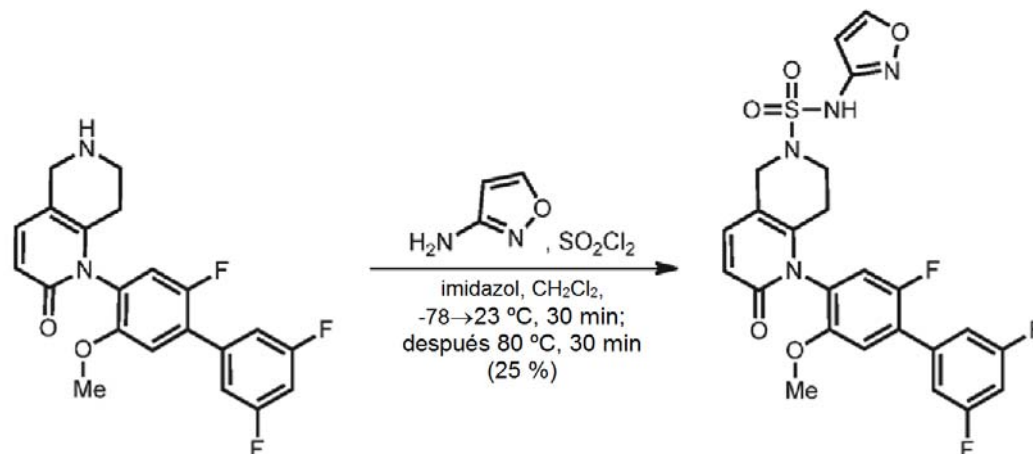
Un vial de 5 ml se cargó con (*Rac*)-1-(4'-cloro-2-fluoro-5-metoxi-3'-metil-[1,1'-bifenil]-4-il)-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-2(1H)-ona (Véase Ejemplo 1, etapa 2, 200 mg, 0,501 mmol), N-(isoxazol-3-il)-2-oxooxazolidin-3-sulfonamida (Preparación 7c, 175 mg, 0,752 mmol), acetonitrilo (2,50 ml) y trietilamina (489 µl, 3,51 mmol). El vial se cerró herméticamente con una tapa con revestimiento de PTFE y se calentó a 130 °C. Después de 30 min, la mezcla de reacción de color pardo resultante se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó a un volumen total de 6 ml con DMSO y se filtró a través de un filtro de 0,4 micrómetros. El filtrado se purificó por HPLC de fase inversa en 3 inyecciones separadas (XBridge Prep Shield RP18, 19 x 100 mm, Fase móvil: TFA al 0,1 % en agua/acetonitrilo, Caudal: 40 ml/min, Iny: 2000 µl, Gradiente: 25-95 % en 12 min). Las fracciones que contenían el producto se congelaron y se liofilizaron para proporcionar (*Rac*)-1-(4'-cloro-2-fluoro-5-metoxi-3'-metil-[1,1'-bifenil]-4-il)-N-(isoxazol-3-il)-2-oxo-1,2,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(5H)-sulfonamida (76 mg, 0,14 mmol, rendimiento del 27,8 %) en forma de un sólido de color blanquecino. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 8,75 (d, *J* = 1,76 Hz, 1 H) 7,37 - 7,47 (m, 3 H) 7,34 (d, *J* = 9,43 Hz, 1 H) 7,28 (d, *J* = 9,43 Hz, 1 H) 7,16 (d, *J* = 6,53 Hz, 1 H) 6,34 - 6,42 (m, 2 H) 4,17 - 4,33 (m, 2 H) 3,74 (s, 3 H) 3,42 (d, *J* = 5,91 Hz, 2 H) 2,37 - 2,47 (m, 1 H) 2,03 - 2,14 (m, 1 H). *m/z* (IEN) 545,0 (M+H)<sup>+</sup>.

Etapa de Separación: El producto racémico del Ejemplo 24 se sometió a una separación de SFC quiral (columna (S,S) Whelk-O, metanol al 40 %) para proporcionar el Ejemplo 24-P (pico 1) y el Ejemplo 24-M (pico 2) en forma de sólidos de color blanquecino.

## Ejemplo 25

(Rac)-; (P)-; y (M)-N-(ISOXAZOL-3-IL)-2-OXO-1-(2,3',5'-TRIFLUORO-5-METOXI-[1,1'-BIFENIL]-4-IL)-1,2,7,8-TETRAHIDRO-1,6-NAFTIRIDIN-6(5H)-SULFONAMIDA

5



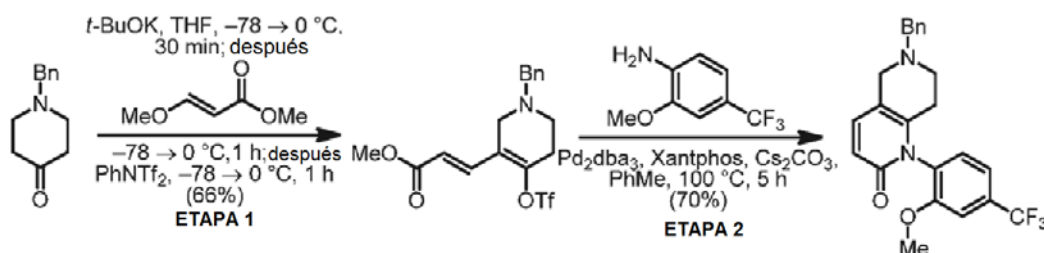
Un vial de 5 ml se cargó con imidazol (88,0 mg, 1,29 mmol) y 3-aminoisoxazol (30,6  $\mu$ l, 0,41 mmol), después se purgó con nitrógeno. Se introdujo  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1 ml) y la mezcla de reacción se enfrió a  $-78^\circ\text{C}$  en un baño de hielo seco-acetona. Se añadió gota a gota mediante una jeringa cloruro de sulfurilo (55,9  $\mu$ l, 0,41 mmol) a la mezcla de reacción. Tras la adición, el baño de refrigeración se retiró y la mezcla resultante se dejó calentar a temperatura ambiente. Después de 30 minutos, se introdujo (Rac)-1-(2,3',5'-trifluoro-5-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-il)-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-2(1H)-ona (Véase Ejemplo 10, etapa 2, 100 mg, 0,26 mmol). El vial se cerró herméticamente con una tapa con revestimiento de PTFE y la mezcla de reacción se calentó a  $80^\circ\text{C}$ . Después de 30 min, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con una solución acuosa de ácido cítrico (1,0 M, 5 ml) y salmuera (5 ml) y EtOAc (10 ml). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida y se purificaron por HPLC de fase inversa en 2 inyecciones separadas (XBridge Prep Shield RP18, 19 x 100 mm, Fase móvil: TFA al 0,1 % en agua/acetonitrilo, Caudal: 40 ml/min, Iny: 1500  $\mu$ l, Gradiente: 25-70 % en 12 min). Las fracciones que contenían el producto se congelaron y se liofilizaron para proporcionar (Rac)-N-(isoxazol-3-il)-2-oxo-1-(2,3',5'-trifluoro-5-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-il)-1,2,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(5H)-sulfonamida (35 mg, 0,07 mmol, rendimiento del 25,4 %) en forma de un sólido de color castaño. RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  = 11,78 (s a, 1H), 9,41 (s, 1H), 7,47 - 7,32 (m, 7H), 6,39 (d,  $J$  = 9,4 Hz, 1H), 4,37 - 4,26 (m, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,48 (d,  $J$  = 7,7 Hz, 2H), 2,48 - 2,41 (m, 1H), 2,13 (d,  $J$  = 17,8 Hz, 1H).  $m/z$  (IEN) 531,0 ( $M+H$ ) $^+$ .

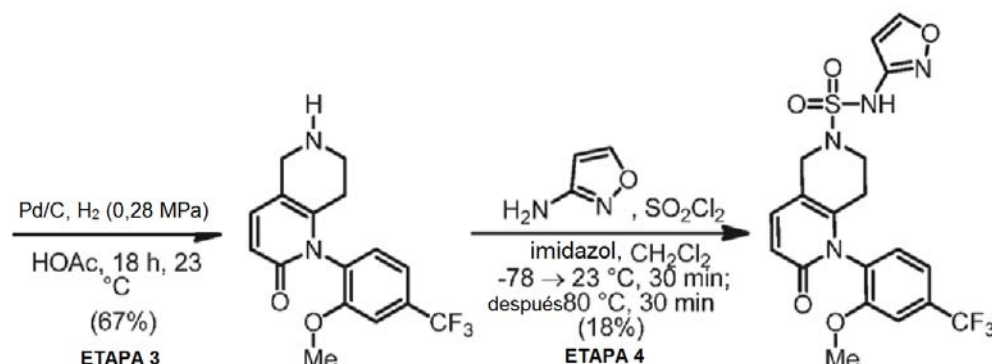
Etapa de Separación: El producto racémico del Ejemplo 25 se sometió a separación de SFC quiral (columna CHIRALPAK® AS-H (S,S), metanol al 38 %) para proporcionar el Ejemplo 25-P (pico 1) y el Ejemplo 25-M (pico 2) en forma de sólidos de color blanquecino.

## Ejemplo 26

(Rac)-; (P)-; y (M)-N-(ISOXAZOL-3-IL)-1-(2-METOXI-4-(TRIFLUOROMETIL)FENIL)-2-OXO-1,2,7,8-TETRAHIDRO-1,6-NAFTIRIDIN-6(5H)-SULFONAMIDA

35





Etapa 1: 3-(1-BENCIL-4-(((TRIFLUOROMETIL)SULFONIL)OXI)-1,2,5,6-TETRAHIDROPIRIDIN-3-IL)ACRILATO DE (E)-METILO

5 Un matraz de fondo redondo de 250 ml se cargó con 1-bencil-4-piperidona (Sigma Aldrich, 2,68 ml, 15,0 mmol) y se purgó con nitrógeno. Se introdujo THF (75 ml) y la solución resultante se enfrió a  $-78^\circ\text{C}$  en un baño de hielo seco-acetona. Una solución de *tert*-butóxido potásico (1,0 M en THF, 18,0 ml, 18,0 mmol) se añadió a la mezcla de reacción mediante una jeringa durante 5 min. Tras la adición, la mezcla de reacción se dejó calentar a  $0^\circ\text{C}$  en un  
 10 baño de hielo-agua. Después de 30 min, la mezcla de reacción se enfrió a  $-78^\circ\text{C}$ . Se añadió gota a gota 3-metoxiacrilato de metilo (22,8 ml, 212 mmol) a la mezcla de reacción mediante una jeringa durante 5 min. Tras la adición, la mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente. Después de 1 h, la mezcla de reacción se enfrió a  $-78^\circ\text{C}$ . Se añadió en una porción N-fenil bis-trifluorometano sulfonimida (6,43 g, 159 mmol) a la mezcla de reacción enfriada, agitada vigorosamente, y la mezcla de reacción se dejó calentar posteriormente a  $0^\circ\text{C}$  en un  
 15 baño de hielo-agua. Después de 1 h, se añadieron una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (50 ml) y EtOAc (50 ml) a la mezcla de reacción y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml) y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (columna Biotage de gel de sílice de 100 g, eluyente: gradiente, del 0 al 30 % de EtOAc en heptano) para proporcionar 3-(1-bencil-4-(((trifluorometil)sulfonil)oxi)-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il)acrilato de (E)-metilo (4,04 g, 9,97 mmol, rendimiento del  
 20 66,4 %) en forma de un aceite de color naranja. RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 7,27 - 7,47 (m, 7 H) 7,18 - 7,25 (m, 1 H) 6,11 (d,  $J$  = 16,02 Hz, 1 H) 3,68 - 3,76 (m, 4 H) 3,43 (s, 2 H) 2,67 - 2,78 (m, 2 H) 2,57 - 2,65 (m, 2 H).  $m/z$  (IEN) 406,2 (M+H) $^+$ .

25 Etapa 2: (Rac)-6-BENCIL-1-(2-METOXI-4-(TRIFLUOROMETIL)FENIL)-5,6,7,8-TETRAHIDRO-1,6-NAFTIRIDIN-2(1H)-ONA

Un vial de 20 ml se cargó con 3-(1-bencil-4-(((trifluorometil)sulfonil)oxi)-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il)acrilato de (E)-metilo (500 mg, 1,23 mmol), (9,9-dimetil-9H-xanteno-4,5-diil)bis(difenilfosfina) (89 mg, 0,15 mmol), 2-metoxi-4-trifluorometil-anilina (Matrix Scientific, 354 mg, 1,85 mmol), aducto de tris(dibencilidenoacetona)di-paladio (0)-cloroformo (63,8 mg, 0,06 mmol), carbonato de cesio (1,21 g, 3,70 mmol) y PhMe (6,17 ml), después se roció con nitrógeno durante 10 min. La aguja se retiró y la reacción se calentó a  $100^\circ\text{C}$ . Después de 5 h, la mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se diluyó con EtOAc (15 ml) y se filtró a través de un lecho de Celite®. El lecho se aclaró con EtOAc (3 x 15 ml). El filtrado se concentró a presión reducida y se purificó por  
 30 cromatografía en columna ultrarrápida (columna Biotage de gel de sílice de 50 g, eluyente: gradiente, del 30 al 100 % de 3:1 de EtOAc/EtOH en heptano) para proporcionar (Rac)-6-bencil-1-(2-metoxi-4-(trifluorometil)fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-2(1H)-ona (359 mg, 0,87 mmol, rendimiento del 70,2 %) en forma de un sólido de color pardo. RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  = 7,54 - 7,40 (m, 3H), 7,37 - 7,23 (m, 6H), 6,32 (d,  $J$  = 9,4 Hz, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,62 (s, 2H), 3,32 (s, 2H), 2,63 - 2,53 (m, 2H), 2,22 (td,  $J$  = 5,6; 17,3 Hz, 1H), 2,05 - 1,95 (m, 1H).  $m/z$  (IEN) 415,2 (M+H) $^+$ .

Etapa 3: (Rac)-1-(2-METOXI-4-(TRIFLUOROMETIL)FENIL)-5,6,7,8-TETRAHIDRO-1,6-NAFTIRIDIN-2(1H)-ONA

Un vial de 20 ml se cargó con (Rac)-6-bencil-1-(2-metoxi-4-(trifluorometil)fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-2(1H)-ona (359 mg, 0,87 mmol), paladio sobre carbono activado húmedo (10 % en peso (en base seca), 461 mg, 4,33 mmol) y ácido acético (8,66 ml). El vial se puso en un recipiente de presión y se purgó con gas de  $\text{H}_2$  a 0,28 MPa (40 psi) (x5) antes de agitar vigorosamente la mezcla de reacción a temperatura ambiente en una atmósfera de  $\text{H}_2$  de 0,28 MPa (40 psi). Después de 18 h, el recipiente de reacción se ventiló y la mezcla de reacción de color negro se filtró a través de un lecho de Celite® y se enjuagó con EtOAc (3 x 10 ml). El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en DCM (30 ml) y se lavó con una solución saturada de bicarbonato sódico (15 ml). La capa acuosa se extrajo con DCM (15 ml) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para  
 50

proporcionar (Rac)-1-(2-metoxi-4-(trifluorometil)fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-2(1H)-ona (187 mg, 0,58 mmol, rendimiento del 66,6 %) en forma de una espuma de color castaño. RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 7,51 (s, 1 H) 7,24 - 7,47 (m, 3 H) 6,33 (d,  $J$  = 9,23 Hz, 1 H) 3,84 (s, 3 H) 3,61 (s, 2 H) 2,72 - 2,86 (m, 2 H) 1,97 - 2,10 (m, 1 H) 1,78 - 1,91 (m, 1 H).  $m/z$  (IEN) 325,2 (M+H) $^+$ .

5

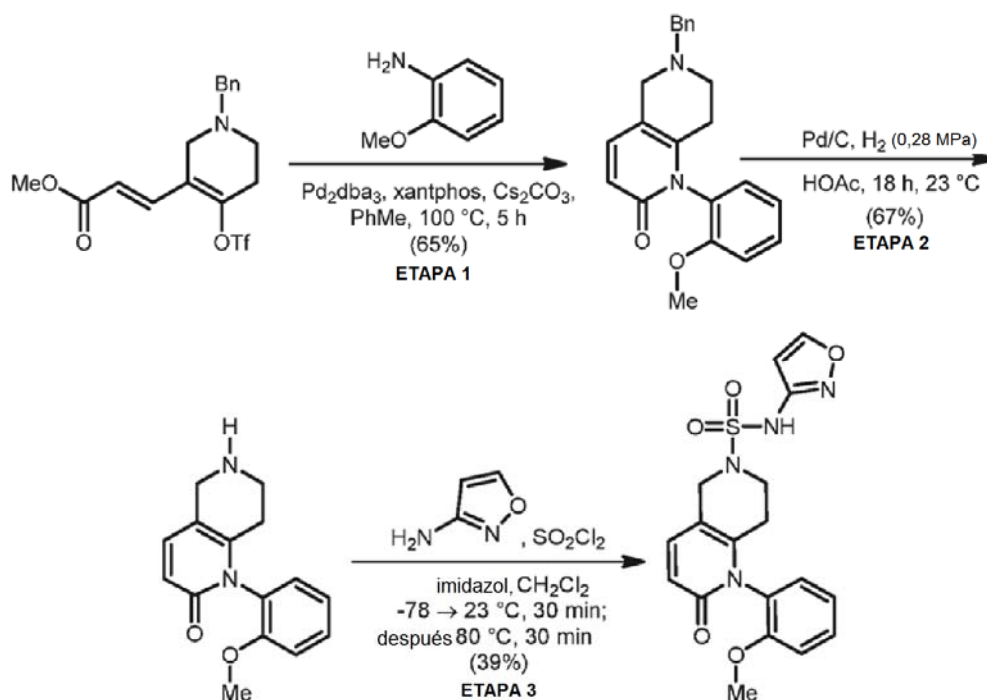
Etapa 4: (Rac)-N-(ISOXAZOL-3-IL)-1-(2-METOXI-4-(TRIFLUOROMETIL)FENIL)-2-OXO-1,2,7,8-TETRAHIDRO-1,6-NAFTIRIDIN-6(5H)-SULFONAMIDA

Un vial de 5 ml se cargó con imidazol (105 mg, 1,54 mmol) y 3-aminoisoxazol (36,5  $\mu\text{l}$ , 0,49 mmol), después se purgó con nitrógeno. Se introdujo  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1,0 ml) y la mezcla de reacción se enfrió a  $-78^\circ\text{C}$  en un baño de hielo seco-acetona. Se añadió gota a gota mediante una jeringa cloruro de sulfuro (40,1  $\mu\text{l}$ , 0,49 mmol) a la mezcla de reacción. Tras la adición, el baño de refrigeración se retiró y la mezcla resultante se dejó calentar a temperatura ambiente. Después de 30 minutos, se introdujo (Rac)-1-(2-metoxi-4-(trifluorometil)fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-2(1H)-ona (100 mg, 0,31 mmol). El vial se cerró herméticamente con una tapa con revestimiento de PTFE y la mezcla de reacción se calentó a  $80^\circ\text{C}$ . Después de 30 min, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con una solución acuosa de ácido cítrico (1,0 M, 5 ml), salmuera (5 ml) y EtOAc (10 ml). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida y se purificaron por HPLC de fase inversa en 2 inyecciones separadas (XBridge Prep Shield RP18, 19 x 100 mm, Fase móvil: TFA al 0,1 % en agua/acetonitrilo, Caudal: 40 ml/min, Iny: 1500  $\mu\text{l}$ , Gradiente: 25-70 % en 12 min). Las fracciones que contenían el producto se congelaron y se liofilizaron para proporcionar (Rac)-N-(isoxazol-3-il)-1-(2-metoxi-4-(trifluorometil)fenil)-2-oxo-1,2,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(5H)-sulfonamida (32,0 mg, 0,07 mmol, rendimiento del 22,1 %). (25,2 mg, 0,05 mmol, rendimiento del 18,3 %) en forma de un sólido de color castaño. RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, ACETONITRIL- $d_3$ )  $\delta$  = 8,59 (s, 1H), 8,40 (d,  $J$  = 1,8 Hz, 1H), 7,47 - 7,41 (m, 2H), 7,40 - 7,34 (m, 1H), 7,25 (d,  $J$  = 9,5 Hz, 1H), 6,44 - 6,37 (m, 2H), 4,29 (s, 2H), 3,84 (s, 3H), 3,57 - 3,36 (m, 2H), 2,30 (d,  $J$  = 6,6 Hz, 1H), 2,17 - 2,07 (m, 1H).  $m/z$  (IEN) 469,0 (M+H) $^+$ .

Etapa de Separación: El producto racémico del Ejemplo 26 se sometió a una separación de SFC quiral (columna (S,S) Whelk-O, metanol al 35 %) para proporcionar el Ejemplo 26-P (pico 1) y el Ejemplo 26-M (pico 2) en forma de sólidos de color blanquecino.

Ejemplo 27

(Rac)-N-(ISOXAZOL-3-IL)-1-(2-METOXIFENIL)-2-OXO-1,2,7,8-TETRAHIDRO-1,6-NAFTIRIDIN-6(5H)-SULFONAMIDA



40

## Etapa 1: (Rac)-6-BENCIL-1-(2-METOXIFENIL)-5,6,7,8-TETRAHIDRO-1,6-NAFTIRIDIN-2(1H)-ONA

Un vial de 20 ml se cargó con 3-(1-bencil-4-(((trifluorometil)sulfonyl)oxi)-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il)acrilato de (E)-metilo (Véase Ejemplo 26, etapa 1, 526 mg, 1,30 mmol), (9,9-dimetil-9H-xanteno-4,5-diil)bis(difenilfosfina) (94 mg, 0,16 mmol), 2-metoxianilina (Sigma Aldrich, 219 µl, 1,95 mmol), aducto de tris(dibencilidenoacetona)di-paladio (0)-cloroformo (67,2 mg, 0,07 mmol), carbonato de cesio (1,27 g, 3,89 mmol) y PhMe (6,5 ml), después se purgó con nitrógeno durante 10 min. La aguja se retiró y la reacción se calentó a 100 °C. Después de 5 h, la mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se diluyó con EtOAc (15 ml) y se filtró a través de un lecho de Celite®. El lecho se aclaró con EtOAc (3 x 15 ml). El filtrado se concentró a presión reducida y se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (columna Biotage de gel de sílice de 50 g, eluyente: gradiente, del 30 al 100 % de 3:1 de EtOAc/EtOH en heptano) para proporcionar (Rac)-6-bencil-1-(2-metoxifenil)-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-2(1H)-ona (290 mg, 0,837 mmol, rendimiento del 64,5 %) en forma de un sólido de color pardo. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 7,44 (t, J = 7,93 Hz, 1 H) 7,15 - 7,37 (m, 8 H) 6,98 - 7,11 (m, 1 H) 6,29 (d, J = 9,33 Hz, 1 H) 3,75 (s, 3 H) 3,61 (s, 2 H) 3,31 (s a, 2 H) 2,53 - 2,60 (m, 2 H) 2,15 - 2,24 (m, 1 H) 1,95 - 2,05 (m, 2 H). m/z (IEN) 347,2 (M+H)<sup>+</sup>.

## Etapa 2: (Rac)-1-(2-METOXIFENIL)-5,6,7,8-TETRAHIDRO-1,6-NAFTIRIDIN-2(1H)-ONA

Un vial de 20 ml se cargó con (Rac)-6-bencil-1-(2-metoxifenil)-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-2(1H)-ona (189 mg, 0,55 mmol), paladio sobre carbono activado húmero (10 % en peso (en base seca), 290 mg, 2,73 mmol) y ácido acético (5,5 ml). El vial se puso en un recipiente de presión y se purgó con gas de H<sub>2</sub> a 0,28 MPa (40 psi) (x5) antes de agitar vigorosamente la mezcla de reacción a temperatura ambiente en una atmósfera de H<sub>2</sub> de 0,28 MPa (40 psi). Después de 18 h, el recipiente de reacción se ventiló y la mezcla de reacción de color negro se filtró a través de un lecho de Celite® y se enjuagó con EtOAc (3 x 10 ml). El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en DCM (30 ml) y se lavó con una solución saturada de bicarbonato sódico (15 ml). La capa acuosa se extrajo con DCM (15 ml) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar (Rac)-1-(2-metoxifenil)-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-2(1H)-ona (80,2 mg, 0,313 mmol, rendimiento del 57,4 %) en forma de un sólido de color castaño. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 7,44 (ddd, J = 8,34, 7,20, 1,97 Hz, 1 H) 7,23 (d, J = 9,33 Hz, 1 H) 7,20 (dd, J = 8,34, 1,09 Hz, 1 H) 7,03 - 7,12 (m, 2 H) 6,31 (d, J = 9,23 Hz, 1 H) 3,73 (s, 3 H) 3,64 (d, J = 1,76 Hz, 2 H) 2,77 - 2,87 (m, 2 H) 1,98 - 2,11 (m, 1 H) 1,81 - 1,92 (m, 1 H). m/z (IEN) 257,2 (M+H)<sup>+</sup>.

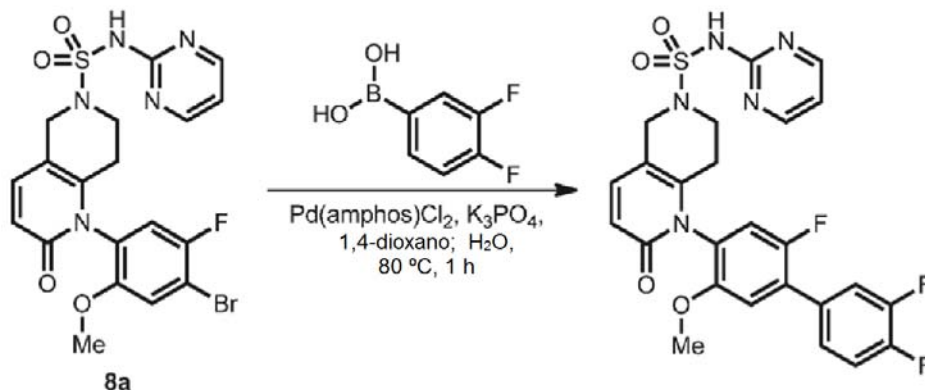
## Etapa 3: (Rac)-N-(ISOXAZOL-3-IL)-1-(2-METOXIFENIL)-2-OXO-1,2,7,8-TETRAHIDRO-1,6-NAFTIRIDIN-6(5H)-SULFONAMIDA

Un vial de 5 ml se cargó con imidazol (96,0 mg, 1,41 mmol) y 3-aminoisoxazol (33,2 µl, 0,45 mmol), después se purgó con nitrógeno. Se introdujo CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1 ml) y la mezcla de reacción se enfrió a -78 °C en un baño de hielo seco-acetona. Se añadió gota a gota mediante una jeringa cloruro de sulfurilo (36,5 µl, 0,45 mmol) a la mezcla de reacción. Tras la adición, el baño de refrigeración se retiró y la mezcla resultante se dejó calentar a temperatura ambiente. Después de 30 minutos, se introdujo (Rac)-1-(2-metoxifenil)-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-2(1H)-ona (72,0 mg, 0,28 mmol). El vial se cerró herméticamente con una tapa con revestimiento de PTFE y la mezcla de reacción se calentó a 80 °C. Después de 30 min, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con una solución acuosa de ácido cítrico (1,0 M, 5 ml), salmuera (5 ml) y EtOAc (10 ml). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida y se purificaron por HPLC de fase inversa en 2 inyecciones separadas (XBridge Prep Shield RP18, 19 x 100 mm, Fase móvil: TFA al 0,1 % en agua/acetonitrilo, Caudal: 40 ml/min, Iny: 1500 µl, Gradiente: 25-80 % en 12 min). Las fracciones que contenían el producto se congelaron y se liofilizaron para proporcionar (Rac)-N-(isoxazol-3-il)-1-(2-metoxifenil)-2-oxo-1,2,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(5H)-sulfonamida (44 mg, 0,11 mmol, rendimiento del 38,9 %) en forma de un sólido de color blanquecino. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, ACETONITRILLO-*d*<sub>3</sub>) δ ppm 8,82 (s a, 1 H) 8,37 (d, J = 1,76 Hz, 1 H) 7,43 - 7,51 (m, 1 H) 7,29 (d, J = 9,43 Hz, 1 H) 7,04 - 7,17 (m, 3 H) 6,49 (d, J = 9,43 Hz, 1 H) 6,35 (d, J = 1,87 Hz, 1 H) 4,28 (s, 2 H) 3,73 (s, 3 H) 3,34 - 3,51 (m, 2 H) 2,32 (dt, J = 17,75, 6,10 Hz, 1 H) 2,08 - 2,18 (m, 1 H). m/z (IEN) 401,2 (M+H)<sup>+</sup>.

## Ejemplo 28

(*Rac*)-; (*P*)-; y (*M*)-2-oxo-N-(pirimidin-2-il)-1-(2,3',4'-trifluoro-5-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-il)-1,2,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(5H)-sulfonamida.

5



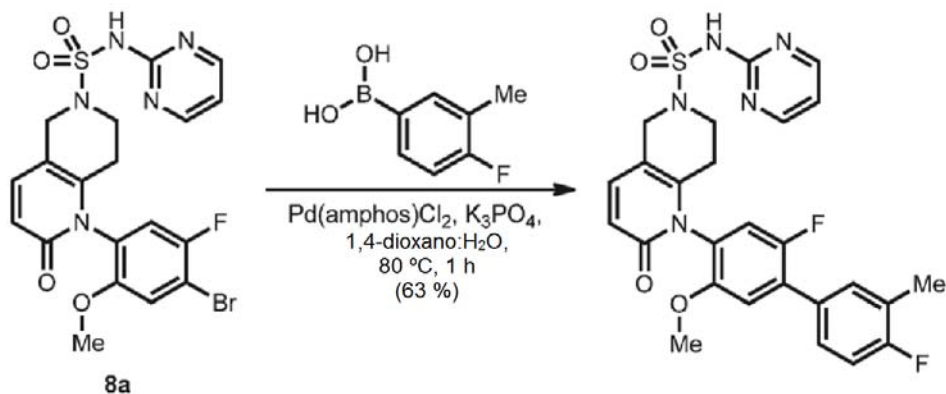
Un vial se cargó con (*Rac*)-1-(4-bromo-5-fluoro-2-metoxifenil)-2-oxo-N-(pirimidin-2-il)-1,2,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(5H)-sulfonamida (Preparación 8a, 100 mg, 0,196 mmol), ácido (3,4-difluorofenil)borónico (Matrix Scientific, 61,9 mg, 0,392 mmol), cloruro de 1,1-bis[(di-*t*-butil-*p*-metilaminofenil)]paladio (II) (13,87 mg, 0,020 mmol) y fosfato potásico (125 mg, 0,588 mmol). El vial se lavó abundantemente con Ar (g), después se añadieron 1,4-dioxano (784  $\mu$ l) y agua (196  $\mu$ l). El vial se cerró herméticamente y se calentó a 80 °C durante 1 h en un reactor de microondas Biotage Initiator. La capa orgánica se separó y la capa ac. se diluyó con HCl ac. 1 N y se extrajo con EtOAc (2 x) y MeOH al 10 %/EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (columna SNAP Ultra de 25 g con 0-80 % de una mezcla 3:1 de EtOAc/EtOH en heptano con DCM al 10 %) para dar (*Rac*)-2-oxo-N-(pirimidin-2-il)-1-(2,3',4'-trifluoro-5-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-il)-1,2,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(5H)-sulfonamida en forma de un sólido de color amarillo. RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 11,26 (s a, 1 H) 8,52 (d,  $J$  = 4,77 Hz, 2 H) 7,74 - 7,82 (m, 1 H) 7,45 - 7,64 (m, 2 H) 7,39 (d,  $J$  = 9,43 Hz, 1 H) 7,31 (d,  $J$  = 7,05 Hz, 1 H) 7,21 (d,  $J$  = 10,37 Hz, 1 H) 7,08 (t,  $J$  = 4,82 Hz, 1 H) 6,37 (d,  $J$  = 9,43 Hz, 1 H) 4,26 - 4,41 (m, 2 H) 3,75 (s, 2 H) 3,41 - 3,56 (m, 3 H) 2,31 - 2,41 (m, 1 H) 2,04 - 2,14 (m, 1 H).  $m/z$  (IEN) 544,2 ( $M+H$ ) $^+$ .

Etapa de Separación: (El producto racémico del Ejemplo 28 se sometió a separación de SFC quiral (columna Whelk-O (S,S), metanol al 40 %) para proporcionar el Ejemplo 28-P (pico 1) y el Ejemplo 28-m (pico 2) en forma de sólidos de color blanquecino.

## Ejemplo 29

(*Rac*)-; (*P*)-; y (*M*)-1-(2,4'-difluoro-5-metoxi-3'-metil-[1,1'-bifenil]-4-il)-2-oxo-N-(pirimidin-2-il)-1,2,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(5H)-sulfonamida

30



Un vial se cargó con (*Rac*)-1-(4-bromo-5-fluoro-2-metoxifenil)-2-oxo-N-(pirimidin-2-il)-1,2,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(5H)-sulfonamida (Preparación 8a, 100 mg, 0,196 mmol), ácido (4-fluoro-3-metilfenil)borónico (Acros Organics, 60,3 mg, 0,39 mmol), cloruro de 1,1-bis[(di-*t*-butil-*p*-metilaminofenil)]paladio (II) (13,87 mg, 0,020 mmol) y fosfato potásico (125 mg, 0,588 mmol). El vial se lavó abundantemente con Ar (g), después se añadieron 1,4-dioxano (784  $\mu$ l) y agua (196  $\mu$ l). El vial se cerró herméticamente y se calentó a 80 °C durante 1 h en un reactor de

35

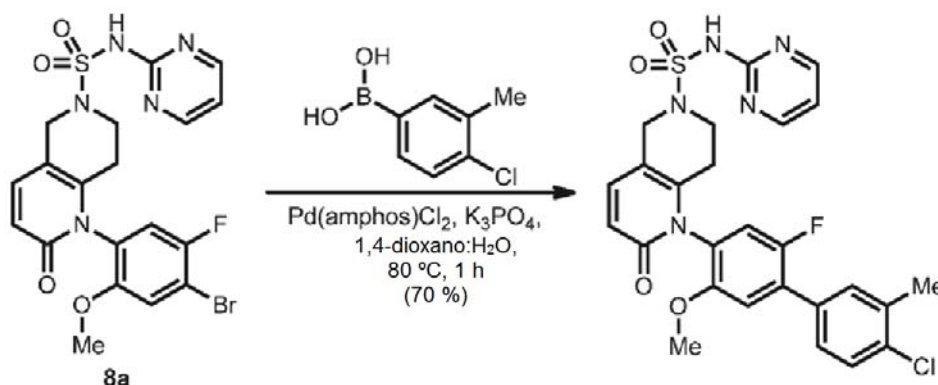


microondas Biotage Initiator. La capa orgánica se separó y la capa ac. se diluyó con HCl ac. 1 N y se extrajo con EtOAc (2 x) y MeOH al 10 %/EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (columna SNAP Ultra de 25 g con 20-80 % de una mezcla 3:1 de EtOAc/EtOH en heptano con DCM al 10 %) para dar (*Rac*)-1-(2,4'-difluoro-5-metoxi-3'-metil-[1,1'-bifenil]-4-il)-2-oxo-N-(pirimidin-2-il)-1,2,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(5H)-sulfonamida (66,1 mg, 0,12 mmol, rendimiento del 62,5 %) en forma de un sólido de color amarillo claro. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 11,26 (s a, 1 H) 8,52 (d, *J* = 4,87 Hz, 2 H) 7,57 (d, *J* = 7,46 Hz, 1 H) 7,44 - 7,53 (m, 1 H) 7,38 (d, *J* = 9,54 Hz, 1 H) 7,25 - 7,31 (m, 1 H) 7,24 (d, *J* = 6,78 Hz, 1 H) 7,16 (d, *J* = 10,37 Hz, 1 H) 7,08 (t, *J* = 4,86 Hz, 1 H) 6,37 (d, *J* = 9,43 Hz, 1 H) 4,26 - 4,40 (m, 2 H) 3,74 (s, 2 H) 3,40 - 3,56 (m, 3 H) 2,32 (d, *J* = 1,76 Hz, 4 H) 2,05 - 2,16 (m, 1 H). *m/z* (IEN) 540,2 (M+H)<sup>+</sup>.

Etapas de Separación: El producto racémico del Ejemplo 29 se sometió a separación de SFC quiral (columna Whelk-O (S,S), metanol al 40 %) para proporcionar el Ejemplo 29-P (pico 1) y el Ejemplo 29-m (pico 2) en forma de sólidos de color blanquecino.

#### Ejemplo 30

(*Rac*)-; (*P*)-; y (*M*)-1-(4'-CLORO-2-FLUORO-5-METOXI-3'-METIL-[1,1'-BIFENIL]-4-IL)-2-OXO-N-(PIRIMIDIN-2-IL)-1,2,7,8-TETRAHIDRO-1,6-NAFTIRIDIN-6(5H)-SULFONAMIDA



Un vial se cargó con (*Rac*)-1-(4-bromo-5-fluoro-2-metoxifenil)-2-oxo-N-(pirimidin-2-il)-1,2,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(5H)-sulfonamida (Preparación 8a, 99,2 mg, 0,194 mmol), ácido (4-cloro-3-metilfenil)borónico (Combi-Blocks, 66,2 mg, 0,389 mmol), cloruro de 1,1-bis[(di-*t*-butil-*p*-metilaminofenil)]paladio (II) (13,76 mg, 0,019 mmol) y fosfato potásico (124 mg, 0,583 mmol). El vial se lavó abundantemente con Ar (g), después se añadieron 1,4-dioxano (778 µl) y agua (194 µl). El vial se cerró herméticamente y se calentó a 80 °C durante 1 h en un reactor de microondas Biotage Initiator. La capa orgánica se separó y la capa ac. se diluyó con HCl ac. 1 N y se extrajo con EtOAc (2 x) y MeOH al 10 %/EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (columna SNAP Ultra de 25 g con 0-80 % de una mezcla 3:1 de EtOAc/EtOH en heptano con DCM al 10 %) para dar (*Rac*)-1-(4'-cloro-2-fluoro-5-metoxi-3'-metil-[1,1'-bifenil]-4-il)-2-oxo-N-(pirimidin-2-il)-1,2,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(5H)-sulfonamida (75,8 mg, 0,136 mmol, rendimiento del 70,1 %) en forma de un sólido de color amarillo. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 8,52 (d, *J* = 4,77 Hz, 2 H) 7,64 (s, 1 H) 7,56 (d, *J* = 7,88 Hz, 1 H) 7,49 (d, *J* = 8,29 Hz, 1 H) 7,39 (d, *J* = 9,43 Hz, 1 H) 7,26 (d, *J* = 6,73 Hz, 1 H) 7,18 (d, *J* = 10,37 Hz, 1 H) 7,08 (t, *J* = 4,74 Hz, 1 H) 6,37 (d, *J* = 9,43 Hz, 1 H) 4,26 - 4,41 (m, 2 H) 4,03 (c, *J* = 7,08 Hz, 1 H) 3,74 (s, 3 H) 3,40 - 3,57 (m, 2 H) 2,42 (s, 4 H) 2,03 - 2,14 (m, 1 H). *m/z* (IEN) 556,2 (M+H)<sup>+</sup>.

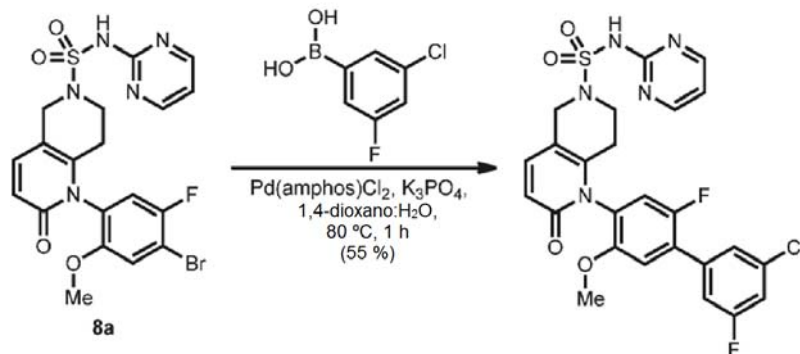
Etapas de Separación: El producto racémico del Ejemplo 30 se sometió a SFC quiral ((S,S) Whelk-O, metanol al 45 %) para dar el Ejemplo 30-P (pico 1) y el Ejemplo 30-M (pico 2) en forma de sólidos de color blanquecino.



## Ejemplo 31

(*Rac*)-; (*P*)-; y (*M*)-1-(3'-CLORO-2,5'-DIFLUORO-5-METOXI-[1,1'-BIFENIL]-4-IL)-2-OXO-N-(PIRIMIDIN-2-IL)-1,2,7,8-TETRAHIDRO-1,6-NAFTIRIDIN-6(5H)-SULFONAMIDA

5

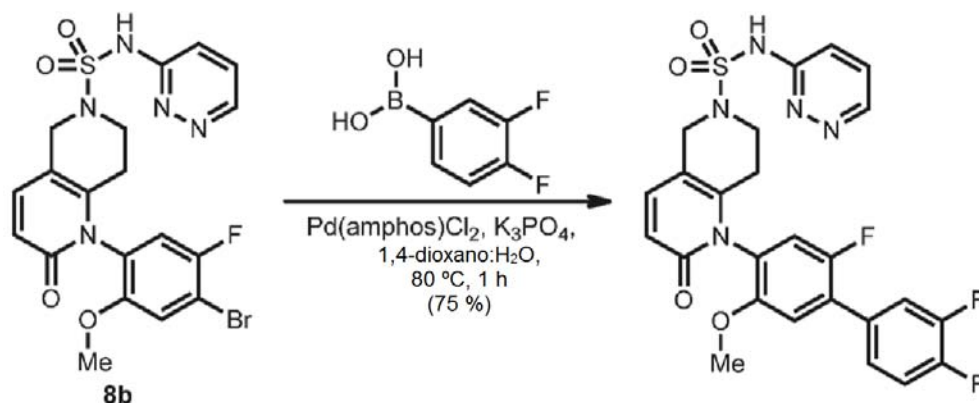


Un vial se cargó con (*Rac*)-1-(4-bromo-5-fluoro-2-metoxifenil)-2-oxo-N-(pirimidin-2-il)-1,2,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(5H)-sulfonamida (Preparación 8a, 92,3 mg, 0,181 mmol), ácido (3-cloro-5-fluorofenil)borónico (Accela, 63,1 mg, 0,362 mmol), cloruro de 1,1-bis[(di-*t*-butil-*p*-metilaminofenil)]paladio (II) (12,81 mg, 0,018 mmol) y fosfato potásico (115 mg, 0,543 mmol). El vial se lavó abundantemente con Ar (g), después se añadieron 1,4-dioxano (723  $\mu$ l) y agua (181  $\mu$ l). El vial se cerró herméticamente y se calentó a 80 °C durante 1 h en un reactor de microondas Biotage Initiator. La CLEM mostró un producto 2:1 para el sobreacoplamiento. La CLEM mostró una conversión bastante limpia. La capa orgánica se separó y la capa ac. se diluyó con HCl ac. 1 N y se extrajo con EtOAc (2 x) y MeOH al 10 %/EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (columna SNAP Ultra de 25 g con 0-80 % de una mezcla 3:1 de EtOAc/EtOH en heptano con DCM al 10 %). Una fracción de la mezcla se descartó y las fracciones restantes que contenían el producto se combinaron y se concentraron para dar (*Rac*)-1-(3'-cloro-2,5'-difluoro-5-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-il)-2-oxo-N-(pirimidin-2-il)-1,2,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(5H)-sulfonamida (55,2 mg, 0,01 mmol, rendimiento del 54,5 %) en forma de un sólido de color amarillo. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 11,28 (s, 1 H) 8,53 (d, *J* = 4,87 Hz, 2 H) 7,49 - 7,64 (m, 3 H) 7,33 - 7,49 (m, 3 H) 7,20 - 7,29 (m, 1 H) 7,09 (t, *J* = 4,82 Hz, 1 H) 6,39 (d, *J* = 9,33 Hz, 1 H) 4,27 - 4,43 (m, 2 H) 3,72 - 3,82 (m, 2 H) 3,57 (s, 1 H) 3,42 - 3,55 (m, 3 H) 2,32 - 2,42 (m, 1 H) 2,05 - 2,16 (m, 1 H). *m/z* (IEN) 560,0 (*M*+H)<sup>+</sup>.

Etapa de Separación: El producto racémico del Ejemplo 31 se sometió a SFC quiral ((*S,S*) Whelk-O, metanol al 45 %) para dar el Ejemplo 31-P (pico 1) y el Ejemplo 31-M (pico 2) en forma de sólidos de color blanquecino.

## Ejemplo 32

(*Rac*)-; (*P*)-; y (*M*)-2-OXO-N-(PIRIDAZIN-3-IL)-1-(2,3',4'-TRIFLUORO-5-METOXI-[1,1'-BIFENIL]-4-IL)-1,2,7,8-TETRAHIDRO-1,6-NAFTIRIDIN-6(5H)-SULFONAMIDA



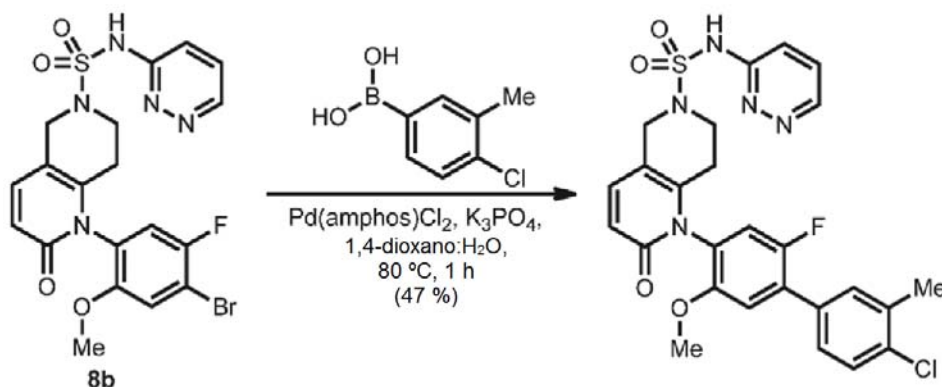
Un vial se cargó con (*Rac*)-1-(4-bromo-5-fluoro-2-metoxifenil)-2-oxo-N-(piridazin-3-il)-1,2,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(5H)-sulfonamida (Preparación 8b, 81,7 mg, 0,16 mmol), ácido (3,4-difluorofenil)borónico (Matrix Scientific, 50,6 mg, 0,32 mmol), cloruro de 1,1-bis[(di-*t*-butil-*p*-metilaminofenil)]paladio (II) (11,34 mg, 0,016 mmol) y fosfato potásico (102 mg, 0,480 mmol). El vial se lavó abundantemente con Ar (g), después se añadieron 1,4-dioxano (640  $\mu$ l) y agua (160  $\mu$ l). El vial se cerró herméticamente y se calentó a 80 °C durante 1,5 h en un reactor de microondas Biotage Initiator. La capa orgánica se separó y la capa ac. se diluyó con HCl ac. 1 N y se extrajo con EtOAc (2 x) y MeOH al 10 %/EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía sobre

gel de sílice (columna SNAP Ultra de 25 g con 20-70 % de una mezcla 3:1 de EtOAc/EtOH en heptano con DCM al 10 %) para dar (Rac)-2-oxo-N-(piridazin-3-il)-1-(2,3',4'-trifluoro-5-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-il)-1,2,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(5H)-sulfonamida (64,8 mg, 0,12 mmol, rendimiento del 74,5 %) en forma de un sólido de color amarillo. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 14,21 (s a, 1 H), 8,29 (s a, 1 H), 7,73 - 7,94 (m, 2 H), 7,51 - 7,70 (m, 3 H), 7,32 - 7,46 (m, 3 H), 6,37 (d, *J* = 9,33 Hz, 1 H), 3,99 - 4,15 (m, 2 H), 3,81 (s, 3 H), 3,30-3,25 (m, 2H), 2,40 - 2,48 (m, 1H), 2,05 - 2,19 (m, 1 H). *m/z* (IEN) 544,2 (M+H)<sup>+</sup>.

Etapas de Separación: El producto racémico del Ejemplo 32 se sometió a SFC quiral ((S,S) Shelk-O, metanol al 40 %) para dar el Ejemplo 32-P (pico 1) y el Ejemplo 32M (pico 2) en forma de sólidos de color blanquecino.

### Ejemplo 33

(Rac)-1-(4'-CLORO-2-FLUORO-5-METOXI-3'-METIL-[1,1'-BIFENIL]-4-IL)-2-OXO-N-(PIRIDAZIN-3-IL)-1,2,7,8-TETRAHIDRO-1,6-NAFTIRIDIN-6(5H)-SULFONAMIDA



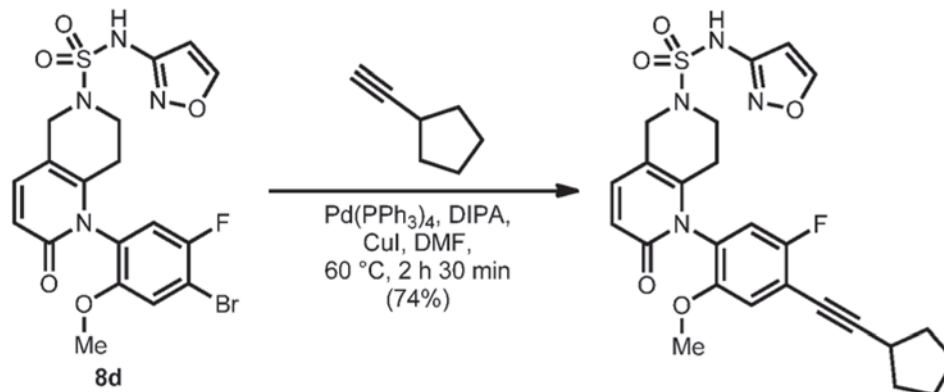
Un vial se cargó con (Rac)-1-(4-bromo-5-fluoro-2-metoxifenil)-2-oxo-N-(piridazin-3-il)-1,2,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(5H)-sulfonamida (Preparación 8b, 86,2 mg, 0,169 mmol), ácido (4-cloro-3-metilfenil)borónico (Combi-Blocks, 57,6 mg, 0,34 mmol), cloruro de 1,1-bis[(di-*t*-butil-*p*-metilaminofenil)]paladio (II) (11,96 mg, 0,017 mmol) y fosfato potásico (108 mg, 0,507 mmol). El vial se lavó abundantemente con Ar (g), después se añadieron 1,4-dioxano (676 µl) y agua (169 µl). El vial se cerró herméticamente y se calentó a 80 °C durante 1 h en un reactor de microondas Biotage Initiator. El vial se calentó durante 30 min más. La capa orgánica se separó y la capa ac. se diluyó con HCl ac. 1 N y se extrajo con EtOAc (2 x) y MeOH al 10 %/EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (columna SNAP Ultra de 25 g con 20-70 % de una mezcla 3:1 de EtOAc/EtOH en heptano con DCM al 10 %) para dar (Rac)-1-(4'-cloro-2-fluoro-5-metoxi-3'-metil-[1,1'-bifenil]-4-il)-2-oxo-N-(piridazin-3-il)-1,2,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(5H)-sulfonamida (44,3 mg, 0,080 mmol, rendimiento del 47,2 %) en forma de un sólido de color blanquecino. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 14,22 (s a, 1 H), 8,27 (s a, 1 H), 7,86 (s a, 1 H), 7,61 - 7,71 (m, 2 H), 7,44 - 7,59 (m, 2 H), 7,27 - 7,41 (m, 3 H), 6,39 (d, *J* = 9,30 Hz, 1 H), 3,97 - 4,15 (m, 2 H), 3,80 (s, 3 H), 3,25 (s a, 2 H), 2,43 (m, 4 H), 2,06 - 2,20 (m, 1 H). *m/z* (IEN) 556,2 (M+H)<sup>+</sup>.

Etapas de Separación: El producto racémico del Ejemplo 33 se sometió a SFC quiral (Regis Whelk-O (s, s), metanol al 40 %) para dar el Ejemplo 33-P (pico 1) y el Ejemplo 33-M (pico 2) en forma de sólidos de color blanquecino.

## Ejemplo 34

(*Rac*)-; (*P*)-; y (*M*)-1-(4-(CICLOPENTILETINIL)-5-FLUORO-2-METOXIFENIL)-N-(ISOXAZOL-3-IL)-2-OXO-1,2,7,8-TETRAHIDRO-1,6-NAFTIRIDIN-6(5H)-SULFONAMIDA

5

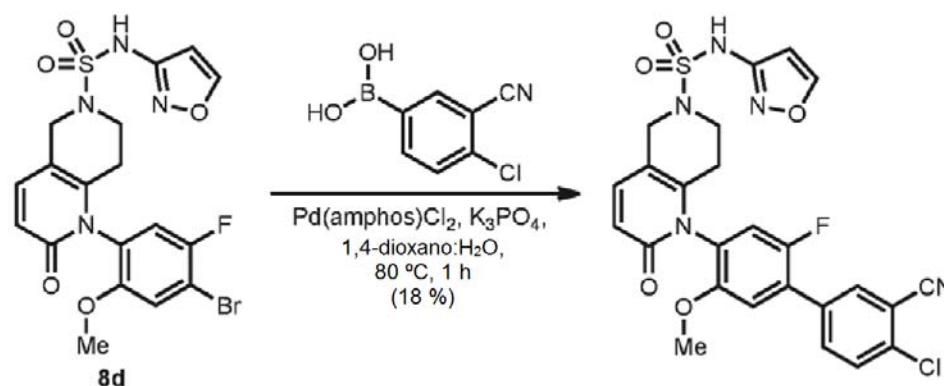


Un vial se cargó con (*Rac*)-1-(4-bromo-5-fluoro-2-metoxifenil)-N-(isoxazol-3-il)-2-oxo-1,2,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(5H)-sulfonamida (Véase Ejemplo 15, etapa 1, 65,1 mg, 0,13 mmol), yoduro de cobre (I) (3,72 mg, 0,02 mmol) y Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (15,1 mg, 0,01 mmol). El vial se lavó abundantemente con Ar (g), después se añadieron en secuencia DMF (652 µl), diisopropilamina (186 µl, 1,30 mmol) y etinilciclopentano (61,4 mg, 0,652 mmol). El vial se cerró herméticamente y se calentó a 60 °C durante 3 h. La mezcla se diluyó con HCl ac. 2 N y se extrajo con EtOAc (4x). Los extractos orgánicos combinados se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (20-70 % de una mezcla 3:1 de EtOAc/EtOH en heptano con DCM al 10 %) para dar (*Rac*)-1-(4-(ciclopentiletinil)-5-fluoro-2-metoxifenil)-N-(isoxazol-3-il)-2-oxo-1,2,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(5H)-sulfonamida (49,3 mg, 0,01 mmol, rendimiento del 73,8 %) en forma de un sólido de color amarillo claro. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 11,14 (s, 1 H), 8,73 (s, 1 H), 7,32 (d, *J* = 9,43 Hz, 1 H), 7,22 (d, *J* = 9,46 Hz, 1 H), 7,20 (d, *J* = 2,03 Hz, 1 H), 6,38 (d, *J* = 2,03 Hz, 1 H), 6,34 (d, *J* = 9,46 Hz, 1 H), 4,20 (d, *J* = 3,32 Hz, 2 H), 3,71 (s, 3 H), 3,34 - 3,46 (m, 2 H), 2,95 (t, *J* = 7,41 Hz, 1 H), 2,28 - 2,43 (m, 1 H), 1,96 - 2,08 (m, 3 H), 1,56 - 1,79 (m, 5 H). *m/z* (IEN) 513,2 (M+H)<sup>+</sup>.

Etapas de Separación: El producto racémico del Ejemplo 34 se sometió a SFC quiral (Chiralpak AS-H, metanol al 40 %) para dar el Ejemplo 34-P (pico 1) y el Ejemplo 34-M (pico 2) en forma de sólidos de color blanquecino.

## Ejemplo 35

(*Rac*)-1-(4'-(CLORO-3'-CYANO-2-FLUORO-5-METOXI-[1,1'-BIFENIL]-4-IL)-N-(ISOXAZOL-3-IL)-2-OXO-1,2,7,8-TETRAHIDRO-1,6-NAFTIRIDIN-6(5H)-SULFONAMIDA

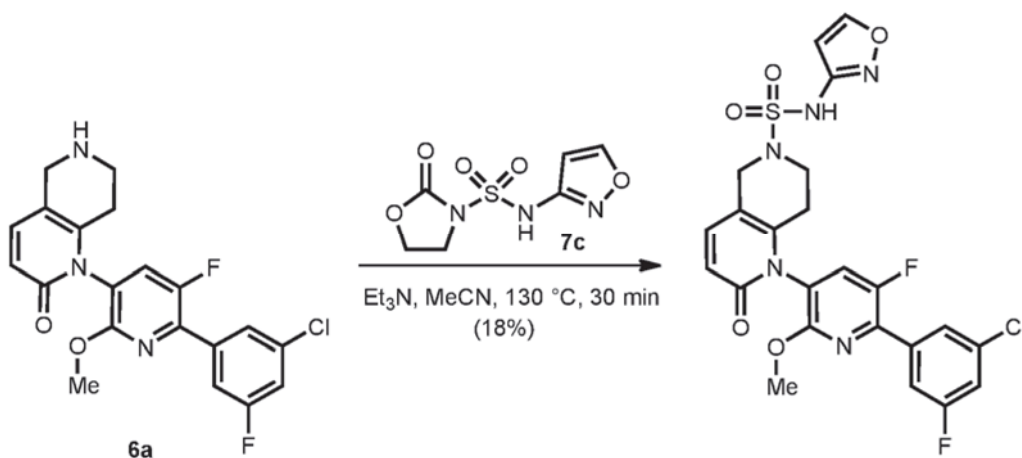


Un vial se cargó con (*Rac*)-1-(4-bromo-5-fluoro-2-metoxifenil)-N-(isoxazol-3-il)-2-oxo-1,2,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(5H)-sulfonamida (Véase Ejemplo 15, etapa 1, 64,2 mg, 0,129 mmol), ácido (4-cloro-3-cianofenil)borónico (Aururm Pharmatech, 46,6 mg, 0,26 mmol), cloruro de 1,1-bis[(di-*t*-butil-*p*-metilaminofenil)]paladio (II) (9,10 mg, 0,013 mmol) y fosfato potásico (82 mg, 0,386 mmol). El vial se lavó abundantemente con Ar (g), después se añadieron 1,4-dioxano (514 µl) y agua (129 µl). El vial se cerró herméticamente y se calentó a 80 °C durante 1 h en un reactor de microondas Biotage Initiator. La CLEM mostró una mezcla de producto, sobreacoplamiento y algo más. La capa orgánica se separó y la capa ac. se diluyó con HCl ac. 2 N y se extrajo con EtOAc (2 x) y MeOH al 10 %/EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se concentraron. El residuo se concentró a partir de MeOH, después se recogió en MeOH y se filtró. El filtrado se concentró. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (columna SNAP

Ultra de 25 g con 20-70 % de una mezcla 3:1 de EtOAc/EtOH en heptano con DCM al 10 %) para dar 30 mg de un sólido. El material se disolvió en MeOH y se purificó por HPLC de fase inversa (CH<sub>3</sub>CN al 25-70 %/H<sub>2</sub>O con TFA al 0,1 %). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron con una solución ac. saturada de bicarbonato sódico y se extrajo con DCM (3 x). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron para dar (Rac)-1-(4'-cloro-3'-ciano-2-fluoro-5-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-il)-N-(isoxazol-3-il)-2-oxo-1,2,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(5H)-sulfonamida (13 mg, 0,02 mmol, rendimiento del 18,2 %) en forma de un sólido de color blanquecino. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 11,17 (s, 1 H), 8,75 (s, 1 H), 8,33 (d, J = 1,97 Hz, 1 H), 8,03 (dt, J = 8,60, 1,97 Hz, 1 H), 7,91 (d, J = 8,50 Hz, 1 H), 7,42 (d, J = 7,05 Hz, 1 H), 7,36 (s, 1 H), 7,33 (s, 1 H), 6,39 (s, 1 H), 6,38 (d, J = 10,40 Hz, 2 H), 4,18 - 4,29 (m, 2 H), 3,81 (s, 3 H), 3,41 (m, J = 5,60 Hz, 2 H), 2,44 (dt, J = 17,18, 5,71 Hz, 1 H), 2,04 - 2,17 (m, 1 H). m/z (IEN) 556,2 (M+H)<sup>+</sup>

## Ejemplo 36

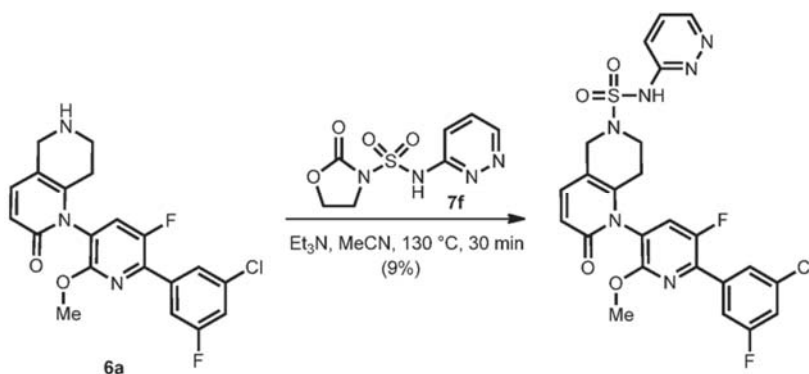
(Rac)-1-(6-(3-CLORO-5-FLUOROFENIL)-5-FLUORO-2-METOXIPIRIDIN-3-IL)-N-(ISOXAZOL-3-IL)-2-OXO-1,2,7,8-TETRAHIDRO-1,6-NAFTIRIDIN-6(5H)-SULFONAMIDA



Un vial se cargó con (Rac)-1-(6-(3-cloro-5-fluorofenil)-5-fluoro-2-metoxipiridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-2(1H)-ona (Preparación 6a, 126 mg, 0,26 mmol), N-(isoxazol-3-il)-2-oxooxazolidin-3-sulfonamida (Preparación 7c, 174 mg, 0,75 mmol), acetotrilo (1,25 ml) y trietilamina (347 µl, 2,49 mmol). El vial se cerró herméticamente y se calentó a 130 °C durante 30 min en un reactor de microondas Biotage Initiator. La mezcla se concentró al vacío. El residuo se recogió en HCl ac. 1 N y DCM. Las capas se separaron y la capa ac. se extrajo con DCM (2 x). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (columna SNAP Ultra de 25 g, 20-70 % de 3:1 de EtOAc/EtOH en heptano con DCM al 10 %) para dar (Rac)-1-(6-(3-cloro-5-fluorofenil)-5-fluoro-2-metoxipiridin-3-il)-N-(isoxazol-3-il)-2-oxo-1,2,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(5H)-sulfonamida (24,5 mg, 0,05 mmol, rendimiento del 17,9 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 11,18 (s, 1 H), 8,71 - 8,79 (m, 1 H), 8,04 (d, J = 10,47 Hz, 1 H), 7,91 (s, 1 H), 7,84 (d, J = 9,63 Hz, 1 H), 7,65 (d, J = 7,95 Hz, 1 H), 7,38 (d, J = 9,64 Hz, 1 H), 6,38 - 6,43 (m, 2 H), 4,24 (s a, 2 H), 3,98 - 4,13 (m, 2 H), 3,93 (s, 3 H), 3,41 - 3,50 (m, 1 H), 2,14 (d, J = 17,52 Hz, 1 H). m/z (IEN) 550,0 (M+H)<sup>+</sup>.

## Ejemplo 37

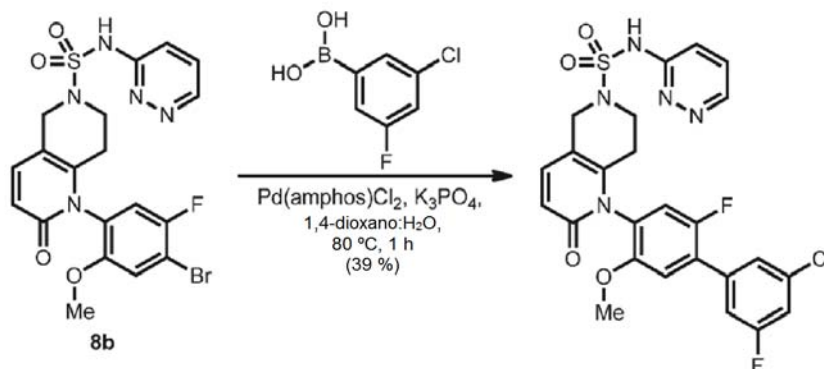
(Rac)-1-(6-(3-CLORO-5-FLUOROFENIL)-5-FLUORO-2-METOXIPIRIDIN-3-IL)-2-OXO-N-(PIRIDAZIN-3-IL)-1,2,7,8-TETRAHIDRO-1,6-NAFTIRIDIN-6(5H)-SULFONAMIDA



Un vial se cargó con (Rac)-1-(6-(3-cloro-5-fluorofenil)-5-fluoro-2-metoxipiridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-2(1H)-ona (Preparación 6a, 127 mg, 0,252 mmol), 2-oxo-N-(piridazin-3-il)oxazolidin-3-sulfonamida (Preparación 7f, 123 mg, 0,50 mmol), acetontilo (1,26 ml) y trietilamina (210 µl, 1,51 mmol). El vial se cerró herméticamente y se calentó a 130 °C durante 1 h en un reactor de microondas Biotage Initiator. La mezcla se concentró al vacío. El residuo se recogió en HCl ac. 1 N y DCM. Las capas se separaron y la capa ac. se extrajo con DCM (2 x). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (columna SNAP Ultra de 25 g, 20-70 % de 3:1 de EtOAc/EtOH en heptano con DCM al 10 %) para dar (Rac)-1-(6-(3-cloro-5-fluorofenil)-5-fluoro-2-metoxipiridin-3-il)-2-oxo-N-(piridazin-3-il)-1,2,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(5H)-sulfonamida (12,5 mg, 0,02 mmol, rendimiento del 8,86 %) en forma de una espuma de color castaño. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 13,93 - 14,46 (m, 1 H) 8,28 (d, *J* = 10,57 Hz, 1 H) 8,12 (d, *J* = 10,47 Hz, 1 H) 7,91 (s, 1 H) 7,83 (d, *J* = 9,95 Hz, 1 H) 7,58 - 7,73 (m, 2 H) 7,37 - 7,54 (m, 2 H) 6,42 (d, *J* = 9,54 Hz, 1 H) 3,98 - 4,16 (m, 4 H) 3,94 (s, 3 H) 3,16 - 3,26 (m, 1 H) 2,18 (d, *J* = 17,52 Hz, 1 H). *m/z* (IEN) 561,0 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 38

(Rac)-1-(3'-CLORO-2,5'-DIFLUORO-5-METOXI-[1,1'-BIFENIL]-4-IL)-2-OXO-N-(PIRIDAZIN-3-IL)-1,2,7,8-TETRAHIDRO-1,6-NAFTIRIDIN-6(5H)-SULFONAMIDA



Un vial se cargó con (Rac)-1-(4-bromo-5-fluoro-2-metoxifenil)-2-oxo-N-(piridazin-3-il)-1,2,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(5H)-sulfonamida (Preparación 8b, 61,8 mg, 0,12 mmol), ácido (3-cloro-5-fluorofenil)borónico (Accela, 42,2 mg, 0,242 mmol), cloruro de 1,1-bis[(di-*t*-butil-*p*-metilaminofenil]paladio (II) (8,57 mg, 0,01 mmol) y fosfato potásico (77 mg, 0,36 mmol). El vial se lavó abundantemente con Ar (g), después se añadieron 1,4-dioxano (484 µl) y agua (121 µl). El vial se cerró herméticamente y se calentó a 60 °C durante 3 h, después a 80 °C durante 2 h. Después de haberse enfriado, las capas se separaron y la capa ac. se diluyó con HCl ac. 1 N y se extrajo con EtOAc (2 x) y MeOH al 10 %/EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (columna SNAP Ultra de 25 g con 20-70 % de una mezcla 3:1 de EtOAc/EtOH en heptano con DCM al 10 %) para dar (Rac)-1-(3'-cloro-2,5'-difluoro-5-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-il)-2-oxo-N-(piridazin-3-il)-1,2,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(5H)-sulfonamida (26,7 mg, 0,05 mmol, rendimiento del 39,4 %) en forma de un sólido de color amarillo claro. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 14,22 (s a, 1 H), 8,26 (s a, 1 H), 7,86 (s a, 1 H), 7,52 - 7,70 (m, 4 H), 7,34 - 7,44 (m, 3 H), 6,39 (d, *J* = 9,43 Hz, 1 H), 4,03 - 4,15 (m, 2 H), 3,82 (s, 3 H), 3,25 (s a, 2 H), 2,41-2,49 (m, 1H), 2,14 (d, *J* = 16,07 Hz, 1 H). *m/z* (IEN) 560,0 (M+H)<sup>+</sup>.

Etapa de Separación: (P)-1-(3'-CLORO-2,5'-DIFLUORO-5-METOXI-[1,1'-BIFENIL]-4-IL)-2-OXO-N-(PIRIDAZIN-3-IL)-1,2,7,8-TETRAHIDRO-1,6-NAFTIRIDIN-6(5H)-SULFONAMIDA (Ejemplo 38-P) y (M)-1-(3'-CLORO-2,5'-DIFLUORO-5-METOXI-[1,1'-BIFENIL]-4-IL)-2-OXO-N-(PIRIDAZIN-3-IL)-1,2,7,8-TETRAHIDRO-1,6-NAFTIRIDIN-6(5H)-SULFONAMIDA (Ejemplo 38-M).

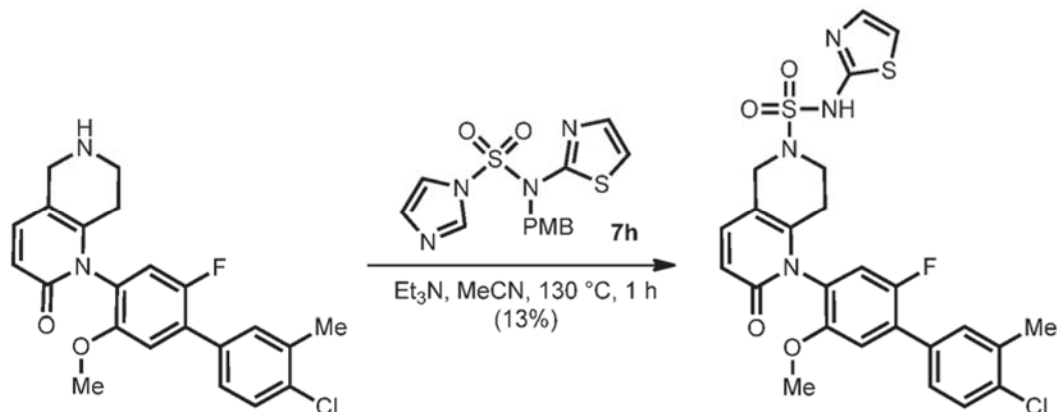
El producto racémico del Ejemplo 38 se sometió a SFC quiral (Whelk 01, metanol al 50 %) para dar el Ejemplo 38P (pico 1) y el Ejemplo 38-M (pico 2) en forma de sólidos de color blanquecino.



## Ejemplo 39

(*Rac*)-1-(4'-CLORO-2-FLUORO-5-METOXI-3'-METIL-[1,1'-BIFENIL]-4-IL)-2-OXO-N-(TIAZOL-2-IL)-1,2,7,8-TETRAHIDRO-1,6-NAFTIRIDIN-6(5H)-SULFONAMIDA

5

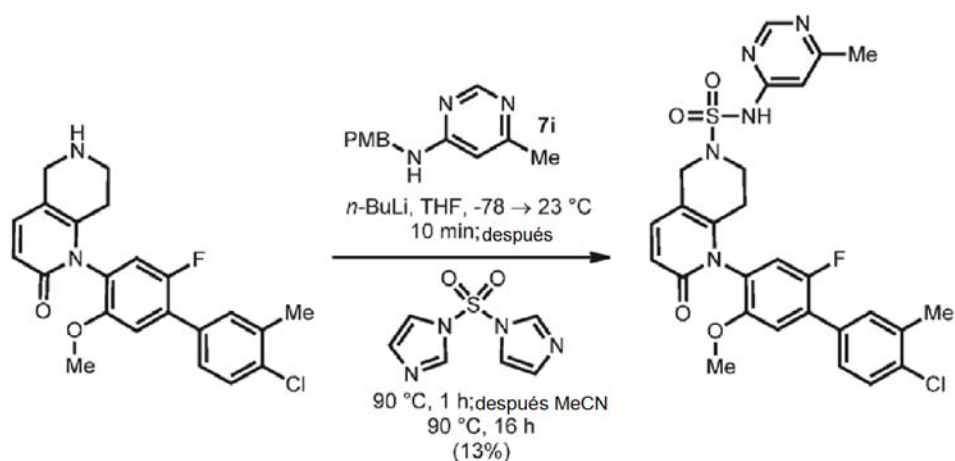


Un vial de 5 ml se cargó con N-(4-metoxibencil)-N-(thiazol-2-il)-1H-imidazol-1-sulfonamida (Preparación 7h, 260 mg, 0,75 mmol), (*Rac*)-1-(4'-cloro-2-fluoro-5-metoxi-3'-metil-[1,1'-bifenil]-4-il)-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-2(1H)-ona (Del Ejemplo 1, etapa 2, 100 mg, 0,25 mmol), acetonitrilo (1,25 ml) y trietilamina (245 µl, 1,76 mmol). El vial se cerró herméticamente con una tapa con revestimiento de PTFE y se irradió a 130 °C durante una hora. Después de 1 h, la mezcla de reacción de color pardo resultante se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó a un volumen total de 3 ml con DMSO y se filtró a través de un filtro de 0,45 micrómetros. El filtrado se purificó por HPLC de fase inversa (XBridge Prep Shield RP 18, 19 x 100 mm, Fase móvil: NH<sub>4</sub>OH al 0,1 % en agua/acetonitrilo, Caudal: 40 ml/min, Iny: 2500 µl, Gradiente: 10-60 % en 10 min). Las fracciones que contenían el producto se congelaron y se liofilizaron para proporcionar (*Rac*)-1-(4'-cloro-2-fluoro-5-metoxi-3'-metil-[1,1'-bifenil]-4-il)-2-oxo-N-(thiazol-2-il)-1,2,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(5H)-sulfonamida (18,3 mg, 0,03 mmol, rendimiento del 13,0 %) en forma de un sólido de color blanquecino. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ = 6,68 (s, 1H), 6,60 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 6,53 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,41 (d, *J* = 9,6 Hz, 1H), 6,37 (d, *J* = 10,2 Hz, 1H), 6,32 (d, *J* = 7,0 Hz, 1H), 6,24 (d, *J* = 4,6 Hz, 1H), 5,83 (d, *J* = 4,6 Hz, 1H), 5,42 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 3,10 - 3,01 (m, 4H), 2,84 (s, 3H), 2,32 - 2,22 (m, 4H). *m/z* (IEN) 561,0 (M+H)<sup>+</sup>.

## Ejemplo 40

(*Rac*)-1-(4'-CLORO-2-FLUORO-5-METOXI-3'-METIL-[1,1'-BIFENIL]-4-IL)-N-(6-METILPIRIMIDIN-4-IL)-2-OXO-1,2,7,8-TETRAHIDRO-1,6-NAFTIRIDIN-6(5H)-SULFONAMIDA

25

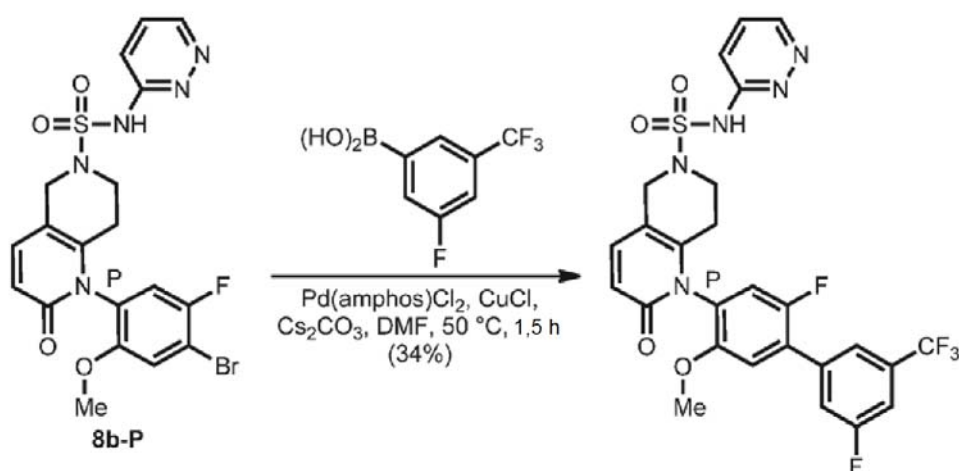


Un vial de 5 ml se cargó con 6-metilpirimidin-4-amina (Preparación 7i, 60 mg, 0,55 mmol), después se purgó con nitrógeno. Se introdujo THF (2,0 ml) y la mezcla de reacción se enfrió a -78 °C en un baño de hielo seco-acetona. Una solución de *n*-butilitio (2,7 M en heptano, 0,19 ml, 0,50 mmol) se añadió gota a gota mediante una jeringa a la mezcla de reacción enfriada en agitación. Tras la adición, el baño de refrigeración se retiró y la mezcla resultante se dejó calentar a temperatura ambiente. Después de 10 min, se añadió en una sola porción 1,1'-sulfonildiimidazol (99,0 mg, 0,50 mmol) se añadió a la mezcla de reacción agitada. El vial se cerró herméticamente con una tapa con revestimiento de PTFE y la mezcla de reacción se calentó a 90 °C. Después de 1 h, la mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente antes de introducir (*Rac*)-1-(4'-cloro-2-fluoro-5-metoxi-3'-metil-[1,1'-bifenil]-4-il)-

5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-2(1H)-ona (Véase Ejemplo 1, etapa 2, 100 mg, 0,25 mmol) y acetonitrilo (1,25 ml). La mezcla de reacción en agitación resultante se liberó y se calentó a 90 °C. Después de 16 h, la mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se diluyó con una solución acuosa de HCl (1,0 M, 25 ml) y EtOAc (25 ml). Las capas se separaron y la capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida y se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (columna Biotage de gel de sílice de 25 g, eluyente: gradiente, del 10 al 100 % de 3:1 de EtOAc/EtOH en heptano con DCM como un aditivo al 10 %) para proporcionar (Rac)- 1-(4'-cloro-2-fluoro-5-metoxi-3'-metil-[1,1'-bifenil]-4-il)-N-(6-metilpirimidin-4-il)-2-oxo-1,2,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(5H)-sulfonamida (18,0 mg, 0,03 mmol, rendimiento del 12,6 %) en forma de un sólido de color blanquecino. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ = 8,47 (s a, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,59 - 7,18 (m, 2H), 7,41 - 7,21 (m, 4H), 6,82 (s, 1H), 6,38 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 4,11 (s a, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,35 (s a, 2H), 2,42 (s, 3H), 2,39 - 2,30 (m, 4H), 2,18 - 2,04 (m, 1H). m/z (IEN) 570,0 (M+H)<sup>+</sup>.

## Ejemplo 41

15 (P)-1-(2,3'-DIFLUORO-5-METOXI-5'-(TRIFLUOROMETIL)-[1,1'-BIFENIL]-4-IL)-2-OXO-N-(PIRIDAZIN-3-IL)-1,2,7,8-TETRAHIDRO-1,6-NAFTIRIDIN-6(5H)-SULFONAMIDA



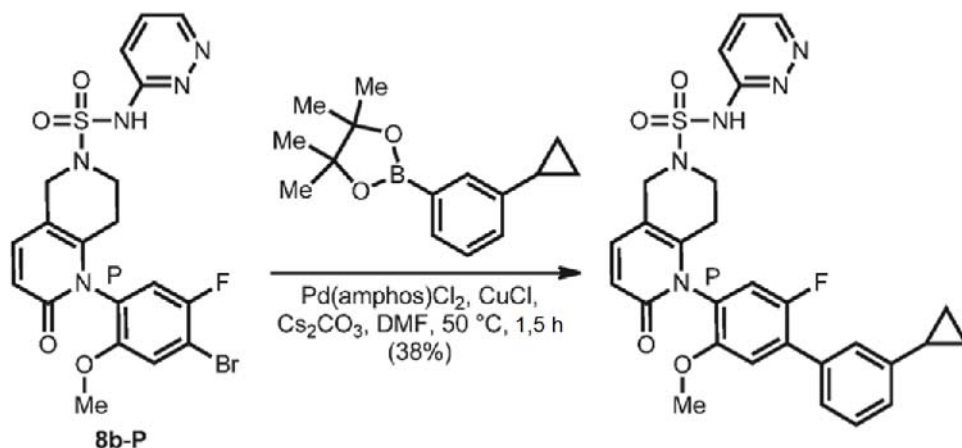
20 Un vial de 5 ml se cargó con (P)-1-(4-bromo-5-fluoro-2-metoxifenil)-2-oxo-N-(piridazin-3-il)-1,2,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(5H)-sulfonamida (Preparación 8b-P, 150 mg, 0,29 mmol), ácido (3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)borónico (Combi Blocks, 183 mg, 0,88 mmol), carbonato de cesio (383 mg, 1,18 mmol), cloruro de cobre (87,0 mg, 0,88 mmol), cloruro de 1,1-bis[(di-t-butil-p-metilaminofenil)paladio (II) (62,4 mg, 0,09 mmol), después se purgó con nitrógeno. Se introdujo DMF (3,0 ml), el vial se cerró herméticamente con una tapa con revestimiento de PTFE y la mezcla de reacción de color naranja resultante se calentó a 50 °C. Después de 1,5 h, la mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se diluyó con una solución acuosa de HCl (1,0 M, 10 ml) y EtOAc (5 ml). La mezcla se filtró a través de un lecho de Celite®, después se enjuagaron con EtOAc (2 x 10 ml). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 5 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtraron, se concentraron a presión reducida y se purificaron por HPLC de fase inversa en 2 inyecciones separadas (XBridge Prep Shield RP18, 19 x 100 mm, Fase móvil: 0,1 % de ácido fórmico en agua/acetonitrilo, Caudal: 40 ml/min, Iny: 3000 ul, Gradiente: 25-70 % en 12 min). Las fracciones que contenían el producto se congelaron y se liofilizaron para proporcionar (P)-1-(2,3'-difluoro-5-metoxi-5'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-4-il)-2-oxo-N-(piridazin-3-il)-1,2,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(5H)-sulfonamida (60,0 mg, 0,10 mmol, rendimiento del 34,4 %) en forma de un sólido de color blanquecino. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 2,14 (d, J = 17,21 Hz, 1 H) 2,44 (d, J = 11,30 Hz, 1 H) 3,24 (s a, 2 H) 3,79 - 3,87 (m, 3 H) 4,07 (s a, 2 H) 6,39 (d, J = 9,23 Hz, 1 H) 7,36 - 7,47 (m, 3 H) 7,67 (dd, J = 9,48, 4,09 Hz, 1 H) 7,79 - 7,96 (m, 4 H) 8,26 (s a, 1 H) 14,23 (s a, 1 H). m/z (IEN) 594,0 (M+H)<sup>+</sup>.



## Ejemplo 42

(P)-1-(3'-CICLOPROPIL-2-FLUORO-5-METOXI-[1,1'-BIFENIL]-4-IL)-2-OXO-N-(PIRIDAZIN-3-IL)-1,2,7,8-TETRAHIDRO-1,6-NAFTIRIDIN-6(5H)-SULFONAMIDA

5



Este compuesto se preparó de manera análoga al procedimiento del Ejemplo 41 a partir de (P)-1-(4-bromo-5-fluoro-2-metoxifenil)-2-oxo-N-(piridazin-3-il)-1,2,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(5H)-sulfonamida (Preparación 8b-P) y 2-(3-ciclopropilfenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (adquirido de Small Molecules Inc.) como el éster borónico.

10

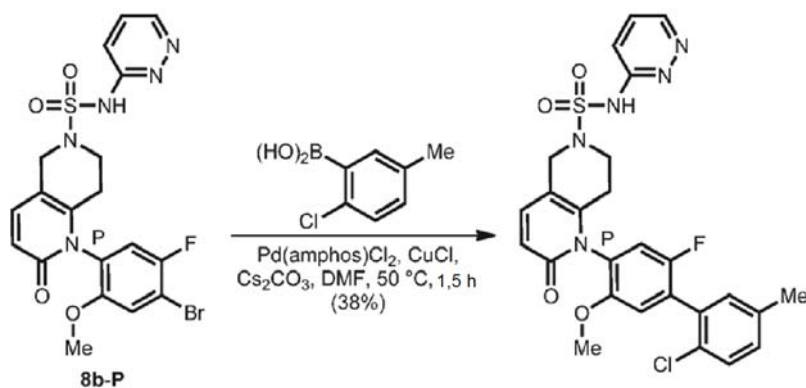
RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 0,66 - 0,83 (m, 2 H) 0,92 - 1,06 (m, 2 H) 1,93 - 2,08 (m, 1 H) 2,08 - 2,23 (m, 1 H) 2,39 - 2,49 (m, 1H) 3,25 (s a, 2 H) 3,80 (s, 3 H) 3,98 - 4,16 (m, 2 H) 6,39 (d, *J* = 9,33 Hz, 1 H) 7,09 - 7,18 (m, 1 H) 7,26 (d, *J* = 7,05 Hz, 1 H) 7,30 - 7,34 (m, 2 H) 7,35 - 7,43 (m, 3 H) 7,66 (dd, *J* = 9,59, 4,09 Hz, 1H). *m/z* (IEN) 548,2 (M+H)<sup>+</sup>.

15

## Ejemplo 43

(P)-1-(2'-CLORO-2-FLUORO-5-METOXI-5'-METIL-[1,1'-BIFENIL]-4-IL)-2-OXO-N-(PIRIDAZIN-3-IL)-1,2,7,8-TETRAHIDRO-1,6-NAFTIRIDIN-6(5H)-SULFONAMIDA

20



Este compuesto se preparó de manera análoga al procedimiento del Ejemplo 41 a partir de (P)-1-(4-bromo-5-fluoro-2-metoxifenil)-2-oxo-N-(piridazin-3-il)-1,2,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(5H)-sulfonamida (Preparación 8b-P) y ácido (2-cloro-5-metilfenil)borónico (adquirido de Combi Blocks) como el ácido borónico. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 2,08 - 2,20 (m, 1 H) 2,37 (s, 3 H) 2,40 - 2,48 (m, 1 H) 3,26 (s a, 2 H) 3,70 - 3,79 (m, 3 H) 3,99 - 4,17 (m, 2 H) 6,39 (d, *J* = 9,33 Hz, 1 H) 7,18 (d, *J* = 6,53 Hz, 1 H) 7,29 - 7,35 (m, 3 H) 7,38 (d, *J* = 9,43 Hz, 1 H) 7,50 (d, *J* = 8,09 Hz, 1 H) 7,66 (dd, *J* = 9,59, 4,09 Hz, 1 H). *m/z* (IEN) 556,2 (M+H)<sup>+</sup>.

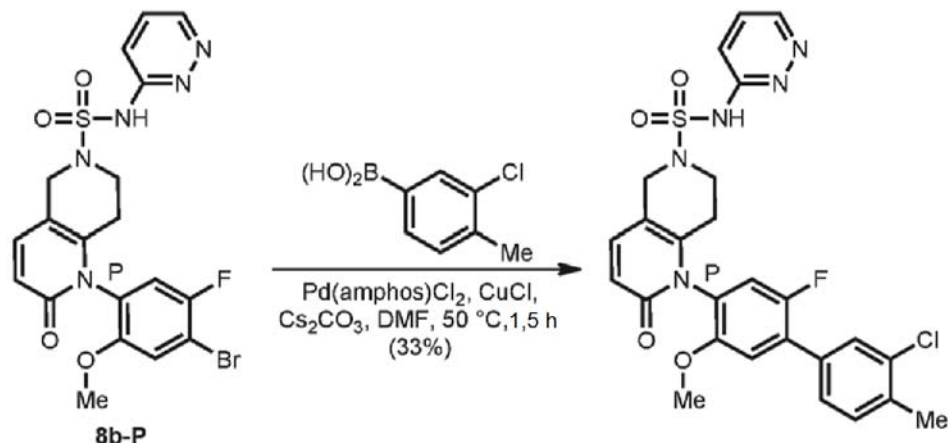
25

30

## Ejemplo 44

(P)-1-(3'-CLORO-2-FLUORO-5-METOXI-4'-METIL-[1,1'-BIFENIL]-4-IL)-2-OXO-N-(PIRIDAZIN-3-IL)-1,2,7,8-TETRAHIDRO-1,6-NAFTIRIDIN-6(5H)-SULFONAMIDA

5

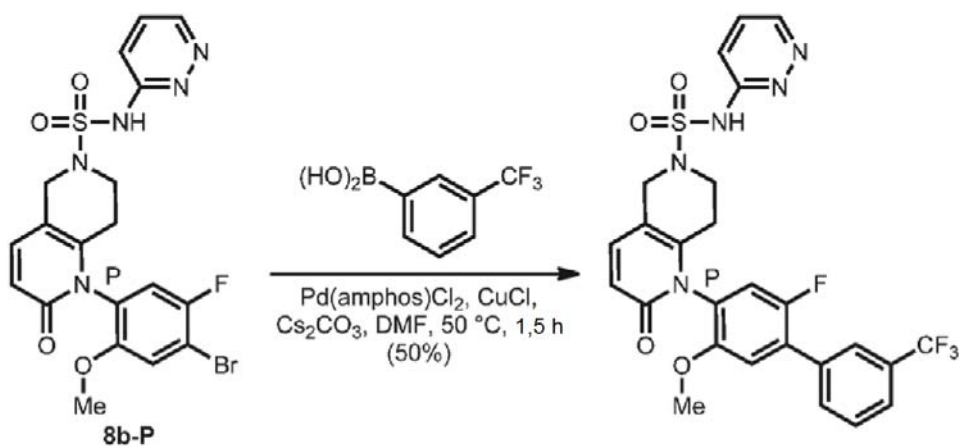


Este compuesto se preparó de manera análoga al procedimiento del Ejemplo 41 a partir de (P)-1-(4-bromo-5-fluoro-2-metoxifenil)-2-oxo-N-(piridazin-3-il)-1,2,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(5H)-sulfonamida (Preparación 8b-P) y ácido (3-cloro-4-metilfenil)borónico (adquirido de Sigma Aldrich) como el ácido borónico. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 14,22 (d, *J* = 9,54 Hz, 1 H) 8,29 (s a, 1 H) 7,84 (s a, 1 H) 7,71 (s, 1 H) 7,67 (dd, *J* = 9,59, 4,09 Hz, 1 H) 7,48 - 7,58 (m, 2 H) 7,28 - 7,41 (m, 3 H) 6,39 (d, *J* = 9,33 Hz, 1H) 3,93 - 4,20 (m, 2 H) 3,81 (s, 3 H) 3,25 (s a, 2 H) 2,38 - 2,49 (m, 4 H) 2,08 - 2,20 (m, 1H). *m/z* (IEN) 556,2 (M+H)<sup>+</sup>.

10

## 15 Ejemplo 45

(P)-1-(2-FLUORO-5-METOXI-3'-(TRIFLUOROMETIL)-[1,1'-BIFENIL]-4-IL)-2-OXO-N-(PIRIDAZIN-3-IL)-1,2,7,8-TETRAHIDRO-1,6-NAFTIRIDIN-6(5H)-SULFONAMIDA



20

Este compuesto se preparó de manera análoga al procedimiento del Ejemplo 41 a partir de (P)-1-(4-bromo-5-fluoro-2-metoxifenil)-2-oxo-N-(piridazin-3-il)-1,2,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(5H)-sulfonamida (Preparación 8b-P) y ácido (3-(trifluorometil)fenil)borónico (adquirido de Chem-Implex) como el ácido borónico. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 14,22 (s a, 1 H) 8,27 (s a, 1 H) 7,97 (s, 2 H) 7,73 - 7,92 (m, 3 H) 7,67 (dd, *J* = 9,64, 4,15 Hz, 1 H)

25

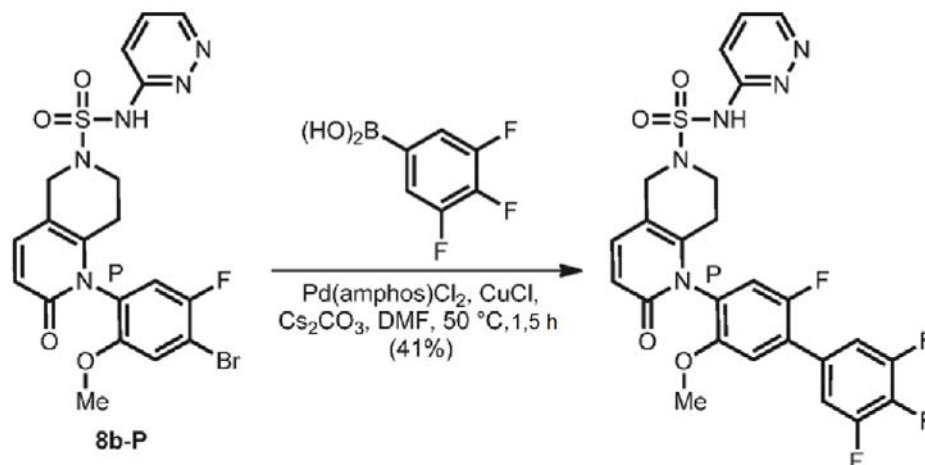
7,34 - 7,48 (m, 3 H) 6,39 (d, *J* = 9,43 Hz, 1 H) 4,07 (m, *J* = 8,50 Hz, 2 H) 3,82 (s, 3 H) 3,18 - 3,30 (m, 2 H) 2,41 - 2,49 (m, 1 H) 2,06 - 2,24 (m, 1H). *m/z* (IEN) 576,2 (M+H)<sup>+</sup>.

30

## Ejemplo 46

(P)-2-OXO-N-(PIRIDAZIN-3-IL)-1-(2,3',4',5'-TETRAFLUORO-5-METOXI-[1,1'-BIFENIL]-4-IL)-1,2,7,8-TETRAHIDRO-1,6-NAFTIRIDIN-6(5H)-SULFONAMIDA

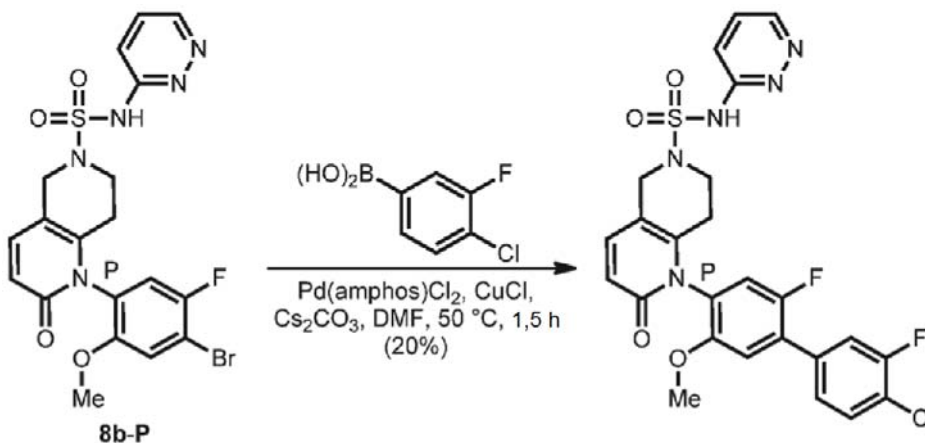
5



Este compuesto se preparó de manera análoga al procedimiento del Ejemplo 41 a partir de (P)-1-(4-bromo-5-fluoro-2-metoxifenil)-2-oxo-N-(piridazin-3-il)-1,2,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(5H)-sulfonamida (Preparación 8b-P) y ácido (3,4,5-trifluorofenil)borónico (adquirido de Matrix Scientific) como el ácido borónico. RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm 13,93 - 14,42 (m, 1 H) 8,30 (s a, 1 H) 7,83 (s a, 1 H) 7,60 - 7,79 (m, 3 H) 7,30 - 7,48 (m, 3 H) 6,39 (d,  $J$  = 9,33 Hz, 1 H) 3,94 - 4,24 (m, 2 H) 3,82 (s, 3 H) 3,17 - 3,31 (m, 2 H) 2,36 - 2,49 (m, 1 H) 2,04 - 2,24 (m, 1H).  $m/z$  (IEN) 562,1 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

## 15 Ejemplo 47

(P)-1-(4'-CLORO-2,3'-DIFLUORO-5-METOXI-[1,1'-BIFENIL]-4-IL)-2-OXO-N-(PIRIDAZIN-3-IL)-1,2,7,8-TETRAHIDRO-1,6-NAFTIRIDIN-6(5H)-SULFONAMIDA



20

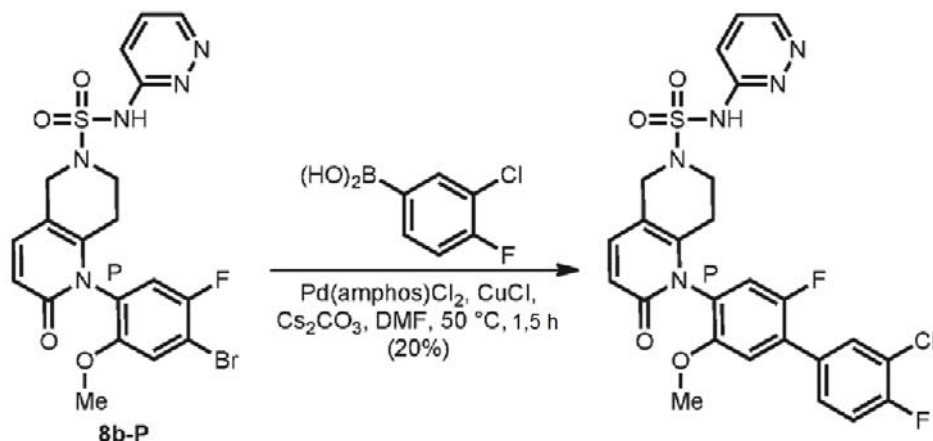
Este compuesto se preparó de manera análoga al procedimiento del Ejemplo 41 a partir de (P)-1-(4-bromo-5-fluoro-2-metoxifenil)-2-oxo-N-(piridazin-3-il)-1,2,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(5H)-sulfonamida (Preparación 8b-P) y ácido (4-cloro-2,3-difluorofenil)borónico (adquirido de Aurum) como el ácido borónico. RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm 14,23 (s a, 1 H) 8,27 (s a, 1 H) 7,73 - 7,90 (m, 3 H) 7,66 (dd,  $J$  = 9,59, 4,09 Hz, 1 H) 7,55 (d,  $J$  = 8,29 Hz, 1 H) 7,33 - 7,43 (m, 3 H) 6,39 (d,  $J$  = 9,43 Hz, 1 H) 3,95 - 4,20 (m, 2 H) 3,81 (s, 3 H) 3,17 - 3,30 (m, 2 H) 2,38 - 2,49 (m, 1H) 2,14 (d,  $J$  = 17,21 Hz, 1H).  $m/z$  (IEN) 560,0 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

25

## Ejemplo 48

(P)-1-(3'-CLORO-2,4'-DIFLUORO-5-METOXI-[1,1'-BIFENIL]-4-IL)-2-OXO-N-(PIRIDAZIN-3-IL)-1,2,7,8-TETRAHIDRO-1,6-NAFTIRIDIN-6(5H)-SULFONAMIDA

5

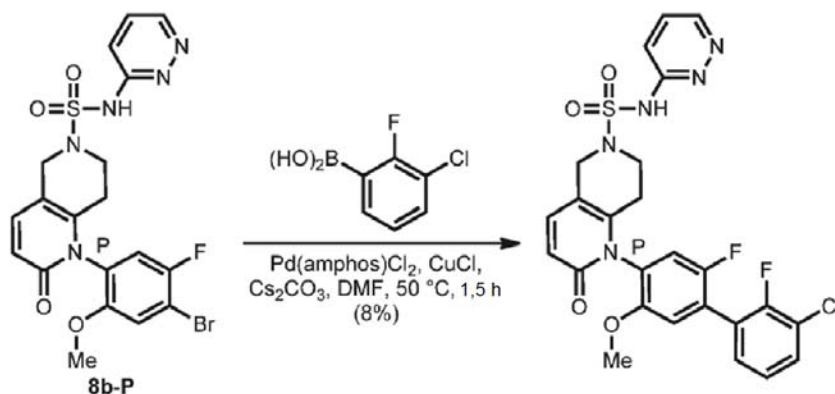


Este compuesto se preparó de manera análoga al procedimiento del Ejemplo 41 a partir de (P)-1-(4-bromo-5-fluoro-2-metoxifenil)-2-oxo-N-(piridazin-3-il)-1,2,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(5H)-sulfonamida (Preparación 8b-P) y ácido (3-cloro-4-fluorofenil)borónico (adquirido de Sigma Aldrich) como el ácido borónico. RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm 14,23 (s a, 1 H) 8,28 (s a, 1 H) 7,81 - 7,95 (m, 2 H) 7,64 - 7,72 (m, 2 H) 7,55 - 7,63 (m, 1 H) 7,33 - 7,40 (m, 3 H) 6,39 (d,  $J = 9,43$  Hz, 1 H) 4,07 (d,  $J = 8,71$  Hz, 2 H) 3,81 (s, 3 H) 3,25 (s a, 2 H) 2,39 - 2,49 (m, 1 H) 2,06 - 2,22 (m, 1 H).  $m/z$  (IEN) 560,2 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

10

## 15 Ejemplo 49

(P)-1-(3'-CLORO-2,2'-DIFLUORO-5-METOXI-[1,1'-BIFENIL]-4-IL)-2-OXO-N-(PIRIDAZIN-3-IL)-1,2,7,8-TETRAHIDRO-1,6-NAFTIRIDIN-6(5H)-SULFONAMIDA



20

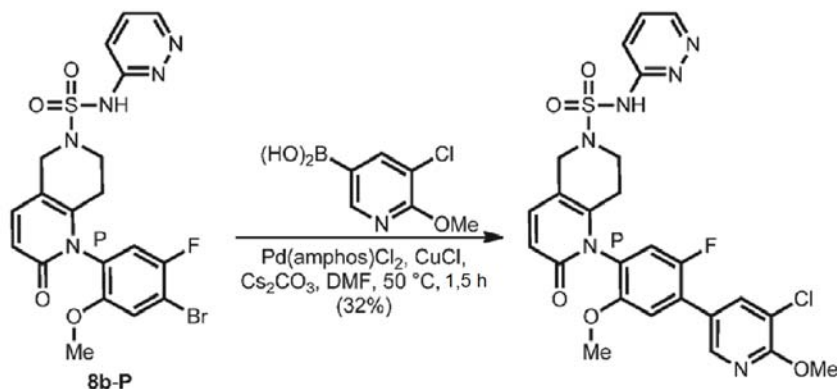
Este compuesto se preparó de manera análoga al procedimiento del Ejemplo 41 a partir de (P)-1-(4-bromo-5-fluoro-2-metoxifenil)-2-oxo-N-(piridazin-3-il)-1,2,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(5H)-sulfonamida (Preparación 8b-P) y ácido (3-cloro-2-fluorofenil)borónico (adquirido de Sigma Aldrich) como el ácido borónico. RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm 14,22 (s, 1 H) 8,29 (s a, 1 H) 7,83 (s a, 1 H) 7,74 (td,  $J = 7,57, 1,66$  Hz, 1 H) 7,65 (dd,  $J = 9,28, 4,20$  Hz, 1 H) 7,54 - 7,61 (m, 1 H) 7,37 - 7,45 (m, 3 H) 7,32 (d,  $J = 6,53$  Hz, 1 H) 6,39 (d,  $J = 9,33$  Hz, 1 H) 3,97 - 4,17 (m, 2 H) 3,70 - 3,85 (m, 3 H) 3,27 (d,  $J = 13,58$  Hz, 2 H) 2,40 - 2,48 (m, 1 H) 2,09 - 2,22 (m, 1 H).  $m/z$  (IEN) 560,2 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

25

## Ejemplo 50

(P)-1-(4-(5-CLORO-6-METOXIPIRIDIN-3-IL)-5-FLUORO-2-METOXIFENIL)-2-OXO-N-(PIRIDAZIN-3-IL)-1,2,7,8-TETRAHIDRO-1,6-NAFTIRIDIN-6(5H)-SULFONAMIDA

5

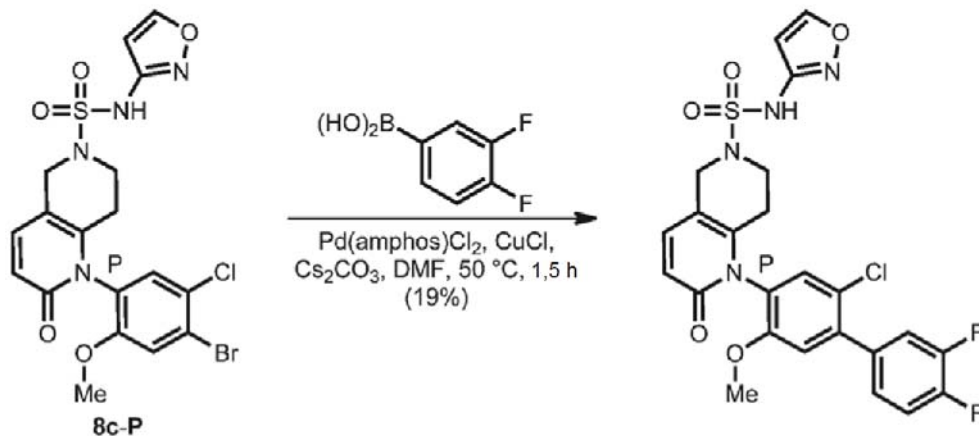


Este compuesto se preparó de manera análoga al procedimiento del Ejemplo 41 a partir de (P)-1-(4-bromo-5-fluoro-2-metoxifenil)-2-oxo-N-(piridazin-3-il)-1,2,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(5H)-sulfonamida (Preparación 8b-P) y ácido 3-cloro-2-metoxipiridin-5-borónico (adquirido de Combi-Blocks Inc.) como el ácido borónico. RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 14,23 (s a, 1 H) 8,28 (s a, 1 H) 7,81 - 7,95 (m, 2 H) 7,64 - 7,72 (m, 2 H) 7,55 - 7,63 (m, 1 H) 7,33 - 7,40 (m, 3 H) 6,39 (d,  $J$  = 9,43 Hz, 1 H) 4,07 (d,  $J$  = 8,71 Hz, 2 H) 3,81 (s, 3 H) 3,25 (s a, 2 H) 2,39 - 2,49 (m, 1 H) 2,06 - 2,22 (m, 1H).  $m/z$  (IEN) 573,2 (M+H) $^+$ .

10

## Ejemplo 51

(P)-1-(2-CLORO-3',4'-DIFLUORO-5-METOXI-[1,1'-BIFENIL]-4-IL)-N-(ISOXAZOL-3-IL)-2-OXO-1,2,7,8-TETRAHIDRO-1,6-NAFTIRIDIN-6(5H)-SULFONAMIDA



20

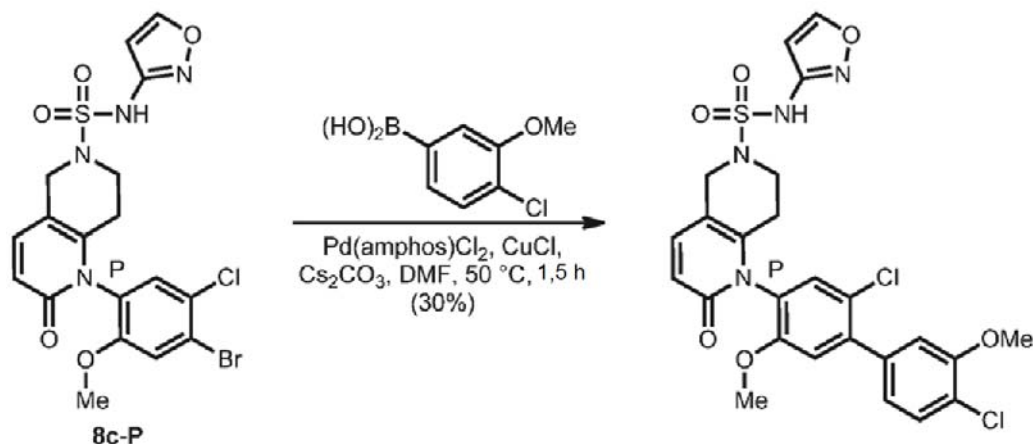
Este compuesto se preparó de manera análoga al procedimiento del Ejemplo 41 a partir de (P)-1-(4-bromo-5-cloro-2-metoxifenil)-N-(isoxazol-3-il)-2-oxo-1,2,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(5H)-sulfonamida (Preparación 8c-P) y ácido (3,4-difluorofenil)borónico (adquirido de Sigma Aldrich) como el ácido borónico. RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  = 11,18 (s, 1H), 8,74 (d,  $J$  = 1,8 Hz, 1H), 7,72 - 7,54 (m, 2H), 7,46 (s, 1H), 7,41 (ddd,  $J$  = 1,8, 4,3, 8,2 Hz, 1H), 7,34 (d,  $J$  = 9,5 Hz, 1H), 7,27 (s, 1H), 6,42 - 6,34 (m, 2H), 4,32 - 4,14 (m, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,50 - 3,37 (m, 2H), 2,48 - 2,37 (m, 1H), 2,15 - 2,01 (m, 1H).  $m/z$  (IEN) 549,0 (M+H) $^+$ .

25

## Ejemplo 52

(P)-1-(2,4'-DICLORO-3',5-DIMETOXI-[1,1'-BIFENIL]-4-IL)-N-(ISOXAZOL-3-IL)-2-OXO-1,2,7,8-TETRAHIDRO-1,6-NAFTIRIDIN-6(5H)-SULFONAMIDA

5

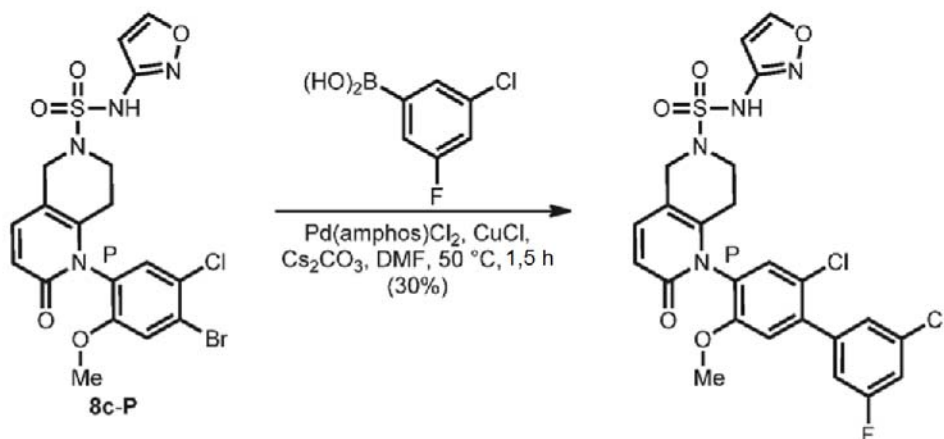


Este compuesto se preparó de manera análoga al procedimiento del Ejemplo 41 a partir de (P)-1-(4-bromo-5-cloro-2-metoxifenil)-N-(isoxazol-3-il)-2-oxo-1,2,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(5H)-sulfonamida (Preparación 8c-P) y ácido (4-cloro-3-metoxifenil)borónico (adquirido de Acros Organics) como el ácido borónico. RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  = 11,18 (s, 1H), 8,74 (d,  $J$  = 18 Hz, 1H), 7,56 (d,  $J$  = 8,1 Hz, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,34 (d,  $J$  = 9,4 Hz, 1H), 7,29-7,24 (m, 2H), 7,11 (dd,  $J$  = 1,9; 8,1 Hz, 1H), 6,42-6,34 (m, 2H), 4,31-4,15 (m, 2H), 3,94 (s, 3H), 3,78 (s, 3H), 3,48-3,36 (m, 2H), 2,49-2,38 (m, 1H), 2,16-2,00 (m, 1H).  $m/z$  (IEN) 578,0 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

10

## Ejemplo 53

(P)-1-(2,3'-DICLORO-5'-FLUORO-5-METOXI-[1,1'-BIFENIL]-4-IL)-N-(ISOXAZOL-3-IL)-2-OXO-1,2,7,8-TETRAHIDRO-1,6-NAFTIRIDIN-6(5H)-SULFONAMIDA



20

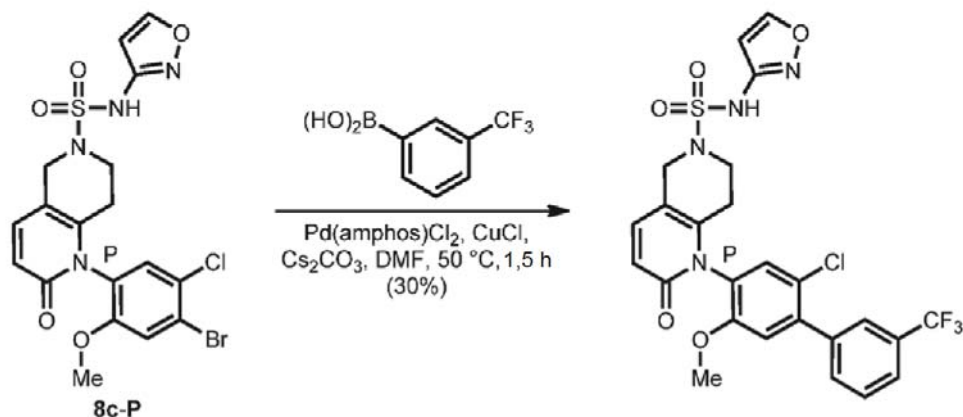
Este compuesto se preparó de manera análoga al procedimiento del Ejemplo 41 a partir de (P)-1-(4-bromo-5-cloro-2-metoxifenil)-N-(isoxazol-3-il)-2-oxo-1,2,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(5H)-sulfonamida (Preparación 8c-P) y ácido (3-cloro-5-fluorofenil)borónico (adquirido de Sigma Aldrich) como el ácido borónico. RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  = 11,18 (s, 1H), 8,75 (d,  $J$  = 1,9 Hz, 1H), 7,58 (td,  $J$  = 2,2; 8,8 Hz, 1H), 7,49 (t,  $J$  = 1,5 Hz, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,46-7,41 (m, 1H), 7,34 (d,  $J$  = 9,4 Hz, 1H), 7,31 (s, 1H), 6,43-6,28 (m, 2H), 4,32-4,14 (m, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,50-3,35 (m, 2H), 2,48-2,35 (m, 1H), 2,14-1,99 (m, 1H).  $m/z$  (IEN) 567,0 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

25

## Ejemplo 54

(P)-1-(2-CLORO-5-METOXI-3'-(TRIFLUOROMETIL)-[1,1'-BIFENIL]-4-IL)-N-(ISOXAZOL-3-IL)-2-OXO-1,2,7,8-TETRAHIDRO-1,6-NAFTIRIDIN-6(5H)-SULFONAMIDA

5



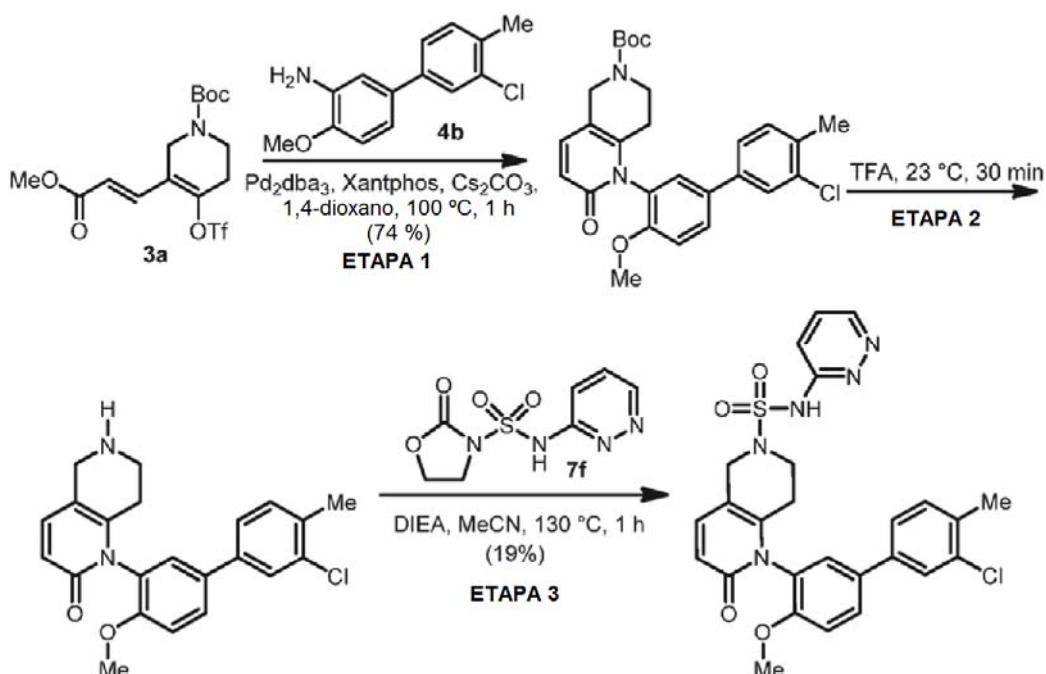
Este compuesto se preparó de manera análoga al procedimiento del Ejemplo 41 a partir de (P)-1-(4-bromo-5-cloro-2-metoxifenil)-N-(isoxazol-3-il)-2-oxo-1,2,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(5H)-sulfonamida (Preparación 8c-P) y ácido (3-(trifluorometil)fenil)borónico (adquirido de Acros) como el ácido borónico. RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  = 11,18 (s, 1H), 8,75 (d,  $J$  = 1,8 Hz, 1H), 7,90 - 7,72 (m, 4H), 7,48 (s, 1H), 7,37 - 7,28 (m, 2H), 6,42 - 6,35 (m, 2H), 4,32 - 4,15 (m, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,49 - 3,35 (m, 2H), 2,48 - 2,37 (m, 1H), 2,16 - 2,01 (m, 1H).  $m/z$  (IEN) 581,0 ( $M+H$ ) $^+$ .

10

## Ejemplo 55

15

(*Rac*)-; (*P*)-; y (*M*)-1-(3'-CLORO-4-METOXI-4'-METIL-[1,1'-BIFENIL]-3-IL)-2-OXO-N-(PIRIDAZIN-3-IL)-1,2,7,8-TETRAHIDRO-1,6-NAFTIRIDIN-6(5H)-SULFONAMIDA



20

Etapas 1: 1-(3'-CLORO-4-METOXI-4'-METIL-[1,1'-BIFENIL]-3-IL)-2-OXO-1,2,7,8-TETRAHIDRO-1,6-NAFTIRIDIN-6(5H)-CARBOXILATO DE (*Rac*)-*tert*-BUTILO

25

Un vial de 40 ml se cargó con 3-(3-metoxi-3-oxoprop-1-en-1-il)-4-((trifluorometil)sulfonyl)oxi)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de (*E*)-*tert*-butilo (Preparación 3a, 1,00 g, 2,41 mmol) (9,9-dimetil-9H-xanteno-4,5-diil)bis(difenilfosfina) (174 mg, 0,30 mmol), 3'-cloro-4-metoxi-4'-metil-[1,1'-bifenil]-3-amina (Preparación 4b, 716 mg, 2,89 mmol) y carbonato de cesio (2,35 g, 7,22 mmol), 1,4-dioxano (12,0 ml), después se roció con nitrógeno durante 10 min.



Después, se retiró la aguja y la reacción se calentó a 100 °C. Después de 1 h, la mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc (15 ml) y se filtró a través de un lecho de Celite®. El lecho se aclaró con EtOAc (3 x 15 ml) y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (columna Biotage de 100 g, eluyente: gradiente, del 0 al 35 % de (3:1) EtOAc/EtOH en heptano con DCM al 10% como aditivo) para proporcionar 1-(3'-cloro-4-metoxi-4'-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)-2-oxo-1,2,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(5H)-carboxilato de (*Rac*)-*terc*-butilo (848 mg, 1,76 mmol, rendimiento del 73,2 %) en forma de un sólido de color castaño. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ = 7,81 (dd, *J* = 2,4, 8,7 Hz, 1H), 7,77 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,64 - 7,55 (m, 2H), 7,39 (dd, *J* = 9,0; 12,6 Hz, 2H), 7,28 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 6,39 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 4,38 - 4,23 (m, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,59 - 3,48 (m, 1H), 3,46 - 3,37 (m, 1H), 2,42 - 2,28 (m, 4H), 2,11 - 1,92 (m, 1H). *m/z* (IEN) 481,2 (M+H)<sup>+</sup>.

Etapas 2: (*Rac*)-1-(3'-CLORO-4-METOXI-4'-METIL-[1,1'-BIFENIL]-3-IL)-5,6,7,8-TETRAHIDRO-1,6-NAFTIRIDIN-2(1H)-ONA

Un vial de 40 ml se cargó con 1-(3'-cloro-4-metoxi-4'-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)-2-oxo-1,2,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(5H)-carboxilato de (*Rac*)-*terc*-butilo (848 mg, 1,76 mmol) y ácido trifluoroacético (8,80 ml), después se agitó a temperatura ambiente. Después de 30 min, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida, se disolvió en DCM (50 ml) y se vertió cuidadosamente en una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (50 ml). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con más cantidad de DCM (4 x 25 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtraron, se concentraron a presión reducida para proporcionar (*Rac*)-1-(3'-cloro-4-metoxi-4'-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-2(1H)-ona (763 mg, 2,00 mmol, rendimiento del 114 %) en forma de una espuma de color castaño que se usó sin purificación adicional. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ = 7,80 (dd, *J* = 2,4, 8,7 Hz, 1H), 7,75 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 7,58 (dd, *J* = 1,9; 7,9 Hz, 1H), 7,52 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,41 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,26 (dd, *J* = 9,1; 11,1 Hz, 2H), 6,32 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 4,11 (d, *J* = 4,5 Hz, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,70 - 3,52 (m, 2H), 2,87 - 2,72 (m, 2H), 2,35 (s, 3H), 2,18 (td, *J* = 5,2; 17,5 Hz, 1H), 1,88 (td, *J* = 5,2; 17,0 Hz, 1H). *m/z* (IEN) 381,2 (M+H)<sup>+</sup>.

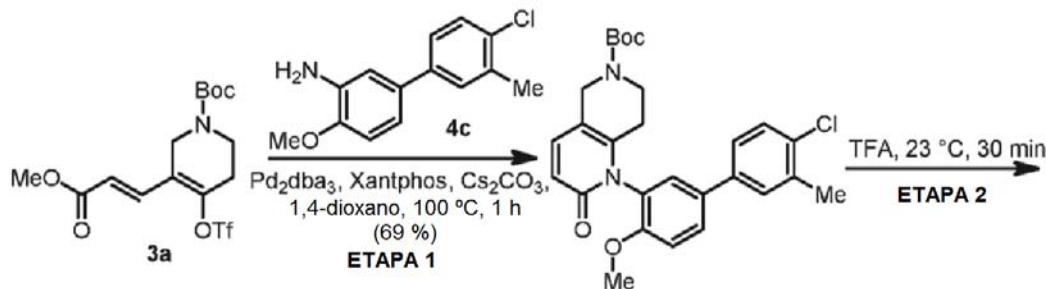
Etapas 3: (*Rac*)-1-(3'-CLORO-4-METOXI-4'-METIL-[1,1'-BIFENIL]-3-IL)-2-OXO-N-(PIRIDAZIN-3-IL)-1,2,7,8-TETRAHIDRO-1,6-NAFTIRIDIN-6(5H)-SULFONAMIDA

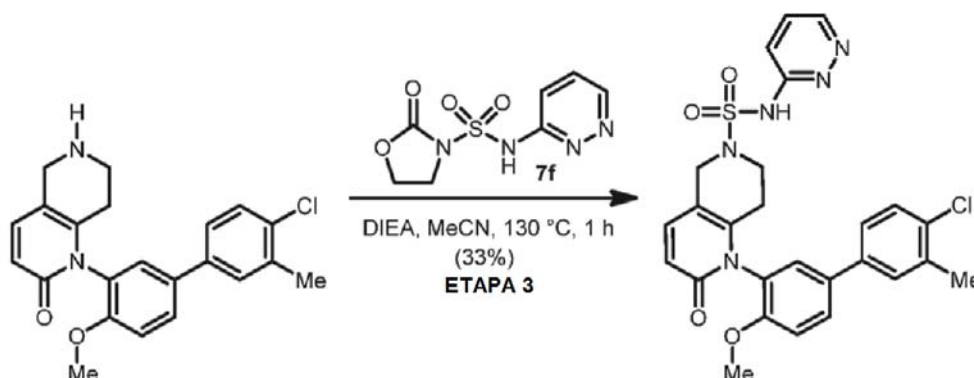
Un vial de 5 ml se cargó con (*Rac*)-1-(3'-cloro-4-metoxi-4'-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-2(1H)-ona (200 mg, 0,53 mmol), 2-oxoN-(piridazin-3-il)oxazolidin-3-sulfonamida (Preparación 7f, 256 mg, 1,05 mmol), N,N-diisopropiletilamina (639 µl, 3,68 mmol) y MeCN (1,05 ml). El vial se cerró herméticamente con una tapa con revestimiento de PTFE y se calentó a 130 °C. Después de 1 h, la mezcla de reacción de color pardo resultante se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó a un volumen total de 3 ml con DMSO y se filtró a través de un filtro de 0,4 micrómetros. El filtrado se purificó por HPLC de fase inversa en 2 inyecciones separadas (XBridge Prep Shield RP18, 19 x 100 mm, Fase móvil: TFA al 0,1 % en agua/acetonitrilo, Caudal: 40 ml/min, Iny: 1500 µl, Gradiente: 25-70 % en 12 min). Las fracciones que contenían el producto se congelaron y se liofilizaron para proporcionar (*Rac*)-1-(3'-cloro-4-metoxi-4'-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)-2-oxo-N-(piridazin-3-il)-1,2,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(5H)-sulfonamida (54,1 mg, 0,10 mmol, rendimiento del 19,2 %) en forma de un sólido de color blanquecino. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ = 11,41 (s, 1H), 8,65 (s, 2H), 7,48 - 7,29 (m, 6H), 6,39 (d, *J* = 9,4 Hz, 1H), 4,41 - 4,27 (m, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,51 (t, *J* = 5,8 Hz, 2H), 2,45 - 2,33 (m, 1H), 2,16 - 2,05 (m, 1H). *m/z* (IEN) 538,2 (M+H)<sup>+</sup>.

Etapas de Separación: El producto racémico del Ejemplo 55 se sometió a SFC quiral (Regis Whelk-O (s, s), metanol al 50 %) para dar el Ejemplo 55-P (pico 1) y el Ejemplo 55-M (pico 2) en forma de sólidos de color blanquecino.

#### Ejemplo 56

(*Rac*)-; (P)-; y (M)-1-(4'-CLORO-4-METOXI-3'-METIL-[1,1'-BIFENIL]-3-IL)-2-OXO-N-(PIRIDAZIN-3-IL)-1,2,7,8-TETRAHIDRO-1,6-NAFTIRIDIN-6(5H)-SULFONAMIDA





Etapa 1: 1-(4'-CLORO-4-METOXI-3'-METIL-[1,1'-BIFENIL]-3-IL)-2-OXO-1,2,7,8-TETRAHIDRO-1,6-NAFTIRIDIN-6(5H)-CARBOXILATO DE (*Rac*)-*terc*-BUTILO

Un vial de 40 ml se cargó con 3-(3-metoxi-3-oxoprop-1-en-1-il)-4-(((trifluorometil)sulfonyl)oxi)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de (*E*)-*terc*-butilo (Preparación 3a, 1,00 g, 2,41 mmol), (9,9-dimetil-9H-xanteno-4,5-diil)bis(difenilfosfina) (174 mg, 0,30 mmol), 4'-cloro-4-metoxi-3'-metil-[1,1'-bifenil]-3-amina (Preparación 4c, 716 mg, 2,89 mmol) y carbonato de cesio (2,35 g, 7,22 mmol), 1,4-dioxano (12,0 ml), después se roció con nitrógeno durante 10 min. Después, se retiró la aguja y la reacción se calentó a 100 °C. Después de 1 h, la mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc (15 ml) y se filtró a través de un lecho de Celite®. El lecho se aclaró con EtOAc (3 x 15 ml) y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (columna Biotage de 100 g, eluyente: gradiente, del 0 al 35 % de (3:1) EtOAc/EtOH en heptano con DCM al 10 % como aditivo) para proporcionar 1-(4'-cloro-4-metoxi-3'-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)-2-oxo-1,2,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(5H)-carboxilato de (*Rac*)-*terc*-butilo (799 mg, 1,661 mmol, rendimiento del 69,0 %) en forma de un sólido de color castaño. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ = 7,80 (dd, *J* = 2,4, 8,7 Hz, 1H), 7,72 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 7,59 - 7,52 (m, 2H), 7,45 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,38 (d, *J* = 9,4 Hz, 1H), 7,29 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 6,40 (d, *J* = 9,4 Hz, 1H), 4,39 - 4,18 (m, 2H), 3,84 - 3,69 (m, 3H), 3,61 - 3,48 (m, 1H), 3,45 - 3,35 (m, 1H), 2,41 - 2,25 (m, 4H), 2,09 - 1,93 (m, 1H), 1,51 - 1,25 (m, 9H). *m/z* (IEN) 481,2 (M+H)<sup>+</sup>.

Etapa 2: (*Rac*)-1-(4'-CLORO-4-METOXI-3'-METIL-[1,1'-BIFENIL]-3-IL)-5,6,7,8-TETRAHIDRO-1,6-NAFTIRIDIN-2(1H)-ONA

Un vial de 40 ml se cargó con 1-(4'-cloro-4-metoxi-3'-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)-2-oxo-1,2,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(5H)-carboxilato de (*Rac*)-*terc*-butilo (799 mg, 1,66 mmol) y ácido trifluoroacético (8,31 ml), después se agitó a temperatura ambiente. Después de 30 min, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida, se disolvió en DCM (50 ml) y se vertió cuidadosamente en una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (50 ml). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con más cantidad de DCM (4 x 25 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtraron, se concentraron a presión reducida para proporcionar (*Rac*)-1-(4'-cloro-4-metoxi-3'-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-2(1H)-ona (687 mg, 1,804 mmol, rendimiento del 109 %) en forma de una espuma de color castaño, que se usó sin purificación adicional. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ = 7,80 (dd, *J* = 2,4, 8,7 Hz, 1H), 7,71 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 7,57 - 7,51 (m, 1H), 7,50 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,48 - 7,43 (m, 1H), 7,29 (dd, *J* = 4,8; 9,0 Hz, 2H), 6,36 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 3,83 - 3,63 (m, 5H), 2,90 (t, *J* = 5,8 Hz, 2H), 2,39 (s, 3H), 2,31 - 2,17 (m, 1H), 1,97 (td, *J* = 5,6, 17,4 Hz, 1H). *m/z* (IEN) 381,2 (M+H)<sup>+</sup>.

Etapa 3: (*Rac*)-1-(4'-CLORO-4-METOXI-3'-METIL-[1,1'-BIFENIL]-3-IL)-2-OXO-N-(PIRIDAZIN-3-IL)-1,2,7,8-TETRAHIDRO-1,6-NAFTIRIDIN-6(5H)-SULFONAMIDA

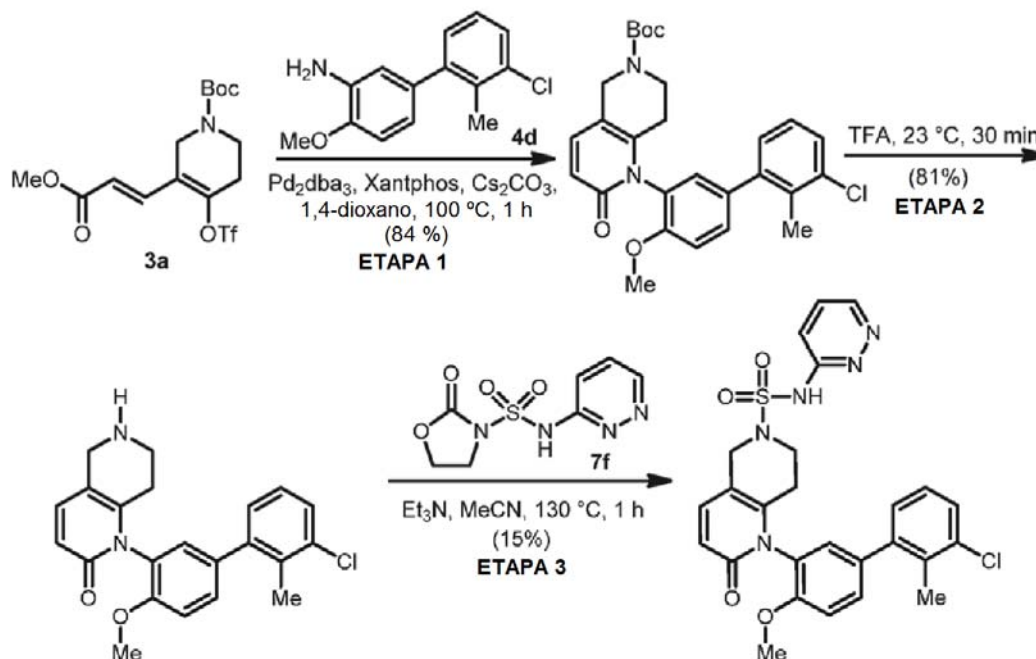
Un vial de 5 ml se cargó con (*Rac*)-1-(4'-cloro-4-metoxi-3'-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-2(1H)-ona (200 mg, 0,53 mmol), 2-oxoN-(piridazin-3-il)oxazolidin-3-sulfonamida (Preparación 7f, 256 mg, 1,05 mmol), N,N-diisopropiletilamina (639 µl, 3,68 mmol) y MeCN (1,05 ml). El vial se cerró herméticamente con una tapa con revestimiento de PTFE y se calentó a 130 °C. Después de 1 h, la mezcla de reacción de color pardo resultante se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó a un volumen total de 3 ml con DMSO y se filtró a través de un filtro de 0,4 micrómetros. El filtrado se purificó por HPLC de fase inversa en 2 inyecciones separadas (XBridge Prep Shield RP18, 19 x 100 mm, Fase móvil: TFA al 0,1 % en agua/acetonitrilo, Caudal: 40 ml/min, Iny: 1500 µl, Gradiente: 25-70 % en 12 min). Las fracciones que contenían el producto se congelaron y se liofilizaron para proporcionar (*Rac*)-1-(4'-cloro-4-metoxi-3'-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)-2-oxo-N-(piridazin-3-il)-1,2,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(5H)-sulfonamida (91,8 mg, 0,17 mmol, rendimiento del 32,5 %) en forma de un sólido de color blanquecino. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 8,30 (s a, 1 H) 7,80 (dd, *J* = 8,66, 2,44 Hz, 2 H) 7,72 (d, *J* = 2,07 Hz, 1 H) 7,64 (dd, *J* = 9,59, 4,09 Hz, 1 H) 7,52 - 7,58 (m, 2 H) 7,45 (d, *J* = 8,29 Hz, 1 H) 7,38 (d, *J* = 9,43 Hz, 1 H) 7,29 (d, *J* = 8,81 Hz, 1 H) 6,38 (d, *J* = 9,33 Hz, 1 H) 3,96 - 4,16 (m, 2 H) 3,78 (s, 3 H) 3,22 (s a, 2 H) 2,32 - 2,48 (m, 4 H) 2,03 - 2,19 (m, 1H). *m/z* (IEN) 538,2 (M+H)<sup>+</sup>.

Etapa de Separación: El producto racémico del Ejemplo 56 se sometió a SFC quiral (Regis Wheelk-O (s, s), metanol al 50 %) para dar el Ejemplo 56-P (pico 1) y el Ejemplo 56-M (pico 2) en forma de sólidos de color blanquecino.

#### Ejemplo 57

5

(*Rac*)-; (*P*)-; y (*M*)-1-(3'-CLORO-4-METOXI-2'-METIL-[1,1'-BIFENIL]-3-IL)-2-OXO-N-(PIRIDAZIN-3-IL)-1,2,7,8-TETRAHIDRO-1,6-NAFTIRIDIN-6(5H)-SULFONAMIDA



10

Etapa 1: 1-(3'-CLORO-4-METOXI-2'-METIL-[1,1'-BIFENIL]-3-IL)-2-OXO-1,2,7,8-TETRAHIDRO-1,6-NAFTIRIDIN-6(5H)-CARBOXILATO DE (*Rac*)-*tert*-BUTILO

Un vial de 40 ml se cargó con 3-(3-metoxi-3-oxoprop-1-en-1-il)-4-(((trifluorometil)sulfonyl)oxi)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de (*E*)-*tert*-butilo (Preparación 3a, 379 mg, 0,91 mmol), (9,9-dimetil-9H-xanteno-4,5-diil)bis(difenilfosfina) (66,0 mg, 0,11 mmol), 3'-cloro-4-metoxi-2'-metil-[1,1'-bifenil]-3-amina (Preparación 4d, 226 mg, 0,91 mmol) y carbonato de cesio (892 mg, 2,74 mmol), 1,4-dioxano (4,56 ml), después se roció con nitrógeno durante 10 min. Después, se retiró la aguja y la reacción se calentó a 100 °C. Después de 1 h, la mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc (15 ml) y se filtró a través de un lecho de Celite®. El lecho se aclaró con EtOAc (3 x 15 ml) y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (columna Biotage de 100 g, eluyente: gradiente, del 0 al 35 % de (3:1) EtOAc/EtOH en heptano con DCM al 10 % como aditivo) para proporcionar 1-(3'-cloro-4-metoxi-2'-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)-2-oxo-1,2,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(5H)-carboxilato de (*Rac*)-*tert*-butilo (369 mg, 0,77 mmol, rendimiento del 84 %) en forma de un sólido de color castaño. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ = 7,49 - 7,41 (m, 2H), 7,36 (d, *J* = 9,4 Hz, 1H), 7,32 - 7,19 (m, 4H), 6,39 (d, *J* = 9,4 Hz, 1H), 4,36 - 4,22 (m, 2H), 3,88 - 3,70 (m, 3H), 3,61 - 3,47 (m, 1H), 3,43 (s, 1H), 2,39 - 2,20 (m, 4H), 2,05 (td, *J* = 5,2 17,4 Hz, 1H), 1,53 - 1,30 (m, 9H). *m/z* (IEN) 481,2 (M+H)<sup>+</sup>.

Etapa 2: (*Rac*)-1-(3'-CLORO-4-METOXI-2'-METIL-[1,1'-BIFENIL]-3-IL)-5,6,7,8-TETRAHIDRO-1,6-NAFTIRIDIN-2(1H)-ONA

Un vial de 40 ml se cargó con 1-(3'-cloro-4-metoxi-2'-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)-2-oxo-1,2,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(5H)-carboxilato de (*Rac*)-*tert*-butilo (369 mg, 0,77 mmol) y ácido trifluoroacético (3,84 ml), después se agitó a temperatura ambiente. Después de 30 min, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida, se disolvió en DCM (50 ml) y se vertió cuidadosamente en una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (50 ml). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con más cantidad de DCM (4 x 25 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtraron, se concentraron a presión reducida para proporcionar (*Rac*)-1-(3'-cloro-4-metoxi-2'-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-2(1H)-ona (238 mg, 0,63 mmol, rendimiento del 81 %) en forma de una espuma de color castaño, que se usó sin purificación adicional. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ = 7,48 - 7,39 (m, 2H), 7,32 - 7,20 (m, 4H), 7,13 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 6,31 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 3,84 - 3,74 (m, 3H), 3,69 - 3,53 (m, 2H), 2,89 - 2,75 (m, 2H), 2,29 (s, 3H), 2,22 - 2,03 (m, 1H), 2,01 - 1,81 (m, 1H). *m/z* (IEN) 381,2 (M+H)<sup>+</sup>.

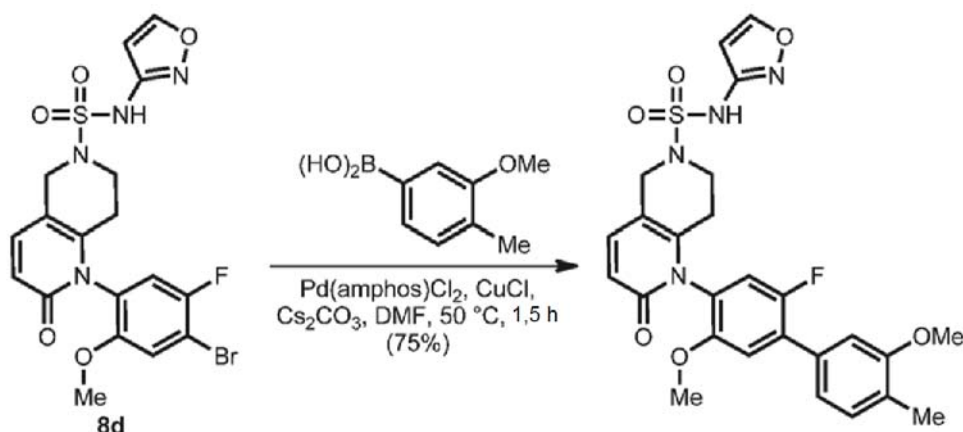
Etapla 3: (Rac)-1-(3'-CLORO-4-METOXI-2'-METIL-[1,1'-BIFENIL]-3-IL)-2-OXO-N-(PIRIDAZIN-3-IL)-1,2,7,8-TETRAHIDRO-1,6-NAFTIRIDIN-6(5H)-SULFONAMIDA

Un vial de 5 ml se cargó con (Rac)-1-(3'-cloro-4-metoxi-2'-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-2(1H)-ona (115 mg, 0,30 mmol), 2-oxoN-(piridazin-3-il)oxazolidin-3-sulfonamida (Preparación 7f, 147 mg, 0,60 mmol), N,N-diisopropiletilamina (368 µl, 2,11 mmol) y MeCN (0,60 µl). El vial se cerró herméticamente con una tapa con revestimiento de PTFE y se calentó a 130 °C. Después de 1 h, la mezcla de reacción de color pardo resultante se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó a un volumen total de 3 ml con DMSO y se filtró a través de un filtro de 0,4 micrómetros. El filtrado se purificó por HPLC de fase inversa en 2 inyecciones separadas (XBridge Prep Shield RP18, 19 x 100 mm, Fase móvil: TFA al 0,1 % en agua/acetonitrilo, Caudal: 40 ml/min, Iny: 1500 µl, Gradiente: 25-70 % en 12 min). Las fracciones que contenían el producto se congelaron y se liofilizaron para proporcionar (Rac)-1-(3'-cloro-4-metoxi-2'-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)-2-oxo-N-(piridazin-3-il)-1,2,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(5H)-sulfonamida (25 mg, 0,05 mmol, rendimiento del 15,4 %) en forma de un sólido de color blanquecino. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 14,18 (s a, 1 H) 8,11 - 8,31 (m, 1 H) 7,86 (s a, 1 H) 7,64 (dd, *J* = 9,43, 4,15 Hz, 1 H) 7,40 - 7,47 (m, 2 H) 7,35 (d, *J* = 9,43 Hz, 1 H) 7,16 - 7,31 (m, 4 H) 6,35 (d, *J* = 9,33 Hz, 1 H) 4,05 (s a, 2 H) 3,74 - 3,81 (m, 3 H) 3,23 (s a, 2 H) 2,34 - 2,46 (m, 1 H) 2,28 (s, 3 H) 2,14 (d, *J* = 18,14 Hz, 1 H). *m/z* (IEN) 538,2 (M+H)<sup>+</sup>.

Etapla de Separación: El producto racémico del Ejemplo 57 se sometió a SFC quiral (Regis Whelk-O (s, s), metanol al 50 %) para dar el Ejemplo 57-P (pico 1) y el Ejemplo 57-M (pico 2) en forma de sólidos de color blanquecino.

#### Ejemplo 58

(Rac)-; (P)-; y (M)-1-(2-FLUORO-3',5-DIMETOXI-4'-METIL-[1,1'-BIFENIL]-4-IL)-N-(ISOXAZOL-3-IL)-2-OXO-1,2,7,8-TETRAHIDRO-1,6-NAFTIRIDIN-6(5H)-SULFONAMIDA



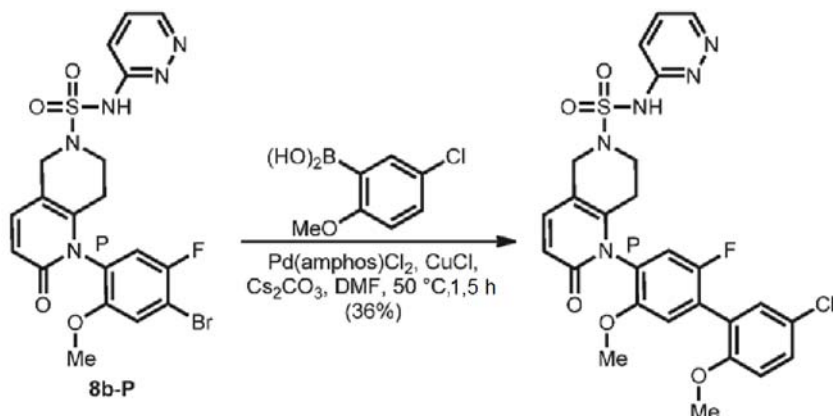
Este compuesto se preparó de manera análoga al procedimiento del Ejemplo 15 a partir de (Rac)-1-(4-bromo-5-fluoro-2-metoxifenil)-N-(isoxazol-3-il)-2-oxo-1,2,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(5H)-sulfonamida (Preparación 8d) y ácido 3-metoxi-4-metilfenilborónico (adquirido de Alfa Aesar) como el ácido borónico. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 11,16 (s, 1 H) 8,74 (d, *J* = 1,76 Hz, 1 H) 7,22 - 7,36 (m, 4 H) 7,09 - 7,18 (m, 2 H) 6,35 - 6,42 (m, 2 H) 4,23 (s a, 2 H) 3,87 (s, 3 H) 3,78 (s, 3 H) 3,36 - 3,48 (m, 2 H) 2,43 (s a, 1 H) 2,22 (s, 3 H) 2,05 - 2,14 (m, 1 H). *m/z* (IEN) 541,2 (M+H)<sup>+</sup>.

Etapla de Separación: El producto racémico del Ejemplo 58 se sometió a separación de SFC quiral (columna Whelk-O (s,s), metanol al 50 %) para proporcionar el Ejemplo 58-P (pico 1) y el Ejemplo 58-M (pico 2) en forma de sólidos de color blanquecino.

## Ejemplo 59

(P)-1-(5'-CLORO-2-FLUORO-2',5-DIMETOXI-[1,1'-BIFENIL]-4-IL)-2-OXO-N-(PIRIDAZIN-3-IL)-1,2,7,8-TETRAHIDRO-1,6-NAFTIRIDIN-6(5H)-SULFONAMIDA

5



Este compuesto se preparó de manera análoga al procedimiento del Ejemplo 41 a partir de (P)-1-(4-bromo-5-fluoro-2-metoxifenil)-2-oxo-N-(piridazin-3-il)-1,2,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(5H)-sulfonamida (Preparación 8b-P) y ácido 5-cloro-2-metoxifenilborónico (adquirido de Combi-Blocks Inc.) como el ácido borónico. RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 14,24 (s a, 1 H) 8,26 (s a, 1 H) 7,88 (d,  $J = 7,77$  Hz, 1 H) 7,67 (dd,  $J = 9,64, 4,25$  Hz, 1 H) 7,50 (dd,  $J = 8,81, 2,70$  Hz, 1 H) 7,34 - 7,42 (m, 2 H) 7,27 (d,  $J = 9,54$  Hz, 1 H) 7,16 - 7,23 (m, 2 H) 6,39 (d,  $J = 9,33$  Hz, 1 H) 4,06 (d,  $J = 9,85$  Hz, 2 H) 3,81 (s, 3 H) 3,75 (s, 3 H) 3,24 (s a, 2 H) 2,38 - 2,48 (m, 1 H) 2,15 (d,  $J = 16,90$  Hz, 1 H).  $m/z$  (IEN) 572,0 (M+H) $^+$ .

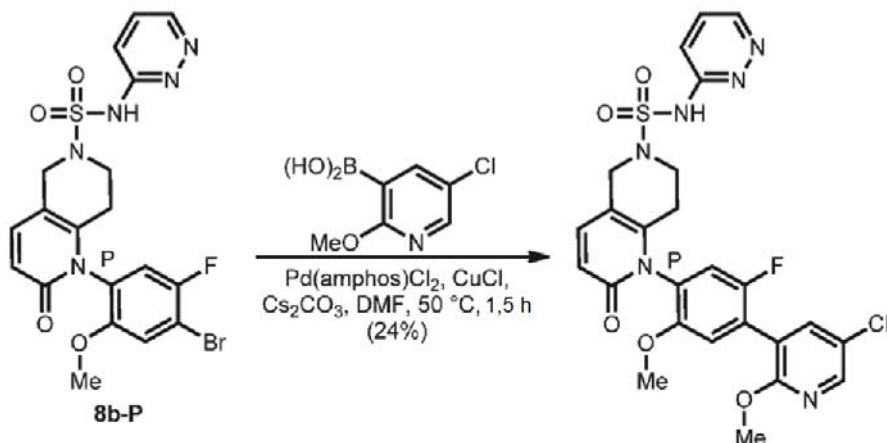
10

15

## Ejemplo 60

(P)-1-(4-(5-CLORO-2-METOXIPYRIDIN-3-IL)-5-FLUORO-2-METOXIFENIL)-2-OXO-N-(PIRIDAZIN-3-IL)-1,2,7,8-TETRAHIDRO-1,6-NAFTIRIDIN-6(5H)-SULFONAMIDA

20



Este compuesto se preparó de manera análoga al procedimiento del Ejemplo 41 a partir de (P)-1-(4-bromo-5-fluoro-2-metoxifenil)-2-oxo-N-(piridazin-3-il)-1,2,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(5H)-sulfonamida (Preparación 8b-P) y ácido (5-cloro-2-metoxipiridin-3-il)borónico (adquirido de Acros Organics) como el ácido borónico. RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 14,23 (s a, 1 H) 8,46 (t,  $J = 2,02$  Hz, 1 H) 8,25 (dd,  $J = 2,13, 1,09$  Hz, 2 H) 7,88 (d,  $J = 9,02$  Hz, 1 H) 7,67 (dd,  $J = 9,54, 4,25$  Hz, 1 H) 7,30 - 7,44 (m, 3 H) 6,39 (d,  $J = 9,12$  Hz, 1 H) 3,97 - 4,12 (m, 5 H) 3,82 (s, 3 H) 3,23 (s a, 2 H) 2,45 (d,  $J = 16,79$  Hz, 1 H) 2,14 (d,  $J = 16,79$  Hz, 1 H).  $m/z$  (IEN) 573,0 (M+H) $^+$ .

25

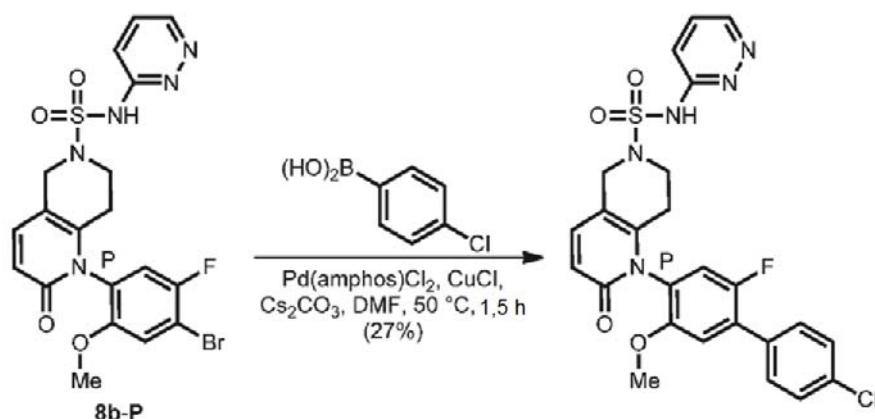
30



## Ejemplo 61

(P)-1-(4'-CLORO-2-FLUORO-5-METOXI-[1,1'-BIFENIL]-4-IL)-2-OXO-N-(PIRIDAZIN-3-IL)-1,2,7,8-TETRAHIDRO-1,6-NAFTIRIDIN-6(5H)-SULFONAMIDA

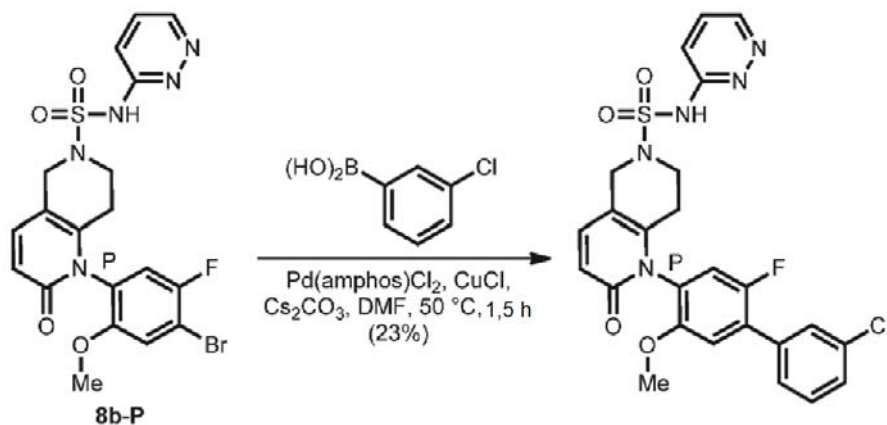
5



Este compuesto se preparó de manera análoga al procedimiento del Ejemplo 41 a partir de (P)-1-(4-bromo-5-fluoro-2-metoxifenil)-2-oxo-N-(piridazin-3-il)-1,2,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(5H)-sulfonamida (Preparación 8b-P) y ácido (4-clorofenil)borónico (adquirido de Sigma-Aldrich Chemical Company, Inc.) como el ácido borónico. RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 14,23 (s a, 1 H) 8,25 (s a, 1 H) 7,88 (d,  $J = 10,05$  Hz, 1 H) 7,64 - 7,73 (m, 3 H) 7,57 - 7,63 (m, 2 H) 7,34 - 7,42 (m, 2 H) 7,31 (d,  $J = 7,05$  Hz, 1 H) 6,39 (d,  $J = 9,54$  Hz, 1 H) 3,96 - 4,15 (m, 2 H) 3,80 (s, 3 H) 3,23 (s a, 2 H) 2,43 (s a, 1 H) 2,07 - 2,23 (m, 1H). m/z (IEN) 542,0 (M+H) $^+$ .

## 15 Ejemplo 62

(P)-1-(3'-CLORO-2-FLUORO-5-METOXI-[1,1'-BIFENIL]-4-IL)-2-OXO-N-(PIRIDAZIN-3-IL)-1,2,7,8-TETRAHIDRO-1,6-NAFTIRIDIN-6(5H)-SULFONAMIDA



20

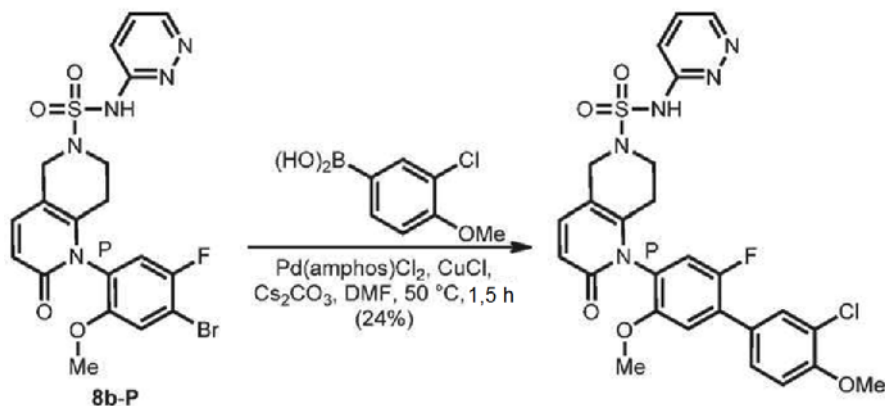
Este compuesto se preparó de manera análoga al procedimiento del Ejemplo 41 a partir de (P)-1-(4-bromo-5-fluoro-2-metoxifenil)-2-oxo-N-(piridazin-3-il)-1,2,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(5H)-sulfonamida (Preparación 8b-P) y ácido (3-clorofenil)borónico (adquirido de Sigma-Aldrich Chemical Company, Inc.) como el ácido borónico. RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 14,23 (s a, 1 H) 8,25 (s a, 1 H) 7,88 (d,  $J = 8,29$  Hz, 1 H) 7,73 (s, 1 H) 7,61 - 7,71 (m, 2 H) 7,51 - 7,60 (m, 2 H) 7,31 - 7,43 (m, 3 H) 6,39 (d,  $J = 9,33$  Hz, 1 H) 3,96 - 4,16 (m, 2 H) 3,82 (s, 3 H) 3,23 (s a, 2 H) 2,39 - 2,48 (m, 1 H) 2,15 (d,  $J = 18,24$  Hz, 1 H). m/z (IEN) 542,0 (M+H) $^+$ .

25

## Ejemplo 63

(P)-1-(3'-CLORO-2-FLUORO-4',5-DIMETOXI-[1,1'-BIFENIL]-4-IL)-2-OXO-N-(PIRIDAZIN-3-IL)-1,2,7,8-TETRAHIDRO-1,6-NAFTIRIDIN-6(5H)-SULFONAMIDA

5

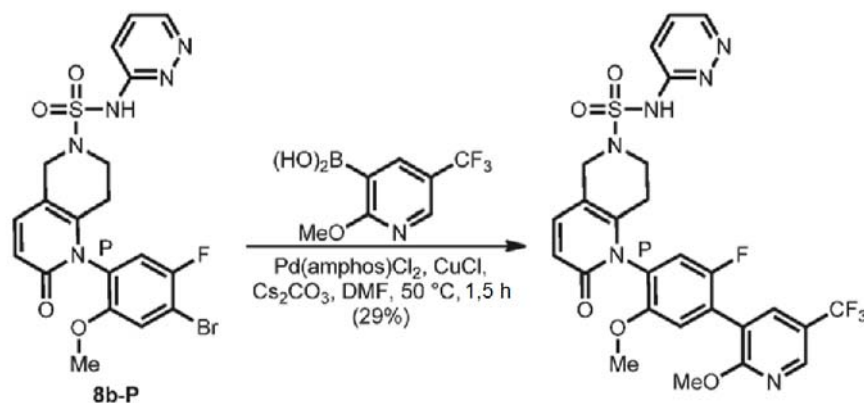


Este compuesto se preparó de manera análoga al procedimiento del Ejemplo 41 a partir de (P)-1-(4-bromo-5-fluoro-2-metoxifenil)-2-oxo-N-(piridazin-3-il)-1,2,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(5H)-sulfonamida (Preparación 8b-P) y ácido (3-cloro-4-metoxifenil)borónico (adquirido de Alfa Aesar) como el ácido borónico. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO- *d*<sub>6</sub>) δ ppm 14,23 (s a, 1 H) 8,26 (s a, 1 H) 7,87 (s a, 1 H) 7,74 (dd, *J* = 2,18, 1,14 Hz, 1 H) 7,59 - 7,70 (m, 2 H) 7,26 - 7,42 (m, 4 H) 6,38 (d, *J* = 9,43 Hz, 1 H) 3,98 - 4,14 (m, 2 H) 3,92 - 3,97 (m, 3 H) 3,81 (s, 3 H) 3,23 (s a, 2 H) 2,40 - 2,48 (m, 1 H) 2,14 (d, *J* = 17,00 Hz, 1 H). *m/z* (IEN) 572,0 (M+H)<sup>+</sup>.

10

## 15 Ejemplo 64

(P)-1-(5-FLUORO-2-METOXI-4-(2-METOXI-5-(TRIFLUOROMETIL)PIRIDIN-3-IL)FENIL)-2-OXO-N-(PIRIDAZIN-3-IL)-1,2,7,8-TETRAHIDRO-1,6-NAFTIRIDIN-6(5H)-SULFONAMIDA



20

Este compuesto se preparó de manera análoga al procedimiento del Ejemplo 41 a partir de (P)-1-(4-bromo-5-fluoro-2-metoxifenil)-2-oxo-N-(piridazin-3-il)-1,2,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(5H)-sulfonamida (Preparación 8b-P) y ácido (2-metoxi-5-(trifluorometil)piridin-3-il)borónico (adquirido de Combi Blocks, Inc.) como el ácido borónico. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO- *d*<sub>6</sub>) δ ppm 14,24 (s a, 1 H) 8,72 (dd, *J* = 2,38, 1,04 Hz, 1 H) 8,25 (s a, 1 H) 8,19 (d, *J* = 2,38 Hz, 1 H) 7,87 (s a, 1 H) 7,68 (dd, *J* = 9,12, 4,35 Hz, 1 H) 7,31 - 7,45 (m, 3 H) 6,40 (d, *J* = 9,33 Hz, 1 H) 3,93 - 4,18 (m, 6 H) 3,77 (s, 3 H) 3,24 (s a, 2 H) 2,37 - 2,48 (m, 1 H) 2,15 (d, *J* = 18,45 Hz, 1 H). *m/z* (IEN) 607,2 (M+H)<sup>+</sup>.

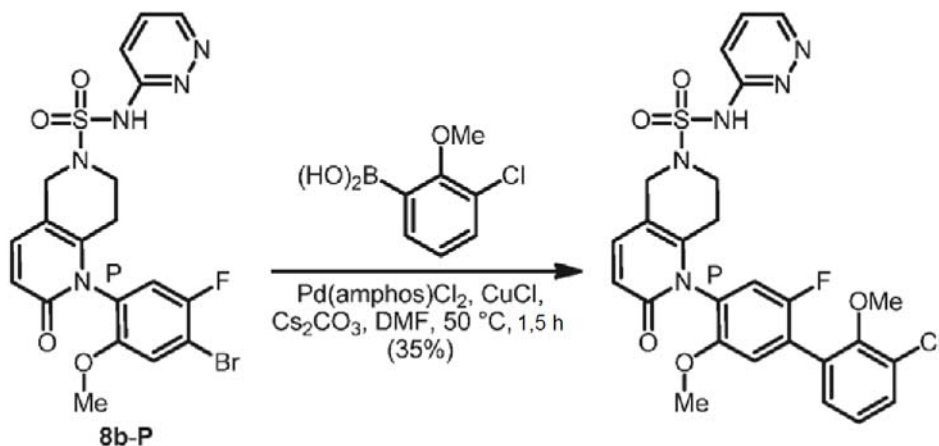
25



## Ejemplo 65

(P)-1-(3'-CLORO-2-FLUORO-2',5-DIMETOXI-[1,1'-BIFENIL]-4-IL)-2-OXO-N-(PIRIDAZIN-3-IL)-1,2,7,8-TETRAHIDRO-1,6-NAFTIRIDIN-6(5H)-SULFONAMIDA

5

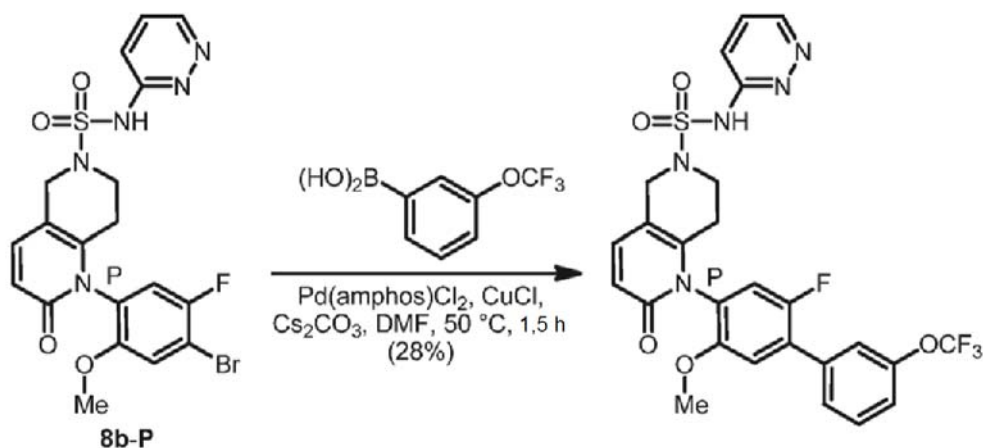


Este compuesto se preparó de manera análoga al procedimiento del Ejemplo 41 a partir de (P)-1-(4-bromo-5-fluoro-2-metoxifenil)-2-oxo-N-(piridazin-3-il)-1,2,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(5H)-sulfonamida (Preparación 8b-P) y ácido (3-cloro-2-metoxifenil)borónico (adquirido de Acros Organics) como el ácido borónico. RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm 14,24 (s a, 1 H) 8,72 (dd,  $J = 2,38, 1,04$  Hz, 1 H) 8,25 (s a, 1 H) 8,19 (d,  $J = 2,38$  Hz, 1 H) 7,87 (s a, 1 H) 7,68 (dd,  $J = 9,12, 4,35$  Hz, 1 H) 7,31 - 7,45 (m, 3 H) 6,40 (d,  $J = 9,33$  Hz, 1 H) 3,93 - 4,18 (m, 6 H) 3,77 (s, 3 H) 3,24 (s a, 2 H) 2,37 - 2,48 (m, 1 H) 2,15 (d,  $J = 18,45$  Hz, 1 H).  $m/z$  (IEN) 572,0 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

10

## Ejemplo 66

(P)-1-(2-FLUORO-5-METOXI-3'-(TRIFLUOROMETOXI)-[1,1'-BIFENIL]-4-IL)-2-OXO-N-(PIRIDAZIN-3-IL)-1,2,7,8-TETRAHIDRO-1,6-NAFTIRIDIN-6(5H)-SULFONAMIDA



20

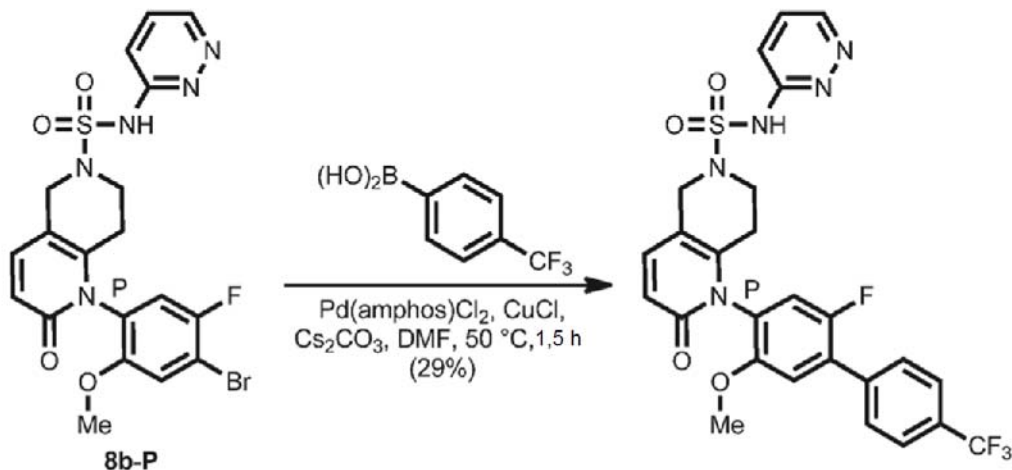
Este compuesto se preparó de manera análoga al procedimiento del Ejemplo 41 a partir de (P)-1-(4-bromo-5-fluoro-2-metoxifenil)-2-oxo-N-(piridazin-3-il)-1,2,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(5H)-sulfonamida (Preparación 8b-P) y ácido (3-(trifluorometoxi)fenil)borónico (adquirido de Sigma-Aldrich Chemical Company, Inc.) como el ácido borónico. RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm 2,14 (d,  $J = 17,31$  Hz, 1 H) 2,39 - 2,46 (m, 1 H) 3,23 (s a, 2 H) 3,81 (s, 3 H) 4,05 (d,  $J = 9,38$  Hz, 2 H) 6,38 (d,  $J = 9,54$  Hz, 1 H) 7,30 - 7,43 (m, 3 H) 7,48 (d,  $J = 8,81$  Hz, 1 H) 7,62 - 7,74 (m, 4 H) 7,86 (s a, 1 H) 8,25 (s a, 1 H) 14,22 (s a, 1 H).  $m/z$  (IEN) 592,2 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

25

## Ejemplo 67

(P)-1-(2-FLUORO-5-METOXI-4'-(TRIFLUOROMETIL)[1,1'-BIFENIL]-4-IL)-2-OXO-N-(PIRIDAZIN-3-IL)-1,2,7,8-TETRAHIDRO-1,6-NAFTIRIDIN-6(5H)-SULFONAMIDA

5

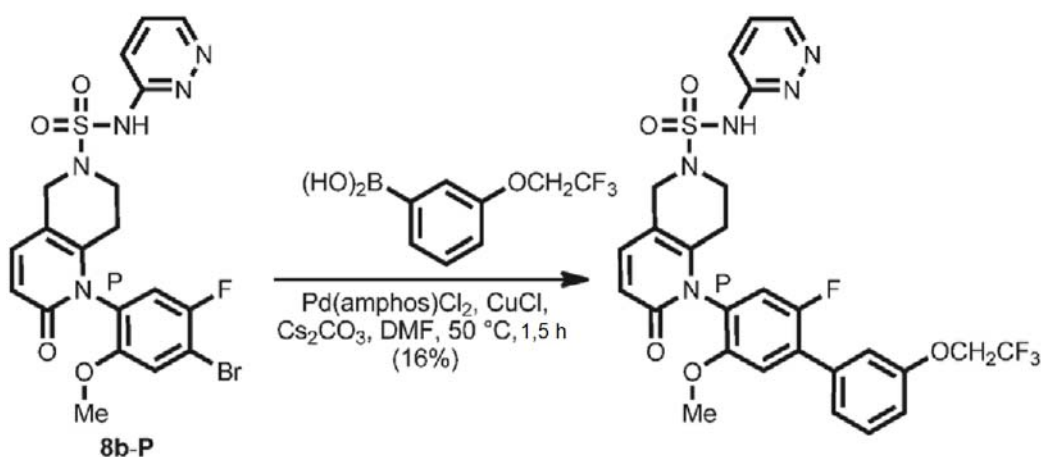


Este compuesto se preparó de manera análoga al procedimiento del Ejemplo 41 a partir de (P)-1-(4-bromo-5-fluoro-2-metoxifenil)-2-oxo-N-(piridazin-3-il)-1,2,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(5H)-sulfonamida (Preparación 8b-P) y ácido (4-(trifluorometil)fenil)borónico (adquirido de Sigma-Aldrich Chemical Company, Inc.) como el ácido borónico. RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 2,15 (d,  $J = 17,05$  Hz, 1 H) 2,44 (s a, 1 H) 3,24 (s a, 2 H) 3,81 (s, 3 H) 4,08 (s a, 2 H) 6,38 (d,  $J = 9,38$  Hz, 1 H) 7,32 - 7,46 (m, 3 H) 7,66 (dd,  $J = 9,56, 4,12$  Hz, 1 H) 7,89 (s, 5 H) 8,25 (s a, 1 H) 14,22 (s a, 1 H).  $m/z$  (IEN) 576,2 ( $M+H$ ) $^+$ .

10

## Ejemplo 68

(P)-1-(2-FLUORO-5-METOXI-3'-(2,2,2-TRIFLUOROETOXI)-[1,1'-BIFENIL]-4-IL)-2-OXO-N-(PIRIDAZIN-3-IL)-1,2,7,8-TETRAHIDRO-1,6-NAFTIRIDIN-6(5H)-SULFONAMIDA



20

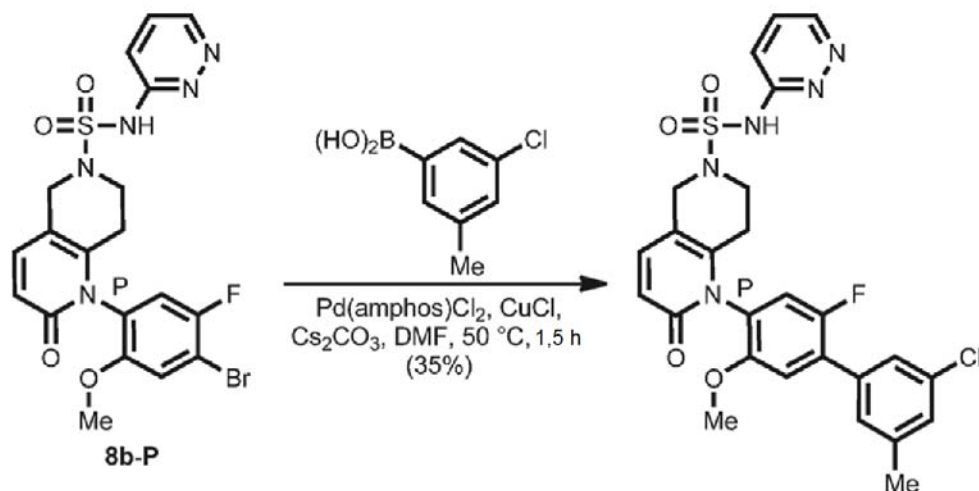
Este compuesto se preparó de manera análoga al procedimiento del Ejemplo 41 a partir de (P)-1-(4-bromo-5-fluoro-2-metoxifenil)-2-oxo-N-(piridazin-3-il)-1,2,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(5H)-sulfonamida (Preparación 8b-P) y ácido (3-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil)borónico (adquirido de Alfa Aesar) como el ácido borónico. RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 2,08 (s a, 1 H) 2,41 (s, 1 H) 3,19 (s a, 2 H) 3,77 (s, 3 H) 4,03 (s a, 2 H) 4,82 (c,  $J = 8,93$  Hz, 2 H) 6,34 (d,  $J = 8,66$  Hz, 1 H) 7,12 (d,  $J = 8,40$  Hz, 1 H) 7,24 - 7,36 (m, 4 H) 7,45 (t,  $J = 8,19$  Hz, 1 H) 7,64 (d,  $J = 3,52$  Hz, 1 H) 7,86 (s, 1 H) 8,21 (s a, 1H) 14,18 (s a, 1H).  $m/z$  (IEN) 606,1 ( $M+H$ ) $^+$ .

25

## Ejemplo 69

(P)-1-(3'-CLORO-2-FLUORO-5-METOXI-5'-METIL-[1,1'-BIFENIL]-4-IL)-2-OXO-N-(PIRIDAZIN-3-IL)-1,2,7,8-TETRAHIDRO-1,6-NAFTIRIDIN-6(5H)-SULFONAMIDA

5

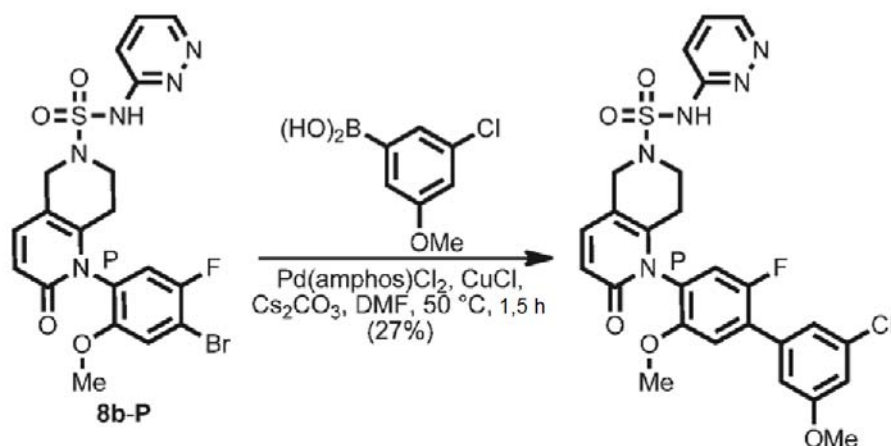


Este compuesto se preparó de manera análoga al procedimiento del Ejemplo 41 a partir de (P)-1-(4-bromo-5-fluoro-2-metoxifenil)-2-oxo-N-(piridazin-3-il)-1,2,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(5H)-sulfonamida (Preparación 8b-P) y ácido 3-cloro-5-metilfenilborónico (adquirido de Combi-Blocks, Inc.) como el ácido borónico. RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm 14,23 (s a, 1 H) 8,25 (s a, 1 H) 7,87 (s a, 1 H) 7,67 (dd,  $J = 9,64, 3,94$  Hz, 1 H) 7,25 - 7,58 (m, 6 H) 6,39 (d,  $J = 9,33$  Hz, 1 H) 3,94 - 4,16 (m, 2 H) 3,81 (s, 3 H) 3,23 (s a, 2 H) 2,37 - 2,47 (m, 4 H) 2,07 - 2,21 (m, 1H).  $m/z$  (IEN) 556,2 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

10

## 15 Ejemplo 70

(P)-1-(3'-CLORO-2-FLUORO-5,5'-DIMETOXI-[1,1'-BIFENIL]-4-IL)-2-OXO-N-(PIRIDAZIN-3-IL)-1,2,7,8-TETRAHIDRO-1,6-NAFTIRIDIN-6(5H)-SULFONAMIDA



20

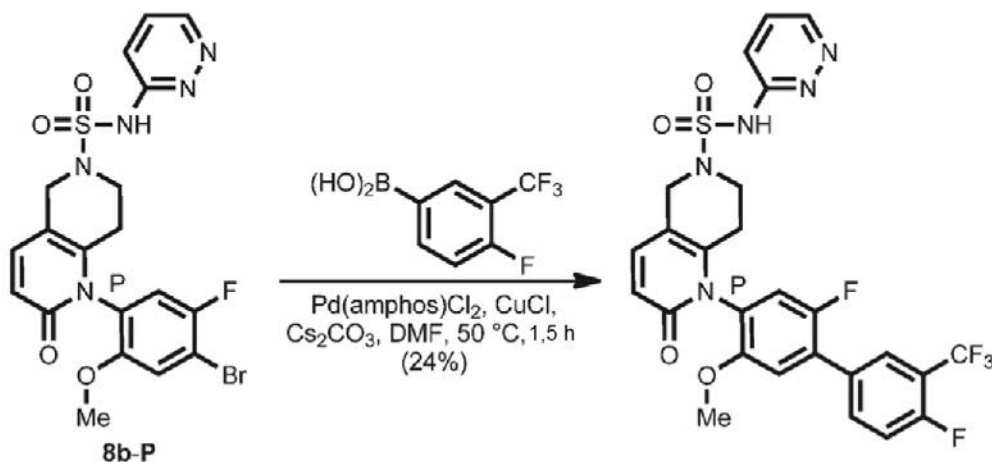
Este compuesto se preparó de manera análoga al procedimiento del Ejemplo 41 a partir de (P)-1-(4-bromo-5-fluoro-2-metoxifenil)-2-oxo-N-(piridazin-3-il)-1,2,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(5H)-sulfonamida (Preparación 8b-P) y ácido 3-cloro-5-metoxibencenoborónico (adquirido de Combi-Blocks Inc.) como el ácido borónico. RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm 14,23 (s a, 1 H) 8,26 (s a, 1 H) 7,96 - 8,10 (m, 2 H) 7,88 (d,  $J = 7,98$  Hz, 1 H) 7,61 - 7,78 (m, 2 H) 7,30 - 7,46 (m, 3 H) 6,39 (d,  $J = 9,54$  Hz, 1 H) 3,95 - 4,17 (m, 2 H) 3,82 (s, 3 H) 3,36 (s, 3 H) 3,23 (s a, 2 H) 2,39 - 2,48 (m, 1 H) 2,06 - 2,24 (m, 1H).  $m/z$  (IEN) 572,2 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

25

## Ejemplo 71

(P)-1-(2,4'-DIFLUORO-5-METOXI-3'-(TRIFLUOROMETIL)-[1,1'-BIFENIL]-4-IL)-2-OXO-N-(PIRIDAZIN-3-IL)-1,2,7,8-TETRAHIDRO-1,6-NAFTIRIDIN-6(5H)-SULFONAMIDA

5



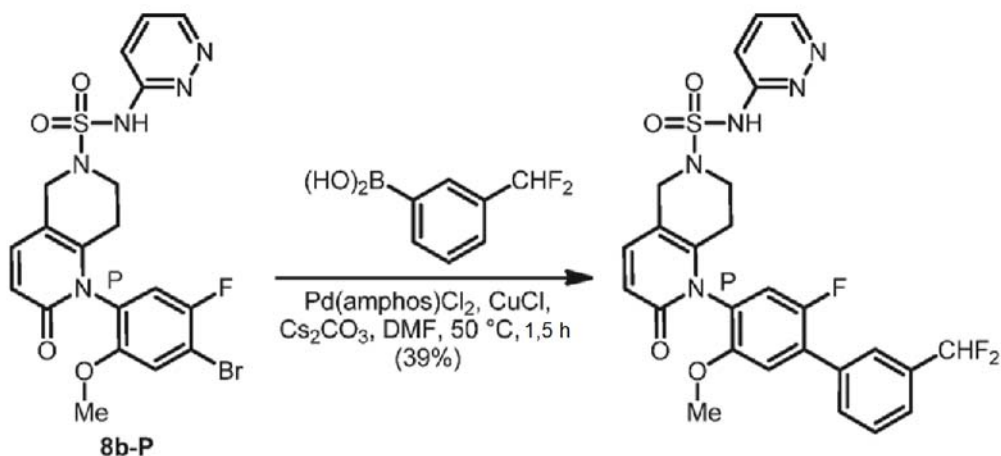
Este compuesto se preparó de manera análoga al procedimiento del Ejemplo 41 a partir de (P)-1-(4-bromo-5-fluoro-2-metoxifenil)-2-oxo-N-(piridazin-3-il)-1,2,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(5H)-sulfonamida (Preparación 8b-P) y ácido

10

(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)borónico (adquirido de Matrix Scientific) como el ácido borónico. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 14,23 (s a, 1 H) 8,26 (s a, 1 H) 7,87 (s a, 1 H) 7,67 (dd, *J* = 9,59, 4,20 Hz, 1 H) 7,25 - 7,44 (m, 4 H) 7,11 - 7,21 (m, 2 H) 6,39 (d, *J* = 9,64 Hz, 1 H) 4,07 (s a, 2 H) 3,86 (s, 3 H) 3,81 (s, 3 H) 3,24 (s a, 2 H) 2,36 - 2,47 (m, 1 H) 2,04 - 2,24 (m, 1H). *m/z* (IEN) 594,2 (M+H)<sup>+</sup>.

## 15 Ejemplo 72

(P)-1-(3'-(DIFLUOROMETIL)-2-FLUORO-5-METOXI-[1,1'-BIFENIL]-4-IL)-2-OXO-N-(PIRIDAZIN-3-IL)-1,2,7,8-TETRAHIDRO-1,6-NAFTIRIDIN-6(5H)-SULFONAMIDA



20

Este compuesto se preparó de manera análoga al procedimiento del Ejemplo 41 a partir de (P)-1-(4-bromo-5-fluoro-2-metoxifenil)-2-oxo-N-(piridazin-3-il)-1,2,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(5H)-sulfonamida (Preparación 8b-P) y ácido

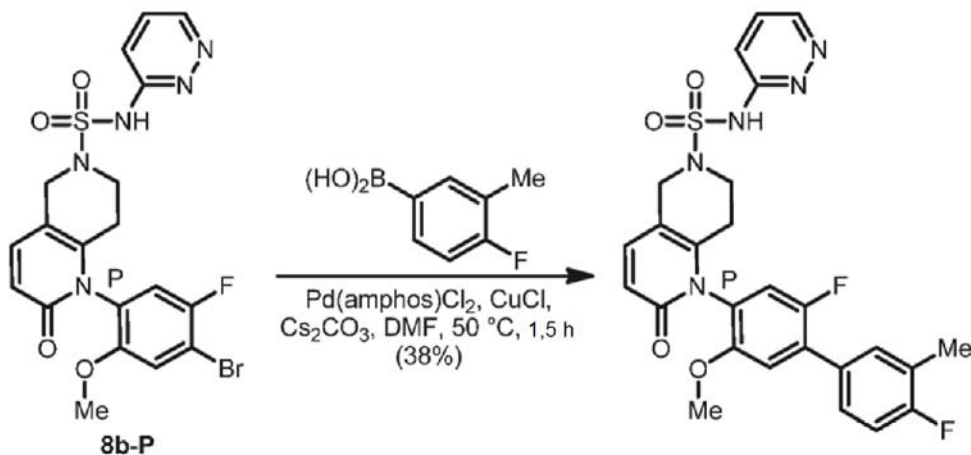
25

(3-(difluorometil)fenil)borónico (adquirido de Ark Pharm) como el ácido borónico. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 14,23 (s a, 1 H) 8,26 (s a, 1 H) 7,83 (s, 3 H) 7,62 - 7,76 (m, 3 H) 7,31 - 7,45 (m, 3 H) 7,00 (s, 1 H) 6,96 - 7,29 (m, 1 H) 6,39 (d, *J* = 9,43 Hz, 1 H) 4,08 (s a, 2 H) 3,82 (s, 3 H) 3,25 (s a, 2 H) 2,40 - 2,49 (m, 1H) 2,09 - 2,22 (m, 1H). *m/z* (IEN) 558,2 (M+H)<sup>+</sup>.

## Ejemplo 73

(P)-1-(2,4'-DIFLUORO-5-METOXI-3'-METIL-[1,1'-BIFENIL]-4-IL)-2-OXO-N-(PIRIDAZIN-3-IL)-1,2,7,8-TETRAHIDRO-1,6-NAFTIRIDIN-6(5H)-SULFONAMIDA

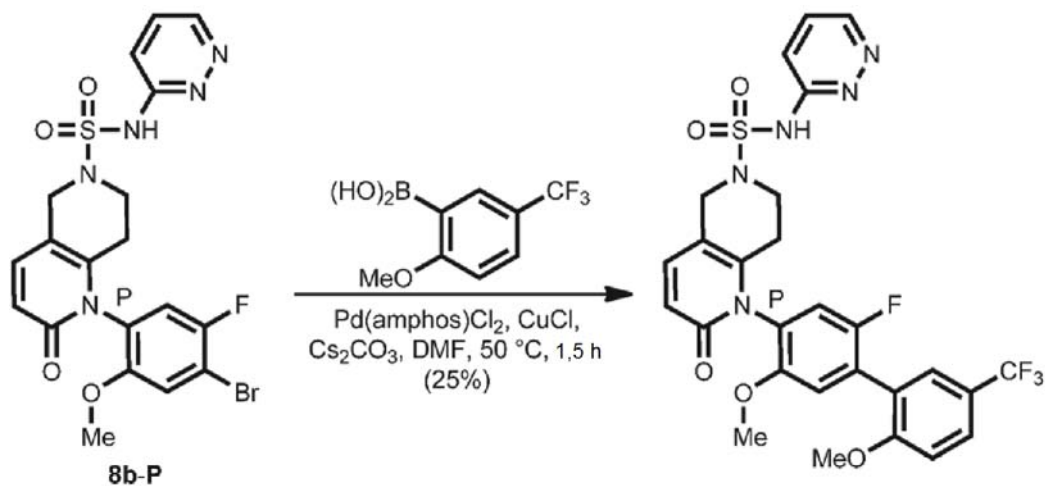
5



Este compuesto se preparó de manera análoga al procedimiento del Ejemplo 41 a partir de (P)-1-(4-bromo-5-fluoro-2-metoxifenil)-2-oxo-N-(piridazin-3-il)-1,2,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(5H)-sulfonamida (Preparación 8b-P) y ácido 4-fluoro-3-metilbencenoborónico (adquirido de Sigma-Aldrich Chemical Company, Inc.) como el ácido borónico. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 2,09 - 2,22 (m, 1 H) 2,33 (d, *J* = 1,55 Hz, 3 H) 2,39 - 2,49 (m, 1 H) 3,25 (s a, 2 H) 3,80 (s, 3 H) 4,07 (d, *J* = 9,43 Hz, 2 H) 6,38 (d, *J* = 9,43 Hz, 1 H) 7,21 - 7,42 (m, 4 H) 7,46 - 7,54 (m, 1H) 7,59 (d, *J* = 7,46 Hz, 1 H) 7,67 (dd, *J* = 9,59, 4,09 Hz, 1 H) 7,87 (s a, 1H) 8,26 (s a, 1H) 14,23 (s a, 1H). *m/z* (IEN) 540,2 (M+H)<sup>+</sup>.

## 15 Ejemplo 74

(P)-1-(2-FLUORO-2',5-DIMETOXI-5'-(TRIFLUOROMETIL)-[1,1'-BIFENIL]-4-IL)-2-OXO-N-(PIRIDAZIN-3-IL)-1,2,7,8-TETRAHIDRO-1,6-NAFTIRIDIN-6(5H)-SULFONAMIDA

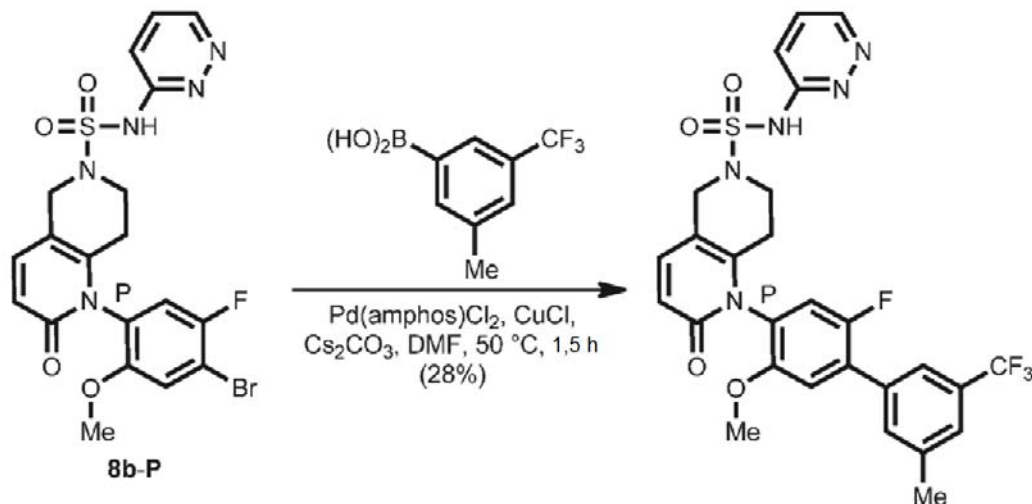


Este compuesto se preparó de manera análoga al procedimiento del Ejemplo 41 a partir de (P)-1-(4-bromo-5-fluoro-2-metoxifenil)-2-oxo-N-(piridazin-3-il)-1,2,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(5H)-sulfonamida (Preparación 8b-P) y ácido 2-metoxi-5-trifluorometilfenilborónico (adquirido de Combi-Blocks Inc.) como el ácido borónico. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 2,07 - 2,22 (m, 1 H) 2,39 - 2,47 (m, 1 H) 3,24 (s a, 2 H) 3,75 (s, 3 H) 3,90 (s, 3 H) 4,06 (d, *J* = 10,99 Hz, 2 H) 6,39 (d, *J* = 8,60 Hz, 1 H) 7,23 (d, *J* = 6,43 Hz, 1 H) 7,29 (d, *J* = 9,23 Hz, 1 H) 7,34 - 7,42 (m, 2 H) 7,62 - 7,72 (m, 2 H) 7,78 - 7,93 (m, 2 H) 8,26 (s a, 1H) 14,24 (s a, 1H). *m/z* (IEN) 606,2 (M+H)<sup>+</sup>.

## Ejemplo 75

(P)-1-(2-FLUORO-5-METOXI-3'-METIL-5'-(TRIFLUOROMETIL)-[1,1'-BIFENIL]-4-IL)-2-OXO-N-(PIRIDAZIN-3-IL)-1,2,7,8-TETRAHIDRO-1,6-NAFTIRIDIN-6(5H)-SULFONAMIDA

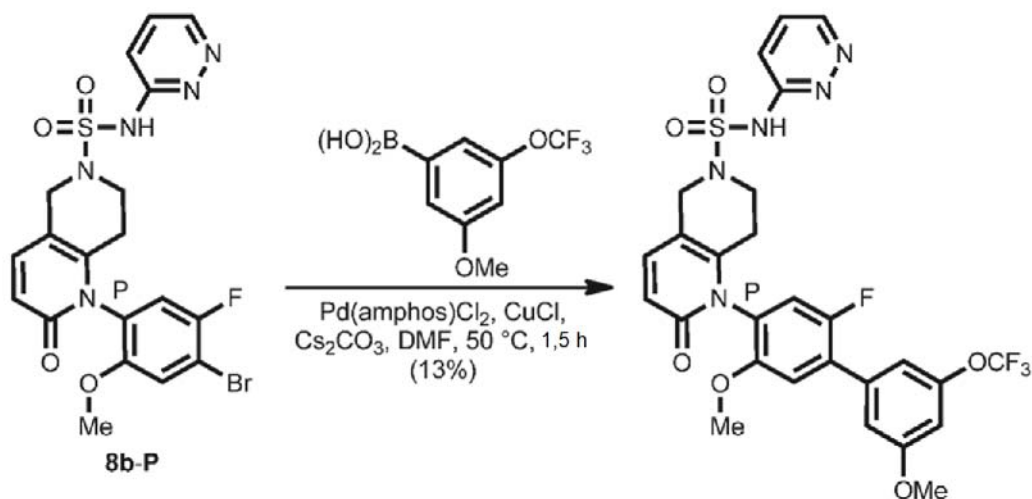
5



Este compuesto se preparó de manera análoga al procedimiento del Ejemplo 41 a partir de (P)-1-(4-bromo-5-fluoro-2-metoxifenil)-2-oxo-N-(piridazin-3-il)-1,2,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(5H)-sulfonamida (Preparación 8b-P) y ácido (3-metil-5-(trifluorometil)fenil)borónico (adquirido de Matrix Scientific) como el ácido borónico. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 14,23 (s a, 1 H) 8,26 (s a, 1 H) 7,87 (s a, 1 H) 7,77 (d, J = 14,20 Hz, 2 H) 7,63 - 7,71 (m, 2 H) 7,29 - 7,44 (m, 3 H) 6,39 (d, J = 9,43 Hz, 1 H) 3,97 - 4,16 (m, 2 H) 3,82 (s, 3 H) 3,24 (s a, 2 H) 2,40 - 2,48 (m, 1 H) 2,15 (dt, J = 17,10, 6,10 Hz, 1 H). m/z (IEN) 590,2 (M+H)<sup>+</sup>.

## 15 Ejemplo 76

(P)-1-(2-FLUORO-3',5-DIMETOXI-5'-(TRIFLUOROMETOXI)-[1,1'-BIFENIL]-4-IL)-2-OXO-N-(PIRIDAZIN-3-IL)-1,2,7,8-TETRAHIDRO-1,6-NAFTIRIDIN-6(5H)-SULFONAMIDA



20

Este compuesto se preparó de manera análoga al procedimiento del Ejemplo 41 a partir de (P)-1-(4-bromo-5-fluoro-2-metoxifenil)-2-oxo-N-(piridazin-3-il)-1,2,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(5H)-sulfonamida (Preparación 8b-P) y ácido (3-metoxi-5-(trifluorometoxi)fenil)borónico (adquirido de Matrix Scientific) como el ácido borónico. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 14,23 (s a, 1 H) 8,26 (s a, 1 H) 7,87 (s a, 1 H) 7,67 (dd, J = 9,64, 4,04 Hz, 1 H) 7,31 - 7,43 (m, 3 H) 7,25 (d, J = 1,14 Hz, 1 H) 7,20 (s, 1 H) 7,06 (d, J = 0,93 Hz, 1 H) 6,39 (d, J = 9,43 Hz, 1 H) 4,07 (s a, 2 H) 3,89 (s, 3 H) 3,82 (s, 3 H) 3,24 (s a, 2 H) 2,45 (d, J = 17,21 Hz, 1 H) 2,15 (d, J = 17,21 Hz, 1 H). m/z (IEN) 622,0 (M+H)<sup>+</sup>.

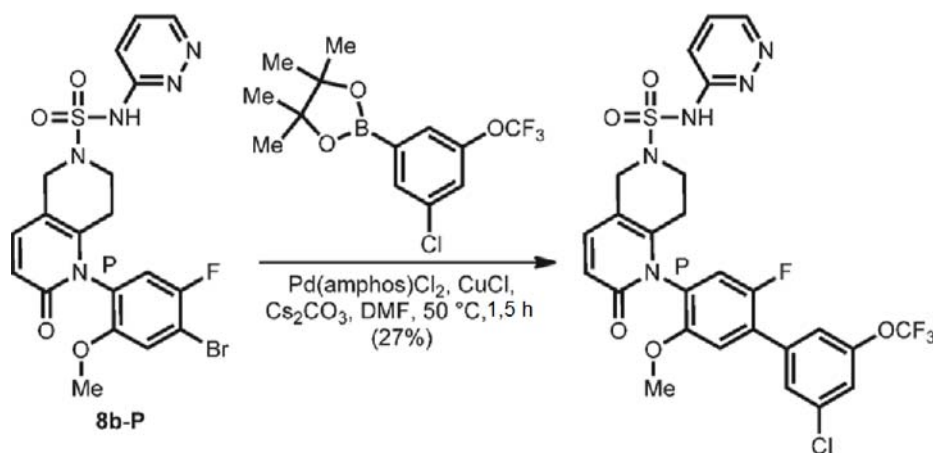
25



## Ejemplo 77

(P)-1-(3'-CLORO-2-FLUORO-5-METOXI-5'-(TRIFLUOROMETOXI)-[1,1'-BIFENIL]-4-IL)-2-OXO-N-(PIRIDAZIN-3-IL)-1,2,7,8-TETRAHIDRO-1,6-NAFTIRIDIN-6(5H)-SULFONAMIDA

5

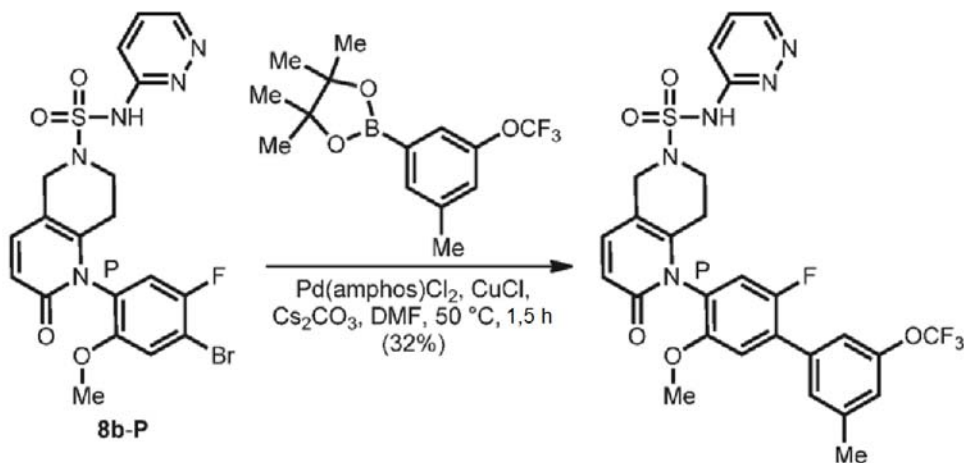


Este compuesto se preparó de manera análoga al procedimiento del Ejemplo 41 a partir de (P)-1-(4-bromo-5-fluoro-2-metoxifenil)-2-oxo-N-(piridazin-3-il)-1,2,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(5H)-sulfonamida (Preparación 8b-P) y pinacol éster del ácido 3-cloro-5-(trifluorometoxi)fenilborónico (adquirido de Combi-Blocks Inc.) como el éster borónico. RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm 14,23 (s a, 1 H) 8,25 (s a, 1 H) 7,80 - 7,95 (m, 2 H) 7,57 - 7,73 (m, 3 H) 7,33 - 7,48 (m, 3 H) 6,39 (d,  $J = 9,54$  Hz, 1 H) 3,97 - 4,16 (m, 2 H) 3,83 (s, 3 H) 3,23 (s a, 2 H) 2,37 - 2,48 (m, 1 H) 2,06 - 2,21 (m, 1H).  $m/z$  (IEN) 626,2 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

10

## Ejemplo 78

(P)-1-(2-FLUORO-5-METOXI-3'-METIL-5'-(TRIFLUOROMETOXI)-[1,1'-BIFENIL]-4-IL)-2-OXO-N-(PIRIDAZIN-3-IL)-1,2,7,8-TETRAHIDRO-1,6-NAFTIRIDIN-6(5H)-SULFONAMIDA



20

Este compuesto se preparó de manera análoga al procedimiento del Ejemplo 41 a partir de (P)-1-(4-bromo-5-fluoro-2-metoxifenil)-2-oxo-N-(piridazin-3-il)-1,2,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(5H)-sulfonamida (Preparación 8b-P) y 4,4,5,5-tetrametil-2-(3-metil-5-(trifluorometoxi)fenil)-1,3,2-dioxaborolano (adquirido de Combi-Blocks Inc.) como el éster borónico. RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm 14,23 (s a, 1 H) 8,26 (s a, 1 H) 7,88 (d,  $J = 9,43$  Hz, 1 H) 7,67 (dd,  $J = 9,64$ , 4,25 Hz, 1 H) 7,53 (s, 1 H) 7,26 - 7,47 (m, 6 H) 6,39 (d,  $J = 9,23$  Hz, 1 H) 3,95 - 4,19 (m, 2 H) 3,81 (s, 3 H) 3,23 (s a, 2 H) 2,38 - 2,48 (m, 4 H) 2,15 (d,  $J = 17,73$  Hz, 1H).  $m/z$  (IEN) 606,2 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

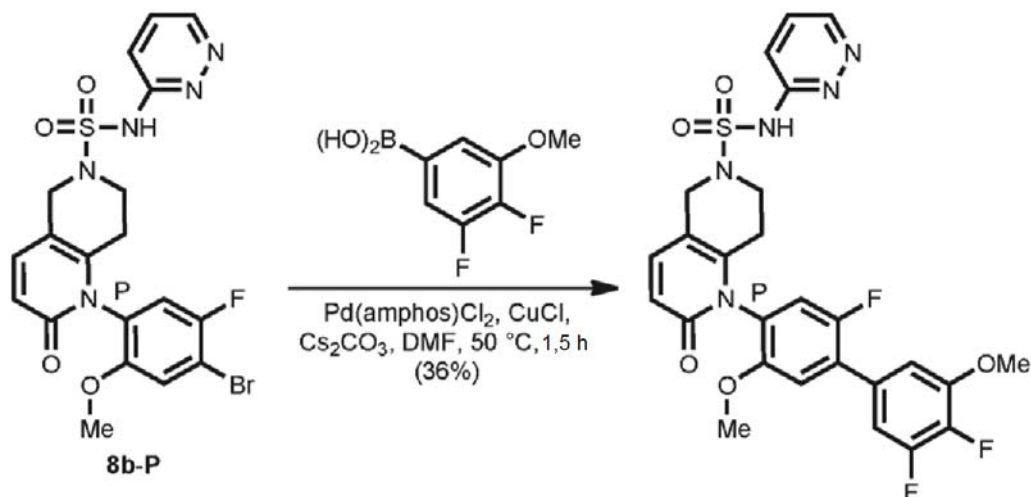
25



## Ejemplo 79

(P)-2-OXO-N-(PIRIDAZIN-3-IL)-1-(2,3',4'-TRIFLUORO-5,5'-DIMETOXI-[1,1'-BIFENIL]-4-IL)-1,2,7,8-TETRAHIDRO-1,6-NAFTIRIDIN-6(5H)-SULFONAMIDA

5

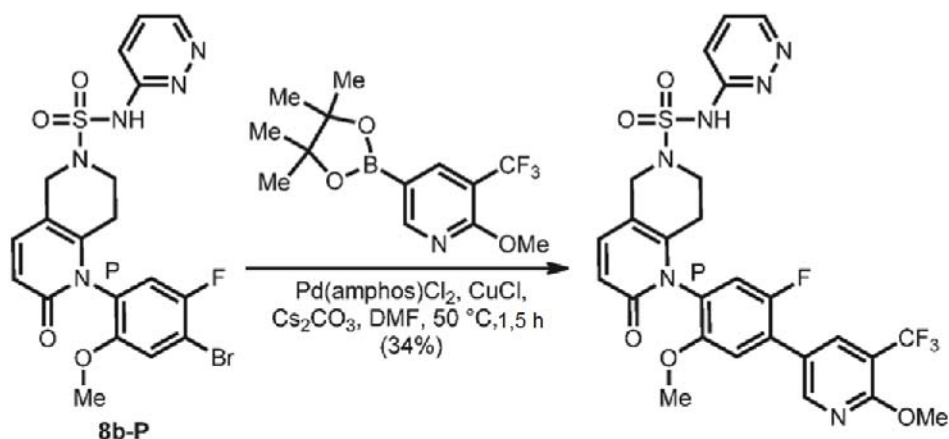


Este compuesto se preparó de manera análoga al procedimiento del Ejemplo 41 a partir de (P)-1-(4-bromo-5-fluoro-2-metoxifenil)-2-oxo-N-(piridazin-3-il)-1,2,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(5H)-sulfonamida (Preparación 8b-P) y ácido (3,4-difluoro-5-metoxifenil)borónico (adquirido de Combi-Blocks Inc.) como el ácido borónico. RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 14,21 (s a, 1 H) 8,25 (s a, 1 H) 7,86 (s a, 1 H) 7,66 (dd,  $J = 9,59, 4,04$  Hz, 1 H) 7,22 - 7,44 (m, 3 H) 6,91 - 7,19 (m, 1H) 6,38 (d,  $J = 9,38$  Hz, 1 H) 4,00 - 4,15 (m, 2 H) 3,96 (s, 3 H) 3,81 (s, 3 H) 3,23 (s a, 2 H) 2,37 - 2,48 (m, 1H) 2,14 (d,  $J = 16,95$  Hz, 1H).  $m/z$  (IEN) 574,0 ( $M+H$ ) $^+$ .

10

## Ejemplo 80

(P)-1-(5-FLUORO-2-METOXI-4-(6-METOXI-5-(TRIFLUOROMETIL)PIRIDIN-3-IL)FENIL)-2-OXO-N-(PIRIDAZIN-3-IL)-1,2,7,8-TETRAHIDRO-1,6-NAFTIRIDIN-6(5H)-SULFONAMIDA



20

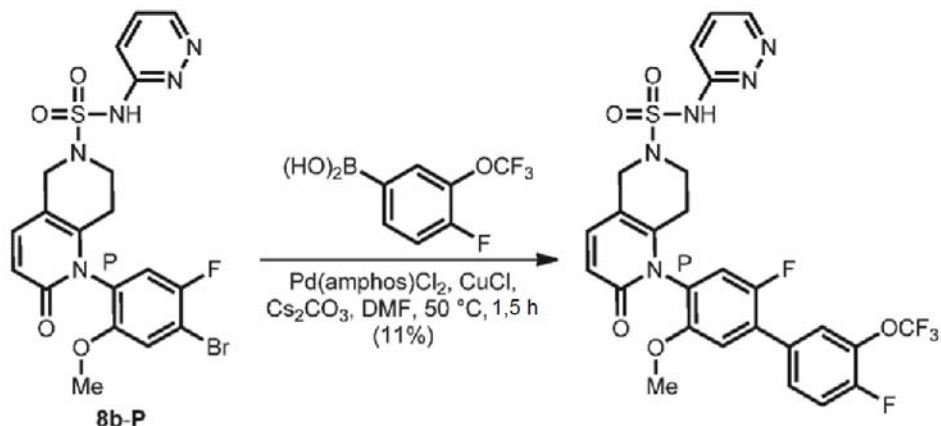
Este compuesto se preparó de manera análoga al procedimiento del Ejemplo 41 a partir de (P)-1-(4-bromo-5-fluoro-2-metoxifenil)-2-oxo-N-(piridazin-3-il)-1,2,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(5H)-sulfonamida (Preparación 8b-P) y 2-metoxi-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3-(trifluorometil)piridina (adquirido de Combi-Blocks Inc.) como el éster borónico. RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 14,21 (s a, 1 H) 8,75 (s, 1 H) 8,34 (s, 1 H) 8,25 (s a, 1 H) 7,87 (s a, 1 H) 7,66 (dd,  $J = 9,56, 4,07$  Hz, 1 H) 7,32 - 7,51 (m, 3 H) 6,38 (d,  $J = 9,38$  Hz, 1 H) 3,96 - 4,20 (m, 5 H) 3,81 (s, 3 H) 3,25 (d,  $J = 12,28$  Hz, 2 H) 2,38 - 2,48 (m, 1H) 2,14 (d,  $J = 17,10$  Hz, 1H).  $m/z$  (IEN) 607,0 ( $M+H$ ) $^+$ .

25

## Ejemplo 81

(P)-1-(2,4'-DIFLUORO-5-METOXI-3'-(TRIFLUOROMETOXI)-[1,1'-BIFENIL]-4-IL)-2-OXO-N-(PIRIDAZIN-3-IL)-1,2,7,8-TETRAHIDRO-1,6-NAFTIRIDIN-6(5H)-SULFONAMIDA

5

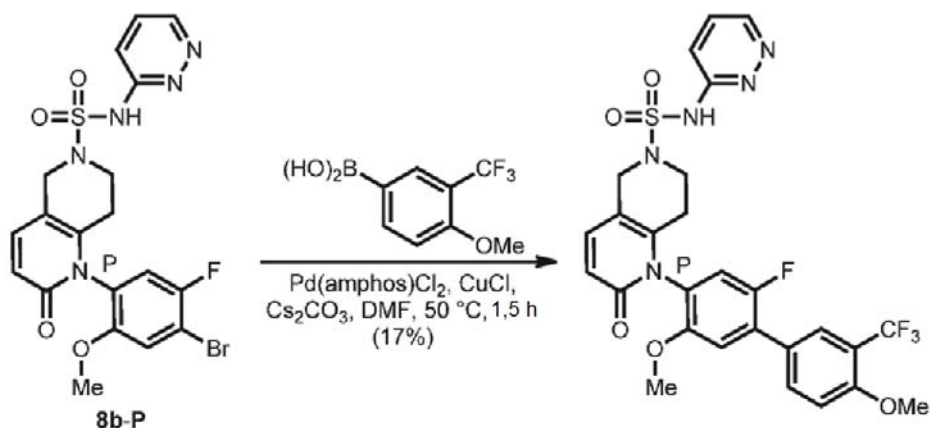


Este compuesto se preparó de manera análoga al procedimiento del Ejemplo 41 a partir de (P)-1-(4-bromo-5-fluoro-2-metoxifenil)-2-oxo-N-(piridazin-3-il)-1,2,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(5H)-sulfonamida (Preparación 8b-P) y ácido (4-fluoro-3-(trifluorometoxi)fenil)borónico (adquirido de Chemplex Chemicals, Inc.) como el ácido borónico. RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 2,09 - 2,23 (m, 1 H) 2,38 - 2,48 (m, 1H) 3,17 - 3,30 (m, 2 H) 3,92 (s, 3 H) 3,97 - 4,16 (m, 2 H) 6,38 (d,  $J$  = 9,43 Hz, 1 H) 7,31 - 7,42 (m, 4 H) 7,50 (d,  $J$  = 10,94 Hz, 2 H) 7,66 (dd,  $J$  = 9,59, 4,15 Hz, 1 H) 7,85 (s a, 1 H) 8,27 (s a, 1H) 14,20 (s a, 1H).  $m/z$  (IEN) 610,0 ( $M+H$ ) $^+$ .

10

## 15 Ejemplo 82

(P)-1-(2-FLUORO-4',5-DIMETOXI-3'-(TRIFLUOROMETIL)-[1,1'-BIFENIL]-4-IL)-2-OXO-N-(PIRIDAZIN-3-IL)-1,2,7,8-TETRAHIDRO-1,6-NAFTIRIDIN-6(5H)-SULFONAMIDA



20

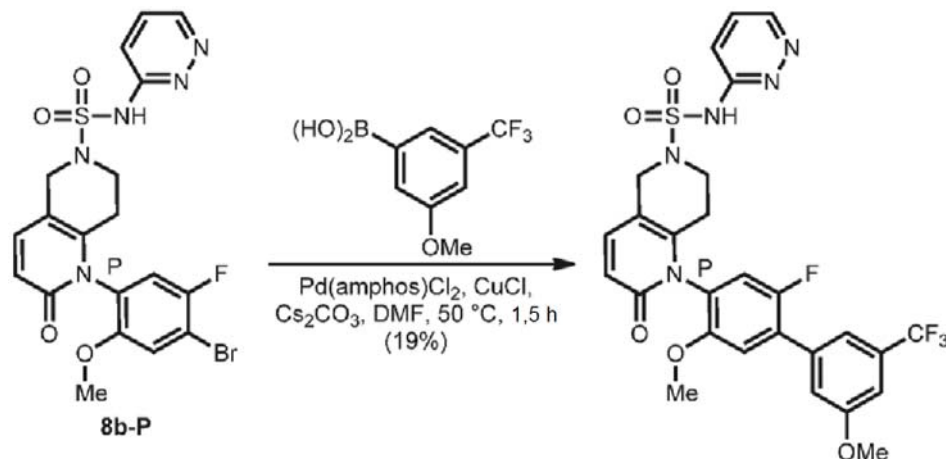
Este compuesto se preparó de manera análoga al procedimiento del Ejemplo 41 a partir de (P)-1-(4-bromo-5-fluoro-2-metoxifenil)-2-oxo-N-(piridazin-3-il)-1,2,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(5H)-sulfonamida (Preparación 8b-P) y ácido (4-metoxi-3-(trifluorometil)fenil)borónico (adquirido de Combi-Blocks Inc.) como el ácido borónico. RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 2,09 - 2,22 (m, 1 H) 2,40 - 2,49 (m, 1 H) 3,19 - 3,30 (m, 2 H) 3,97 (s, 3 H) 4,00 - 4,17 (m, 2 H) 6,38 (d,  $J$  = 9,38 Hz, 1 H) 7,28 - 7,40 (m, 3 H) 7,43 (d,  $J$  = 8,81 Hz, 1 H) 7,66 (dd,  $J$  = 9,59, 4,09 Hz, 1 H) 7,84 (s, 2 H) 7,93 (d,  $J$  = 8,81 Hz, 1 H) 8,30 (s a, 1 H).  $m/z$  (IEN) 606,2 ( $M+H$ ) $^+$ .

25

## Ejemplo 83

(P)-1-(2-FLUORO-3',5-DIMETOXI-5'-(TRIFLUOROMETIL)-[1,1 BIFENIL]-4-IL)-2-OXO-N-(PIRIDAZIN-3-IL)-1,2,7,8-TETRAHIDRO-1,6-NAFTIRIDIN-6(5H)-SULFONAMIDA

5

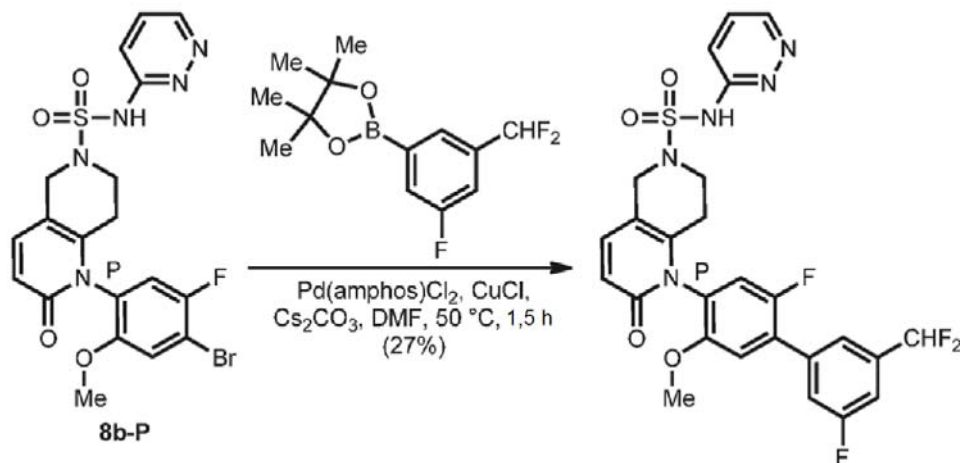


Este compuesto se preparó de manera análoga al procedimiento del Ejemplo 41 a partir de (P)-1-(4-bromo-5-fluoro-2-metoxifenil)-2-oxo-N-(piridazin-3-il)-1,2,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(5H)-sulfonamida (Preparación 8b-P) y ácido (3-metoxi-5-(trifluorometil)fenil)borónico (adquirido de Acros Organics) como el ácido borónico. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 2,03 - 2,20 (m, 1 H) 2,29 - 2,42 (m, 1 H) 3,19 (s a, 2 H) 3,76 (s, 3 H) 4,02 (d, *J* = 7,62 Hz, 2 H) 6,34 (d, *J* = 9,38 Hz, 1 H) 7,25 - 7,40 (m, 3 H) 7,55 - 7,69 (m, 2 H) 7,69 - 7,76 (m, 1 H) 7,82 (d, *J* = 7,26 Hz, 2 H) 8,21 (s a, 1 H) 14,17 (s a, 1 H). *m/z* (IEN) 606,2 (M+H)<sup>+</sup>.

10

## 15 Ejemplo 84

(P)-1-(3'-(DIFLUOROMETIL)-2,5'-DIFLUORO-5-METOXI-[1,1 BIFENIL]-4-IL)-2-OXO-N-(PIRIDAZIN-3-IL)-1,2,7,8-TETRAHIDRO-1,6-NAFTIRIDIN-6(5H)-SULFONAMIDA



20

Este compuesto se preparó de manera análoga al procedimiento del Ejemplo 41 a partir de (P)-1-(4-bromo-5-fluoro-2-metoxifenil)-2-oxo-N-(piridazin-3-il)-1,2,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(5H)-sulfonamida (Preparación 8b-P) y 2-(3-(difluorometil)-5-fluorofenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (adquirido de Chemshuttle Inc.) como el éster borónico. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 14,21 (s a, 1 H) 8,26 (s a, 1 H) 7,86 (s a, 1 H) 7,63 - 7,81 (m, 3 H) 7,55 (d, *J* = 8,71 Hz, 1 H) 7,34 - 7,45 (m, 3 H) 7,28 (s, 1 H) 7,14 (s, 1 H) 7,00 (s, *J* = 6,65 Hz, 1 H) 6,39 (d, *J* = 9,38 Hz, 1 H) 3,94 - 4,20 (m, 2 H) 3,74 - 3,89 (m, 3 H) 3,25 (s a, 2 H) 2,43 (s a, 1H) 2,14 (d, *J* = 17,26 Hz, 1H). *m/z* (IEN) 576,1 (M+H)<sup>+</sup>.

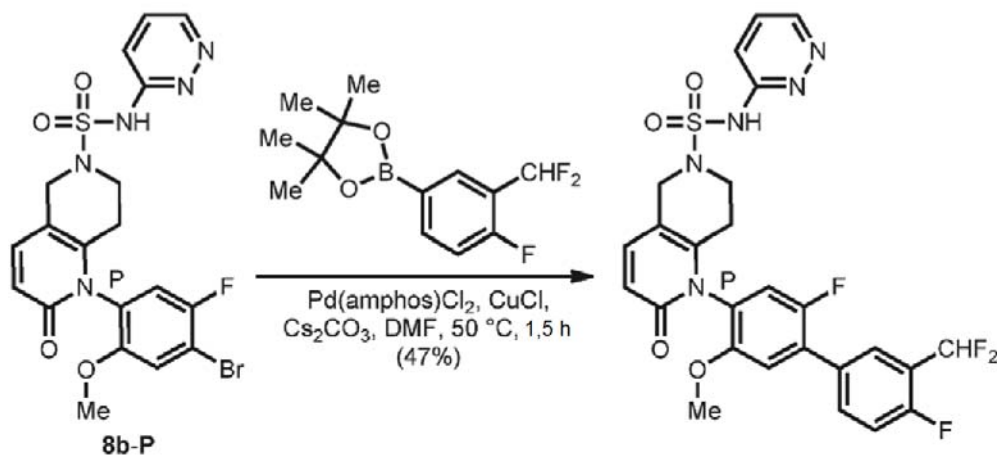
25

30

## Ejemplo 85

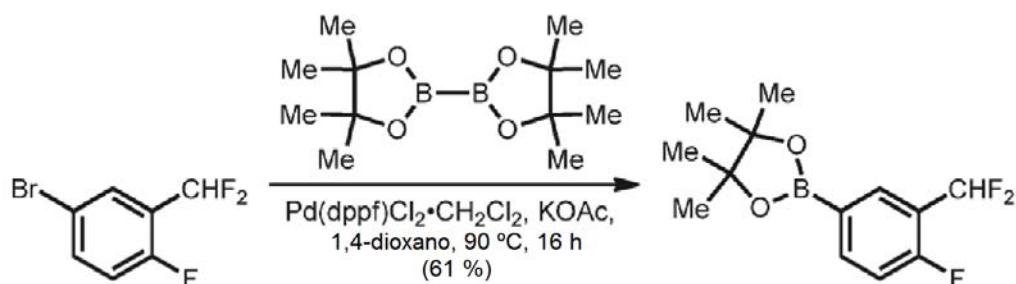
(P)-1-(3'-(DIFLUOROMETIL)-2,4'-DIFLUORO-5-METOXI-[1,1 BIFENIL]-4-IL)-2-OXO-N-(PIRIDAZIN-3-IL)-1,2,7,8-TETRAHIDRO-1,6-NAFTIRIDIN-6(5H)-SULFONAMIDA

5



Este compuesto se preparó de manera análoga al procedimiento del Ejemplo 41 a partir de (P)-1-(4-bromo-5-fluoro-2-metoxifenil)-2-oxo-N-(piridazin-3-il)-1,2,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(5H)-sulfonamida (Preparación 8b-P) y 2-(3-(difluorometil)-4-fluorofenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano, que se preparó posteriormente, como el éster borónico. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 14,21 (s a, 1 H) 8,27 (s a, 1 H) 7,89 (d, *J* = 6,01 Hz, 3 H) 7,66 (dd, *J* = 9,59, 4,09 Hz, 1 H) 7,56 (t, *J* = 9,64 Hz, 1 H) 7,11 - 7,46 (m, 4 H) 6,38 (d, *J* = 9,38 Hz, 1 H) 3,96 - 4,16 (m, 2 H) 3,81 (s, 3 H) 3,25 (s a, 2 H) 2,36 - 2,49 (m, 1 H) 2,03 - 2,23 (m, 1H). *m/z* (IEN) 576,2 (M+H)<sup>+</sup>.

15 Preparación de 2-(3-(difluorometil)-4-fluorofenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano



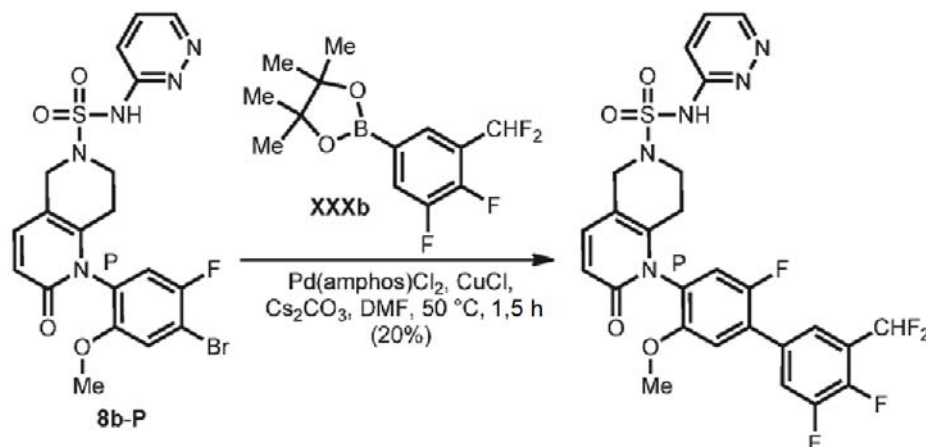
Un matraz de fondo redondo de 500 ml se cargó con 5-bromo-1-(difluorometil)-2-fluorobenceno (Combi-Blocks Inc., 10,0 g, 44,4 mmol), bis(pinacolato)diboro (13,5 g, 53,3 mmol), acetato potásico (13,1 g, 133 mmol), aducto de dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfina)ferrocenopaladio (II) diclorometano (3,63 g, 4,44 mmol) y 1,4-dioxano (150 ml). La mezcla de reacción se roció con nitrógeno durante 15 min, después se calentó a 90 °C. Después de 16 h, la mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, se filtró a través de un lecho de Celite® (3 cm) y el lecho de Celite® se aclaró con EtOAc (250 ml). El filtrado se concentró a presión reducida y se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (columna Redi-Sep de gel de sílice de 120 g, eluyente: gradiente, del 0 al 10 % de EtOAc en hexano) para proporcionar 2-(3-(difluorometil)-4-fluorofenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (7,35 g, 27,0 mmol, rendimiento del 60,8 %) en forma de un aceite de color amarillo. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8,02 - 7,78 (m, 2 H), 7,44 - 7,02 (m, 2 H), 1,30 (s, 12 H).

30

## Ejemplo 86

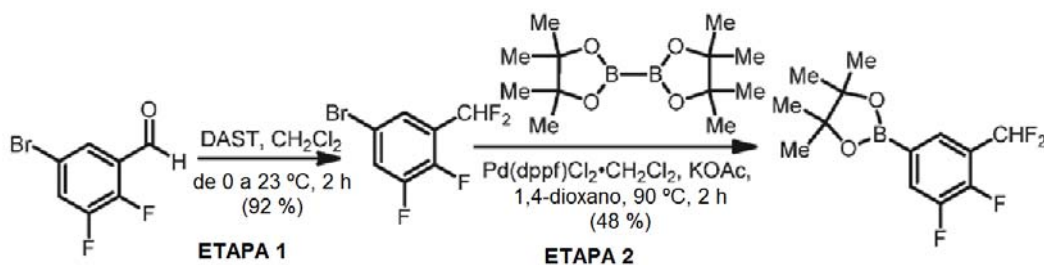
(P)-1-(3'-(DIFLUOROMETIL)-2,4',5'-TRIFLUORO-5-METOXI-[1,1'-BIFENIL]-4-IL)-2-OXO-N-(PIRIDAZIN-3-IL)-1,2,7,8-TETRAHIDRO-1,6-NAFTIRIDIN-6(5H)-SULFONAMIDA

5



Este compuesto se preparó de manera análoga al procedimiento del Ejemplo 41 a partir de (P)-1-(4-bromo-5-fluoro-2-metoxifenil)-2-oxo-N-(piridazin-3-il)-1,2,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(5H)-sulfonamida (Preparación 8b-P) y 2-(3-(difluorometil)-4,5-difluorofenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano, preparado más adelante, como el éster borónico. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 14,21 (s a, 1 H) 8,26 (s a, 1 H) 7,99 - 8,11 (m, 1 H) 7,86 (s a, 1 H) 7,62 - 7,78 (m, 2 H) 7,16 - 7,54 (m, 4 H) 6,38 (d, J = 9,38 Hz, 1 H) 4,07 (d, J = 7,26 Hz, 2 H) 3,81 (s, 3 H) 3,24 (s a, 2 H) 2,44 (d, J = 17,26 Hz, 1 H) 2,05 - 2,21 (m, 1 H). m/z (IEN) 594,2 (M+H)<sup>+</sup>.

15 Preparación de 2-(3-(difluorometil)-4,5-difluorofenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano:



## Etapas 1: 5-BROMO-1-(DIFLUOROMETIL)-2, 3-DIFLUOROBENCENO

20

Un matraz de fondo redondo de 250 ml se cargó con 5-bromo-2,3-difluorobenzaldehído (Biogene Organics, Inc., 10,0 g, 45,2 mmol) y DCM (100 ml), después se enfrió a -78 °C. Se añadió gota a gota trifluoruro de dietilaminoazufre (23,9 ml, 181 mmol) a la mezcla de reacción mediante una jeringa, que a continuación se dejó calentar a temperatura ambiente. Después de 2 h, se introdujo bicarbonato sódico acuoso saturado (100 ml) y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con DCM (2 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron, se concentraron a presión reducida para proporcionar 5-bromo-1-(difluorometil)-2,3-difluorobenceno (10,1 g, 41,6 mmol, rendimiento del 92 %) en forma de un aceite de color amarillo, que se usó sin purificación adicional. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 7,52 - 7,46 (m, 2 H), 6,86 (t, J = 54,4 Hz, 1 H).

30

## Etapas 2: 2-(3-(DIFLUOROMETIL)-4,5-DIFLUOROFENIL)-4,4,5,5-TETRAMETIL-1,3,2-DIOXABOROLANO

35

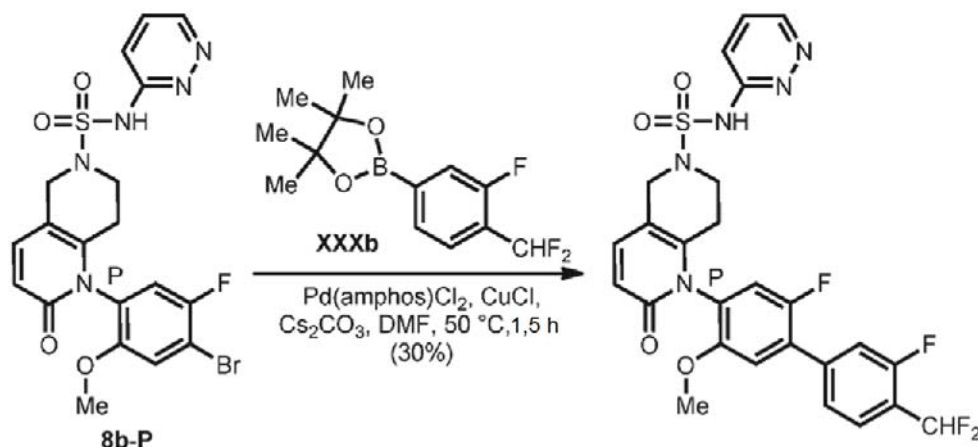
Un matraz de fondo redondo de 500 ml se cargó con 5-bromo-1-(difluorometil)-2,3-difluorobenceno (10,1 g, 41,6 mmol), bis(pinacolato)diboro (12,7 g, 49,9 mmol), acetato potásico (12,2 g, 125 mmol), aducto de dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfina)ferroceno paladio (II) diclorometano (3,39 g, 4,16 mmol) y 1,4-dioxano (150 ml). La mezcla de reacción se roció con nitrógeno durante 15 min, después se calentó a 90 °C. Después de 2 h, la mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, se filtró a través de un lecho de Celite® (3 cm) y el lecho de Celite® se aclaró con EtOAc (500 ml). El filtrado se concentró a presión reducida y se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (columna Redi-Sep de gel de sílice de 120 g, eluyente: gradiente, del 0 al 10 % de EtOAc en hexano) para proporcionar 2-(3-(difluorometil)-4,5-difluorofenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (5,80 g, 20,0 mmol,

40

rendimiento del 48,1 %) en forma de un aceite de color amarillo. RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7,83 - 7,57 (m, 2 H), 7,29 (t,  $J$  = 53,8 Hz, 1H), 1,31 (s, 12 H).

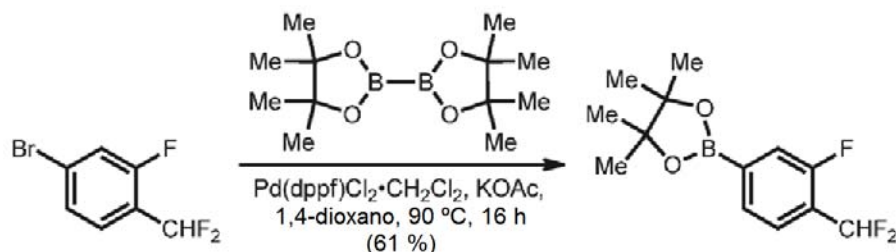
## Ejemplo 87

5 (P)-1-(4'-(DIFLUOROMETIL)-2,3'-DIFLUORO-5-METOXI-[1, 1'-BIFENIL]-4-IL)-2-OXO-N-(PIRIDAZIN-3-IL)-1,2,7,8-TETRAHIDRO-1,6-NAFTIRIDIN-6(5H)-SULFONAMIDA



10 Este compuesto se preparó de manera análoga al procedimiento del Ejemplo 41 a partir de (P)-1-(4-bromo-5-fluoro-2-metoxifenil)-2-oxo-N-(piridazin-3-il)-1,2,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(5H)-sulfonamida (Preparación 8b-P) y 2-(4-(difluorometil)-3-fluorofenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano, preparado más adelante, como el éster borónico.  
 15 RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 14,20 (s a, 1 H) 8,28 (s a, 1 H) 7,62 - 7,97 (m, 5 H) 7,12 - 7,49 (m, 4 H) 6,39 (d,  $J$  = 9,43 Hz, 1 H) 3,97 - 4,19 (m, 2 H) 3,81 (s, 3 H) 3,25 (s a, 2 H) 2,37 - 2,48 (m, 1 H) 2,03 - 2,24 (m, 1 H).  $m/z$  (IEN) 576,2 (M+H) $^+$ .

## Preparación de 2-(4-(difluorometil)-3-fluorofenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano



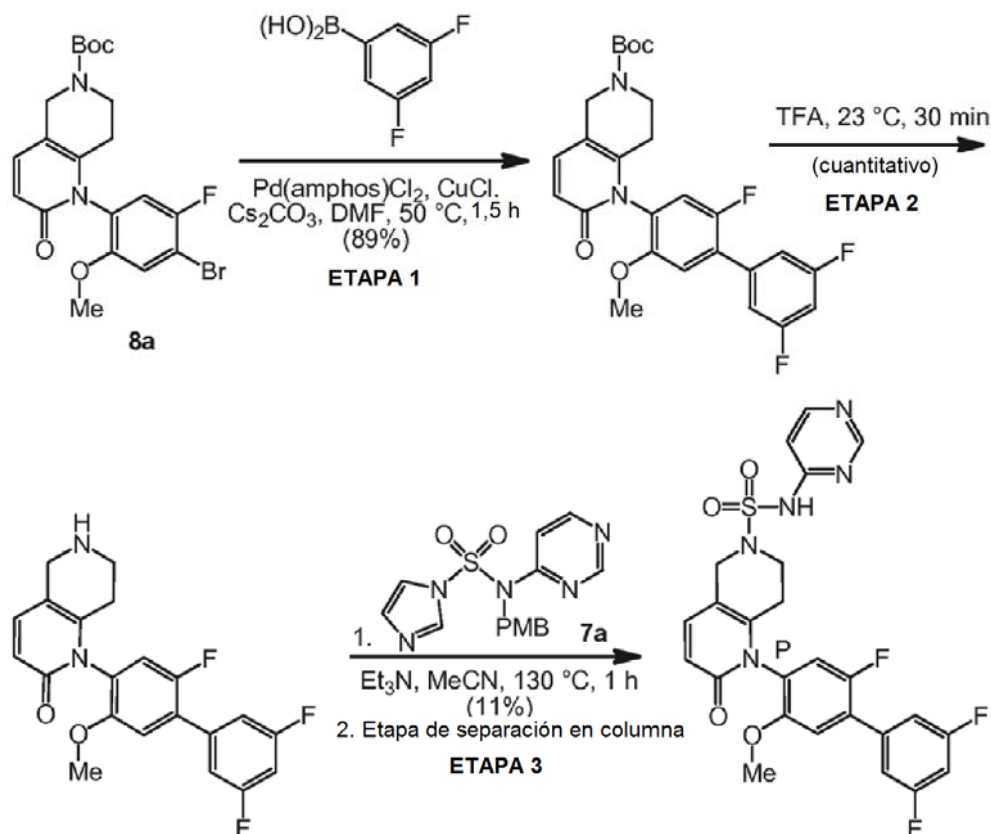
20 Un matraz de fondo redondo de 500 ml se cargó con 4-bromo-1-(difluorometil)-2-fluorobenceno (Combi-Blocks Inc., 10,0 g, 44,4 mmol), bis(pinacolato)diboro (13,5 g, 53,3 mmol), acetato potásico (13,09 g, 133 mmol), aducto de dicloruro de 1,1'- bis(difenilfosfina)ferroceno paladio (II) diclorometano (3,63 g, 4,44 mmol) y 1,4-dioxano (150 ml). La  
 25 mezcla de reacción se roció con nitrógeno durante 15 min, después se calentó a 90 °C. Después de 16 h, la mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, se filtró a través de un lecho de Celite® (3 cm) y el lecho de Celite® se aclaró con EtOAc (250 ml). El filtrado se concentró a presión reducida y se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (columna Redi-Sep de gel de sílice de 120 g, eluyente: gradiente, del 0 al 10 % de EtOAc en hexano) para proporcionar 2-(4-(difluorometil)-3-fluorofenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (7,35 g,  
 30 27,0 mmol, rendimiento del 60,8 %) en forma de un aceite de color amarillo. RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7,68 - 7,61 (m, 2 H), 7,48 (dd,  $J$  = 10,5, 1,2 Hz, 1 H), 7,24 (t,  $J$  = 54,2 Hz, 1 H), 1,31 (s, 12 H).



## Ejemplo 88

(P)-2-oxo-N-(pirimidin-4-il)-1-(2,3',5'-trifluoro-5-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-il)-1,2,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(5H)-sulfonamida

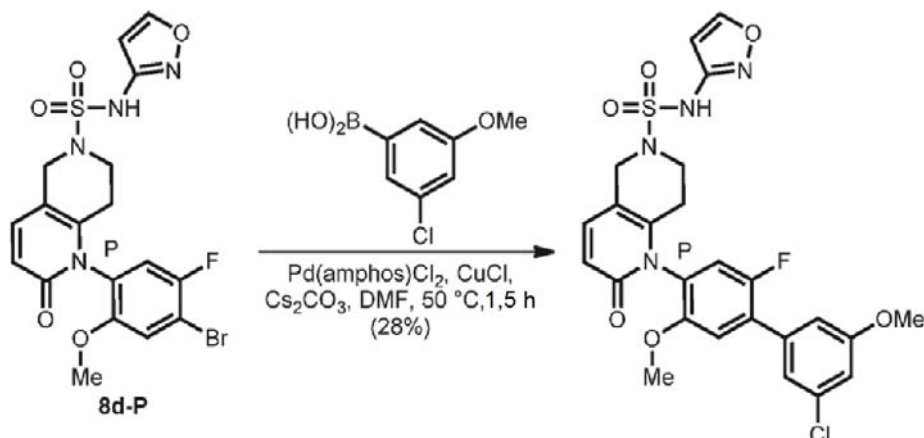
5



Este compuesto se preparó de manera análoga al procedimiento del Ejemplo 1 a partir de 1-(4-bromo-5-fluoro-2-metoxifenil)-2-oxo-1,2,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(5H)-carboxilato de (*Rac*)-*terc*-butilo (Véase Preparación 8a, etapa 1). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 8,62 (s, 1 H) 8,34 (s a, 1 H) 7,23 - 7,59 (m, 7 H) 6,98 (d, *J* = 4,98 Hz, 1 H) 6,39 (d, *J* = 9,43 Hz, 1 H) 4,12 - 4,35 (m, 2 H) 3,79 (s, 3 H) 3,39 (s a, 2 H) 2,35 - 2,48 (m, 1 H) 2,04 - 2,20 (m, 1 H). *m/z* (IEN) 544,2 (M+H)<sup>+</sup>.

## Ejemplo 89

(P)-(OXAZOL-3-IL)-2-oxo-1-(3'-cloro-2-fluoro-5,5'-dimetoxi-[1,1'-bifenil]-4-il)-1,2,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(5H)-sulfonamida



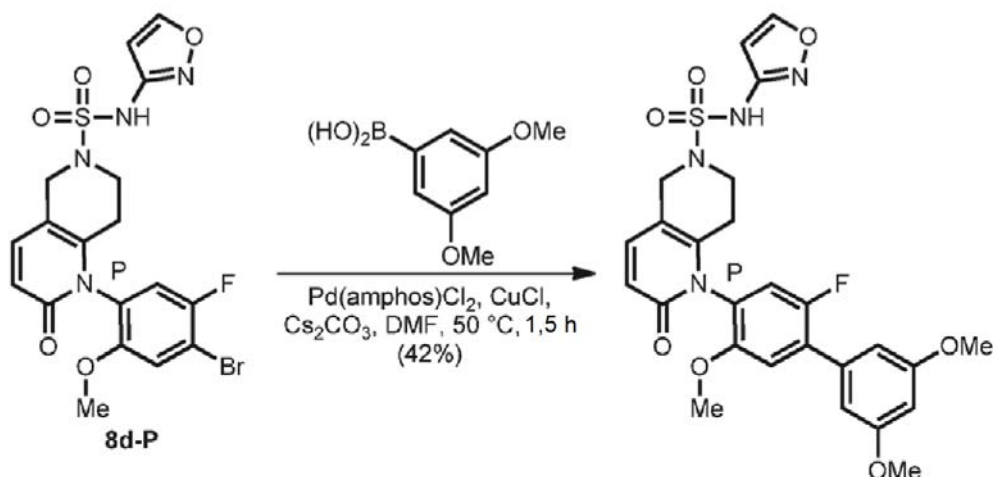
20



Este compuesto se preparó de manera análoga al procedimiento del Ejemplo 15 a partir de (P)-1-(4-bromo-5-fluoro-2-metoxifenil)-N-(isoxazol-3-il)-2-oxo-1,2,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(5H)-sulfonamida (Preparación 8d-P) y ácido (3-cloro-5-metoxifenil)borónico (adquirido de Alfa Asar) como el ácido borónico. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO- d<sub>6</sub>) δ ppm 11,17 (s, 1 H) 7,11 - 7,39 (m, 7 H) 6,31 - 6,42 (m, 2 H) 4,12 - 4,33 (m, 2 H) 3,86 (s, 3 H) 3,79 (s, 3 H) 3,36 - 3,49 (m, 2 H). m/z (IEN) 561,0 (M+H)<sup>+</sup>.

## Ejemplo 90

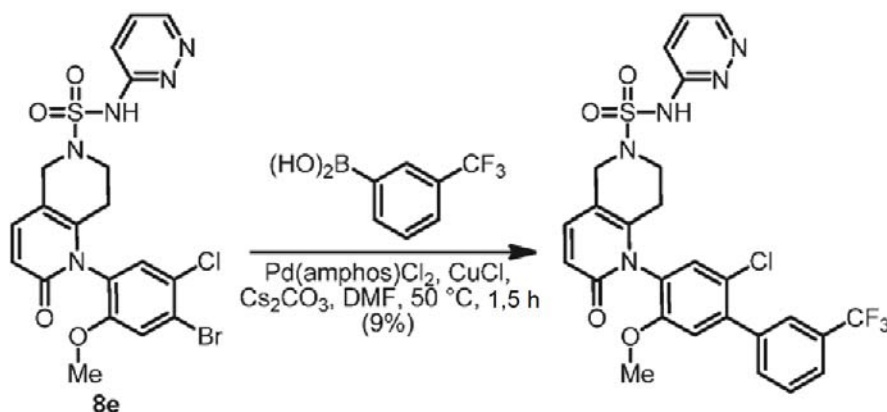
(P)-1-(2-FLUORO-3',5,5'-TRIMETOXI-[1,1'-BIFENIL]-4-IL)-N-(ISOXAZOL-3-IL)-2-OXO-1,2,7,8-TETRAHIDRO-1,6-NAFTIRIDIN-6(5H)-SULFONAMIDA



Este compuesto se preparó de manera análoga al procedimiento del Ejemplo 15 a partir de (P)-1-(4-bromo-5-fluoro-2-metoxifenil)-N-(isoxazol-3-il)-2-oxo-1,2,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(5H)-sulfonamida (Preparación 8d-P) y ácido (3,5-dimetoxifenil)borónico (adquirido de Sigma-Aldrich Chemical Company, Inc.) como el ácido borónico. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO- d<sub>6</sub>) δ ppm 8,64 - 8,81 (m, 1 H) 7,21 - 7,37 (m, 3 H) 6,76 (d, J = 1,45 Hz, 2 H) 6,58 - 6,64 (m, 1 H) 6,34 - 6,41 (m, 2 H) 4,15 - 4,31 (m, 2 H) 3,75 - 3,87 (m, 9 H) 3,36 - 3,49 (m, 2 H) 2,40 - 2,48 (m, 1 H) 2,01 - 2,16 (m, 1 H). m/z (IEN) 557,0 (M+H)<sup>+</sup>.

## Ejemplo 91

(Rac)-; (P)-; y (M)-1-(2-CLORO-5-METOXI-3'-(TRIFLUOROMETIL)-[1,1'-BIFENIL]-4-IL)-2-OXO-N-(PIRIDAZIN-3-IL)-1,2,7,8-TETRAHIDRO-1,6-NAFTIRIDIN-6(5H)-SULFONAMIDA



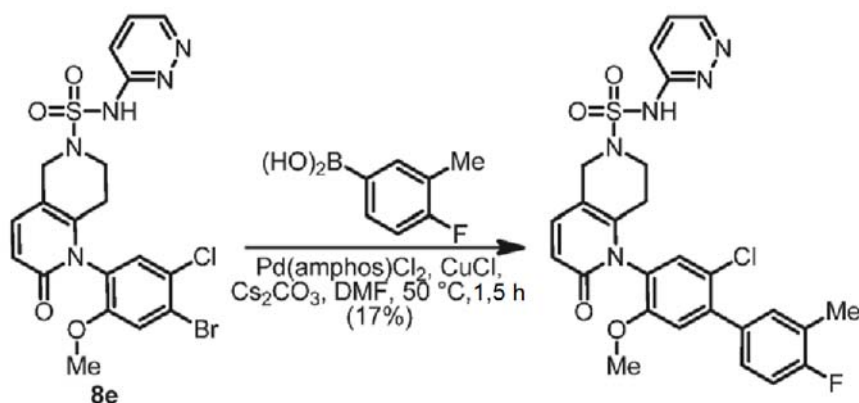
Un vial de 4 ml se cargó con (Rac)-1-(4-bromo-5-cloro-2-metoxifenil)-2-oxo-N-(piridazin-3-il)-1,2,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(5H)-sulfonamida (Preparación 8e, 250 mg, 0,475 mmol), ácido (3-(trifluorometil)fenil)borónico (Chem-Implex, 270 mg, 1,424 mmol), carbonato de cesio (618 mg, 1,90 mmol), cloruro de cobre (141 mg, 1,42 mmol) y cloruro de 1,1-bis[(di-t-butil-p-metilaminofenil)paladio (II)] (101 mg, 0,14 mmol), después se purgó con nitrógeno. Se introdujo DMF (4,7 ml), el vial se cerró herméticamente con una tapa con revestimiento de PTFE y la mezcla de reacción de color naranja resultante se calentó a 50 °C. Después de 1,5 h, la mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se diluyó con una solución acuosa de HCl (1,0 M, 5 ml) y EtOAc (5 ml). Las capas se

separaron y la capa acuosa se extrajo con más cantidad de EtOAc (2 x 5 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtraron, se concentraron a presión reducida y se purificaron por HPLC de fase inversa en 2 inyecciones separadas (XBridge Prep Shield RP18, 19 x 100 mm, Fase móvil: 0,1 % de ácido fórmico en agua/acetonitrilo, Caudal: 40 ml/min, Iny: 1000 ul, Gradiente: 25-70 % en 12 min). Las fracciones que contenían el producto se congelaron y se liofilizaron para proporcionar (Rac)-1-(2-cloro-5-metoxi-3'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-4-il)-2-oxo-N-(piridazin-3-il)-1,2,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(5H)-sulfonamida (25 mg, 0,04 mmol, rendimiento del 8,90 %) en forma de un sólido de color blanquecino. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 14,24 (s a, 1 H) 8,25 (s a, 1 H) 7,82 - 7,93 (m, 4 H) 7,75 - 7,80 (m, 1 H) 7,68 (dd, *J* = 9,48, 4,09 Hz, 1 H) 7,56 (s, 1 H) 7,39 (d, *J* = 9,74 Hz, 1 H) 7,32 (s, 1 H) 6,40 (d, *J* = 9,33 Hz, 1 H) 3,95 - 4,22 (m, 2 H) 3,81 (s, 3 H) 3,25 (s a, 2 H) 2,44 (d, *J* = 10,57 Hz, 1 H) 2,19 (s a, 1 H). *m/z* (IEN) 592,0 (M+H)<sup>+</sup>.

Etapla de Separación: El producto racémico del Ejemplo 91-Rac se sometió a SFC quiral (Regis Whelk-O (s, s), metanol al 45 %) para dar (Ejemplo 91-P) (pico 1) y (Ejemplo 91-M) (pico 2) en forma de sólidos de color blanquecino.

#### Ejemplo 92

(Rac)-; (P)-; y (M)-1-(2-CLORO-4'-FLUORO-5-METOXI-3'-METIL-[1,1'-BIFENIL]-4-IL)-2-OXO-N-(PIRIDAZIN-3-IL)-1,2,7,8-TETRAHIDRO-1,6-NAFTIRIDIN-6(5H)-SULFONAMIDA

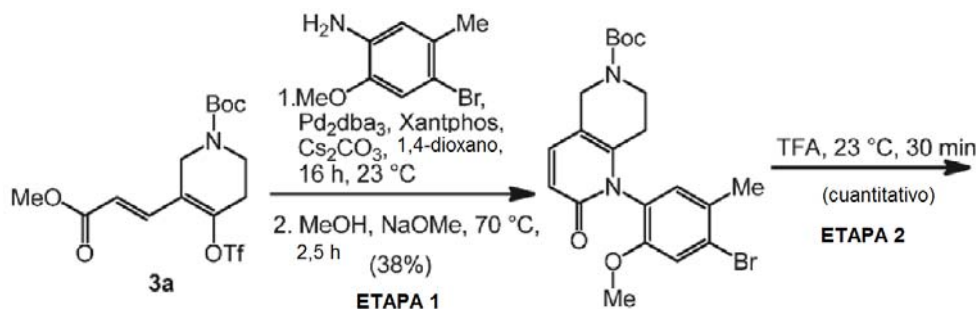


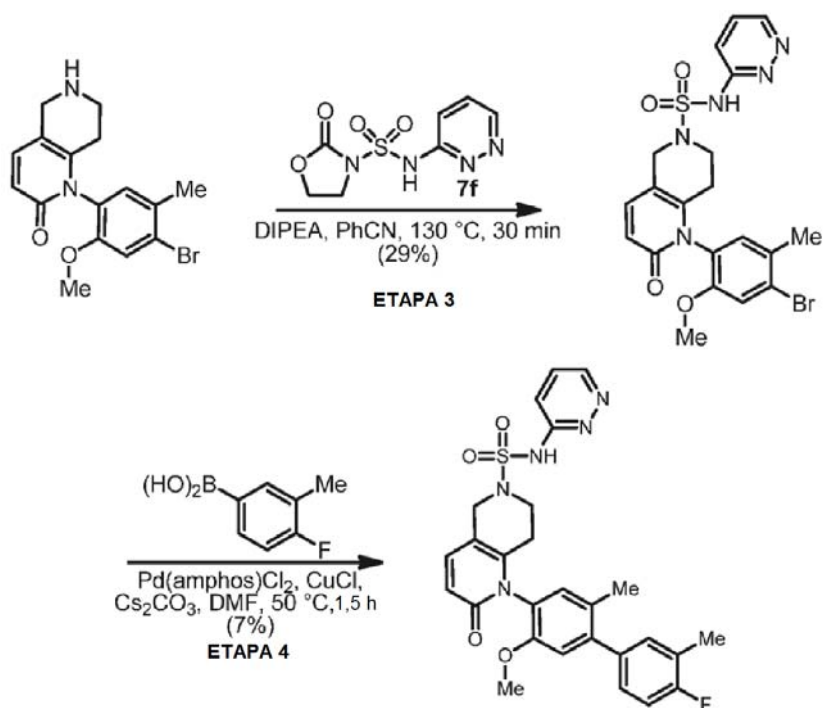
Este compuesto se preparó de manera análoga al procedimiento del Ejemplo 91 a partir de (Rac)- 1-(4-bromo-5-cloro-2-metoxifenil)-2-oxo-N-(piridazin-3-il)-1,2,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(5H)-sulfonamida (Preparación 8e) y ácido (4-fluoro-3-metilfenil)borónico (adquirido de Acros Organics) como el ácido borónico. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO- *d*<sub>6</sub>) δ ppm 14,24 (s a, 1 H) 8,25 (s a, 1 H) 7,87 (s a, 1 H) 7,67 (dd, *J* = 9,48, 4,51 Hz, 1 H) 7,44 - 7,53 (m, 2 H) 7,35 - 7,42 (m, 2 H) 7,29 (d, *J* = 9,64 Hz, 1 H) 7,21 (s, 1 H) 6,39 (d, *J* = 9,54 Hz, 1 H) 3,94 - 4,19 (m, 2 H) 3,70 - 3,86 (m, 3 H) 3,24 (s a, 2 H) 2,44 (d, *J* = 17,73 Hz, 1 H) 2,32 (d, *J* = 1,45 Hz, 3 H) 2,08 - 2,23 (m, 1 H). *m/z* (IEN) 556,2 (M+H)<sup>+</sup>.

Etapla de Separación: El producto racémico del Ejemplo 92 se sometió a SFC quiral (Regis Whelk-O (s,s), metanol al 45 %) para dar el (Ejemplo 92-P) (pico 1) y el (Ejemplo 92-M) (pico 2) en forma de sólidos de color blanquecino.

#### Ejemplo 93

(Rac)-; (P)-; y (M)-1-(4'-FLUORO-5-METOXI-2,3'-DIMETIL-[1,1'-BIFENIL]-4-IL)-2-OXO-N-(PIRIDAZIN-3-IL)-1,2,7,8-TETRAHIDRO-1,6-NAFTIRIDIN-6(5H)-SULFONAMIDA





Etapa 1: 1-(4-BROMO-2-METOXI-5-METILFENIL)-2-OXO-1,2,7,8-TETRAHIDRO-1,6-NAFTIRIDIN-6(5H)-CARBOXILATO DE (*Rac*)-*terc*-BUTILO

Un matraz de fondo redondo de 250 ml se cargó con 3-(3-metoxi-3-oxoprop-1-en-1-il)-4-(((trifluorometil)sulfonyl)oxi)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de (*E*)-*terc*-butilo (Preparación 3a, 4,56 g, 11,0 mmol), xantphos (0,79 g, 1,37 mmol), carbonato de cesio (10,7 g, 32,9 mmol), 4-bromo-2-metoxi-5-metilanilina (Acros Organics, 2,37 g, 11,0 mmol), tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0) (0,50 g, 0,55 mmol) y 1,4-dioxano (55 ml), después se roció con nitrógeno durante 15 min. La mezcla de reacción se agitó vigorosamente durante 16 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtró a continuación al vacío a través de un lecho de gel de sílice de 1,0 cm y el lecho se aclaró con EtOAc (3 x 50 ml). El filtrado se concentró a presión reducida para dar una espuma de color pardo, que se usó inmediatamente sin purificación adicional.

La espuma de color pardo se diluyó con MeOH (110 ml) y se transfirió a un recipiente de presión de 350 ml equipado con una barra de agitación. A continuación, el recipiente de reacción se cargó con metóxido sódico (25 % en peso en MeOH, 1,25 ml, 5,48 mmol) y se cerró herméticamente con una tapa de Teflón equipada con una válvula de alivio de presión. El recipiente de reacción se puso en un baño de aceite a 70 °C y se agitó vigorosamente. Después de 2,5 h, la mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, se transfirió a un matraz de fondo redondo de 250 ml con más cantidad de MeOH y se concentró a presión reducida. El aceite de color pardo se disolvió de nuevo en DCM (50 ml) y se filtró a través de un lecho de Celite® (3 cm) para facilitar la carga del material en una columna. El lecho de Celite® se aclaró con DCM (3 x 50 ml). El filtrado de color pardo se concentró a presión reducida y se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (columna Biotage de 100 g, eluyente: gradiente, del 0 al 35 % de 3:1 de EtOAc/EtOH en heptano con DCM como un aditivo al 10 %) para proporcionar 1-(4-bromo-2-metoxi-5-metilfenil)-2-oxo-1,2,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(5H)-carboxilato de (*Rac*)-*terc*-butilo (1,87 g, 4,16 mmol, rendimiento del 37,9 %) en forma de una espuma de color castaño. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ = 7,42 (s, 1H), 7,39 - 7,32 (m, 1H), 7,39 - 7,32 (m, 1H), 7,39 - 7,32 (m, 1H), 7,25 - 7,18 (m, 1H), 7,25 - 7,18 (m, 1H), 7,22 (s, 1H), 6,37 (d, *J* = 9,4 Hz, 1H), 4,27 (s, 2H), 3,73 (s, 3H), 3,57 - 3,36 (m, 2H), 2,35 - 2,17 (m, 4H), 2,08 - 1,89 (m, 1H), 1,41 (s, 9H). *m/z* (IEN) 449,0 (M+H)<sup>+</sup>.

Etapa 2: (*Rac*)-1-(4-BROMO-2-METOXI-5-METILFENIL)-5,6,7,8-TETRAHIDRO-1,6-NAFTIRIDIN-2(1H)-ONA

Un vial de 40 ml se cargó con 1-(4-bromo-2-metoxi-5-metilfenil)-2-oxo-1,2,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(5H)-carboxilato de (*Rac*)-*terc*-butilo (1,87 g, 4,16 mmol) y ácido trifluoroacético (20,8 ml), después se agitó durante 30 min a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, se disolvió en DCM (50 ml) y se vertió cuidadosamente en una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (50 ml). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con más cantidad de DCM (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtraron, se concentraron a presión reducida para proporcionar (*Rac*)-1-(4-bromo-2-metoxi-5-metilfenil)-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-2(1H)-ona (1,45 g, 4,15 mmol, cuantitativo) en forma de una espuma de color castaño, que se usó sin purificación adicional. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ = 7,41 (s, 1H), 7,23 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 7,15 (d, *J* = 0,6 Hz, 1H), 6,30 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,66 - 3,49 (m, 2H), 2,80 (dt, *J*

= 1,9, 5,8 Hz, 2H), 2,29 (s, 3H), 2,15 - 1,98 (m, 1H), 1,87 (td,  $J = 5,6, 17,4$  Hz, 1H).  $m/z$  (IEN) 349,0 (M+H)<sup>+</sup>.

Etap 3: (Rac)-1-(4-BROMO-2-METOXI-5-METILFENIL)-2-OXO-N-(PIRIDAZIN-3-IL)-1,2,7,8-TETRAHIDRO-1,6-NAFTIRIDIN-6(5H)-SULFONAMIDA

Un tubo cerrado herméticamente de 25 ml se cargó con 1-(4-bromo-2-metoxi-5-metilfenil)-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-2(1H)-ona (1,45 g, 4,15 mmol), 2-oxo-N-(piridazin-3-il)oxazolidin-3-sulfonamida (Preparación 7f, 2,028 g, 8,30 mmol), N,N-diisopropiletilamina (5,06 ml, 29,1 mmol) y benzonitrilo (8,30 ml). El recipiente de reacción se cerró herméticamente y se calentó a 130 °C. Después de 30 min, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se transfirió a un matraz de fondo redondo de 100 ml y se concentró a presión reducida (1 mbar a 80-90 °C). El aceite de color negro resultante se diluyó con DCM (50 ml) y se lavó con una solución de HCl acuoso (1,0 M, 50 ml). La capa acuosa se extrajo de nuevo con DCM (3 x 25 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron, se concentraron a presión reducida y se purificaron (Grace de gel de sílice de 100 g, del 0 al 10 % de MeOH en DCM) para proporcionar (Rac)-1-(4-bromo-2-metoxi-5-metilfenil)-2-oxo-N-(piridazin-3-il)-1,2,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(5H)-sulfonamida (607 mg, 1,20 mmol, rendimiento del 28,9 %) en forma de un sólido de color pardo. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  = 8,34 (d,  $J = 2,9$  Hz, 1H), 7,83 (dd,  $J = 1,4; 9,6$  Hz, 1H), 7,69 (dd,  $J = 4,1,9,5$  Hz, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,36 (d,  $J = 9,4$  Hz, 1H), 7,19 (d,  $J = 0,6$  Hz, 1H), 6,35 (d,  $J = 9,3$  Hz, 1H), 4,14 - 3,99 (m, 2H), 3,73 (s, 3H), 3,22 (t,  $J = 6,0$  Hz, 2H), 2,39 - 2,25 (m, 4H), 2,14 - 2,01 (m, 1H).  $m/z$  (IEN) 508,0 (M+H)<sup>+</sup>.

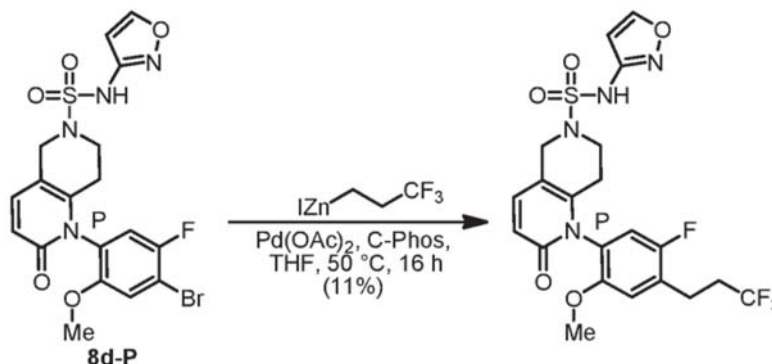
Etap 4: (Rac)-1-(4'-FLUORO-5-METOXI-2,3'-DIMETIL-[1,1'-BIFENIL]-4-IL)-2-OXO-N-(PIRIDAZIN-3-IL)-1,2,7,8-TETRAHIDRO-1,6-NAFTIRIDIN-6(5H)-SULFONAMIDA

Un vial de 4 ml se cargó con (Rac)-1-(4-bromo-2-metoxi-5-metilfenil)-2-oxo-N-(piridazin-3-il)-1,2,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(5H)-sulfonamida (200 mg, 0,395 mmol), ácido (4-fluoro-3-metilfenil)borónico (Acros Organics, 182 mg, 1,185 mmol), carbonato de cesio (515 mg, 1,58 mmol), cloruro de cobre (117 mg, 1,19 mmol) y cloruro de 1,1-bis[(di-*t*-butil-*p*-metilaminofenil)]paladio (II) (84 mg, 0,19 mmol), después se purgó con nitrógeno. Se introdujo DMF (4,0 ml), el vial se cerró herméticamente con una tapa con revestimiento de PTFE y la mezcla de reacción de color naranja resultante se calentó a 50 °C. Después de 1,5 h, la mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se diluyó con una solución acuosa de HCl (1,0 M, 5 ml) y EtOAc (5 ml). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con más cantidad de EtOAc (2 x 5 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtraron, se concentraron a presión reducida y se purificaron por HPLC de fase inversa en 2 inyecciones separadas (XBridge Prep Shield RP18, 19 x 100 mm, Fase móvil: 0,1 % de ácido fórmico en agua/acetronitrilo, Caudal: 40 ml/min, Iny: 1000 ul, Gradiente: 25-70 % en 12 min). Las fracciones que contenían el producto se congelaron y se liofilizaron para proporcionar (Rac)-1-(4'-fluoro-5-metoxi-2,3'-dimetil-[1,1'-bifenil]-4-il)-2-oxo-N-(piridazin-3-il)-1,2,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(5H)-sulfonamida (15,2 mg, 0,028 mmol, rendimiento del 7,19 %) en forma de un sólido de color blanquecino. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 14,24 (s a, 1 H) 8,25 (s a, 1 H) 7,87 (s a, 1 H) 7,67 (dd,  $J = 9,59, 4,09$  Hz, 1 H) 7,33 - 7,42 (m, 2 H) 7,17 - 7,32 (m, 2 H) 7,08 (s, 1 H) 6,99 (s, 1 H) 6,37 (d,  $J = 9,54$  Hz, 1 H) 4,06 (s a, 2 H) 3,73 (s, 3 H) 3,23 (s a, 2 H) 2,30 - 2,44 (m, 4 H) 2,18 (s, 3 H).  $m/z$  (IEN) 536,2 (M+H)<sup>+</sup>.

Etap de Separación: El producto racémico del Ejemplo 93 se sometió a SFC quiral (Regis Whelk-O (s,s), metanol al 45 %) para dar el (Ejemplo 93-P) (pico 1) y el (Ejemplo 93-M) (pico 2) en forma de sólidos de color blanquecino.

#### Ejemplo 94

(P)-1-(5-FLUORO-2-METOXI-4-(3,3,3-TRIFLUOROPROPIL)FENIL)-N-(ISOXAZOL-3-IL)-2-OXO-1,2,7,8-TETRAHIDRO-1,6-NAFTIRIDIN-6(5H)-SULFONAMIDA

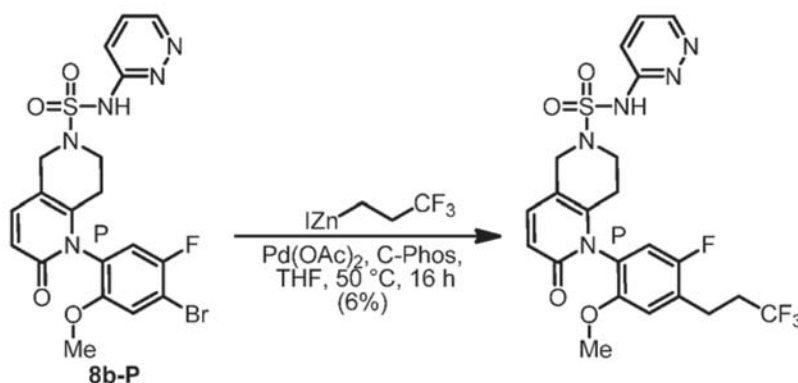


Un vial de 4 ml se cargó con (P)-1-(4-bromo-5-fluoro-2-metoxifenil)-N-(isoxazol-3-il)-2-oxo-1,2,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(5H)-sulfonamida (Preparación 8d-P, 85,0 mg, 0,17 mmol), acetato de paladio (II) (2,29 mg, 10,2  $\mu$ mol) y 2'-(dicihexilfosfino)-N2,N2,N6,N6-tetrametil-[1,1'-bifenil]-2,6-diamina (C-Phos) (8,92 mg, 0,02 mmol), después se

purgó con nitrógeno durante 15 min. Se introdujo una solución de yoduro de (3,3,3-trifluoropropil)cinc (II) en THF (Rieke Metals, Inc., 0,5 M, 1,42 ml, 0,68 mmol), el vial se cerró herméticamente con una tapa con revestimiento de PTFE y la mezcla de reacción resultante se calentó a 50 °C. Después de 16 h, la mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se diluyó con una solución acuosa de HCl (1,0 M, 5 ml) y EtOAc (5 ml). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con más cantidad de EtOAc (2 x 5 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtraron, se concentraron a presión reducida, se diluyeron con DMSO y se filtraron a través de un filtro de 0,45 micrómetros. El filtrado se purificó por HPLC de fase inversa en 2 inyecciones separadas (XBridge Prep Shield RP18, 19 x 100 mm, Fase móvil: 0,1 % de ácido fórmico en agua/acetonitrilo, Caudal: 40 ml/min, Iny: 1000 ul, Gradiente: 25-70 % en 12 min). Las fracciones que contenían el producto se congelaron y se liofilizaron para proporcionar (P)-1-(5-fluoro-2-metoxi-4-(3,3,3-trifluoropropil)fenil)-N-(isoxazol-3-il)-2-oxo-1,2,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(5H)-sulfonamida (10,0 mg, 0,02 mmol, rendimiento del 11,4 %) en forma de un sólido de color naranja. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 11,13 (s, 1 H) 8,73 (d, *J* = 1,71 Hz, 1 H) 7,30 (d, *J* = 9,48 Hz, 1 H) 7,25 (d, *J* = 6,74 Hz, 1 H) 7,11 (d, *J* = 9,64 Hz, 1 H) 6,27 - 6,40 (m, 2 H) 4,12 - 4,28 (m, 2 H) 3,70 (s, 3 H) 3,36 - 3,43 (m, 2 H) 2,82 - 2,96 (m, 2 H) 2,59 - 2,76 (m, 2 H) 2,28 - 2,41 (m, 1 H) 1,94 - 2,06 (m, 1 H). m/z (IEN) 517,1 (M+H)<sup>+</sup>.

## Ejemplo 95

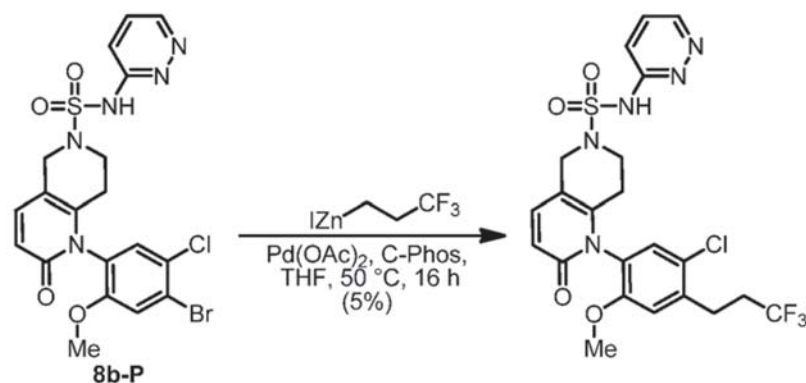
(P)-1-(5-FLUORO-2-METOXI-4-(3,3,3-TRIFLUOROPROPIL)FENIL)-2-OXO-N-(PIRIDAZIN-3-IL)-1,2,7,8-TETRAHIDRO-1,6-NAFTIRIDIN-6(5H)-SULFONAMIDA



Este compuesto se preparó de manera análoga al procedimiento del Ejemplo 94 a partir de (P)-1-(4-bromo-5-fluoro-2-metoxifenil)-2-oxo-N-(piridazin-3-il)-1,2,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(5H)-sulfonamida (Preparación 8b-P, 200 mg, 0,392 mmol) y 2'-(dodiclohexilfosfino)-N2,N2,N6,N6-tetrametil-[1,1'-bifenil]-2,6-diamina (C-Phos) (20,5 mg, 0,05 mmol) para proporcionar (P)-1-(5-fluoro-2-metoxi-4-(3,3,3-trifluoropropil)fenil)-2-oxo-N-(piridazin-3-il)-1,2,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(5H)-sulfonamida (12 mg, 0,023 mmol, rendimiento del 5,80 %) en forma de un sólido de color blanquecino. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 8,27 (s a, 1 H) 7,83 (s a, 1 H) 7,65 (dd, *J* = 9,59, 4,09 Hz, 1 H) 7,34 (d, *J* = 9,43 Hz, 1 H) 7,26 (d, *J* = 6,74 Hz, 1 H) 7,17 (d, *J* = 9,69 Hz, 1 H) 6,34 (d, *J* = 9,38 Hz, 1 H) 3,94 - 4,17 (m, 2 H) 3,72 (s, 3 H) 3,22 (s a, 2 H) 2,83 - 2,97 (m, 2 H) 2,59 - 2,77 (m, 2 H) 2,35 (d, *J* = 17,83 Hz, 1 H) 2,06 (d, *J* = 18,92 Hz, 1 H). m/z (IEN) 528,0 (M+H)<sup>+</sup>.

## Ejemplo 96

(Rac)-; (P)-; y (M)-1-(5-CLORO-2-METOXI-4-(3,3,3-TRIFLUOROPROPIL)FENIL)-2-OXO-N-(PIRIDAZIN-3-IL)-1,2,7,8-TETRAHIDRO-1,6-NAFTIRIDIN-6(5H)-SULFONAMIDA



Este compuesto se preparó de manera análoga al procedimiento del Ejemplo 94 a partir de (*Rac*)-1-(4-bromo-5-cloro-2-metoxifenil)-2-oxo-N-(piridazin-3-il)-1,2,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(5H)-sulfonamida (Preparación 8e, 300 mg, 0,569 mmol) y 2'-(díciclohexilfosfino)-N<sub>2</sub>,N<sub>2</sub>,N<sub>6</sub>,N<sub>6</sub>-tetrametil-[1,1'-bifenil]-2,6-diamina (C-Phos) (29,8 mg, 0,07 mmol) para proporcionar (*Rac*)-1-(5-cloro-2-metoxi-4-(3,3,3-trifluoropropil)fenil)-2-oxo-N-(piridazin-3-il)-1,2,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(5H)-sulfonamida (15 mg, 0,028 mmol, rendimiento del 4,8 %) en forma de un sólido de color blanquecino. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 8,71 (dd, *J* = 4,09, 1,40 Hz, 1 H) 8,09 (dd, *J* = 9,43, 1,35 Hz, 1 H) 7,94 (dd, *J* = 9,49, 4,15 Hz, 1 H) 7,74 - 7,82 (m, 2 H) 7,69 (s, 1 H) 6,91 (d, *J* = 9,43 Hz, 1 H) 4,61 (s, 2 H) 4,30 (s, 3 H) 3,80 (t, *J* = 5,93 Hz, 2 H) 3,53 - 3,64 (m, 1 H) 3,36 (c, *J* = 7,17 Hz, 1 H) 3,00 - 3,21 (m, 1 H) 2,82 - 2,97 (m, 1 H) 2,63 - 2,77 (m, 1 H). *m/z* (IEN) 544,0 (M+H)<sup>+</sup>.

Etapas de Separación: El producto racémico del Ejemplo 96 se sometió a SFC quiral (Regis Whelk-O (s,s), metanol al 40 %) para dar el (Ejemplo 96-P) (pico 1) y el (Ejemplo 96-M) (pico 2) en forma de sólidos de color blanquecino.

## EJEMPLOS BIOLÓGICOS

Se utilizaron los siguientes ensayos para probar los compuestos ejemplares de la invención. Los datos para los ejemplos probados de acuerdo con los procedimientos descritos a continuación se presentan en la Tabla A a continuación.

### Ensayo IWQ *in vitro* con Nav 1.7 o Nav 1.5

Se registraron células HEK293 transfectadas de manera estable con Nav 1.7 humano o Nav 1.5 humano en modo de pinzamiento zonal de población con el sistema de electrofisiología automatizada IonWorks® Quattro (Molecular Devices, LLC, Sunnyvale, CA). Las células se sujetaron por voltaje a -110 mV durante tres segundos (Nav 1.7) o medio segundo (Nav 1.5) y las corrientes de sodio se provocaron mediante un tren de 26 despolarizaciones de 150 ms de duración a -20 mV (Nav 1.7) o 0 mV (Nav 1.5) a una frecuencia de 5 Hz. Se dejaron las células entonces sin sujetar durante un período de 5 a 8 minutos mientras se añadía una concentración única del compuesto de ensayo. Después de este período de incubación del compuesto, se sujetaron las células a -110 mV durante tres segundos (Nav1.7) o medio segundo (Nav1.5) para recuperar los canales no unidos y pasar por el mismo protocolo de voltaje de 26 pulsos que el anterior. La corriente de entrada máxima durante el pulso 26° a -20 mV (Nav 1.7) o 0 mV (Nav 1.5) en presencia de compuesto se dividió por la corriente de entrada máxima provocada por el pulso 26° a -20 mV (Nav1.7) o 0 mV (Nav1.5) en ausencia de compuesto para determinar el porcentaje de inhibición. Curvas de concentración-respuesta del porcentaje.

### Ensayo PatchXpress (PX) *in vitro* con Nav 1.7

Se registraron células HEK 293 transfectadas de manera estable con Nav1.7 humano en modo de pinza de voltaje de células enteras con el sistema de electrofisiología automatizada PatchXpress (Molecular Devices, LLC, Sunnyvale, CA). Los efectos del compuesto se midieron en un estado parcialmente inactivado del canal de sodio. Las células se sujetaron a un potencial de retención con un rendimiento de inactivación del 20 al 50 %. Para obtener la corriente de sodio, se activaron los canales pulsando a -10 mV durante 20 ms. Este protocolo de voltaje se repitió a una velocidad de 0,1 Hz a lo largo del experimento. Se aplicó una concentración única de compuesto de ensayo a las células durante una duración de 3 minutos. La corriente máxima de sodio se midió al final del período de adición del compuesto para determinar el porcentaje de inhibición. Se probaron de tres a cinco células por concentración, y las curvas de CI<sub>50</sub> se ajustaron al porcentaje de inhibición en función de la concentración. Los datos para compuestos representativos de la invención se presentan en la Tabla A en el presente documento.

### Ensayo PX *in vitro* con Nav 1.5

Se registraron células 293 transfectadas de manera estable con Nav 1.5 humano en modo de pinza de voltaje de células enteras con el sistema de electrofisiología automatizada PatchXpress (Molecular Devices, LLC, Sunnyvale, CA). Se mantuvieron las células a un potencial de mantenimiento de -50 mV para inactivar los canales de sodio. Para obtener las corrientes de sodio, el voltaje se cambió a -120 mV para recuperar una parte de los canales, seguido del suministro de pulsos de prueba de 20 ms de duración a 0 mV, a 0,1 Hz. Se aplicó una concentración única de compuesto de ensayo a las células durante una duración de 5 minutos. La corriente máxima de sodio se midió al final del período de adición del compuesto para determinar el porcentaje de inhibición. Se probaron un mínimo de dos células por concentración. Las curvas CI<sub>50</sub> se ajustaron al porcentaje de inhibición en función de la concentración. Los datos para compuestos representativos de la invención se presentan en la Tabla A en el presente documento.

Los compuestos de la presente invención también pueden probarse en los siguientes ensayos *in vivo*.

### Modelo de rata de formalina de dolor persistente

El día del análisis, los animales (sin tratamiento previo, ratas Sprague Dawley macho) que pesan entre 260 y 300 g al inicio de la prueba se pueden obtener de Harlan (Indianápolis, IN). Todos los animales se pueden alojar en un



ciclo de 12/12h de luz/oscuridad con las luces encendidas a las 0600. Los roedores se pueden alojar de dos en dos en jaulas de fondo sólido con un lecho de mazorca de maíz y pueden tener acceso a alimentos y agua *ad libitum*. Se debe permitir que los animales se habitúen al animalario durante al menos cinco días antes de que comience la prueba y se deben llevar a la sala de pruebas al menos 30 minutos antes de la dosificación. Los animales se tratan previamente con el compuesto de prueba apropiado, ya sea mediante sonda oral o inyección intraperitoneal en el tiempo de pretratamiento deseado (generalmente dos horas antes del inicio de la prueba), y luego se devuelven a sus jaulas. Después de la dosificación y al menos 30 minutos antes del inicio de la prueba, los animales se pueden aclimatar a las cámaras de prueba individuales. En el momento de la prueba, cada animal se puede envolver suavemente en una toalla con la pata trasera izquierda expuesta. Se puede inyectar una solución diluida de formalina (2,5 %) en solución salina tamponada con fosfato por vía subcutánea en la superficie dorsal de la pata trasera izquierda en un volumen de 50 µl con una aguja de 30 g. Inmediatamente después de la inyección, se puede colocar una pequeña banda de metal en el lado plantar de la pata trasera izquierda con una gota de LOCTITE (adhesivo). Luego, los animales se pueden colocar en las cámaras de prueba y se puede registrar el número de estremecimientos entre 10 y 40 minutos después de la inyección de formalina. Un estremecimiento se define como un movimiento rápido y espontáneo de la pata trasera inyectada no asociada con la deambulación. Los estremecimientos se pueden cuantificar con la ayuda del Analizador Automatizado de Nocicepción construido por el Departamento de Anestesiología de la Universidad de California, San Diego. Los datos individuales se pueden expresar como un % de posible efecto máximo (% MPE, de sus siglas en inglés) calculado con la siguiente fórmula:  $(-(\text{Puntuación individual} - \text{Puntuación promedio del vehículo}) / \text{Puntuación promedio del vehículo}) * 100 = \% \text{ MPE}$

El análisis estadístico se puede realizar por análisis de varianza (ANOVA), con un análisis post-hoc que utiliza Bonferroni en comparación con el grupo de vehículos para un efecto principal significativo. Los datos se pueden representar como media del % MPE +/- error estándar para cada grupo.

#### Ensayo de campo abierto de rata

El día del análisis, los animales (sin tratamiento previo, ratas Sprague Dawley macho) que pesan entre 260 y 300 g al inicio de la prueba se pueden obtener de Harlan (Indianápolis, IN). Todos los animales se pueden alojar en un ciclo de 12/12h de luz/oscuridad con las luces encendidas a las 0600. Los roedores se pueden alojar de dos en dos en jaulas de fondo sólido con un lecho de mazorca de maíz y pueden tener acceso a alimentos y agua *ad libitum*. Se debe permitir que los animales se habitúen al animalario durante al menos cinco días antes de que comience la prueba y se deben llevar a la sala de pruebas al menos 30 minutos antes de la dosificación. En una habitación separada de la sala de pruebas, los animales se pueden tratar previamente con el compuesto de prueba apropiado, ya sea por sonda oral o por inyección intraperitoneal en el tiempo de pretratamiento deseado (generalmente dos horas antes del inicio de la prueba) y luego se pueden devolver a sus jaulas hasta que haya transcurrido el pretratamiento. En el momento de la prueba, el animal se puede transferir a la sala de pruebas de campo abierto en sus jaulas. Cada animal puede colocarse en una cámara de prueba separada y se inicia el sistema de seguimiento de movimiento. Las luces de la jaula en la sala de pruebas deben estar apagadas y se puede permitir que los animales exploren el nuevo campo abierto durante 30 minutos. Un rastreador de movimiento automatizado, realizado por San Diego Instruments, San Diego, CA, se puede utilizar para capturar la exploración de animales con la ayuda de haces de luz infrarroja para detectar el movimiento de los animales. Estos comportamientos incluyen el movimiento básico y la posición vertical, que se pueden utilizar como puntos finales primarios para este ensayo. Al final de la prueba, las luces de la jaula se pueden encender y los animales deben retirarse del aparato de prueba. Los datos se pueden expresar como un cambio porcentual con respecto al control de vehículo mediante la siguiente ecuación.

$$(1 - (\text{Promedio de la prueba} / \text{Promedio del vehículo})) * 100 = \% \text{ de cambio.}$$

El análisis estadístico se puede realizar por análisis de varianza (ANOVA), con un análisis post-hoc que utiliza Dunnett para hacer un seguimiento de los efectos principales significativos.

#### Modelo de ratón de formalina de dolor persistente

Los ratones (sin tratamiento previo, machos C57B1/6) que pesan entre 22 y 30 g al inicio de la prueba se pueden obtener de Harlan (Indianápolis, IN). Todos los animales se pueden alojar en un ciclo de 12/12h de luz/oscuridad con las luces encendidas a las 0630. Los ratones se alojaron individualmente en jaulas de fondo sólido con un lecho de mazorca de maíz y tenían acceso a alimentos y agua *ad libitum*. Se permitió que los animales se habituaran al animalario durante al menos cinco días antes de que comience la prueba y se llevaron a la sala de pruebas al menos 30 minutos antes de la dosificación. Los animales se trataron previamente con el compuesto de prueba apropiado, ya sea mediante sonda oral o inyección intraperitoneal en el tiempo de pretratamiento deseado (generalmente dos horas antes del inicio de la prueba), y luego se devuelven a sus jaulas. Después de la dosificación y al menos 5 minutos antes del inicio de la prueba, los animales se aclimatan a las cámaras de prueba individuales. En el momento de la prueba, cada animal se envolvió suavemente en un guante de tela con la pata trasera izquierda expuesta. Se inyectó una solución diluida de formalina (2 %) en solución salina tamponada con fosfato por vía subcutánea en la superficie dorsal de la pata trasera izquierda en un volumen de 20 µl con una aguja de 30 g. Luego se colocaron los animales en las cámaras de observación y se registraron los comportamientos durante 60 minutos



después de la inyección de formalina. Un comportamiento similar al dolor se definió como pasar la lengua y/o la falta de peso de la pata trasera inyectada no asociada con la deambulaci3n.

- 5 El análisis estadístico se realizó mediante análisis de varianza (ANOVA), con un análisis post-hoc utilizando la prueba post-hoc de Dunnett en comparaci3n con el grupo de vehículo para cualquier efecto principal significativo. Los datos se representan como media del +/- error estándar para cada grupo.

#### Ensayo de campo abierto de rat3n

- 10 Los ratones (sin tratamiento previo, machos C57B1/6) que pesan entre 22 y 30 g al inicio de la prueba se pueden obtener de Harlan (Indianápolis, IN). Todos los animales se pueden alojar en un ciclo de 12/12h de luz/oscuridad con las luces encendidas a las 0630. Los ratones se alojaron individualmente en jaulas de fondo sólido con un lecho de mazorca de maíz y tenían acceso a alimentos y agua *ad libitum*. Se permitió que los animales se habituaran al animalario durante al menos cinco días antes de que comience la prueba y se llevaron a la sala de pruebas al menos  
15 30 minutos antes de la dosificaci3n. En una habitaci3n separada de la sala de pruebas, los animales se trataron previamente con el compuesto de prueba apropiado, ya sea por sonda oral o por inyecci3n intraperitoneal en el tiempo de pretratamiento deseado (generalmente dos horas antes del inicio de la prueba), y luego se devolvieron a sus jaulas hasta que hubo transcurrido el pretratamiento. En el momento de la prueba, el animal se transfiri3 a la sala de pruebas de campo abierto en sus jaulas. Cada animal se coloc3 en una cámara de prueba separada y se  
20 inici3 el sistema de seguimiento de movimiento. Las luces de la jaula en la sala de pruebas se apagaron y se permiti3 que los animales exploren el nuevo campo abierto durante 30 minutos. Un rastreador de movimiento automatizado, hecho por Kinder Scientific, Poway, CA, se utiliz3 para capturar la exploraci3n de animales con la ayuda de haces de luz infrarroja para detectar el movimiento de los animales. Estos comportamientos incluyen el movimiento básico y la posici3n vertical, que se utilizaron como puntos finales primarios para este ensayo. Al final de  
25 la prueba, las luces de la jaula se encendieron y los animales se retiraron del aparato de prueba.

- El análisis estadístico se realizó mediante análisis de varianza (ANOVA), con un análisis post-hoc utilizando la prueba post-hoc de Dunnett en comparaci3n con el grupo de vehículo para cualquier efecto principal significativo. Los datos se representan como media del +/- error estándar para cada grupo. Los datos también se expresaron  
30 como un cambio porcentual con respecto al control de vehículo mediante la siguiente ecuaci3n:

$$(1 - (\text{Promedio de la prueba} / \text{Promedio del vehículo})) * 100 = \% \text{ de cambio}$$

#### Ensayo térmico con CFA

- 35 Los animales (sin tratamiento previo, ratas Sprague Dawley macho) que pesan entre 260 y 300 g al inicio de la prueba se pueden obtener de Harlan (Indianápolis, IN). Todos los animales se pueden alojar en un ciclo de 12/12h de luz/oscuridad con las luces encendidas a las 0600. Los roedores se pueden alojar de dos en dos en jaulas de fondo sólido con un lecho de mazorca de maíz con acceso a alimentos y agua *ad libitum*. Se puede permitir que los  
40 animales se habitúen al animalario durante al menos cinco días antes de que comience la prueba y se pueden llevar a la sala de pruebas al menos 30 minutos antes de la dosificaci3n. El ensayo térmico con adyuvante completo de Freund (CFA, de sus siglas en inglés) puede utilizar un esquema de prueba de tres días continuos que consiste en un día de habituci3n, un día de referencia y un día de prueba. En el día 1, los animales se pueden llevar a la sala de prueba, etiquetar y colocar en sus cajas de prueba individuales en el aparato de prueba. Se les puede permitir a  
45 los animales explorar este entorno durante al menos una hora sin que realmente se los analice. Después de la habituci3n, los animales se pueden colocar de nuevo en sus jaulas y devueltos al animalario. En el día 2, los animales se pueden llevar a la sala de pruebas y colocar en el aparato de prueba y dejar que se calmen (generalmente entre 30 y 45 minutos). Luego se debe tomar un umbral térmico basal con el siguiente procedimiento: una vez en calma, se coloca un dispositivo plantar Ugo Basile debajo de la pata trasera izquierda del animal; se  
50 presiona el botón de inicio activando una fuente térmica que aumenta constantemente y un temporizador; cuando el animal alcance su umbral térmico, se estremecerá su pata trasera, deteniendo el temporizador y el estímulo térmico. Esta latencia a estremecimiento se puede registrar tres veces para cada animal, con al menos 5 minutos entre los ensayos, y la puntuaci3n media se puede utilizar como umbral de referencia del animal. Después de la prueba, se puede inyectar a los animales intraplantarmente con 25 µg/50 µl de adyuvante completo de Freund en la pata trasera  
55 izquierda. Luego, los animales se devuelven a sus jaulas y se devuelven al animalario. El día de la prueba, los animales se pueden colocar nuevamente en el aparato de prueba térmica y sus líneas de base post-CFA se pueden obtener con el procedimiento descrito anteriormente. Los animales se pueden tratar previamente con el compuesto de prueba apropiado, ya sea mediante sonda oral o inyecci3n intraperitoneal en el tiempo de pretratamiento deseado (generalmente dos horas antes del inicio de la prueba) y luego se pueden devolver a sus jaulas. Treinta minutos  
60 antes de la prueba, los animales se pueden colocar nuevamente en el aparato. Una vez que el tiempo de pretratamiento ha transcurrido, los animales se pueden probar nuevamente con el procedimiento anterior. Los datos se pueden expresar como un % de posible efecto máximo con la siguiente fórmula:

$$((\text{Promedio posterior a la droga} - \text{Promedio anterior a la droga}) / (\text{Promedio de referencia} - \text{Promedio anterior a la droga})) * 100 = \% \text{ MPE}$$

65

El análisis estadístico se puede realizar por análisis de varianza (ANOVA), con un análisis post-hoc que utiliza Bonferroni en comparación con el grupo de vehículos para un efecto principal significativo. Los datos se pueden representar como media del % MPE +/- error estándar para cada grupo.

#### 5 Ligadura de los nervios raquídeos (Chung)

Los animales (sin tratamiento previo, ratas Sprague Dawley macho) que pesan entre 150 y 200 g al inicio de la prueba se pueden obtener de Harlan (Indianápolis, IN). Todos los animales se pueden alojar en un ciclo de 12/12h de luz/oscuridad con las luces encendidas a las 0600. Los roedores se pueden alojar de dos en dos en jaulas de fondo sólido con un lecho de mazorca de maíz con acceso a alimentos y agua *ad libitum*. Se puede permitir que los animales se habitúen al animalario durante al menos cinco días antes de que comience la prueba. Luego, la cirugía se puede realizar según el método descrito por Kim y Chung (1992). Brevemente, los animales se pueden colocar bajo anestesia con isoflurano y colocar en un campo quirúrgico estéril. El área de la columna lumbar se escinde y se exponen los nervios raquídeos L4-L5. El nervio raquídeo L5 se identifica y se liga firmemente con sutura de seda 5-0. El músculo se puede cerrar con sutura absorbible y la piel se cierra con grapas para heridas. Los animales pueden ser devueltos al animalario durante 7-14 días y monitoreados diariamente. El día de la prueba, los animales se pueden llevar a la sala de pruebas y colocar en un piso de malla de alambre en cámaras de pruebas individuales. Se les puede permitir aclimatarse a las cámaras hasta que estén tranquilos. Luego se aplican una serie de monofilamentos de Semmes-Weinstein (pelos de von Frey) con fuerzas de flexión calibradas para determinar un valor de referencia hiperalgésico siguiendo el método establecido por Chaplan et al. (1994). Brevemente, los filamentos se aplican con una fuerza creciente (si no hubo reacción al estímulo anterior) o fuerza decreciente (si hubo una reacción al estímulo anterior) hasta que se alcanza un valor de referencia. Los animales se tratan, luego, previamente con el compuesto de prueba apropiado, ya sea mediante sonda oral o inyección intraperitoneal en el tiempo de pretratamiento deseado (generalmente dos horas antes del inicio de la prueba), y luego se devuelven a sus jaulas. Treinta minutos antes de la prueba, los animales se pueden colocar nuevamente en el aparato. Una vez que el tiempo de pretratamiento ha transcurrido, se repite el procedimiento anterior para determinar la eficacia del fármaco. Los datos se pueden expresar como la media de gramos fuerza para provocar un comportamiento nocisensible. El análisis estadístico se puede realizar por análisis de varianza (ANOVA), con un análisis post-hoc que utiliza Bonferroni en comparación con el grupo de vehículos para un efecto principal significativo.

#### 30 Ensayo IWB *in vitro* con Nav 1.7

Se registraron células HEK293 transfectadas de manera estable con Nav 1.7 humano en modo de pinzamiento zonal de población con el sistema de electrofisiología automatizada IonWorks® Barracuda (IWB) (Molecular Devices, LLC, Sunnyvale, CA). A partir de un potencial de mantenimiento de -110 mV, se generaron corrientes de sodio mediante un tren de 26 despolarizaciones de 150 ms de duración a -20 mV a una frecuencia de 5 Hz. Las células se sujetaron a -20 mV durante un período de 4 minutos en presencia de una única concentración del compuesto de ensayo. Después de este período de incubación del compuesto, se sujetaron las células a -110 mV durante tres segundos para recuperar los canales no unidos y pasar por el mismo protocolo de voltaje de 26 pulsos que el anterior. La corriente de entrada máxima durante el pulso 26° a -20 mV en presencia del compuesto se dividió por la corriente de entrada máxima provocada por el pulso 26° a -20 mV en ausencia del compuesto para determinar el porcentaje de inhibición. Las curvas de concentración-respuesta del porcentaje de inhibición en función de la concentración se generaron para calcular los valores de  $Cl_{50}$ .

45 La Tabla A proporciona datos para compuestos ejemplificados en la presente solicitud y el documento de prioridad de la misma, como compuestos representativos de la presente invención, como se establece a continuación: nombre del compuesto (como se menciona en el software ACD, versión 12; mientras que los nombres de compuestos en los ejemplos escritos presentados en el presente documento se nombraron utilizando ChemDraw Ultra versión 12); y datos biológicos, incluidos los datos de PX *in vitro* con Nav 1.7 ( $Cl_{50}$  en uM), datos de IWB con Nav 1.7 ( $Cl_{50}$  en uM), 50 datos de IWB con Nav 1.7 ( $Cl_{50}$  en uM), datos de PX con Nav 1.5 PX ( $Cl_{50}$  en uM, cuando estén disponibles). Ej. n.º se refiere a ejemplo N.º.

TABLA A: DATOS BIOLÓGICOS

| Ej. N.º | NOMBRE DEL COMPUESTO                                                                                                             | px con<br>hNav1.7<br>$Cl_{50}$ (mM) | IWB con<br>hNav1.7<br>$Cl_{50}$ (mM) | IWB con<br>hNav1.7<br>$Cl_{50}$ (mM) |
|---------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------|--------------------------------------|--------------------------------------|
| 1-P     | P-1-(4'-cloro-2-fluoro-5-metoxi-3'-metil-4-bifenilil)-2-oxo-N-4-pirimidinil-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6 (2H)-sulfonamida | 0,0296                              |                                      |                                      |
| 2-P     | P-1-(4'-cloro-2-fluoro-3',5-dimetoxi-4-bifenilil)-2-oxo-N-3-piridazinil-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida      | 0,2589                              | < 0,019                              | 0,0066                               |

(continuación)

| Ej. N.º                  | NOMBRE DEL COMPUESTO                                                                                                                                                                                                                                                   | px con<br>hNav1.7<br>Cl <sub>50</sub> (mM) | IWQ con<br>hNav1.7<br>Cl <sub>50</sub> (mM) | IWB con<br>hNav1.7<br>Cl <sub>50</sub> (mM) |
|--------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------|---------------------------------------------|---------------------------------------------|
| 2-M                      | M-1-(4'-cloro-2-fluoro-3',5-dimetoxi-4-bifenilil)-2-oxo-N-3-piridazinil-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida                                                                                                                                            | 5,5330                                     | 0,2550                                      | 0,1320                                      |
| 3-A-P                    | P-(5R)-N-3-isoxazolil-5-metil-2-oxo-1-(2,3',5'-trifluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida                                                                                                                                     | > 1                                        |                                             | 1,2000                                      |
| 3-A-M                    | M-(5R)-N-3-isoxazolil-5-metil-2-oxo-1-(2,3',5'-trifluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida                                                                                                                                     | > 1                                        |                                             | 2,8000                                      |
| 3-B-M                    | M-(5S)-N-3-isoxazolil-5-metil-2-oxo-1-(2,3',5'-trifluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida                                                                                                                                     | > 1                                        |                                             | >30,0                                       |
| mezcla de<br>3b-P y 3d P | (5S)-N-3-isoxazolil-5-metil-2-oxo-1-(2,3',5'-trifluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida y<br>(7R)-N-3-isoxazolil-7-metil-2-oxo-1-(2,3',5'-trifluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida | 0,3107                                     |                                             | 0,0922                                      |
| 3-C-P                    | P-(7S)-N-3-isoxazolil-7-metil-2-oxo-1-(2,3',5'-trifluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida                                                                                                                                     | > 1                                        |                                             | >30,0                                       |
| 3-C-M                    | M-(7S)-N-3-isoxazolil-7-metil-2-oxo-1-(2,3',5'-trifluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida                                                                                                                                     | > 1                                        |                                             | 8,5200                                      |
| 3-D-M                    | M-(7R)-N-3-isoxazolil-7-metil-2-oxo-1-(2,3',5'-trifluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida                                                                                                                                     | > 1                                        |                                             | >7,5                                        |
| 3-B-P                    | P-(5S)-N-3-isoxazolil-5-metil-2-oxo-1-(2,3',5'-trifluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida                                                                                                                                     | 2,0760                                     | 0,2240                                      | 0,1970                                      |
| 3-D-P                    | P-(7R)-N-3-isoxazolil-7-metil-2-oxo-1-(2,3',5'-trifluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida                                                                                                                                     | 0,2304                                     | 0,0405                                      | 0,0400                                      |
| 4-(Rac)                  | (Rac)-1-(3'-cloro-2,5'-difluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-N-(6-metil-4-pirimidinil)-2-oxo-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida                                                                                                                              | 0,3864                                     |                                             | 0,0459                                      |
| 4-P                      | P-1-(3'-cloro-2,5'-difluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-N-(6-metil-4-pirimidinil)-2-oxo-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida                                                                                                                                  | 0,0784                                     | 0,0243                                      | 0,0318                                      |
| 4-M                      | M-1-(3'-cloro-2,5'-difluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-N-(6-metil-4-pirimidinil)-2-oxo-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida                                                                                                                                  |                                            |                                             | 8,3000                                      |
| 5-(Rac)                  | (Rac)-1-(3'-cloro-2,5'-difluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-2-oxo-N-1,2,4-tiadiazol-5-il-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida                                                                                                                                 | 0,0546                                     | 0,0073                                      | 0,0067                                      |

(continuación)

| Ej. N.º                  | NOMBRE DEL COMPUESTO                                                                                                                                                                                                                                                   | px con<br>hNav1.7<br>Cl <sub>50</sub> (mM) | IWQ con<br>hNav1.7<br>Cl <sub>50</sub> (mM) | IWB con<br>hNav1.7<br>Cl <sub>50</sub> (mM) |
|--------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------|---------------------------------------------|---------------------------------------------|
| 2-M                      | M-1-(4'-cloro-2-fluoro-3',5-dimetoxi-4-bifenilil)-2-oxo-N-3-piridazinil-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida                                                                                                                                            | 5,5330                                     | 0,2550                                      | 0,1320                                      |
| 3-A-P                    | P-(5R)-N-3-isoxazolil-5-metil-2-oxo-1-(2,3',5'-trifluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida                                                                                                                                     | > 1                                        |                                             | 1,2000                                      |
| 3-A-M                    | M-(5R)-N-3-isoxazolil-5-metil-2-oxo-1-(2,3',5'-trifluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida                                                                                                                                     | > 1                                        |                                             | 2,8000                                      |
| 3-B-M                    | M-(5S)-N-3-isoxazolil-5-metil-2-oxo-1-(2,3',5'-trifluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida                                                                                                                                     | > 1                                        |                                             | >30,0                                       |
| mezcla de<br>3b-P y 3d P | (5S)-N-3-isoxazolil-5-metil-2-oxo-1-(2,3',5'-trifluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida y<br>(7R)-N-3-isoxazolil-7-metil-2-oxo-1-(2,3',5'-trifluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida | 0,3107                                     |                                             | 0,0922                                      |
| 3-C-P                    | P-(7S)-N-3-isoxazolil-7-metil-2-oxo-1-(2,3',5'-trifluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida                                                                                                                                     | > 1                                        |                                             | >30,0                                       |
| 3-C-M                    | M-(7S)-N-3-isoxazolil-7-metil-2-oxo-1-(2,3',5'-trifluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida                                                                                                                                     | > 1                                        |                                             | 8,5200                                      |
| 3-D-M                    | M-(7R)-N-3-isoxazolil-7-metil-2-oxo-1-(2,3',5'-trifluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida                                                                                                                                     | > 1                                        |                                             | >7,5                                        |
| 3-B-P                    | P-(5S)-N-3-isoxazolil-5-metil-2-oxo-1-(2,3',5'-trifluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida                                                                                                                                     | 2,0760                                     | 0,2240                                      | 0,1970                                      |
| 3-D-P                    | P-(7R)-N-3-isoxazolil-7-metil-2-oxo-1-(2,3',5'-trifluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida                                                                                                                                     | 0,2304                                     | 0,0405                                      | 0,0400                                      |
| 4-(Rac)                  | (Rac)-1-(3'-cloro-2,5'-difluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-N-(6-metil-4-pirimidinil)-2-oxo-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida                                                                                                                              | 0,3864                                     |                                             | 0,0459                                      |
| 5-P                      | P-1-(3'-cloro-2,5'-difluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-2-oxo-N-1,2,4-tiadiazol-5-il-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida                                                                                                                                     | 0,0123                                     | 0,0016                                      | 0,0015                                      |
| 5-M                      | M-1-(3'-cloro-2,5'-difluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-2-oxo-N-1,2,4-tiadiazol-5-il-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida                                                                                                                                     |                                            |                                             | 0,7260                                      |
| 6-(Rac)                  | (Rac)-1-(3'-cloro-2,5'-difluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-N-(2-metil-4-pirimidinil)-2-oxo-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida                                                                                                                              | 0,6664                                     |                                             | 0,1010                                      |
| 6-P                      | P-1-(3'-cloro-2,5'-difluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-N-(2-metil-4-pirimidinil)-2-oxo-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida                                                                                                                                  | 0,2690                                     | 0,0254                                      | 0,0648                                      |

(continuación)

| Ej. N.º                  | NOMBRE DEL COMPUESTO                                                                                                                                                                                                                                                   | px con<br>hNav1.7<br>Cl <sub>50</sub> (mM) | IWQ con<br>hNav1.7<br>Cl <sub>50</sub> (mM) | IWB con<br>hNav1.7<br>Cl <sub>50</sub> (mM) |
|--------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------|---------------------------------------------|---------------------------------------------|
| 2-M                      | M-1-(4'-cloro-2-fluoro-3',5'-dimetoxi-4-bifenilil)-2-oxo-N-3-piridazinil-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida                                                                                                                                           | 5,5330                                     | 0,2550                                      | 0,1320                                      |
| 3-A-P                    | P-(5R)-N-3-isoxazolil-5-metil-2-oxo-1-(2,3',5'-trifluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida                                                                                                                                     | > 1                                        |                                             | 1,2000                                      |
| 3-A-M                    | M-(5R)-N-3-isoxazolil-5-metil-2-oxo-1-(2,3',5'-trifluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida                                                                                                                                     | > 1                                        |                                             | 2,8000                                      |
| 3-B-M                    | M-(5S)-N-3-isoxazolil-5-metil-2-oxo-1-(2,3',5'-trifluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida                                                                                                                                     | > 1                                        |                                             | >30,0                                       |
| mezcla de<br>3b-P y 3d P | (5S)-N-3-isoxazolil-5-metil-2-oxo-1-(2,3',5'-trifluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida y<br>(7R)-N-3-isoxazolil-7-metil-2-oxo-1-(2,3',5'-trifluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida | 0,3107                                     |                                             | 0,0922                                      |
| 3-C-P                    | P-(7S)-N-3-isoxazolil-7-metil-2-oxo-1-(2,3',5'-trifluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida                                                                                                                                     | > 1                                        |                                             | >30,0                                       |
| 3-C-M                    | M-(7S)-N-3-isoxazolil-7-metil-2-oxo-1-(2,3',5'-trifluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida                                                                                                                                     | > 1                                        |                                             | 8,5200                                      |
| 3-D-M                    | M-(7R)-N-3-isoxazolil-7-metil-2-oxo-1-(2,3',5'-trifluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida                                                                                                                                     | > 1                                        |                                             | >7,5                                        |
| 3-B-P                    | P-(5S)-N-3-isoxazolil-5-metil-2-oxo-1-(2,3',5'-trifluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida                                                                                                                                     | 2,0760                                     | 0,2240                                      | 0,1970                                      |
| 3-D-P                    | P-(7R)-N-3-isoxazolil-7-metil-2-oxo-1-(2,3',5'-trifluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida                                                                                                                                     | 0,2304                                     | 0,0405                                      | 0,0400                                      |
| 4-(Rac)                  | (Rac)-1-(3'-cloro-2,5'-difluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-N-(6-metil-4-pirimidinil)-2-oxo-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida                                                                                                                              | 0,3864                                     |                                             | 0,0459                                      |
| 6-M                      | M-1-(3'-cloro-2,5'-difluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-N-(2-metil-4-pirimidinil)-2-oxo-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida                                                                                                                                  |                                            |                                             | 8,8200                                      |
| 7-(Rac)                  | (Rac)-1-(3'-cloro-5'-fluoro-3-metoxi-4-bifenilil)-N-3-isoxazolil-2-oxo-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida                                                                                                                                             | 0,2537                                     |                                             | 0,0167                                      |
| 7-P                      | P-1-(3'-cloro-5'-fluoro-3-metoxi-4-bifenilil)-N-3-isoxazolil-2-oxo-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida                                                                                                                                                 | 0,0763                                     | 0,0078                                      | 0,0143                                      |
| 7-M                      | M-1-(3'-cloro-5'-fluoro-3-metoxi-4-bifenilil)-N-3-isoxazolil-2-oxo-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida                                                                                                                                                 |                                            |                                             | 1,2100                                      |

(continuación)

| Ej. N.º                  | NOMBRE DEL COMPUESTO                                                                                                                                                                                                                                                   | px con<br>hNav1.7<br>Cl <sub>50</sub> (mM) | IWQ con<br>hNav1.7<br>Cl <sub>50</sub> (mM) | IWB con<br>hNav1.7<br>Cl <sub>50</sub> (mM) |
|--------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------|---------------------------------------------|---------------------------------------------|
| 2-M                      | M-1-(4'-cloro-2-fluoro-3',5-dimetoxi-4-bifenilil)-2-oxo-N-3-piridazinil-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida                                                                                                                                            | 5,5330                                     | 0,2550                                      | 0,1320                                      |
| 3-A-P                    | P-(5R)-N-3-isoxazolil-5-metil-2-oxo-1-(2,3',5'-trifluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida                                                                                                                                     | > 1                                        |                                             | 1,2000                                      |
| 3-A-M                    | M-(5R)-N-3-isoxazolil-5-metil-2-oxo-1-(2,3',5'-trifluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida                                                                                                                                     | > 1                                        |                                             | 2,8000                                      |
| 3-B-M                    | M-(5S)-N-3-isoxazolil-5-metil-2-oxo-1-(2,3',5'-trifluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida                                                                                                                                     | > 1                                        |                                             | >30,0                                       |
| mezcla de<br>3b-P y 3d P | (5S)-N-3-isoxazolil-5-metil-2-oxo-1-(2,3',5'-trifluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida y<br>(7R)-N-3-isoxazolil-7-metil-2-oxo-1-(2,3',5'-trifluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida | 0,3107                                     |                                             | 0,0922                                      |
| 3-C-P                    | P-(7S)-N-3-isoxazolil-7-metil-2-oxo-1-(2,3',5'-trifluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida                                                                                                                                     | > 1                                        |                                             | >30,0                                       |
| 3-C-M                    | M-(7S)-N-3-isoxazolil-7-metil-2-oxo-1-(2,3',5'-trifluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida                                                                                                                                     | > 1                                        |                                             | 8,5200                                      |
| 3-D-M                    | M-(7R)-N-3-isoxazolil-7-metil-2-oxo-1-(2,3',5'-trifluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida                                                                                                                                     | > 1                                        |                                             | >7,5                                        |
| 3-B-P                    | P-(5S)-N-3-isoxazolil-5-metil-2-oxo-1-(2,3',5'-trifluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida                                                                                                                                     | 2,0760                                     | 0,2240                                      | 0,1970                                      |
| 3-D-P                    | P-(7R)-N-3-isoxazolil-7-metil-2-oxo-1-(2,3',5'-trifluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida                                                                                                                                     | 0,2304                                     | 0,0405                                      | 0,0400                                      |
| 4-(Rac)                  | (Rac)-1-(3'-cloro-2,5'-difluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-N-(6-metil-4-pirimidinil)-2-oxo-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida                                                                                                                              | 0,3864                                     |                                             | 0,0459                                      |
| 8-(Rac)                  | (Rac)-1-(3'-cloro-5'-fluoro-3-metoxi-4-bifenilil)-2-oxo-N-3-piridazinil-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida                                                                                                                                            | 0,3495                                     |                                             | 0,0317                                      |
| 8-P                      | P-1-(3'-cloro-5'-fluoro-3-metoxi-4-bifenilil)-2-oxo-N-3-piridazinil-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida                                                                                                                                                | 0,2408                                     |                                             | 0,0259                                      |
| 8-M                      | M-1-(3'-cloro-5'-fluoro-3-metoxi-4-bifenilil)-2-oxo-N-3-piridazinil-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida                                                                                                                                                |                                            |                                             | 2,9500                                      |
| 9-(Rac)                  | (Rac)-1-(5'-cloro-2-fluoro-5-metoxi-2'-metil-4-bifenilil)-N-3-isoxazolil-2-oxo-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida                                                                                                                                     | 0,0307                                     | 0,0046                                      | 0,0054                                      |

(continuación)

| Ej. N.º                  | NOMBRE DEL COMPUESTO                                                                                                                                                                                                                                                   | px con<br>hNav1.7<br>Cl <sub>50</sub> (mM) | IWQ con<br>hNav1.7<br>Cl <sub>50</sub> (mM) | IWB con<br>hNav1.7<br>Cl <sub>50</sub> (mM) |
|--------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------|---------------------------------------------|---------------------------------------------|
| 2-M                      | M-1-(4'-cloro-2-fluoro-3',5'-dimetoxi-4-bifenilil)-2-oxo-N-3-piridazinil-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida                                                                                                                                           | 5,5330                                     | 0,2550                                      | 0,1320                                      |
| 3-A-P                    | P-(5R)-N-3-isoxazolil-5-metil-2-oxo-1-(2,3',5'-trifluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida                                                                                                                                     | > 1                                        |                                             | 1,2000                                      |
| 3-A-M                    | M-(5R)-N-3-isoxazolil-5-metil-2-oxo-1-(2,3',5'-trifluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida                                                                                                                                     | > 1                                        |                                             | 2,8000                                      |
| 3-B-M                    | M-(5S)-N-3-isoxazolil-5-metil-2-oxo-1-(2,3',5'-trifluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida                                                                                                                                     | > 1                                        |                                             | >30,0                                       |
| mezcla de<br>3b-P y 3d P | (5S)-N-3-isoxazolil-5-metil-2-oxo-1-(2,3',5'-trifluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida y<br>(7R)-N-3-isoxazolil-7-metil-2-oxo-1-(2,3',5'-trifluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida | 0,3107                                     |                                             | 0,0922                                      |
| 3-C-P                    | P-(7S)-N-3-isoxazolil-7-metil-2-oxo-1-(2,3',5'-trifluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida                                                                                                                                     | > 1                                        |                                             | >30,0                                       |
| 3-C-M                    | M-(7S)-N-3-isoxazolil-7-metil-2-oxo-1-(2,3',5'-trifluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida                                                                                                                                     | > 1                                        |                                             | 8,5200                                      |
| 3-D-M                    | M-(7R)-N-3-isoxazolil-7-metil-2-oxo-1-(2,3',5'-trifluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida                                                                                                                                     | > 1                                        |                                             | >7,5                                        |
| 3-B-P                    | P-(5S)-N-3-isoxazolil-5-metil-2-oxo-1-(2,3',5'-trifluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida                                                                                                                                     | 2,0760                                     | 0,2240                                      | 0,1970                                      |
| 3-D-P                    | P-(7R)-N-3-isoxazolil-7-metil-2-oxo-1-(2,3',5'-trifluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida                                                                                                                                     | 0,2304                                     | 0,0405                                      | 0,0400                                      |
| 4-(Rac)                  | (Rac)-1-(3'-cloro-2,5'-difluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-N-(6-metil-4-pirimidinil)-2-oxo-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida                                                                                                                              | 0,3864                                     |                                             | 0,0459                                      |
| 9-P                      | P-1-(5'-cloro-2-fluoro-5-metoxi-2'-metil-4-bifenilil)-N-3-isoxazolil-2-oxo-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida                                                                                                                                         | 0,0180                                     | 0,0021                                      | 0,0031                                      |
| 9-M                      | M-1-(5'-cloro-2-fluoro-5-metoxi-2'-metil-4-bifenilil)-N-3-isoxazolil-2-oxo-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida                                                                                                                                         | 0,7718                                     |                                             | 0,0550                                      |
| 10-(Rac)                 | (Rac)-N-(5-fluoro-2-pirimidinil)-2-oxo-1-(2,3',5'-trifluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida                                                                                                                                  | 2,2800                                     |                                             | 0,1630                                      |
| 10-P                     | P-N-(5-fluoro-2-pirimidinil)-2-oxo-1-(2,3',5'-trifluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida                                                                                                                                      | 0,6436                                     |                                             | 0,0529                                      |



(continuación)

| Ej. N.º                  | NOMBRE DEL COMPUESTO                                                                                                                                                                                                                                                   | px con<br>hNav1.7<br>Cl <sub>50</sub> (mM) | IWQ con<br>hNav1.7<br>Cl <sub>50</sub> (mM) | IWB con<br>hNav1.7<br>Cl <sub>50</sub> (mM) |
|--------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------|---------------------------------------------|---------------------------------------------|
| 2-M                      | M-1-(4'-cloro-2-fluoro-3',5'-dimetoxi-4-bifenilil)-2-oxo-N-3-piridazinil-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida                                                                                                                                           | 5,5330                                     | 0,2550                                      | 0,1320                                      |
| 3-A-P                    | P-(5R)-N-3-isoxazolil-5-metil-2-oxo-1-(2,3',5'-trifluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida                                                                                                                                     | > 1                                        |                                             | 1,2000                                      |
| 3-A-M                    | M-(5R)-N-3-isoxazolil-5-metil-2-oxo-1-(2,3',5'-trifluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida                                                                                                                                     | > 1                                        |                                             | 2,8000                                      |
| 3-B-M                    | M-(5S)-N-3-isoxazolil-5-metil-2-oxo-1-(2,3',5'-trifluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida                                                                                                                                     | > 1                                        |                                             | >30,0                                       |
| mezcla de<br>3b-P y 3d P | (5S)-N-3-isoxazolil-5-metil-2-oxo-1-(2,3',5'-trifluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida y<br>(7R)-N-3-isoxazolil-7-metil-2-oxo-1-(2,3',5'-trifluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida | 0,3107                                     |                                             | 0,0922                                      |
| 3-C-P                    | P-(7S)-N-3-isoxazolil-7-metil-2-oxo-1-(2,3',5'-trifluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida                                                                                                                                     | > 1                                        |                                             | >30,0                                       |
| 3-C-M                    | M-(7S)-N-3-isoxazolil-7-metil-2-oxo-1-(2,3',5'-trifluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida                                                                                                                                     | > 1                                        |                                             | 8,5200                                      |
| 3-D-M                    | M-(7R)-N-3-isoxazolil-7-metil-2-oxo-1-(2,3',5'-trifluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida                                                                                                                                     | > 1                                        |                                             | >7,5                                        |
| 3-B-P                    | P-(5S)-N-3-isoxazolil-5-metil-2-oxo-1-(2,3',5'-trifluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida                                                                                                                                     | 2,0760                                     | 0,2240                                      | 0,1970                                      |
| 3-D-P                    | P-(7R)-N-3-isoxazolil-7-metil-2-oxo-1-(2,3',5'-trifluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida                                                                                                                                     | 0,2304                                     | 0,0405                                      | 0,0400                                      |
| 4-(Rac)                  | (Rac)-1-(3'-cloro-2,5'-difluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-N-(6-metil-4-pirimidinil)-2-oxo-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida                                                                                                                              | 0,3864                                     |                                             | 0,0459                                      |
| 10-M                     | M-N-(5-fluoro-2-pirimidinil)-2-oxo-1-(2,3',5'-trifluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida                                                                                                                                      | 0,6122                                     |                                             | 0,1020                                      |
| 11-(Rac)                 | (Rac)-1-(3'-cloro-2,5'-difluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-2-oxo-N-2-piridinil-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida                                                                                                                                          | 0,3709                                     |                                             | 0,0609                                      |
| 11-P                     | P-1-(3'-cloro-2,5'-difluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-2-oxo-N-2-piridinil-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6 (2H)-sulfonamida                                                                                                                                             | 0,1662                                     | 0,0540                                      | 0,0553                                      |
| 11-M                     | M-1-(3'-cloro-2,5'-difluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-2-oxo-N-2-piridinil-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6 (2H)-sulfonamida                                                                                                                                             | 4,5020                                     |                                             | 0,8490                                      |

(continuación)

| Ej. N.º                  | NOMBRE DEL COMPUESTO                                                                                                                                                                                                                                                   | px con<br>hNav1.7<br>Cl <sub>50</sub> (mM) | IWQ con<br>hNav1.7<br>Cl <sub>50</sub> (mM) | IWB con<br>hNav1.7<br>Cl <sub>50</sub> (mM) |
|--------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------|---------------------------------------------|---------------------------------------------|
| 2-M                      | M-1-(4'-cloro-2-fluoro-3',5'-dimetoxi-4-bifenilil)-2-oxo-N-3-piridazinil-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida                                                                                                                                           | 5,5330                                     | 0,2550                                      | 0,1320                                      |
| 3-A-P                    | P-(5R)-N-3-isoxazolil-5-metil-2-oxo-1-(2,3',5'-trifluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida                                                                                                                                     | > 1                                        |                                             | 1,2000                                      |
| 3-A-M                    | M-(5R)-N-3-isoxazolil-5-metil-2-oxo-1-(2,3',5'-trifluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida                                                                                                                                     | > 1                                        |                                             | 2,8000                                      |
| 3-B-M                    | M-(5S)-N-3-isoxazolil-5-metil-2-oxo-1-(2,3',5'-trifluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida                                                                                                                                     | > 1                                        |                                             | >30,0                                       |
| mezcla de<br>3b-P y 3d P | (5S)-N-3-isoxazolil-5-metil-2-oxo-1-(2,3',5'-trifluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida y<br>(7R)-N-3-isoxazolil-7-metil-2-oxo-1-(2,3',5'-trifluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida | 0,3107                                     |                                             | 0,0922                                      |
| 3-C-P                    | P-(7S)-N-3-isoxazolil-7-metil-2-oxo-1-(2,3',5'-trifluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida                                                                                                                                     | > 1                                        |                                             | >30,0                                       |
| 3-C-M                    | M-(7S)-N-3-isoxazolil-7-metil-2-oxo-1-(2,3',5'-trifluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida                                                                                                                                     | > 1                                        |                                             | 8,5200                                      |
| 3-D-M                    | M-(7R)-N-3-isoxazolil-7-metil-2-oxo-1-(2,3',5'-trifluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida                                                                                                                                     | > 1                                        |                                             | >7,5                                        |
| 3-B-P                    | P-(5S)-N-3-isoxazolil-5-metil-2-oxo-1-(2,3',5'-trifluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida                                                                                                                                     | 2,0760                                     | 0,2240                                      | 0,1970                                      |
| 3-D-P                    | P-(7R)-N-3-isoxazolil-7-metil-2-oxo-1-(2,3',5'-trifluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida                                                                                                                                     | 0,2304                                     | 0,0405                                      | 0,0400                                      |
| 4-(Rac)                  | (Rac)-1-(3'-cloro-2,5'-difluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-N-(6-metil-4-pirimidinil)-2-oxo-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida                                                                                                                              | 0,3864                                     |                                             | 0,0459                                      |
| 12-(Rac)                 | (Rac)-1-(3'-cloro-2,5'-difluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-N-(5-fluoro-2-piridinil)-2-oxo-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida                                                                                                                               | 0,1063                                     | 0,0815                                      | 0,0913                                      |
| 12-P                     | P-1-(3'-cloro-2,5'-difluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-N-(5-fluoro-2-piridinil)-2-oxo-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida                                                                                                                                   | 0,0445                                     | 0,0566                                      | 0,0525                                      |
| 12-M                     | M-1-(3'-cloro-2,5'-difluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-N-(5-fluoro-2-piridinil)-2-oxo-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida                                                                                                                                   | 9,3430                                     |                                             |                                             |
| 13-(Rac)                 | (Rac)-1-(3'-cloro-2,5'-difluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-N-(6-fluoro-2-piridinil)-2-oxo-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida                                                                                                                               | 0,1226                                     | 0,0332                                      | 0,0276                                      |

(continuación)

| Ej. N.º                  | NOMBRE DEL COMPUESTO                                                                                                                                                                                                                                                   | px con<br>hNav1.7<br>Cl <sub>50</sub> (mM) | IWQ con<br>hNav1.7<br>Cl <sub>50</sub> (mM) | IWB con<br>hNav1.7<br>Cl <sub>50</sub> (mM) |
|--------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------|---------------------------------------------|---------------------------------------------|
| 2-M                      | M-1-(4'-cloro-2-fluoro-3',5'-dimetoxi-4-bifenilil)-2-oxo-N-3-piridazinil-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida                                                                                                                                           | 5,5330                                     | 0,2550                                      | 0,1320                                      |
| 3-A-P                    | P-(5R)-N-3-isoxazolil-5-metil-2-oxo-1-(2,3',5'-trifluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida                                                                                                                                     | > 1                                        |                                             | 1,2000                                      |
| 3-A-M                    | M-(5R)-N-3-isoxazolil-5-metil-2-oxo-1-(2,3',5'-trifluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida                                                                                                                                     | > 1                                        |                                             | 2,8000                                      |
| 3-B-M                    | M-(5S)-N-3-isoxazolil-5-metil-2-oxo-1-(2,3',5'-trifluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida                                                                                                                                     | > 1                                        |                                             | >30,0                                       |
| mezcla de<br>3b-P y 3d P | (5S)-N-3-isoxazolil-5-metil-2-oxo-1-(2,3',5'-trifluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida y<br>(7R)-N-3-isoxazolil-7-metil-2-oxo-1-(2,3',5'-trifluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida | 0,3107                                     |                                             | 0,0922                                      |
| 3-C-P                    | P-(7S)-N-3-isoxazolil-7-metil-2-oxo-1-(2,3',5'-trifluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida                                                                                                                                     | > 1                                        |                                             | >30,0                                       |
| 3-C-M                    | M-(7S)-N-3-isoxazolil-7-metil-2-oxo-1-(2,3',5'-trifluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida                                                                                                                                     | > 1                                        |                                             | 8,5200                                      |
| 3-D-M                    | M-(7R)-N-3-isoxazolil-7-metil-2-oxo-1-(2,3',5'-trifluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida                                                                                                                                     | > 1                                        |                                             | >7,5                                        |
| 3-B-P                    | P-(5S)-N-3-isoxazolil-5-metil-2-oxo-1-(2,3',5'-trifluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida                                                                                                                                     | 2,0760                                     | 0,2240                                      | 0,1970                                      |
| 3-D-P                    | P-(7R)-N-3-isoxazolil-7-metil-2-oxo-1-(2,3',5'-trifluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida                                                                                                                                     | 0,2304                                     | 0,0405                                      | 0,0400                                      |
| 4-(Rac)                  | (Rac)-1-(3'-cloro-2,5'-difluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-N-(6-metil-4-pirimidinil)-2-oxo-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida                                                                                                                              | 0,3864                                     |                                             | 0,0459                                      |
| 13-P                     | P-1-(3'-cloro-2,5'-difluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-N-(6-fluoro-2-piridinil)-2-oxo-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida                                                                                                                                   | 0,0279                                     | 0,0284                                      | 0,0271                                      |
| 13-M                     | M-1-(3'-cloro-2,5'-difluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-N-(6-fluoro-2-piridinil)-2-oxo-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida                                                                                                                                   | 7,5500                                     |                                             | 0,9830                                      |
| 14-(Rac)                 | (Rac)-N-(6-fluoro-2-piridinil)-2-oxo-1-(2,3',5'-trifluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida                                                                                                                                    | 0,0742                                     | 0,0444                                      | 0,0256                                      |
| 14-P                     | P-N-(6-fluoro-2-piridinil)-2-oxo-1-(2,3',5'-trifluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida                                                                                                                                        | 0,1034                                     | 0,0260                                      | 0,0124                                      |

(continuación)

| Ej. N.º                  | NOMBRE DEL COMPUESTO                                                                                                                                                                                                                                                   | px con<br>hNav1.7<br>Cl <sub>50</sub> (mM) | IWQ con<br>hNav1.7<br>Cl <sub>50</sub> (mM) | IWB con<br>hNav1.7<br>Cl <sub>50</sub> (mM) |
|--------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------|---------------------------------------------|---------------------------------------------|
| 2-M                      | M-1-(4'-cloro-2-fluoro-3',5-dimetoxi-4-bifenilil)-2-oxo-N-3-piridazinil-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida                                                                                                                                            | 5,5330                                     | 0,2550                                      | 0,1320                                      |
| 3-A-P                    | P-(5R)-N-3-isoxazolil-5-metil-2-oxo-1-(2,3',5'-trifluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida                                                                                                                                     | > 1                                        |                                             | 1,2000                                      |
| 3-A-M                    | M-(5R)-N-3-isoxazolil-5-metil-2-oxo-1-(2,3',5'-trifluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida                                                                                                                                     | > 1                                        |                                             | 2,8000                                      |
| 3-B-M                    | M-(5S)-N-3-isoxazolil-5-metil-2-oxo-1-(2,3',5'-trifluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida                                                                                                                                     | > 1                                        |                                             | >30,0                                       |
| mezcla de<br>3b-P y 3d P | (5S)-N-3-isoxazolil-5-metil-2-oxo-1-(2,3',5'-trifluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida y<br>(7R)-N-3-isoxazolil-7-metil-2-oxo-1-(2,3',5'-trifluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida | 0,3107                                     |                                             | 0,0922                                      |
| 3-C-P                    | P-(7S)-N-3-isoxazolil-7-metil-2-oxo-1-(2,3',5'-trifluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida                                                                                                                                     | > 1                                        |                                             | >30,0                                       |
| 3-C-M                    | M-(7S)-N-3-isoxazolil-7-metil-2-oxo-1-(2,3',5'-trifluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida                                                                                                                                     | > 1                                        |                                             | 8,5200                                      |
| 3-D-M                    | M-(7R)-N-3-isoxazolil-7-metil-2-oxo-1-(2,3',5'-trifluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida                                                                                                                                     | > 1                                        |                                             | >7,5                                        |
| 3-B-P                    | P-(5S)-N-3-isoxazolil-5-metil-2-oxo-1-(2,3',5'-trifluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida                                                                                                                                     | 2,0760                                     | 0,2240                                      | 0,1970                                      |
| 3-D-P                    | P-(7R)-N-3-isoxazolil-7-metil-2-oxo-1-(2,3',5'-trifluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida                                                                                                                                     | 0,2304                                     | 0,0405                                      | 0,0400                                      |
| 4-(Rac)                  | (Rac)-1-(3'-cloro-2,5'-difluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-N-(6-metil-4-pirimidinil)-2-oxo-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida                                                                                                                              | 0,3864                                     |                                             | 0,0459                                      |
| 14-M                     | M-N-(6-fluoro-2-piridinil)-2-oxo-1-(2,3',5'-trifluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida                                                                                                                                        |                                            |                                             | 0,4520                                      |
| 15-(Rac)                 | (Rac)-1-(4'-cloro-2-fluoro-3',5-dimetoxi-4-bifenilil)-N-3-isoxazolil-2-oxo-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida                                                                                                                                         | 0,0218                                     | 0,1210                                      | 0,0081                                      |
| 15-P                     | P-1-(2-fluoro-3',5-dimetoxi-4'-metil-4-bifenilil)-N-3-isoxazolil-2-oxo-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida                                                                                                                                             | 0,1065                                     | 0,0194                                      | 0,0092                                      |
| 15-M                     | M-1-(2-fluoro-3',5-dimetoxi-4'-metil-4-bifenilil)-N-3-isoxazolil-2-oxo-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida                                                                                                                                             |                                            |                                             | 1,4800                                      |

(continuación)

| Ej. N.º                  | NOMBRE DEL COMPUESTO                                                                                                                                                                                                                                                   | px con<br>hNav1.7<br>Cl <sub>50</sub> (mM) | IWQ con<br>hNav1.7<br>Cl <sub>50</sub> (mM) | IWB con<br>hNav1.7<br>Cl <sub>50</sub> (mM) |
|--------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------|---------------------------------------------|---------------------------------------------|
| 2-M                      | M-1-(4'-cloro-2-fluoro-3',5-dimetoxi-4-bifenilil)-2-oxo-N-3-piridazinil-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida                                                                                                                                            | 5,5330                                     | 0,2550                                      | 0,1320                                      |
| 3-A-P                    | P-(5R)-N-3-isoxazolil-5-metil-2-oxo-1-(2,3',5'-trifluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida                                                                                                                                     | > 1                                        |                                             | 1,2000                                      |
| 3-A-M                    | M-(5R)-N-3-isoxazolil-5-metil-2-oxo-1-(2,3',5'-trifluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida                                                                                                                                     | > 1                                        |                                             | 2,8000                                      |
| 3-B-M                    | M-(5S)-N-3-isoxazolil-5-metil-2-oxo-1-(2,3',5'-trifluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida                                                                                                                                     | > 1                                        |                                             | >30,0                                       |
| mezcla de<br>3b-P y 3d P | (5S)-N-3-isoxazolil-5-metil-2-oxo-1-(2,3',5'-trifluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida y<br>(7R)-N-3-isoxazolil-7-metil-2-oxo-1-(2,3',5'-trifluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida | 0,3107                                     |                                             | 0,0922                                      |
| 3-C-P                    | P-(7S)-N-3-isoxazolil-7-metil-2-oxo-1-(2,3',5'-trifluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida                                                                                                                                     | > 1                                        |                                             | >30,0                                       |
| 3-C-M                    | M-(7S)-N-3-isoxazolil-7-metil-2-oxo-1-(2,3',5'-trifluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida                                                                                                                                     | > 1                                        |                                             | 8,5200                                      |
| 3-D-M                    | M-(7R)-N-3-isoxazolil-7-metil-2-oxo-1-(2,3',5'-trifluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida                                                                                                                                     | > 1                                        |                                             | >7,5                                        |
| 3-B-P                    | P-(5S)-N-3-isoxazolil-5-metil-2-oxo-1-(2,3',5'-trifluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida                                                                                                                                     | 2,0760                                     | 0,2240                                      | 0,1970                                      |
| 3-D-P                    | P-(7R)-N-3-isoxazolil-7-metil-2-oxo-1-(2,3',5'-trifluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida                                                                                                                                     | 0,2304                                     | 0,0405                                      | 0,0400                                      |
| 4-(Rac)                  | (Rac)-1-(3'-cloro-2,5'-difluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-N-(6-metil-4-pirimidinil)-2-oxo-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida                                                                                                                              | 0,3864                                     |                                             | 0,0459                                      |
| 15-P                     | P-1-(4'-cloro-2-fluoro-3',5-dimetoxi-4-bifenilil)-N-3-isoxazolil-2-oxo-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida                                                                                                                                             | 0,0090                                     | 0,0061                                      | 0,0095                                      |
| 15-M                     | M-1-(4'-cloro-2-fluoro-3',5-dimetoxi-4-bifenilil)-N-3-isoxazolil-2-oxo-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida                                                                                                                                             | 0,8514                                     |                                             | 0,4450                                      |
| 16-(Rac)                 | (Rac)-1-(2-fluoro-5-metoxi-3'-(trifluorometil)-4-bifenilil)-N-3-isoxazolil-2-oxo-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida                                                                                                                                   | 0,0388                                     | 0,0047                                      | 0,0053                                      |
| 16-P                     | P-1-(2-fluoro-5-metoxi-3'-(trifluorometil)-4-bifenilil)-N-3-isoxazolil-2-oxo-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida                                                                                                                                       | 0,0158                                     | 0,0026                                      | 0,0024                                      |

(continuación)

| Ej. N.º                  | NOMBRE DEL COMPUESTO                                                                                                                                                                                                                                                   | px con<br>hNav1.7<br>Cl <sub>50</sub> (mM) | IWQ con<br>hNav1.7<br>Cl <sub>50</sub> (mM) | IWB con<br>hNav1.7<br>Cl <sub>50</sub> (mM) |
|--------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------|---------------------------------------------|---------------------------------------------|
| 2-M                      | M-1-(4'-cloro-2-fluoro-3',5'-dimetoxi-4-bifenilil)-2-oxo-N-3-piridazinil-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida                                                                                                                                           | 5,5330                                     | 0,2550                                      | 0,1320                                      |
| 3-A-P                    | P-(5R)-N-3-isoxazolil-5-metil-2-oxo-1-(2,3',5'-trifluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida                                                                                                                                     | > 1                                        |                                             | 1,2000                                      |
| 3-A-M                    | M-(5R)-N-3-isoxazolil-5-metil-2-oxo-1-(2,3',5'-trifluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida                                                                                                                                     | > 1                                        |                                             | 2,8000                                      |
| 3-B-M                    | M-(5S)-N-3-isoxazolil-5-metil-2-oxo-1-(2,3',5'-trifluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida                                                                                                                                     | > 1                                        |                                             | >30,0                                       |
| mezcla de<br>3b-P y 3d P | (5S)-N-3-isoxazolil-5-metil-2-oxo-1-(2,3',5'-trifluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida y<br>(7R)-N-3-isoxazolil-7-metil-2-oxo-1-(2,3',5'-trifluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida | 0,3107                                     |                                             | 0,0922                                      |
| 3-C-P                    | P-(7S)-N-3-isoxazolil-7-metil-2-oxo-1-(2,3',5'-trifluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida                                                                                                                                     | > 1                                        |                                             | >30,0                                       |
| 3-C-M                    | M-(7S)-N-3-isoxazolil-7-metil-2-oxo-1-(2,3',5'-trifluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida                                                                                                                                     | > 1                                        |                                             | 8,5200                                      |
| 3-D-M                    | M-(7R)-N-3-isoxazolil-7-metil-2-oxo-1-(2,3',5'-trifluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida                                                                                                                                     | > 1                                        |                                             | >7,5                                        |
| 3-B-P                    | P-(5S)-N-3-isoxazolil-5-metil-2-oxo-1-(2,3',5'-trifluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida                                                                                                                                     | 2,0760                                     | 0,2240                                      | 0,1970                                      |
| 3-D-P                    | P-(7R)-N-3-isoxazolil-7-metil-2-oxo-1-(2,3',5'-trifluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida                                                                                                                                     | 0,2304                                     | 0,0405                                      | 0,0400                                      |
| 4-(Rac)                  | (Rac)-1-(3'-cloro-2,5'-difluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-N-(6-metil-4-pirimidinil)-2-oxo-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida                                                                                                                              | 0,3864                                     |                                             | 0,0459                                      |
| 16-M                     | M-1-(2-fluoro-5-metoxi-3'-(trifluorometil)-4-bifenilil)-N-3-isoxazolil-2-oxo-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida                                                                                                                                       |                                            |                                             | 0,7200                                      |
| 17-(Rac)                 | (Rac)-N-1,2,4-oxadiazol-3-il-2-oxo-1-(2,3',5'-trifluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida                                                                                                                                      | 1,1240                                     |                                             | 0,1910                                      |
| 17-P                     | P-N-1,2,4-oxadiazol-3-il-2-oxo-1-(2,3',5'-trifluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida                                                                                                                                          | >1                                         |                                             |                                             |
| 17-M                     | M-N-1,2,4-oxadiazol-3-il-2-oxo-1-(2,3',5'-trifluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida                                                                                                                                          | 0,2919                                     |                                             | 0,0343                                      |

(continuación)

| Ej. N.º                  | NOMBRE DEL COMPUESTO                                                                                                                                                                                                                                                   | px con<br>hNav1.7<br>Cl <sub>50</sub> (mM) | IWQ con<br>hNav1.7<br>Cl <sub>50</sub> (mM) | IWB con<br>hNav1.7<br>Cl <sub>50</sub> (mM) |
|--------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------|---------------------------------------------|---------------------------------------------|
| 2-M                      | M-1-(4'-cloro-2-fluoro-3',5-dimetoxi-4-bifenilil)-2-oxo-N-3-piridazinil-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida                                                                                                                                            | 5,5330                                     | 0,2550                                      | 0,1320                                      |
| 3-A-P                    | P-(5R)-N-3-isoxazolil-5-metil-2-oxo-1-(2,3',5'-trifluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida                                                                                                                                     | > 1                                        |                                             | 1,2000                                      |
| 3-A-M                    | M-(5R)-N-3-isoxazolil-5-metil-2-oxo-1-(2,3',5'-trifluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida                                                                                                                                     | > 1                                        |                                             | 2,8000                                      |
| 3-B-M                    | M-(5S)-N-3-isoxazolil-5-metil-2-oxo-1-(2,3',5'-trifluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida                                                                                                                                     | > 1                                        |                                             | >30,0                                       |
| mezcla de<br>3b-P y 3d P | (5S)-N-3-isoxazolil-5-metil-2-oxo-1-(2,3',5'-trifluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida y<br>(7R)-N-3-isoxazolil-7-metil-2-oxo-1-(2,3',5'-trifluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida | 0,3107                                     |                                             | 0,0922                                      |
| 3-C-P                    | P-(7S)-N-3-isoxazolil-7-metil-2-oxo-1-(2,3',5'-trifluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida                                                                                                                                     | > 1                                        |                                             | >30,0                                       |
| 3-C-M                    | M-(7S)-N-3-isoxazolil-7-metil-2-oxo-1-(2,3',5'-trifluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida                                                                                                                                     | > 1                                        |                                             | 8,5200                                      |
| 3-D-M                    | M-(7R)-N-3-isoxazolil-7-metil-2-oxo-1-(2,3',5'-trifluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida                                                                                                                                     | > 1                                        |                                             | >7,5                                        |
| 3-B-P                    | P-(5S)-N-3-isoxazolil-5-metil-2-oxo-1-(2,3',5'-trifluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida                                                                                                                                     | 2,0760                                     | 0,2240                                      | 0,1970                                      |
| 3-D-P                    | P-(7R)-N-3-isoxazolil-7-metil-2-oxo-1-(2,3',5'-trifluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida                                                                                                                                     | 0,2304                                     | 0,0405                                      | 0,0400                                      |
| 4-(Rac)                  | (Rac)-1-(3'-cloro-2,5'-difluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-N-(6-metil-4-pirimidinil)-2-oxo-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida                                                                                                                              | 0,3864                                     |                                             | 0,0459                                      |
| 18-(Rac)                 | (Rac)-1-(3'-cloro-2,5'-difluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-N-3-isoxazolil-2-oxo-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida                                                                                                                                         | 0,0399                                     | 0,0043                                      | 0,0069                                      |
| 18-P                     | P-1-(3'-cloro-2,5'-difluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-N-3-isoxazolil-2-oxo-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida                                                                                                                                             | 0,0175                                     | 0,0029                                      | 0,0039                                      |
| 18-M                     | M-1-(3'-cloro-2,5'-difluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-N-3-isoxazolil-2-oxo-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida                                                                                                                                             | 3,5630                                     |                                             | 0,5670                                      |
| 19-(Rac)                 | (Rac)-1-(3'-(difluorometoxi)-2-fluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-N-3-isoxazolil-2-oxo-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida                                                                                                                                   | 0,1169                                     | 0,0055                                      | 0,0156                                      |



(continuación)

| Ej. N.º                  | NOMBRE DEL COMPUESTO                                                                                                                                                                                                                                                   | px con<br>hNav1.7<br>Cl <sub>50</sub> (mM) | IWQ con<br>hNav1.7<br>Cl <sub>50</sub> (mM) | IWB con<br>hNav1.7<br>Cl <sub>50</sub> (mM) |
|--------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------|---------------------------------------------|---------------------------------------------|
| 2-M                      | M-1-(4'-cloro-2-fluoro-3',5-dimetoxi-4-bifenilil)-2-oxo-N-3-piridazinil-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida                                                                                                                                            | 5,5330                                     | 0,2550                                      | 0,1320                                      |
| 3-A-P                    | P-(5R)-N-3-isoxazolil-5-metil-2-oxo-1-(2,3',5'-trifluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida                                                                                                                                     | > 1                                        |                                             | 1,2000                                      |
| 3-A-M                    | M-(5R)-N-3-isoxazolil-5-metil-2-oxo-1-(2,3',5'-trifluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida                                                                                                                                     | > 1                                        |                                             | 2,8000                                      |
| 3-B-M                    | M-(5S)-N-3-isoxazolil-5-metil-2-oxo-1-(2,3',5'-trifluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida                                                                                                                                     | > 1                                        |                                             | >30,0                                       |
| mezcla de<br>3b-P y 3d P | (5S)-N-3-isoxazolil-5-metil-2-oxo-1-(2,3',5'-trifluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida y<br>(7R)-N-3-isoxazolil-7-metil-2-oxo-1-(2,3',5'-trifluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida | 0,3107                                     |                                             | 0,0922                                      |
| 3-C-P                    | P-(7S)-N-3-isoxazolil-7-metil-2-oxo-1-(2,3',5'-trifluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida                                                                                                                                     | > 1                                        |                                             | >30,0                                       |
| 3-C-M                    | M-(7S)-N-3-isoxazolil-7-metil-2-oxo-1-(2,3',5'-trifluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida                                                                                                                                     | > 1                                        |                                             | 8,5200                                      |
| 3-D-M                    | M-(7R)-N-3-isoxazolil-7-metil-2-oxo-1-(2,3',5'-trifluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida                                                                                                                                     | > 1                                        |                                             | >7,5                                        |
| 3-B-P                    | P-(5S)-N-3-isoxazolil-5-metil-2-oxo-1-(2,3',5'-trifluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida                                                                                                                                     | 2,0760                                     | 0,2240                                      | 0,1970                                      |
| 3-D-P                    | P-(7R)-N-3-isoxazolil-7-metil-2-oxo-1-(2,3',5'-trifluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida                                                                                                                                     | 0,2304                                     | 0,0405                                      | 0,0400                                      |
| 4-(Rac)                  | (Rac)-1-(3'-cloro-2,5'-difluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-N-(6-metil-4-pirimidinil)-2-oxo-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida                                                                                                                              | 0,3864                                     |                                             | 0,0459                                      |
| 19-P                     | P-1-(3'-(difluorometoxi)-2-fluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-N-3-isoxazolil-2-oxo-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida                                                                                                                                       | 0,0333                                     | 0,0050                                      | 0,0074                                      |
| 19-M                     | M-1-(3'-(difluorometoxi)-2-fluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-N-3-isoxazolil-2-oxo-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(2H) -sulfonamida                                                                                                                                      | 17,090                                     |                                             | 1,9400                                      |
| 20-(Rac)                 | (Rac)-N-3-isoxazolil-2-oxo-1-(2,3',4'-trifluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida                                                                                                                                              | 0,1595                                     | 0,0067                                      | 0,0315                                      |
| 20-P                     | P-N-3-isoxazolil-2-oxo-1-(2,3',4'-trifluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida                                                                                                                                                  | 0,0393                                     | 0,0036                                      | 0,0115                                      |

(continuación)

| Ej. N.º                  | NOMBRE DEL COMPUESTO                                                                                                                                                                                                                                                   | px con<br>hNav1.7<br>Cl <sub>50</sub> (mM) | IWQ con<br>hNav1.7<br>Cl <sub>50</sub> (mM) | IWB con<br>hNav1.7<br>Cl <sub>50</sub> (mM) |
|--------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------|---------------------------------------------|---------------------------------------------|
| 2-M                      | M-1-(4'-cloro-2-fluoro-3',5'-dimetoxi-4-bifenilil)-2-oxo-N-3-piridazinil-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida                                                                                                                                           | 5,5330                                     | 0,2550                                      | 0,1320                                      |
| 3-A-P                    | P-(5R)-N-3-isoxazolil-5-metil-2-oxo-1-(2,3',5'-trifluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida                                                                                                                                     | > 1                                        |                                             | 1,2000                                      |
| 3-A-M                    | M-(5R)-N-3-isoxazolil-5-metil-2-oxo-1-(2,3',5'-trifluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida                                                                                                                                     | > 1                                        |                                             | 2,8000                                      |
| 3-B-M                    | M-(5S)-N-3-isoxazolil-5-metil-2-oxo-1-(2,3',5'-trifluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida                                                                                                                                     | > 1                                        |                                             | >30,0                                       |
| mezcla de<br>3b-P y 3d P | (5S)-N-3-isoxazolil-5-metil-2-oxo-1-(2,3',5'-trifluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida y<br>(7R)-N-3-isoxazolil-7-metil-2-oxo-1-(2,3',5'-trifluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida | 0,3107                                     |                                             | 0,0922                                      |
| 3-C-P                    | P-(7S)-N-3-isoxazolil-7-metil-2-oxo-1-(2,3',5'-trifluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida                                                                                                                                     | > 1                                        |                                             | >30,0                                       |
| 3-C-M                    | M-(7S)-N-3-isoxazolil-7-metil-2-oxo-1-(2,3',5'-trifluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida                                                                                                                                     | > 1                                        |                                             | 8,5200                                      |
| 3-D-M                    | M-(7R)-N-3-isoxazolil-7-metil-2-oxo-1-(2,3',5'-trifluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida                                                                                                                                     | > 1                                        |                                             | >7,5                                        |
| 3-B-P                    | P-(5S)-N-3-isoxazolil-5-metil-2-oxo-1-(2,3',5'-trifluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida                                                                                                                                     | 2,0760                                     | 0,2240                                      | 0,1970                                      |
| 3-D-P                    | P-(7R)-N-3-isoxazolil-7-metil-2-oxo-1-(2,3',5'-trifluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida                                                                                                                                     | 0,2304                                     | 0,0405                                      | 0,0400                                      |
| 4-(Rac)                  | (Rac)-1-(3'-cloro-2,5'-difluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-N-(6-metil-4-pirimidinil)-2-oxo-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida                                                                                                                              | 0,3864                                     |                                             | 0,0459                                      |
| 20-M                     | M-N-3-isoxazolil-2-oxo-1-(2,3',4'-trifluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida                                                                                                                                                  | > 30,0                                     |                                             | 2,6700                                      |
| 21-(Rac)                 | (Rac)-1-(2,3'-difluoro-5-metoxi-4'-metil-4-bifenilil)-N-3-isoxazolil-2-oxo-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida                                                                                                                                         | 0,0913                                     | 0,0143                                      | 0,0178                                      |
| 21-P                     | P-1-(2,3'-difluoro-5-metoxi-4'-metil-4-bifenilil)-N-3-isoxazolil-2-oxo-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida                                                                                                                                             | 0,0243                                     | 0,0077                                      | 0,0095                                      |
| 21-M                     | M-1-(2,3'-difluoro-5-metoxi-4'-metil-4-bifenilil)-N-3-isoxazolil-2-oxo-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida                                                                                                                                             | 4,9390                                     |                                             | 1,5500                                      |

(continuación)

| Ej. N.º                  | NOMBRE DEL COMPUESTO                                                                                                                                                                                                                                                   | px con<br>hNav1.7<br>Cl <sub>50</sub> (mM) | IWQ con<br>hNav1.7<br>Cl <sub>50</sub> (mM) | IWB con<br>hNav1.7<br>Cl <sub>50</sub> (mM) |
|--------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------|---------------------------------------------|---------------------------------------------|
| 2-M                      | M-1-(4'-cloro-2-fluoro-3',5-dimetoxi-4-bifenilil)-2-oxo-N-3-piridazinil-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida                                                                                                                                            | 5,5330                                     | 0,2550                                      | 0,1320                                      |
| 3-A-P                    | P-(5R)-N-3-isoxazolil-5-metil-2-oxo-1-(2,3',5'-trifluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida                                                                                                                                     | > 1                                        |                                             | 1,2000                                      |
| 3-A-M                    | M-(5R)-N-3-isoxazolil-5-metil-2-oxo-1-(2,3',5'-trifluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida                                                                                                                                     | > 1                                        |                                             | 2,8000                                      |
| 3-B-M                    | M-(5S)-N-3-isoxazolil-5-metil-2-oxo-1-(2,3',5'-trifluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida                                                                                                                                     | > 1                                        |                                             | >30,0                                       |
| mezcla de<br>3b-P y 3d P | (5S)-N-3-isoxazolil-5-metil-2-oxo-1-(2,3',5'-trifluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida y<br>(7R)-N-3-isoxazolil-7-metil-2-oxo-1-(2,3',5'-trifluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida | 0,3107                                     |                                             | 0,0922                                      |
| 3-C-P                    | P-(7S)-N-3-isoxazolil-7-metil-2-oxo-1-(2,3',5'-trifluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida                                                                                                                                     | > 1                                        |                                             | >30,0                                       |
| 3-C-M                    | M-(7S)-N-3-isoxazolil-7-metil-2-oxo-1-(2,3',5'-trifluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida                                                                                                                                     | > 1                                        |                                             | 8,5200                                      |
| 3-D-M                    | M-(7R)-N-3-isoxazolil-7-metil-2-oxo-1-(2,3',5'-trifluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida                                                                                                                                     | > 1                                        |                                             | >7,5                                        |
| 3-B-P                    | P-(5S)-N-3-isoxazolil-5-metil-2-oxo-1-(2,3',5'-trifluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida                                                                                                                                     | 2,0760                                     | 0,2240                                      | 0,1970                                      |
| 3-D-P                    | P-(7R)-N-3-isoxazolil-7-metil-2-oxo-1-(2,3',5'-trifluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida                                                                                                                                     | 0,2304                                     | 0,0405                                      | 0,0400                                      |
| 4-(Rac)                  | (Rac)-1-(3'-cloro-2,5'-difluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-N-(6-metil-4-pirimidinil)-2-oxo-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida                                                                                                                              | 0,3864                                     |                                             | 0,0459                                      |
| 22-(Rac)                 | (Rac)-1-(2,4'-difluoro-5-metoxi-3'-metil-4-bifenilil)-N-3-isoxazolil-2-oxo-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida                                                                                                                                         | 0,2550                                     |                                             |                                             |
| 22-P                     | P-1-(2,4'-difluoro-5-metoxi-3'-metil-4-bifenilil)-N-3-isoxazolil-2-oxo-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida                                                                                                                                             | 0,1064                                     | 0,0032                                      | 0,0080                                      |
| 22-M                     | M-1-(2,4'-difluoro-5-metoxi-3'-metil-4-bifenilil)-N-3-isoxazolil-2-oxo-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida                                                                                                                                             | > 30,0                                     |                                             | >10,0                                       |
| 23                       | (Rac)-1-(5-fluoro-2-metoxi-4-(2-metoxi-5-(trifluorometil)-3-piridinil)fenil)-N-3-isoxazolil-2-oxo-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida                                                                                                                  | 0,0254                                     | 0,0070                                      | 0,0068                                      |

(continuación)

| Ej. N.º                  | NOMBRE DEL COMPUESTO                                                                                                                                                                                                                                                   | px con<br>hNav1.7<br>Cl <sub>50</sub> (mM) | IWQ con<br>hNav1.7<br>Cl <sub>50</sub> (mM) | IWB con<br>hNav1.7<br>Cl <sub>50</sub> (mM) |
|--------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------|---------------------------------------------|---------------------------------------------|
| 2-M                      | M-1-(4'-cloro-2-fluoro-3',5-dimetoxi-4-bifenilil)-2-oxo-N-3-piridazinil-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida                                                                                                                                            | 5,5330                                     | 0,2550                                      | 0,1320                                      |
| 3-A-P                    | P-(5R)-N-3-isoxazolil-5-metil-2-oxo-1-(2,3',5'-trifluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida                                                                                                                                     | > 1                                        |                                             | 1,2000                                      |
| 3-A-M                    | M-(5R)-N-3-isoxazolil-5-metil-2-oxo-1-(2,3',5'-trifluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida                                                                                                                                     | > 1                                        |                                             | 2,8000                                      |
| 3-B-M                    | M-(5S)-N-3-isoxazolil-5-metil-2-oxo-1-(2,3',5'-trifluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida                                                                                                                                     | > 1                                        |                                             | >30,0                                       |
| mezcla de<br>3b-P y 3d P | (5S)-N-3-isoxazolil-5-metil-2-oxo-1-(2,3',5'-trifluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida y<br>(7R)-N-3-isoxazolil-7-metil-2-oxo-1-(2,3',5'-trifluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida | 0,3107                                     |                                             | 0,0922                                      |
| 3-C-P                    | P-(7S)-N-3-isoxazolil-7-metil-2-oxo-1-(2,3',5'-trifluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida                                                                                                                                     | > 1                                        |                                             | >30,0                                       |
| 3-C-M                    | M-(7S)-N-3-isoxazolil-7-metil-2-oxo-1-(2,3',5'-trifluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida                                                                                                                                     | > 1                                        |                                             | 8,5200                                      |
| 3-D-M                    | M-(7R)-N-3-isoxazolil-7-metil-2-oxo-1-(2,3',5'-trifluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida                                                                                                                                     | > 1                                        |                                             | >7,5                                        |
| 3-B-P                    | P-(5S)-N-3-isoxazolil-5-metil-2-oxo-1-(2,3',5'-trifluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida                                                                                                                                     | 2,0760                                     | 0,2240                                      | 0,1970                                      |
| 3-D-P                    | P-(7R)-N-3-isoxazolil-7-metil-2-oxo-1-(2,3',5'-trifluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida                                                                                                                                     | 0,2304                                     | 0,0405                                      | 0,0400                                      |
| 4-(Rac)                  | (Rac)-1-(3'-cloro-2,5'-difluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-N-(6-metil-4-pirimidinil)-2-oxo-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida                                                                                                                              | 0,3864                                     |                                             | 0,0459                                      |
| 24-(Rac)                 | (Rac)-1-(4'-cloro-2-fluoro-5 - metoxi-3'-metil-4-bifenilil)-N-3-isoxazolil-2-oxo-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida                                                                                                                                   | 0,0737                                     | 0,0067                                      |                                             |
| 24-P                     | P-1-(4'-cloro-2-fluoro-5-metoxi-3'-metil-4-bifenilil)-N-3-isoxazolil-2-oxo-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida                                                                                                                                         | 0,0209                                     | 0,0052                                      | 0,0038                                      |
| 24-M                     | M-1-(4'-cloro-2-fluoro-5-metoxi-3'-metil-4-bifenilil)-N-3-isoxazolil-2-oxo-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida                                                                                                                                         |                                            |                                             | 0,4620                                      |
| 25-(Rac)                 | (Rac)-N-3-isoxazolil-2-oxo-1-(2,3',5'-trifluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida                                                                                                                                              | 0,2093                                     |                                             |                                             |

(continuación)

| Ej. N.º                  | NOMBRE DEL COMPUESTO                                                                                                                                                                                                                                                   | px con<br>hNav1.7<br>Cl <sub>50</sub> (mM) | IWQ con<br>hNav1.7<br>Cl <sub>50</sub> (mM) | IWB con<br>hNav1.7<br>Cl <sub>50</sub> (mM) |
|--------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------|---------------------------------------------|---------------------------------------------|
| 2-M                      | M-1-(4'-cloro-2-fluoro-3',5-dimetoxi-4-bifenilil)-2-oxo-N-3-piridazinil-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida                                                                                                                                            | 5,5330                                     | 0,2550                                      | 0,1320                                      |
| 3-A-P                    | P-(5R)-N-3-isoxazolil-5-metil-2-oxo-1-(2,3',5'-trifluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida                                                                                                                                     | > 1                                        |                                             | 1,2000                                      |
| 3-A-M                    | M-(5R)-N-3-isoxazolil-5-metil-2-oxo-1-(2,3',5'-trifluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida                                                                                                                                     | > 1                                        |                                             | 2,8000                                      |
| 3-B-M                    | M-(5S)-N-3-isoxazolil-5-metil-2-oxo-1-(2,3',5'-trifluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida                                                                                                                                     | > 1                                        |                                             | >30,0                                       |
| mezcla de<br>3b-P y 3d P | (5S)-N-3-isoxazolil-5-metil-2-oxo-1-(2,3',5'-trifluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida y<br>(7R)-N-3-isoxazolil-7-metil-2-oxo-1-(2,3',5'-trifluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida | 0,3107                                     |                                             | 0,0922                                      |
| 3-C-P                    | P-(7S)-N-3-isoxazolil-7-metil-2-oxo-1-(2,3',5'-trifluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida                                                                                                                                     | > 1                                        |                                             | >30,0                                       |
| 3-C-M                    | M-(7S)-N-3-isoxazolil-7-metil-2-oxo-1-(2,3',5'-trifluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida                                                                                                                                     | > 1                                        |                                             | 8,5200                                      |
| 3-D-M                    | M-(7R)-N-3-isoxazolil-7-metil-2-oxo-1-(2,3',5'-trifluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida                                                                                                                                     | > 1                                        |                                             | >7,5                                        |
| 3-B-P                    | P-(5S)-N-3-isoxazolil-5-metil-2-oxo-1-(2,3',5'-trifluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida                                                                                                                                     | 2,0760                                     | 0,2240                                      | 0,1970                                      |
| 3-D-P                    | P-(7R)-N-3-isoxazolil-7-metil-2-oxo-1-(2,3',5'-trifluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida                                                                                                                                     | 0,2304                                     | 0,0405                                      | 0,0400                                      |
| 4-(Rac)                  | (Rac)-1-(3'-cloro-2,5'-difluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-N-(6-metil-4-pirimidinil)-2-oxo-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida                                                                                                                              | 0,3864                                     |                                             | 0,0459                                      |
| 25-P                     | P-N-3-isoxazolil-2-oxo-1-(2,3',5'-trifluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida                                                                                                                                                  | 0,1757                                     | 0,0072                                      |                                             |
| 25-M                     | M-N-3-isoxazolil-2-oxo-1-(2,3',5'-trifluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida                                                                                                                                                  | > 1                                        |                                             |                                             |
| 26-(Rac)                 | (Rac)-N-3-isoxazolil-1-(2-metoxi-4-(trifluorometil)fenil)-2-oxo-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida                                                                                                                                                    | > 1                                        |                                             |                                             |
| 26-P                     | P-N-3-isoxazolil-1-(2-metoxi-4-(trifluorometil)fenil)-2-oxo-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida                                                                                                                                                        | > 1                                        |                                             |                                             |

(continuación)

| Ej. N.º                  | NOMBRE DEL COMPUESTO                                                                                                                                                                                                                                                   | px con<br>hNav1.7<br>Cl <sub>50</sub> (mM) | IWQ con<br>hNav1.7<br>Cl <sub>50</sub> (mM) | IWB con<br>hNav1.7<br>Cl <sub>50</sub> (mM) |
|--------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------|---------------------------------------------|---------------------------------------------|
| 2-M                      | M-1-(4'-cloro-2-fluoro-3',5-dimetoxi-4-bifenilil)-2-oxo-N-3-piridazinil-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida                                                                                                                                            | 5,5330                                     | 0,2550                                      | 0,1320                                      |
| 3-A-P                    | P-(5R)-N-3-isoxazolil-5-metil-2-oxo-1-(2,3',5'-trifluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida                                                                                                                                     | > 1                                        |                                             | 1,2000                                      |
| 3-A-M                    | M-(5R)-N-3-isoxazolil-5-metil-2-oxo-1-(2,3',5'-trifluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida                                                                                                                                     | > 1                                        |                                             | 2,8000                                      |
| 3-B-M                    | M-(5S)-N-3-isoxazolil-5-metil-2-oxo-1-(2,3',5'-trifluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida                                                                                                                                     | > 1                                        |                                             | >30,0                                       |
| mezcla de<br>3b-P y 3d P | (5S)-N-3-isoxazolil-5-metil-2-oxo-1-(2,3',5'-trifluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida y<br>(7R)-N-3-isoxazolil-7-metil-2-oxo-1-(2,3',5'-trifluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida | 0,3107                                     |                                             | 0,0922                                      |
| 3-C-P                    | P-(7S)-N-3-isoxazolil-7-metil-2-oxo-1-(2,3',5'-trifluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida                                                                                                                                     | > 1                                        |                                             | >30,0                                       |
| 3-C-M                    | M-(7S)-N-3-isoxazolil-7-metil-2-oxo-1-(2,3',5'-trifluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida                                                                                                                                     | > 1                                        |                                             | 8,5200                                      |
| 3-D-M                    | M-(7R)-N-3-isoxazolil-7-metil-2-oxo-1-(2,3',5'-trifluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida                                                                                                                                     | > 1                                        |                                             | >7,5                                        |
| 3-B-P                    | P-(5S)-N-3-isoxazolil-5-metil-2-oxo-1-(2,3',5'-trifluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida                                                                                                                                     | 2,0760                                     | 0,2240                                      | 0,1970                                      |
| 3-D-P                    | P-(7R)-N-3-isoxazolil-7-metil-2-oxo-1-(2,3',5'-trifluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida                                                                                                                                     | 0,2304                                     | 0,0405                                      | 0,0400                                      |
| 4-(Rac)                  | (Rac)-1-(3'-cloro-2,5'-difluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-N-(6-metil-4-pirimidinil)-2-oxo-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida                                                                                                                              | 0,3864                                     |                                             | 0,0459                                      |
| 26-M                     | M-N-3-isoxazolil-1-(2-metoxi-4-(trifluorometil)fenil)-2-oxo-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida                                                                                                                                                        | > 1                                        |                                             |                                             |
| 27                       | (Rac)-N-3-isoxazolil-1-(2-metoxifenil)-2-oxo-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida                                                                                                                                                                       | > 1                                        |                                             |                                             |
| 28-(Rac)                 | (Rac)-2-oxo-N-2-pirimidinil-1-(2,3',4'-trifluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida                                                                                                                                             | 1,6800                                     |                                             | 0,1990                                      |
| 28-P                     | P-2-oxo-N-2-pirimidinil-1-(2,3',4'-trifluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida                                                                                                                                                 | 0,4988                                     |                                             | 0,0805                                      |

(continuación)

| Ej. N.º                  | NOMBRE DEL COMPUESTO                                                                                                                                                                                                                                                   | px con<br>hNav1.7<br>Cl <sub>50</sub> (mM) | IWQ con<br>hNav1.7<br>Cl <sub>50</sub> (mM) | IWB con<br>hNav1.7<br>Cl <sub>50</sub> (mM) |
|--------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------|---------------------------------------------|---------------------------------------------|
| 2-M                      | M-1-(4'-cloro-2-fluoro-3',5'-dimetoxi-4-bifenilil)-2-oxo-N-3-piridazinil-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida                                                                                                                                           | 5,5330                                     | 0,2550                                      | 0,1320                                      |
| 3-A-P                    | P-(5R)-N-3-isoxazolil-5-metil-2-oxo-1-(2,3',5'-trifluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida                                                                                                                                     | > 1                                        |                                             | 1,2000                                      |
| 3-A-M                    | M-(5R)-N-3-isoxazolil-5-metil-2-oxo-1-(2,3',5'-trifluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida                                                                                                                                     | > 1                                        |                                             | 2,8000                                      |
| 3-B-M                    | M-(5S)-N-3-isoxazolil-5-metil-2-oxo-1-(2,3',5'-trifluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida                                                                                                                                     | > 1                                        |                                             | >30,0                                       |
| mezcla de<br>3b-P y 3d P | (5S)-N-3-isoxazolil-5-metil-2-oxo-1-(2,3',5'-trifluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida y<br>(7R)-N-3-isoxazolil-7-metil-2-oxo-1-(2,3',5'-trifluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida | 0,3107                                     |                                             | 0,0922                                      |
| 3-C-P                    | P-(7S)-N-3-isoxazolil-7-metil-2-oxo-1-(2,3',5'-trifluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida                                                                                                                                     | > 1                                        |                                             | >30,0                                       |
| 3-C-M                    | M-(7S)-N-3-isoxazolil-7-metil-2-oxo-1-(2,3',5'-trifluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida                                                                                                                                     | > 1                                        |                                             | 8,5200                                      |
| 3-D-M                    | M-(7R)-N-3-isoxazolil-7-metil-2-oxo-1-(2,3',5'-trifluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida                                                                                                                                     | > 1                                        |                                             | >7,5                                        |
| 3-B-P                    | P-(5S)-N-3-isoxazolil-5-metil-2-oxo-1-(2,3',5'-trifluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida                                                                                                                                     | 2,0760                                     | 0,2240                                      | 0,1970                                      |
| 3-D-P                    | P-(7R)-N-3-isoxazolil-7-metil-2-oxo-1-(2,3',5'-trifluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida                                                                                                                                     | 0,2304                                     | 0,0405                                      | 0,0400                                      |
| 4-(Rac)                  | (Rac)-1-(3'-cloro-2,5'-difluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-N-(6-metil-4-pirimidinil)-2-oxo-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida                                                                                                                              | 0,3864                                     |                                             | 0,0459                                      |
| 28-M                     | M-2-oxo-N-2-pirimidinil-1-(2,3',4'-trifluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida                                                                                                                                                 | > 30,0                                     |                                             | >10,0                                       |
| 29-(Rac)                 | (Rac)-1-(2,4'-difluoro-5-metoxi-3'-metil-4-bifenilil)-2-oxo-N-2-pirimidinil-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida                                                                                                                                        | 1,1750                                     |                                             | 0,1220                                      |
| 29-P                     | P-1-(2,4'-difluoro-5-metoxi-3'-metil-4-bifenilil)-2-oxo-N-2-pirimidinil-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida                                                                                                                                            | 0,5684                                     |                                             | 0,0555                                      |
| 29-M                     | M-1-(2,4'-difluoro-5-metoxi-3'-metil-4-bifenilil)-2-oxo-N-2-pirimidinil-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida                                                                                                                                            | > 30,0                                     |                                             | > 2,5                                       |



(continuación)

| Ej. N.º                  | NOMBRE DEL COMPUESTO                                                                                                                                                                                                                                                   | px con<br>hNav1.7<br>Cl <sub>50</sub> (mM) | IWQ con<br>hNav1.7<br>Cl <sub>50</sub> (mM) | IWB con<br>hNav1.7<br>Cl <sub>50</sub> (mM) |
|--------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------|---------------------------------------------|---------------------------------------------|
| 2-M                      | M-1-(4'-cloro-2-fluoro-3',5-dimetoxi-4-bifenilil)-2-oxo-N-3-piridazinil-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida                                                                                                                                            | 5,5330                                     | 0,2550                                      | 0,1320                                      |
| 3-A-P                    | P-(5R)-N-3-isoxazolil-5-metil-2-oxo-1-(2,3',5'-trifluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida                                                                                                                                     | > 1                                        |                                             | 1,2000                                      |
| 3-A-M                    | M-(5R)-N-3-isoxazolil-5-metil-2-oxo-1-(2,3',5'-trifluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida                                                                                                                                     | > 1                                        |                                             | 2,8000                                      |
| 3-B-M                    | M-(5S)-N-3-isoxazolil-5-metil-2-oxo-1-(2,3',5'-trifluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida                                                                                                                                     | > 1                                        |                                             | >30,0                                       |
| mezcla de<br>3b-P y 3d P | (5S)-N-3-isoxazolil-5-metil-2-oxo-1-(2,3',5'-trifluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida y<br>(7R)-N-3-isoxazolil-7-metil-2-oxo-1-(2,3',5'-trifluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida | 0,3107                                     |                                             | 0,0922                                      |
| 3-C-P                    | P-(7S)-N-3-isoxazolil-7-metil-2-oxo-1-(2,3',5'-trifluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida                                                                                                                                     | > 1                                        |                                             | >30,0                                       |
| 3-C-M                    | M-(7S)-N-3-isoxazolil-7-metil-2-oxo-1-(2,3',5'-trifluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida                                                                                                                                     | > 1                                        |                                             | 8,5200                                      |
| 3-D-M                    | M-(7R)-N-3-isoxazolil-7-metil-2-oxo-1-(2,3',5'-trifluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida                                                                                                                                     | > 1                                        |                                             | >7,5                                        |
| 3-B-P                    | P-(5S)-N-3-isoxazolil-5-metil-2-oxo-1-(2,3',5'-trifluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida                                                                                                                                     | 2,0760                                     | 0,2240                                      | 0,1970                                      |
| 3-D-P                    | P-(7R)-N-3-isoxazolil-7-metil-2-oxo-1-(2,3',5'-trifluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida                                                                                                                                     | 0,2304                                     | 0,0405                                      | 0,0400                                      |
| 4-(Rac)                  | (Rac)-1-(3'-cloro-2,5'-difluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-N-(6-metil-4-pirimidinil)-2-oxo-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida                                                                                                                              | 0,3864                                     |                                             | 0,0459                                      |
| 30-P                     | P-1-(4'-cloro-2-fluoro-5-metoxi-3'-metil-4-bifenilil)-2-oxo-N-2-pirimidinil-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6 (2H)-sulfonamida                                                                                                                                       | 0,1970                                     | 0,0133                                      | 0,0375                                      |
| 30-M                     | M-1-(4'-cloro-2-fluoro-5-metoxi-3'-metil-4-bifenilil)-2-oxo-N-2-pirimidinil-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6 (2H)-sulfonamida                                                                                                                                       | 24,890                                     |                                             | 3,9100                                      |
| 30                       | (Rac)-1-(4'-cloro-2-fluoro-5-metoxi-3'-metil-4-bifenilil)-2-oxo-N-2-pirimidinil-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida                                                                                                                                    | 0,9934                                     |                                             | 0,0443                                      |
| 31                       | (Rac)-1-(3'-cloro-2,5'-difluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-2-oxo-N-2-pirimidinil-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6 (2H)-sulfonamida                                                                                                                                       | 0,1370                                     | 0,0281                                      | 0,0362                                      |

(continuación)

| Ej. N.º                  | NOMBRE DEL COMPUESTO                                                                                                                                                                                                                                                   | px con<br>hNav1.7<br>Cl <sub>50</sub> (mM) | IWQ con<br>hNav1.7<br>Cl <sub>50</sub> (mM) | IWB con<br>hNav1.7<br>Cl <sub>50</sub> (mM) |
|--------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------|---------------------------------------------|---------------------------------------------|
| 2-M                      | M-1-(4'-cloro-2-fluoro-3',5'-dimetoxi-4-bifenilil)-2-oxo-N-3-piridazinil-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida                                                                                                                                           | 5,5330                                     | 0,2550                                      | 0,1320                                      |
| 3-A-P                    | P-(5R)-N-3-isoxazolil-5-metil-2-oxo-1-(2,3',5'-trifluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida                                                                                                                                     | > 1                                        |                                             | 1,2000                                      |
| 3-A-M                    | M-(5R)-N-3-isoxazolil-5-metil-2-oxo-1-(2,3',5'-trifluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida                                                                                                                                     | > 1                                        |                                             | 2,8000                                      |
| 3-B-M                    | M-(5S)-N-3-isoxazolil-5-metil-2-oxo-1-(2,3',5'-trifluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida                                                                                                                                     | > 1                                        |                                             | >30,0                                       |
| mezcla de<br>3b-P y 3d P | (5S)-N-3-isoxazolil-5-metil-2-oxo-1-(2,3',5'-trifluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida y<br>(7R)-N-3-isoxazolil-7-metil-2-oxo-1-(2,3',5'-trifluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida | 0,3107                                     |                                             | 0,0922                                      |
| 3-C-P                    | P-(7S)-N-3-isoxazolil-7-metil-2-oxo-1-(2,3',5'-trifluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida                                                                                                                                     | > 1                                        |                                             | >30,0                                       |
| 3-C-M                    | M-(7S)-N-3-isoxazolil-7-metil-2-oxo-1-(2,3',5'-trifluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida                                                                                                                                     | > 1                                        |                                             | 8,5200                                      |
| 3-D-M                    | M-(7R)-N-3-isoxazolil-7-metil-2-oxo-1-(2,3',5'-trifluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida                                                                                                                                     | > 1                                        |                                             | >7,5                                        |
| 3-B-P                    | P-(5S)-N-3-isoxazolil-5-metil-2-oxo-1-(2,3',5'-trifluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida                                                                                                                                     | 2,0760                                     | 0,2240                                      | 0,1970                                      |
| 3-D-P                    | P-(7R)-N-3-isoxazolil-7-metil-2-oxo-1-(2,3',5'-trifluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida                                                                                                                                     | 0,2304                                     | 0,0405                                      | 0,0400                                      |
| 4-(Rac)                  | (Rac)-1-(3'-cloro-2,5'-difluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-N-(6-metil-4-pirimidinil)-2-oxo-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida                                                                                                                              | 0,3864                                     |                                             | 0,0459                                      |
| 31-P                     | P-1-(3'-cloro-2,5'-difluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-2-oxo-N-2-pirimidinil-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida                                                                                                                                            | 0,2050                                     |                                             | 0,0369                                      |
| 31-M                     | M-1-(3'-cloro-2,5'-difluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-2-oxo-N-2-pirimidinil-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida                                                                                                                                            | 5,0180                                     |                                             | 2,7300                                      |
| 32-(Rac)                 | (Rac)-2-oxo-N-3-piridazinil-1-(2,3',4'-trifluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida                                                                                                                                             | 0,1605                                     | 0,0237                                      | 0,0305                                      |
| 32-P                     | P-2-oxo-N-3-piridazinil-1-(2,3',4'-trifluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida                                                                                                                                                 | 0,1445                                     | 0,0184                                      | 0,0175                                      |

(continuación)

| Ej. N.º                  | NOMBRE DEL COMPUESTO                                                                                                                                                                                                                                                   | px con<br>hNav1.7<br>Cl <sub>50</sub> (mM) | IWQ con<br>hNav1.7<br>Cl <sub>50</sub> (mM) | IWB con<br>hNav1.7<br>Cl <sub>50</sub> (mM) |
|--------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------|---------------------------------------------|---------------------------------------------|
| 2-M                      | M-1-(4'-cloro-2-fluoro-3',5'-dimetoxi-4-bifenilil)-2-oxo-N-3-piridazinil-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida                                                                                                                                           | 5,5330                                     | 0,2550                                      | 0,1320                                      |
| 3-A-P                    | P-(5R)-N-3-isoxazolil-5-metil-2-oxo-1-(2,3',5'-trifluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida                                                                                                                                     | > 1                                        |                                             | 1,2000                                      |
| 3-A-M                    | M-(5R)-N-3-isoxazolil-5-metil-2-oxo-1-(2,3',5'-trifluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida                                                                                                                                     | > 1                                        |                                             | 2,8000                                      |
| 3-B-M                    | M-(5S)-N-3-isoxazolil-5-metil-2-oxo-1-(2,3',5'-trifluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida                                                                                                                                     | > 1                                        |                                             | >30,0                                       |
| mezcla de<br>3b-P y 3d P | (5S)-N-3-isoxazolil-5-metil-2-oxo-1-(2,3',5'-trifluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida y<br>(7R)-N-3-isoxazolil-7-metil-2-oxo-1-(2,3',5'-trifluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida | 0,3107                                     |                                             | 0,0922                                      |
| 3-C-P                    | P-(7S)-N-3-isoxazolil-7-metil-2-oxo-1-(2,3',5'-trifluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida                                                                                                                                     | > 1                                        |                                             | >30,0                                       |
| 3-C-M                    | M-(7S)-N-3-isoxazolil-7-metil-2-oxo-1-(2,3',5'-trifluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida                                                                                                                                     | > 1                                        |                                             | 8,5200                                      |
| 3-D-M                    | M-(7R)-N-3-isoxazolil-7-metil-2-oxo-1-(2,3',5'-trifluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida                                                                                                                                     | > 1                                        |                                             | >7,5                                        |
| 3-B-P                    | P-(5S)-N-3-isoxazolil-5-metil-2-oxo-1-(2,3',5'-trifluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida                                                                                                                                     | 2,0760                                     | 0,2240                                      | 0,1970                                      |
| 3-D-P                    | P-(7R)-N-3-isoxazolil-7-metil-2-oxo-1-(2,3',5'-trifluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida                                                                                                                                     | 0,2304                                     | 0,0405                                      | 0,0400                                      |
| 4-(Rac)                  | (Rac)-1-(3'-cloro-2,5'-difluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-N-(6-metil-4-pirimidinil)-2-oxo-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida                                                                                                                              | 0,3864                                     |                                             | 0,0459                                      |
| 32-M                     | M-2-oxo-N-3-piridazinil-1-(2,3',4'-trifluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida                                                                                                                                                 | 20,560                                     |                                             | 1,0000                                      |
| 33-(Rac)                 | (Rac)-1-(4'-cloro-2-fluoro-5-metoxi-3'-metil-4-bifenilil)-2-oxo-N-3-piridazinil-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida                                                                                                                                    | 0,0533                                     | 0,0196                                      | 0,0261                                      |
| 33-P                     | P-1-(4'-cloro-2-fluoro-5-metoxi-3'-metil-4-bifenilil)-2-oxo-N-3-piridazinil-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6 (2H)-sulfonamida                                                                                                                                       | 0,0213                                     | 0,0147                                      | 0,0126                                      |
| 33-M                     | M-1-(4'-cloro-2-fluoro-5-metoxi-3'-metil-4-bifenilil)-2-oxo-N-3-piridazinil-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6 (2H)-sulfonamida                                                                                                                                       |                                            |                                             | >10,0                                       |

(continuación)

| Ej. N.º                  | NOMBRE DEL COMPUESTO                                                                                                                                                                                                                                                   | px con<br>hNav1.7<br>Cl <sub>50</sub> (mM) | IWQ con<br>hNav1.7<br>Cl <sub>50</sub> (mM) | IWB con<br>hNav1.7<br>Cl <sub>50</sub> (mM) |
|--------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------|---------------------------------------------|---------------------------------------------|
| 2-M                      | M-1-(4'-cloro-2-fluoro-3',5-dimetoxi-4-bifenilil)-2-oxo-N-3-piridazinil-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida                                                                                                                                            | 5,5330                                     | 0,2550                                      | 0,1320                                      |
| 3-A-P                    | P-(5R)-N-3-isoxazolil-5-metil-2-oxo-1-(2,3',5'-trifluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida                                                                                                                                     | > 1                                        |                                             | 1,2000                                      |
| 3-A-M                    | M-(5R)-N-3-isoxazolil-5-metil-2-oxo-1-(2,3',5'-trifluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida                                                                                                                                     | > 1                                        |                                             | 2,8000                                      |
| 3-B-M                    | M-(5S)-N-3-isoxazolil-5-metil-2-oxo-1-(2,3',5'-trifluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida                                                                                                                                     | > 1                                        |                                             | >30,0                                       |
| mezcla de<br>3b-P y 3d P | (5S)-N-3-isoxazolil-5-metil-2-oxo-1-(2,3',5'-trifluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida y<br>(7R)-N-3-isoxazolil-7-metil-2-oxo-1-(2,3',5'-trifluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida | 0,3107                                     |                                             | 0,0922                                      |
| 3-C-P                    | P-(7S)-N-3-isoxazolil-7-metil-2-oxo-1-(2,3',5'-trifluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida                                                                                                                                     | > 1                                        |                                             | >30,0                                       |
| 3-C-M                    | M-(7S)-N-3-isoxazolil-7-metil-2-oxo-1-(2,3',5'-trifluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida                                                                                                                                     | > 1                                        |                                             | 8,5200                                      |
| 3-D-M                    | M-(7R)-N-3-isoxazolil-7-metil-2-oxo-1-(2,3',5'-trifluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida                                                                                                                                     | > 1                                        |                                             | >7,5                                        |
| 3-B-P                    | P-(5S)-N-3-isoxazolil-5-metil-2-oxo-1-(2,3',5'-trifluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida                                                                                                                                     | 2,0760                                     | 0,2240                                      | 0,1970                                      |
| 3-D-P                    | P-(7R)-N-3-isoxazolil-7-metil-2-oxo-1-(2,3',5'-trifluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida                                                                                                                                     | 0,2304                                     | 0,0405                                      | 0,0400                                      |
| 4-(Rac)                  | (Rac)-1-(3'-cloro-2,5'-difluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-N-(6-metil-4-pirimidinil)-2-oxo-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida                                                                                                                              | 0,3864                                     |                                             | 0,0459                                      |
| 34-(Rac)                 | (Rac)-1-(4-(ciclopentiletinil)-5-fluoro-2-metoxifenil)-N-3-isoxazolil-2-oxo-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida                                                                                                                                        | 0,4083                                     | 0,0888                                      | 0,0485                                      |
| 34-P                     | P-1-(4-(ciclopentiletinil)-5-fluoro-2-metoxifenil)-N-3-isoxazolil-2-oxo-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida                                                                                                                                            | 0,1921                                     | 0,0092                                      | 0,0122                                      |
| 34-M                     | M-1-(4-(ciclopentiletinil)-5-fluoro-2-metoxifenil)-N-3-isoxazolil-2-oxo-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida                                                                                                                                            |                                            |                                             | 9,7200                                      |
| 35                       | (Rac)-1-(4'-cloro-3'-ciano-2-fluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-N-3-isoxazolil-2-oxo-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida                                                                                                                                     | 0,1771                                     | 0,0040                                      | 0,0180                                      |

(continuación)

| Ej. N.º                  | NOMBRE DEL COMPUESTO                                                                                                                                                                                                                                                   | px con<br>hNav1.7<br>Cl <sub>50</sub> (mM) | IWQ con<br>hNav1.7<br>Cl <sub>50</sub> (mM) | IWB con<br>hNav1.7<br>Cl <sub>50</sub> (mM) |
|--------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------|---------------------------------------------|---------------------------------------------|
| 2-M                      | M-1-(4'-cloro-2-fluoro-3',5'-dimetoxi-4-bifenilil)-2-oxo-N-3-piridazinil-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida                                                                                                                                           | 5,5330                                     | 0,2550                                      | 0,1320                                      |
| 3-A-P                    | P-(5R)-N-3-isoxazolil-5-metil-2-oxo-1-(2,3',5'-trifluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida                                                                                                                                     | > 1                                        |                                             | 1,2000                                      |
| 3-A-M                    | M-(5R)-N-3-isoxazolil-5-metil-2-oxo-1-(2,3',5'-trifluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida                                                                                                                                     | > 1                                        |                                             | 2,8000                                      |
| 3-B-M                    | M-(5S)-N-3-isoxazolil-5-metil-2-oxo-1-(2,3',5'-trifluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida                                                                                                                                     | > 1                                        |                                             | >30,0                                       |
| mezcla de<br>3b-P y 3d P | (5S)-N-3-isoxazolil-5-metil-2-oxo-1-(2,3',5'-trifluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida y<br>(7R)-N-3-isoxazolil-7-metil-2-oxo-1-(2,3',5'-trifluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida | 0,3107                                     |                                             | 0,0922                                      |
| 3-C-P                    | P-(7S)-N-3-isoxazolil-7-metil-2-oxo-1-(2,3',5'-trifluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida                                                                                                                                     | > 1                                        |                                             | >30,0                                       |
| 3-C-M                    | M-(7S)-N-3-isoxazolil-7-metil-2-oxo-1-(2,3',5'-trifluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida                                                                                                                                     | > 1                                        |                                             | 8,5200                                      |
| 3-D-M                    | M-(7R)-N-3-isoxazolil-7-metil-2-oxo-1-(2,3',5'-trifluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida                                                                                                                                     | > 1                                        |                                             | >7,5                                        |
| 3-B-P                    | P-(5S)-N-3-isoxazolil-5-metil-2-oxo-1-(2,3',5'-trifluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida                                                                                                                                     | 2,0760                                     | 0,2240                                      | 0,1970                                      |
| 3-D-P                    | P-(7R)-N-3-isoxazolil-7-metil-2-oxo-1-(2,3',5'-trifluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida                                                                                                                                     | 0,2304                                     | 0,0405                                      | 0,0400                                      |
| 4-(Rac)                  | (Rac)-1-(3'-cloro-2,5'-difluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-N-(6-metil-4-pirimidinil)-2-oxo-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida                                                                                                                              | 0,3864                                     |                                             | 0,0459                                      |
| 36                       | (Rac)-1-(6-(3-cloro-5-fluorofenil)-5-fluoro-2-metoxi-3-piridinil)-N-3-isoxazolil-2-oxo-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida                                                                                                                             | 0,4230                                     |                                             | 0,1730                                      |
| 37                       | (Rac)-1-(6-(3-cloro-5-fluorofenil)-5-fluoro-2-metoxi-3-piridinil)-2-oxo-N-3-piridazinil-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida                                                                                                                            | 1,0300                                     | 0,1370                                      | 0,2690                                      |
| 38-(Rac)                 | (Rac)-1-(3'-cloro-2,5'-difluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-2-oxo-N-3-piridazinil-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6 (2H)-sulfonamida                                                                                                                                       | 0,0878                                     | 0,0167                                      | 0,0102                                      |
| 38-P                     | P-1-(3'-cloro-2,5'-difluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-2-oxo-N-3-piridazinil-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida                                                                                                                                            | 0,0561                                     | 0,0067                                      | 0,0109                                      |

(continuación)

| Ej. N.º                  | NOMBRE DEL COMPUESTO                                                                                                                                                                                                                                                   | px con<br>hNav1.7<br>Cl <sub>50</sub> (mM) | IWQ con<br>hNav1.7<br>Cl <sub>50</sub> (mM) | IWB con<br>hNav1.7<br>Cl <sub>50</sub> (mM) |
|--------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------|---------------------------------------------|---------------------------------------------|
| 2-M                      | M-1-(4'-cloro-2-fluoro-3',5'-dimetoxi-4-bifenilil)-2-oxo-N-3-piridazinil-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida                                                                                                                                           | 5,5330                                     | 0,2550                                      | 0,1320                                      |
| 3-A-P                    | P-(5R)-N-3-isoxazolil-5-metil-2-oxo-1-(2,3',5'-trifluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida                                                                                                                                     | > 1                                        |                                             | 1,2000                                      |
| 3-A-M                    | M-(5R)-N-3-isoxazolil-5-metil-2-oxo-1-(2,3',5'-trifluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida                                                                                                                                     | > 1                                        |                                             | 2,8000                                      |
| 3-B-M                    | M-(5S)-N-3-isoxazolil-5-metil-2-oxo-1-(2,3',5'-trifluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida                                                                                                                                     | > 1                                        |                                             | >30,0                                       |
| mezcla de<br>3b-P y 3d P | (5S)-N-3-isoxazolil-5-metil-2-oxo-1-(2,3',5'-trifluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida y<br>(7R)-N-3-isoxazolil-7-metil-2-oxo-1-(2,3',5'-trifluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida | 0,3107                                     |                                             | 0,0922                                      |
| 3-C-P                    | P-(7S)-N-3-isoxazolil-7-metil-2-oxo-1-(2,3',5'-trifluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida                                                                                                                                     | > 1                                        |                                             | >30,0                                       |
| 3-C-M                    | M-(7S)-N-3-isoxazolil-7-metil-2-oxo-1-(2,3',5'-trifluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida                                                                                                                                     | > 1                                        |                                             | 8,5200                                      |
| 3-D-M                    | M-(7R)-N-3-isoxazolil-7-metil-2-oxo-1-(2,3',5'-trifluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida                                                                                                                                     | > 1                                        |                                             | >7,5                                        |
| 3-B-P                    | P-(5S)-N-3-isoxazolil-5-metil-2-oxo-1-(2,3',5'-trifluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida                                                                                                                                     | 2,0760                                     | 0,2240                                      | 0,1970                                      |
| 3-D-P                    | P-(7R)-N-3-isoxazolil-7-metil-2-oxo-1-(2,3',5'-trifluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida                                                                                                                                     | 0,2304                                     | 0,0405                                      | 0,0400                                      |
| 4-(Rac)                  | (Rac)-1-(3'-cloro-2,5'-difluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-N-(6-metil-4-pirimidinil)-2-oxo-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida                                                                                                                              | 0,3864                                     |                                             | 0,0459                                      |
| 38-M                     | M-1-(3'-cloro-2,5'-difluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-2-oxo-N-3-piridazinil-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida                                                                                                                                            | 3,1220                                     |                                             | 0,6620                                      |
| 39                       | (Rac)-1-(4'-cloro-2-fluoro-5-metoxi-3'-metil-4-bifenilil)-2-oxo-N-1,3-tiazol-2-il-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida                                                                                                                                  | 0,0351                                     | 0,0152                                      | 0,0378                                      |
| 40                       | (Rac)-1-(4'-cloro-2-fluoro-5-metoxi-3'-metil-4-bifenilil)-N-(6-metil-4-pirimidinil)-2-oxo-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida                                                                                                                          | 0,2039                                     |                                             | 0,0423                                      |
| 41                       | P-1-(2,3'-difluoro-5-metoxi-5'-(trifluorometil)-4-bifenilil)-2-oxo-N-3-piridazinil-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida                                                                                                                                 | 0,0330                                     |                                             | 0,0018                                      |

(continuación)

| Ej. N.º                  | NOMBRE DEL COMPUESTO                                                                                                                                                                                                                                                   | px con<br>hNav1.7<br>Cl <sub>50</sub> (mM) | IWQ con<br>hNav1.7<br>Cl <sub>50</sub> (mM) | IWB con<br>hNav1.7<br>Cl <sub>50</sub> (mM) |
|--------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------|---------------------------------------------|---------------------------------------------|
| 2-M                      | M-1-(4'-cloro-2-fluoro-3',5'-dimetoxi-4-bifenilil)-2-oxo-N-3-piridazinil-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida                                                                                                                                           | 5,5330                                     | 0,2550                                      | 0,1320                                      |
| 3-A-P                    | P-(5R)-N-3-isoxazolil-5-metil-2-oxo-1-(2,3',5'-trifluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida                                                                                                                                     | > 1                                        |                                             | 1,2000                                      |
| 3-A-M                    | M-(5R)-N-3-isoxazolil-5-metil-2-oxo-1-(2,3',5'-trifluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida                                                                                                                                     | > 1                                        |                                             | 2,8000                                      |
| 3-B-M                    | M-(5S)-N-3-isoxazolil-5-metil-2-oxo-1-(2,3',5'-trifluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida                                                                                                                                     | > 1                                        |                                             | >30,0                                       |
| mezcla de<br>3b-P y 3d P | (5S)-N-3-isoxazolil-5-metil-2-oxo-1-(2,3',5'-trifluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida y<br>(7R)-N-3-isoxazolil-7-metil-2-oxo-1-(2,3',5'-trifluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida | 0,3107                                     |                                             | 0,0922                                      |
| 3-C-P                    | P-(7S)-N-3-isoxazolil-7-metil-2-oxo-1-(2,3',5'-trifluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida                                                                                                                                     | > 1                                        |                                             | >30,0                                       |
| 3-C-M                    | M-(7S)-N-3-isoxazolil-7-metil-2-oxo-1-(2,3',5'-trifluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida                                                                                                                                     | > 1                                        |                                             | 8,5200                                      |
| 3-D-M                    | M-(7R)-N-3-isoxazolil-7-metil-2-oxo-1-(2,3',5'-trifluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida                                                                                                                                     | > 1                                        |                                             | >7,5                                        |
| 3-B-P                    | P-(5S)-N-3-isoxazolil-5-metil-2-oxo-1-(2,3',5'-trifluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida                                                                                                                                     | 2,0760                                     | 0,2240                                      | 0,1970                                      |
| 3-D-P                    | P-(7R)-N-3-isoxazolil-7-metil-2-oxo-1-(2,3',5'-trifluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida                                                                                                                                     | 0,2304                                     | 0,0405                                      | 0,0400                                      |
| 4-(Rac)                  | (Rac)-1-(3'-cloro-2,5'-difluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-N-(6-metil-4-pirimidinil)-2-oxo-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida                                                                                                                              | 0,3864                                     |                                             | 0,0459                                      |
| 42                       | P-1-(3'-ciclopropil-2-fluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-2-oxo-N-3-piridazinil-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida                                                                                                                                           | 0,0766                                     |                                             | 0,0078                                      |
| 43                       | P-1-(2'-cloro-2-fluoro-5-metoxi-5'-metil-4-bifenilil)-2-oxo-N-3-piridazinil-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6 (2H)-sulfonamida                                                                                                                                       | 0,1557                                     |                                             | 0,0038                                      |
| 44                       | P-1-(3'-cloro-2-fluoro-5-metoxi-4'-metil-4-bifenilil)-2-oxo-N-3-piridazinil-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6 (2H)-sulfonamida                                                                                                                                       | 0,0732                                     |                                             |                                             |
| 45                       | P-1-(2-fluoro-5-metoxi-3'-(trifluorometil)-4-bifenilil)-2-oxoN-3-piridazinil-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida                                                                                                                                       | 0,0298                                     |                                             |                                             |



(continuación)

| Ej. N.º                  | NOMBRE DEL COMPUESTO                                                                                                                                                                                                                                                   | px con<br>hNav1.7<br>Cl <sub>50</sub> (mM) | IWQ con<br>hNav1.7<br>Cl <sub>50</sub> (mM) | IWB con<br>hNav1.7<br>Cl <sub>50</sub> (mM) |
|--------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------|---------------------------------------------|---------------------------------------------|
| 2-M                      | M-1-(4'-cloro-2-fluoro-3',5'-dimetoxi-4-bifenilil)-2-oxo-N-3-piridazinil-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida                                                                                                                                           | 5,5330                                     | 0,2550                                      | 0,1320                                      |
| 3-A-P                    | P-(5R)-N-3-isoxazolil-5-metil-2-oxo-1-(2,3',5'-trifluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida                                                                                                                                     | > 1                                        |                                             | 1,2000                                      |
| 3-A-M                    | M-(5R)-N-3-isoxazolil-5-metil-2-oxo-1-(2,3',5'-trifluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida                                                                                                                                     | > 1                                        |                                             | 2,8000                                      |
| 3-B-M                    | M-(5S)-N-3-isoxazolil-5-metil-2-oxo-1-(2,3',5'-trifluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida                                                                                                                                     | > 1                                        |                                             | >30,0                                       |
| mezcla de<br>3b-P y 3d P | (5S)-N-3-isoxazolil-5-metil-2-oxo-1-(2,3',5'-trifluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida y<br>(7R)-N-3-isoxazolil-7-metil-2-oxo-1-(2,3',5'-trifluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida | 0,3107                                     |                                             | 0,0922                                      |
| 3-C-P                    | P-(7S)-N-3-isoxazolil-7-metil-2-oxo-1-(2,3',5'-trifluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida                                                                                                                                     | > 1                                        |                                             | >30,0                                       |
| 3-C-M                    | M-(7S)-N-3-isoxazolil-7-metil-2-oxo-1-(2,3',5'-trifluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida                                                                                                                                     | > 1                                        |                                             | 8,5200                                      |
| 3-D-M                    | M-(7R)-N-3-isoxazolil-7-metil-2-oxo-1-(2,3',5'-trifluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida                                                                                                                                     | > 1                                        |                                             | >7,5                                        |
| 3-B-P                    | P-(5S)-N-3-isoxazolil-5-metil-2-oxo-1-(2,3',5'-trifluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida                                                                                                                                     | 2,0760                                     | 0,2240                                      | 0,1970                                      |
| 3-D-P                    | P-(7R)-N-3-isoxazolil-7-metil-2-oxo-1-(2,3',5'-trifluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida                                                                                                                                     | 0,2304                                     | 0,0405                                      | 0,0400                                      |
| 4-(Rac)                  | (Rac)-1-(3'-cloro-2,5'-difluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-N-(6-metil-4-pirimidinil)-2-oxo-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida                                                                                                                              | 0,3864                                     |                                             | 0,0459                                      |
| 46                       | P-2-oxo-N-3-piridazinil-1-(2,3',4',5'-tetrafluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida                                                                                                                                            | 0,1023                                     |                                             |                                             |
| 47                       | P-1-(4'-cloro-2,3'-difluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-2-oxo-N-3-piridazinil-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida                                                                                                                                            | 0,0951                                     |                                             |                                             |
| 48                       | P-1-(3'-cloro-2,4'-difluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-2-oxo-N-3-piridazinil-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida                                                                                                                                            | 0,0803                                     |                                             |                                             |
| 49                       | P-1-(3'-cloro-2,2'-difluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-2-oxo-N-3-piridazinil-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida                                                                                                                                            | 0,1684                                     |                                             |                                             |

(continuación)

| Ej. N.º                  | NOMBRE DEL COMPUESTO                                                                                                                                                                                                                                                   | px con<br>hNav1.7<br>Cl <sub>50</sub> (mM) | IWQ con<br>hNav1.7<br>Cl <sub>50</sub> (mM) | IWB con<br>hNav1.7<br>Cl <sub>50</sub> (mM) |
|--------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------|---------------------------------------------|---------------------------------------------|
| 2-M                      | M-1-(4'-cloro-2-fluoro-3',5-dimetoxi-4-bifenilil)-2-oxo-N-3-piridazinil-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida                                                                                                                                            | 5,5330                                     | 0,2550                                      | 0,1320                                      |
| 3-A-P                    | P-(5R)-N-3-isoxazolil-5-metil-2-oxo-1-(2,3',5'-trifluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida                                                                                                                                     | > 1                                        |                                             | 1,2000                                      |
| 3-A-M                    | M-(5R)-N-3-isoxazolil-5-metil-2-oxo-1-(2,3',5'-trifluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida                                                                                                                                     | > 1                                        |                                             | 2,8000                                      |
| 3-B-M                    | M-(5S)-N-3-isoxazolil-5-metil-2-oxo-1-(2,3',5'-trifluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida                                                                                                                                     | > 1                                        |                                             | >30,0                                       |
| mezcla de<br>3b-P y 3d P | (5S)-N-3-isoxazolil-5-metil-2-oxo-1-(2,3',5'-trifluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida y<br>(7R)-N-3-isoxazolil-7-metil-2-oxo-1-(2,3',5'-trifluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida | 0,3107                                     |                                             | 0,0922                                      |
| 3-C-P                    | P-(7S)-N-3-isoxazolil-7-metil-2-oxo-1-(2,3',5'-trifluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida                                                                                                                                     | > 1                                        |                                             | >30,0                                       |
| 3-C-M                    | M-(7S)-N-3-isoxazolil-7-metil-2-oxo-1-(2,3',5'-trifluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida                                                                                                                                     | > 1                                        |                                             | 8,5200                                      |
| 3-D-M                    | M-(7R)-N-3-isoxazolil-7-metil-2-oxo-1-(2,3',5'-trifluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida                                                                                                                                     | > 1                                        |                                             | >7,5                                        |
| 3-B-P                    | P-(5S)-N-3-isoxazolil-5-metil-2-oxo-1-(2,3',5'-trifluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida                                                                                                                                     | 2,0760                                     | 0,2240                                      | 0,1970                                      |
| 3-D-P                    | P-(7R)-N-3-isoxazolil-7-metil-2-oxo-1-(2,3',5'-trifluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida                                                                                                                                     | 0,2304                                     | 0,0405                                      | 0,0400                                      |
| 4-(Rac)                  | (Rac)-1-(3'-cloro-2,5'-difluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-N-(6-metil-4-pirimidinil)-2-oxo-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida                                                                                                                              | 0,3864                                     |                                             | 0,0459                                      |
| 50                       | P-1-(4-(5-cloro-6-metoxi-3-piridinil)-5-fluoro-2-metoxifenil)-2-oxo-N-3-piridazinil-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida                                                                                                                                | 0,1716                                     |                                             |                                             |
| 51                       | P-1-(2-cloro-3',4'-difluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-N-3-isoxazolil-2-oxo-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida                                                                                                                                             | 0,0451                                     |                                             | <0,002                                      |
| 52                       | P-1-(2,4'-dicloro-3',5-dimetoxi-4-bifenilil)-N-3-isoxazolil-2-oxo-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida                                                                                                                                                  | 0,0229                                     |                                             | 0,0028                                      |
| 53                       | P-1-(2,3'-dicloro-5'-fluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-N-3-isoxazolil-2-oxo-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida                                                                                                                                             | 0,0052                                     |                                             | 0,0007                                      |

(continuación)

| Ej. N.º                  | NOMBRE DEL COMPUESTO                                                                                                                                                                                                                                                   | px con<br>hNav1.7<br>Cl <sub>50</sub> (mM) | IWQ con<br>hNav1.7<br>Cl <sub>50</sub> (mM) | IWB con<br>hNav1.7<br>Cl <sub>50</sub> (mM) |
|--------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------|---------------------------------------------|---------------------------------------------|
| 2-M                      | M-1-(4'-cloro-2-fluoro-3',5'-dimetoxi-4-bifenilil)-2-oxo-N-3-piridazinil-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida                                                                                                                                           | 5,5330                                     | 0,2550                                      | 0,1320                                      |
| 3-A-P                    | P-(5R)-N-3-isoxazolil-5-metil-2-oxo-1-(2,3',5'-trifluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida                                                                                                                                     | > 1                                        |                                             | 1,2000                                      |
| 3-A-M                    | M-(5R)-N-3-isoxazolil-5-metil-2-oxo-1-(2,3',5'-trifluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida                                                                                                                                     | > 1                                        |                                             | 2,8000                                      |
| 3-B-M                    | M-(5S)-N-3-isoxazolil-5-metil-2-oxo-1-(2,3',5'-trifluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida                                                                                                                                     | > 1                                        |                                             | >30,0                                       |
| mezcla de<br>3b-P y 3d P | (5S)-N-3-isoxazolil-5-metil-2-oxo-1-(2,3',5'-trifluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida y<br>(7R)-N-3-isoxazolil-7-metil-2-oxo-1-(2,3',5'-trifluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida | 0,3107                                     |                                             | 0,0922                                      |
| 3-C-P                    | P-(7S)-N-3-isoxazolil-7-metil-2-oxo-1-(2,3',5'-trifluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida                                                                                                                                     | > 1                                        |                                             | >30,0                                       |
| 3-C-M                    | M-(7S)-N-3-isoxazolil-7-metil-2-oxo-1-(2,3',5'-trifluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida                                                                                                                                     | > 1                                        |                                             | 8,5200                                      |
| 3-D-M                    | M-(7R)-N-3-isoxazolil-7-metil-2-oxo-1-(2,3',5'-trifluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida                                                                                                                                     | > 1                                        |                                             | >7,5                                        |
| 3-B-P                    | P-(5S)-N-3-isoxazolil-5-metil-2-oxo-1-(2,3',5'-trifluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida                                                                                                                                     | 2,0760                                     | 0,2240                                      | 0,1970                                      |
| 3-D-P                    | P-(7R)-N-3-isoxazolil-7-metil-2-oxo-1-(2,3',5'-trifluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida                                                                                                                                     | 0,2304                                     | 0,0405                                      | 0,0400                                      |
| 4-(Rac)                  | (Rac)-1-(3'-cloro-2,5'-difluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-N-(6-metil-4-pirimidinil)-2-oxo-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida                                                                                                                              | 0,3864                                     |                                             | 0,0459                                      |
| 54                       | P-1-(2-cloro-5-metoxi-3'-(trifluorometil)-4-bifenilil)-N-3-isoxazolil-2-oxo-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida                                                                                                                                        | 0,0069                                     |                                             | 0,0005                                      |
| 55-P                     | P-1-(3'-cloro-4-metoxi-4'-metil-3-bifenilil)-2-oxo-N-3-piridazinil-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida                                                                                                                                                 | 0,7098                                     |                                             |                                             |
| 55-M                     | M-1-(3'-cloro-4-metoxi-4'-metil-3-bifenilil)-2-oxo-N-3-piridazinil-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida                                                                                                                                                 | > 1                                        |                                             |                                             |
| 56-P                     | P-1-(4'-cloro-4-metoxi-3'-metil-3-bifenilil)-2-oxo-N-3-piridazinil-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida                                                                                                                                                 | 0,4933                                     |                                             |                                             |

(continuación)

| Ej. N.º                  | NOMBRE DEL COMPUESTO                                                                                                                                                                                                                                                   | px con<br>hNav1.7<br>Cl <sub>50</sub> (mM) | IWQ con<br>hNav1.7<br>Cl <sub>50</sub> (mM) | IWB con<br>hNav1.7<br>Cl <sub>50</sub> (mM) |
|--------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------|---------------------------------------------|---------------------------------------------|
| 2-M                      | M-1-(4'-cloro-2-fluoro-3',5'-dimetoxi-4-bifenilil)-2-oxo-N-3-piridazinil-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida                                                                                                                                           | 5,5330                                     | 0,2550                                      | 0,1320                                      |
| 3-A-P                    | P-(5R)-N-3-isoxazolil-5-metil-2-oxo-1-(2,3',5'-trifluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida                                                                                                                                     | > 1                                        |                                             | 1,2000                                      |
| 3-A-M                    | M-(5R)-N-3-isoxazolil-5-metil-2-oxo-1-(2,3',5'-trifluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida                                                                                                                                     | > 1                                        |                                             | 2,8000                                      |
| 3-B-M                    | M-(5S)-N-3-isoxazolil-5-metil-2-oxo-1-(2,3',5'-trifluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida                                                                                                                                     | > 1                                        |                                             | >30,0                                       |
| mezcla de<br>3b-P y 3d P | (5S)-N-3-isoxazolil-5-metil-2-oxo-1-(2,3',5'-trifluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida y<br>(7R)-N-3-isoxazolil-7-metil-2-oxo-1-(2,3',5'-trifluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida | 0,3107                                     |                                             | 0,0922                                      |
| 3-C-P                    | P-(7S)-N-3-isoxazolil-7-metil-2-oxo-1-(2,3',5'-trifluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida                                                                                                                                     | > 1                                        |                                             | >30,0                                       |
| 3-C-M                    | M-(7S)-N-3-isoxazolil-7-metil-2-oxo-1-(2,3',5'-trifluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida                                                                                                                                     | > 1                                        |                                             | 8,5200                                      |
| 3-D-M                    | M-(7R)-N-3-isoxazolil-7-metil-2-oxo-1-(2,3',5'-trifluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida                                                                                                                                     | > 1                                        |                                             | >7,5                                        |
| 3-B-P                    | P-(5S)-N-3-isoxazolil-5-metil-2-oxo-1-(2,3',5'-trifluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida                                                                                                                                     | 2,0760                                     | 0,2240                                      | 0,1970                                      |
| 3-D-P                    | P-(7R)-N-3-isoxazolil-7-metil-2-oxo-1-(2,3',5'-trifluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida                                                                                                                                     | 0,2304                                     | 0,0405                                      | 0,0400                                      |
| 4-(Rac)                  | (Rac)-1-(3'-cloro-2,5'-difluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-N-(6-metil-4-pirimidinil)-2-oxo-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida                                                                                                                              | 0,3864                                     |                                             | 0,0459                                      |
| 56-M                     | M-1-(4'-cloro-4-metoxi-3'-metil-3-bifenilil)-2-oxo-N-3-piridazinil-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida                                                                                                                                                 |                                            |                                             |                                             |
| 57-P                     | P-1-(3'-cloro-4-metoxi-2'-metil-3-bifenilil)-2-oxo-N-3-piridazinil-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida                                                                                                                                                 | 0,2317                                     |                                             |                                             |
| 57-M                     | M-1-(3'-cloro-4-metoxi-2'-metil-3-bifenilil)-2-oxo-N-3-piridazinil-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida                                                                                                                                                 |                                            |                                             |                                             |
| 58-(Rac)                 | (Rac)-1-(2-fluoro-3',5'-dimetoxi-4'-metil-4-bifenilil)-N-3-isoxazolil-2-oxo-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida                                                                                                                                        | 0,0780                                     | 0,0123                                      | 0,0241                                      |

(continuación)

| Ej. N.º                  | NOMBRE DEL COMPUESTO                                                                                                                                                                                                                                                   | px con<br>hNav1.7<br>Cl <sub>50</sub> (mM) | IWQ con<br>hNav1.7<br>Cl <sub>50</sub> (mM) | IWB con<br>hNav1.7<br>Cl <sub>50</sub> (mM) |
|--------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------|---------------------------------------------|---------------------------------------------|
| 2-M                      | M-1-(4'-cloro-2-fluoro-3',5-dimetoxi-4-bifenilil)-2-oxo-N-3-piridazinil-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida                                                                                                                                            | 5,5330                                     | 0,2550                                      | 0,1320                                      |
| 3-A-P                    | P-(5R)-N-3-isoxazolil-5-metil-2-oxo-1-(2,3',5'-trifluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida                                                                                                                                     | > 1                                        |                                             | 1,2000                                      |
| 3-A-M                    | M-(5R)-N-3-isoxazolil-5-metil-2-oxo-1-(2,3',5'-trifluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida                                                                                                                                     | > 1                                        |                                             | 2,8000                                      |
| 3-B-M                    | M-(5S)-N-3-isoxazolil-5-metil-2-oxo-1-(2,3',5'-trifluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida                                                                                                                                     | > 1                                        |                                             | >30,0                                       |
| mezcla de<br>3b-P y 3d P | (5S)-N-3-isoxazolil-5-metil-2-oxo-1-(2,3',5'-trifluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida y<br>(7R)-N-3-isoxazolil-7-metil-2-oxo-1-(2,3',5'-trifluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida | 0,3107                                     |                                             | 0,0922                                      |
| 3-C-P                    | P-(7S)-N-3-isoxazolil-7-metil-2-oxo-1-(2,3',5'-trifluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida                                                                                                                                     | > 1                                        |                                             | >30,0                                       |
| 3-C-M                    | M-(7S)-N-3-isoxazolil-7-metil-2-oxo-1-(2,3',5'-trifluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida                                                                                                                                     | > 1                                        |                                             | 8,5200                                      |
| 3-D-M                    | M-(7R)-N-3-isoxazolil-7-metil-2-oxo-1-(2,3',5'-trifluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida                                                                                                                                     | > 1                                        |                                             | >7,5                                        |
| 3-B-P                    | P-(5S)-N-3-isoxazolil-5-metil-2-oxo-1-(2,3',5'-trifluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida                                                                                                                                     | 2,0760                                     | 0,2240                                      | 0,1970                                      |
| 3-D-P                    | P-(7R)-N-3-isoxazolil-7-metil-2-oxo-1-(2,3',5'-trifluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida                                                                                                                                     | 0,2304                                     | 0,0405                                      | 0,0400                                      |
| 4-(Rac)                  | (Rac)-1-(3'-cloro-2,5'-difluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-N-(6-metil-4-pirimidinil)-2-oxo-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida                                                                                                                              | 0,3864                                     |                                             | 0,0459                                      |
| 58-P                     | P-1-(2-fluoro-3',5-dimetoxi-4'-metil-4-bifenilil)-N-3-isoxazolil-2-oxo-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida                                                                                                                                             | 0,1070                                     | 0,0194                                      | 0,0092                                      |
| 58-M                     | M-1-(2-fluoro-3',5-dimetoxi-4'-metil-4-bifenilil)-N-3-isoxazolil-2-oxo-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida                                                                                                                                             |                                            |                                             | 1,4800                                      |
| 59                       | P-1-(5'-cloro-2-fluoro-2',5-dimetoxi-[1,1'-bifenil]-4-il)-2-oxo-N-(piridazin-3-il)-1,2,7,8-tetrahydro-1,6-naftiridin-6 (5H)-sulfonamida                                                                                                                                | 0,0481                                     |                                             | 0,0065                                      |
| 60                       | P-1-(4-(5-cloro-2-metoxipiridin-3-il)-5-fluoro-2-metoxifenil)-2-oxoN-(piridazin-3-il)-1,2,7,8-tetrahydro-1,6-naftiridin-6(5H)-sulfonamida                                                                                                                              | 0,4197                                     |                                             | 0,0375                                      |

(continuación)

| Ej. N.º                  | NOMBRE DEL COMPUESTO                                                                                                                                                                                                                                                   | px con<br>hNav1.7<br>Cl <sub>50</sub> (mM) | IWQ con<br>hNav1.7<br>Cl <sub>50</sub> (mM) | IWB con<br>hNav1.7<br>Cl <sub>50</sub> (mM) |
|--------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------|---------------------------------------------|---------------------------------------------|
| 2-M                      | M-1-(4'-cloro-2-fluoro-3',5-dimetoxi-4-bifenilil)-2-oxo-N-3-piridazinil-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida                                                                                                                                            | 5,5330                                     | 0,2550                                      | 0,1320                                      |
| 3-A-P                    | P-(5R)-N-3-isoxazolil-5-metil-2-oxo-1-(2,3',5'-trifluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida                                                                                                                                     | > 1                                        |                                             | 1,2000                                      |
| 3-A-M                    | M-(5R)-N-3-isoxazolil-5-metil-2-oxo-1-(2,3',5'-trifluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida                                                                                                                                     | > 1                                        |                                             | 2,8000                                      |
| 3-B-M                    | M-(5S)-N-3-isoxazolil-5-metil-2-oxo-1-(2,3',5'-trifluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida                                                                                                                                     | > 1                                        |                                             | >30,0                                       |
| mezcla de<br>3b-P y 3d P | (5S)-N-3-isoxazolil-5-metil-2-oxo-1-(2,3',5'-trifluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida y<br>(7R)-N-3-isoxazolil-7-metil-2-oxo-1-(2,3',5'-trifluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida | 0,3107                                     |                                             | 0,0922                                      |
| 3-C-P                    | P-(7S)-N-3-isoxazolil-7-metil-2-oxo-1-(2,3',5'-trifluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida                                                                                                                                     | > 1                                        |                                             | >30,0                                       |
| 3-C-M                    | M-(7S)-N-3-isoxazolil-7-metil-2-oxo-1-(2,3',5'-trifluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida                                                                                                                                     | > 1                                        |                                             | 8,5200                                      |
| 3-D-M                    | M-(7R)-N-3-isoxazolil-7-metil-2-oxo-1-(2,3',5'-trifluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida                                                                                                                                     | > 1                                        |                                             | >7,5                                        |
| 3-B-P                    | P-(5S)-N-3-isoxazolil-5-metil-2-oxo-1-(2,3',5'-trifluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida                                                                                                                                     | 2,0760                                     | 0,2240                                      | 0,1970                                      |
| 3-D-P                    | P-(7R)-N-3-isoxazolil-7-metil-2-oxo-1-(2,3',5'-trifluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida                                                                                                                                     | 0,2304                                     | 0,0405                                      | 0,0400                                      |
| 4-(Rac)                  | (Rac)-1-(3'-cloro-2,5'-difluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-N-(6-metil-4-pirimidinil)-2-oxo-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida                                                                                                                              | 0,3864                                     |                                             | 0,0459                                      |
| 61                       | P-1-(4'-cloro-2-fluoro-5-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-il)-2-oxo-N-(piridazin-3-il)-1,2,7,8-tetrahydro-1,6-naftiridin-6 (5H)-sulfonamida                                                                                                                                     | 0,1951                                     |                                             | 0,0241                                      |
| 62                       | P-1-(3'-cloro-2-fluoro-5-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-il)-2-oxo-N-(piridazin-3-il)-1,2,7,8-tetrahydro-1,6-naftiridin-6 (5H)-sulfonamida                                                                                                                                     | 0,0758                                     |                                             | 0,0086                                      |
| 63                       | P-1-(3'-cloro-2-fluoro-4',5-dimetoxi-[1,1'-bifenil]-4-il)-2-oxo-N-(piridazin-3-il)-1,2,7,8-tetrahydro-1,6-naftiridin-6 (5H)-sulfonamida                                                                                                                                | 0,3207                                     |                                             | 0,0222                                      |
| 64                       | P-1-(5-fluoro-2-metoxi-4-(2-metoxi-5-(trifluorometil) piridin-3-il)fenil)-2-oxo-N-(piridazin-3-il)-1,2,7,8-tetrahydro-1,6-naftiridin-6(5H)-sulfonamida                                                                                                                 | 0,0661                                     |                                             | 0,0019                                      |

(continuación)

| Ej. N.º                  | NOMBRE DEL COMPUESTO                                                                                                                                                                                                                                                   | px con<br>hNav1.7<br>Cl <sub>50</sub> (mM) | IWQ con<br>hNav1.7<br>Cl <sub>50</sub> (mM) | IWB con<br>hNav1.7<br>Cl <sub>50</sub> (mM) |
|--------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------|---------------------------------------------|---------------------------------------------|
| 2-M                      | M-1-(4'-cloro-2-fluoro-3',5-dimetoxi-4-bifenilil)-2-oxo-N-3-piridazinil-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida                                                                                                                                            | 5,5330                                     | 0,2550                                      | 0,1320                                      |
| 3-A-P                    | P-(5R)-N-3-isoxazolil-5-metil-2-oxo-1-(2,3',5'-trifluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida                                                                                                                                     | > 1                                        |                                             | 1,2000                                      |
| 3-A-M                    | M-(5R)-N-3-isoxazolil-5-metil-2-oxo-1-(2,3',5'-trifluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida                                                                                                                                     | > 1                                        |                                             | 2,8000                                      |
| 3-B-M                    | M-(5S)-N-3-isoxazolil-5-metil-2-oxo-1-(2,3',5'-trifluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida                                                                                                                                     | > 1                                        |                                             | >30,0                                       |
| mezcla de<br>3b-P y 3d P | (5S)-N-3-isoxazolil-5-metil-2-oxo-1-(2,3',5'-trifluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida y<br>(7R)-N-3-isoxazolil-7-metil-2-oxo-1-(2,3',5'-trifluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida | 0,3107                                     |                                             | 0,0922                                      |
| 3-C-P                    | P-(7S)-N-3-isoxazolil-7-metil-2-oxo-1-(2,3',5'-trifluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida                                                                                                                                     | > 1                                        |                                             | >30,0                                       |
| 3-C-M                    | M-(7S)-N-3-isoxazolil-7-metil-2-oxo-1-(2,3',5'-trifluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida                                                                                                                                     | > 1                                        |                                             | 8,5200                                      |
| 3-D-M                    | M-(7R)-N-3-isoxazolil-7-metil-2-oxo-1-(2,3',5'-trifluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida                                                                                                                                     | > 1                                        |                                             | >7,5                                        |
| 3-B-P                    | P-(5S)-N-3-isoxazolil-5-metil-2-oxo-1-(2,3',5'-trifluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida                                                                                                                                     | 2,0760                                     | 0,2240                                      | 0,1970                                      |
| 3-D-P                    | P-(7R)-N-3-isoxazolil-7-metil-2-oxo-1-(2,3',5'-trifluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida                                                                                                                                     | 0,2304                                     | 0,0405                                      | 0,0400                                      |
| 4-(Rac)                  | (Rac)-1-(3'-cloro-2,5'-difluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-N-(6-metil-4-pirimidinil)-2-oxo-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida                                                                                                                              | 0,3864                                     |                                             | 0,0459                                      |
| 65                       | P-1-(3'-cloro-2-fluoro-2',5-dimetoxi-[1,1'-bifenil]-4-il)-2-oxo-N-(piridazin-3-il)-1,2,7,8-tetrahydro-1,6-naftiridin-6 (5H)-sulfonamida                                                                                                                                | 0,2512                                     |                                             | 0,0085                                      |
| 66                       | P-1-(2-fluoro-5-metoxi-3'-(trifluorometoxi)-[1,1'-bifenil]-4-il)-2-oxo-N-(piridazin-3-il)-1,2,7,8-tetrahydro-1,6-naftiridin-6(5H)-sulfonamida                                                                                                                          | 0,0371                                     | 0,0023                                      | 0,0038                                      |
| 67                       | P-1-(2-fluoro-5-metoxi-4'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-4-il)-2-oxo-N-(piridazin-3-il)-1,2,7,8-tetrahydro-1,6-naftiridin-6(5H)-sulfonamida                                                                                                                           | 0,0758                                     |                                             | 0,0205                                      |
| 68                       | P-1-(2-fluoro-5-metoxi-3'-(2,2,2-trifluoroetoxi)-[1,1'-bifenil]-4-il)-2-oxo-N-(piridazin-3-il)-1,2,7,8-tetrahydro-1,6-naftiridin-6(5H)-sulfonamida                                                                                                                     | 0,0742                                     | 0,0024                                      | 0,0053                                      |

(continuación)

| Ej. N.º                  | NOMBRE DEL COMPUESTO                                                                                                                                                                                                                                                   | px con<br>hNav1.7<br>Cl <sub>50</sub> (mM) | IWQ con<br>hNav1.7<br>Cl <sub>50</sub> (mM) | IWB con<br>hNav1.7<br>Cl <sub>50</sub> (mM) |
|--------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------|---------------------------------------------|---------------------------------------------|
| 2-M                      | M-1-(4'-cloro-2-fluoro-3',5'-dimetoxi-4-bifenilil)-2-oxo-N-3-piridazinil-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida                                                                                                                                           | 5,5330                                     | 0,2550                                      | 0,1320                                      |
| 3-A-P                    | P-(5R)-N-3-isoxazolil-5-metil-2-oxo-1-(2,3',5'-trifluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida                                                                                                                                     | > 1                                        |                                             | 1,2000                                      |
| 3-A-M                    | M-(5R)-N-3-isoxazolil-5-metil-2-oxo-1-(2,3',5'-trifluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida                                                                                                                                     | > 1                                        |                                             | 2,8000                                      |
| 3-B-M                    | M-(5S)-N-3-isoxazolil-5-metil-2-oxo-1-(2,3',5'-trifluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida                                                                                                                                     | > 1                                        |                                             | >30,0                                       |
| mezcla de<br>3b-P y 3d P | (5S)-N-3-isoxazolil-5-metil-2-oxo-1-(2,3',5'-trifluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida y<br>(7R)-N-3-isoxazolil-7-metil-2-oxo-1-(2,3',5'-trifluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida | 0,3107                                     |                                             | 0,0922                                      |
| 3-C-P                    | P-(7S)-N-3-isoxazolil-7-metil-2-oxo-1-(2,3',5'-trifluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida                                                                                                                                     | > 1                                        |                                             | >30,0                                       |
| 3-C-M                    | M-(7S)-N-3-isoxazolil-7-metil-2-oxo-1-(2,3',5'-trifluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida                                                                                                                                     | > 1                                        |                                             | 8,5200                                      |
| 3-D-M                    | M-(7R)-N-3-isoxazolil-7-metil-2-oxo-1-(2,3',5'-trifluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida                                                                                                                                     | > 1                                        |                                             | >7,5                                        |
| 3-B-P                    | P-(5S)-N-3-isoxazolil-5-metil-2-oxo-1-(2,3',5'-trifluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida                                                                                                                                     | 2,0760                                     | 0,2240                                      | 0,1970                                      |
| 3-D-P                    | P-(7R)-N-3-isoxazolil-7-metil-2-oxo-1-(2,3',5'-trifluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida                                                                                                                                     | 0,2304                                     | 0,0405                                      | 0,0400                                      |
| 4-(Rac)                  | (Rac)-1-(3'-cloro-2,5'-difluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-N-(6-metil-4-pirimidinil)-2-oxo-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida                                                                                                                              | 0,3864                                     |                                             | 0,0459                                      |
| 69                       | P-1-(3'-cloro-2-fluoro-5-metoxi-5'-metil-[1,1'-bifenil]-4-il)-2-oxo-N-(piridazin-3-il)-1,2,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(5H)-sulfonamida                                                                                                                             | 0,0228                                     |                                             | 0,0169                                      |
| 70                       | P-1-(3'-cloro-2-fluoro-5,5'-dimetoxi-[1,1'-bifenil]-4-il)-2-oxo-N-(piridazin-3-il)-1,2,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6 (5H)-sulfonamida                                                                                                                                | 0,0200                                     |                                             | 0,0062                                      |
| 71                       | P-1-(2,4'-difluoro-5-metoxi-3'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-4-il)-2-oxo-N-(piridazin-3-il)-1,2,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(5H)-sulfonamida                                                                                                                      | 0,0294                                     | 0,0028                                      | 0,0069                                      |
| 72                       | P-1-(3'-(difluorometil)-2-fluoro-5-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-il)-2-oxoN-(piridazin-3-il)-1,2,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(5H)-sulfonamida                                                                                                                             | 0,2651                                     |                                             | 0,0151                                      |



(continuación)

| Ej. N.º                  | NOMBRE DEL COMPUESTO                                                                                                                                                                                                                                                   | px con<br>hNav1.7<br>Cl <sub>50</sub> (mM) | IWQ con<br>hNav1.7<br>Cl <sub>50</sub> (mM) | IWB con<br>hNav1.7<br>Cl <sub>50</sub> (mM) |
|--------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------|---------------------------------------------|---------------------------------------------|
| 2-M                      | M-1-(4'-cloro-2-fluoro-3',5-dimetoxi-4-bifenilil)-2-oxo-N-3-piridazinil-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida                                                                                                                                            | 5,5330                                     | 0,2550                                      | 0,1320                                      |
| 3-A-P                    | P-(5R)-N-3-isoxazolil-5-metil-2-oxo-1-(2,3',5'-trifluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida                                                                                                                                     | > 1                                        |                                             | 1,2000                                      |
| 3-A-M                    | M-(5R)-N-3-isoxazolil-5-metil-2-oxo-1-(2,3',5'-trifluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida                                                                                                                                     | > 1                                        |                                             | 2,8000                                      |
| 3-B-M                    | M-(5S)-N-3-isoxazolil-5-metil-2-oxo-1-(2,3',5'-trifluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida                                                                                                                                     | > 1                                        |                                             | >30,0                                       |
| mezcla de<br>3b-P y 3d P | (5S)-N-3-isoxazolil-5-metil-2-oxo-1-(2,3',5'-trifluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida y<br>(7R)-N-3-isoxazolil-7-metil-2-oxo-1-(2,3',5'-trifluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida | 0,3107                                     |                                             | 0,0922                                      |
| 3-C-P                    | P-(7S)-N-3-isoxazolil-7-metil-2-oxo-1-(2,3',5'-trifluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida                                                                                                                                     | > 1                                        |                                             | >30,0                                       |
| 3-C-M                    | M-(7S)-N-3-isoxazolil-7-metil-2-oxo-1-(2,3',5'-trifluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida                                                                                                                                     | > 1                                        |                                             | 8,5200                                      |
| 3-D-M                    | M-(7R)-N-3-isoxazolil-7-metil-2-oxo-1-(2,3',5'-trifluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida                                                                                                                                     | > 1                                        |                                             | >7,5                                        |
| 3-B-P                    | P-(5S)-N-3-isoxazolil-5-metil-2-oxo-1-(2,3',5'-trifluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida                                                                                                                                     | 2,0760                                     | 0,2240                                      | 0,1970                                      |
| 3-D-P                    | P-(7R)-N-3-isoxazolil-7-metil-2-oxo-1-(2,3',5'-trifluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida                                                                                                                                     | 0,2304                                     | 0,0405                                      | 0,0400                                      |
| 4-(Rac)                  | (Rac)-1-(3'-cloro-2,5'-difluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-N-(6-metil-4-pirimidinil)-2-oxo-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida                                                                                                                              | 0,3864                                     |                                             | 0,0459                                      |
| 73                       | P-1-(2,4'-difluoro-5-metoxi-3'-metil-[1,1'-bifenil]-4-il)-2-oxo-N-(piridazin-3-il)-1,2,7,8-tetrahydro-1,6-naftiridin-6(5H)-sulfonamida                                                                                                                                 | 0,2319                                     |                                             | 0,0180                                      |
| 74                       | P-1-(2-fluoro-2',5-dimetoxi-5'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-4-il)-2-oxo-N-(piridazin-3-il)-1,2,7,8-tetrahydro-1,6-naftiridin-6(5H)-sulfonamida                                                                                                                      | 0,0294                                     |                                             | 0,0077                                      |
| 75                       | P-1-(2-fluoro-5-metoxi-3'-metil-5'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-4-il)-2-oxo-N-(piridazin-3-il)-1,2,7,8-tetrahydro-1,6-naftiridin-6(5H)-sulfonamida                                                                                                                  | 0,0413                                     |                                             | 0,0116                                      |
| 76                       | P-1-(2-fluoro-3',5-dimetoxi-5'-(trifluorometoxi)-[1,1'-bifenil]-4-il)-2-oxo-N-(piridazin-3-il)-1,2,7,8-tetrahydro-1,6-naftiridin-6(5H)-sulfonamida                                                                                                                     | 0,0388                                     |                                             | 0,0042                                      |

(continuación)

| Ej. N.º                  | NOMBRE DEL COMPUESTO                                                                                                                                                                                                                                                   | px con<br>hNav1.7<br>Cl <sub>50</sub> (mM) | IWQ con<br>hNav1.7<br>Cl <sub>50</sub> (mM) | IWB con<br>hNav1.7<br>Cl <sub>50</sub> (mM) |
|--------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------|---------------------------------------------|---------------------------------------------|
| 2-M                      | M-1-(4'-cloro-2-fluoro-3',5'-dimetoxi-4-bifenilil)-2-oxo-N-3-piridazinil-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida                                                                                                                                           | 5,5330                                     | 0,2550                                      | 0,1320                                      |
| 3-A-P                    | P-(5R)-N-3-isoxazolil-5-metil-2-oxo-1-(2,3',5'-trifluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida                                                                                                                                     | > 1                                        |                                             | 1,2000                                      |
| 3-A-M                    | M-(5R)-N-3-isoxazolil-5-metil-2-oxo-1-(2,3',5'-trifluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida                                                                                                                                     | > 1                                        |                                             | 2,8000                                      |
| 3-B-M                    | M-(5S)-N-3-isoxazolil-5-metil-2-oxo-1-(2,3',5'-trifluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida                                                                                                                                     | > 1                                        |                                             | >30,0                                       |
| mezcla de<br>3b-P y 3d P | (5S)-N-3-isoxazolil-5-metil-2-oxo-1-(2,3',5'-trifluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida y<br>(7R)-N-3-isoxazolil-7-metil-2-oxo-1-(2,3',5'-trifluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida | 0,3107                                     |                                             | 0,0922                                      |
| 3-C-P                    | P-(7S)-N-3-isoxazolil-7-metil-2-oxo-1-(2,3',5'-trifluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida                                                                                                                                     | > 1                                        |                                             | >30,0                                       |
| 3-C-M                    | M-(7S)-N-3-isoxazolil-7-metil-2-oxo-1-(2,3',5'-trifluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida                                                                                                                                     | > 1                                        |                                             | 8,5200                                      |
| 3-D-M                    | M-(7R)-N-3-isoxazolil-7-metil-2-oxo-1-(2,3',5'-trifluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida                                                                                                                                     | > 1                                        |                                             | >7,5                                        |
| 3-B-P                    | P-(5S)-N-3-isoxazolil-5-metil-2-oxo-1-(2,3',5'-trifluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida                                                                                                                                     | 2,0760                                     | 0,2240                                      | 0,1970                                      |
| 3-D-P                    | P-(7R)-N-3-isoxazolil-7-metil-2-oxo-1-(2,3',5'-trifluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida                                                                                                                                     | 0,2304                                     | 0,0405                                      | 0,0400                                      |
| 4-(Rac)                  | (Rac)-1-(3'-cloro-2,5'-difluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-N-(6-metil-4-pirimidinil)-2-oxo-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida                                                                                                                              | 0,3864                                     |                                             | 0,0459                                      |
| 77                       | P-1-(3'-cloro-2-fluoro-5-metoxi-5'-(trifluorometoxi)-[1,1'-bifenil]-4-il)-2-oxo-N-(piridazin-3-il)-1,2,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(5H)-sulfonamida                                                                                                                 | 0,0405                                     | 0,0013                                      | 0,0044                                      |
| 78                       | P-1-(2-fluoro-5-metoxi-3'-metil-5'-(trifluorometoxi)-[1,1'-bifenil]-4-il)-2-oxo-N-(piridazin-3-il)-1,2,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(5H)-sulfonamida                                                                                                                 | 0,0445                                     |                                             | 0,0053                                      |
| 79                       | P-2-oxo-N-(piridazin-3-il)-1-(2,3',4'-trifluoro-5,5'- dimetoxi-[1,1'-bifenil]-4-il)-1,2,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(5H)-sulfonamida                                                                                                                                |                                            | 0,0039                                      | 0,0026                                      |
| 80                       | P-1-(5-fluoro-2-metoxi-4-(6-metoxi-5-(trifluorometil) piridin-3-il)fenil)-2-oxo-N-(piridazin-3-il)-1,2,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(5H)-sulfonamida                                                                                                                 |                                            | 0,0054                                      | 0,0139                                      |

(continuación)

| Ej. N.º                  | NOMBRE DEL COMPUESTO                                                                                                                                                                                                                                                   | px con<br>hNav1.7<br>Cl <sub>50</sub> (mM) | IWQ con<br>hNav1.7<br>Cl <sub>50</sub> (mM) | IWB con<br>hNav1.7<br>Cl <sub>50</sub> (mM) |
|--------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------|---------------------------------------------|---------------------------------------------|
| 2-M                      | M-1-(4'-cloro-2-fluoro-3',5-dimetoxi-4-bifenilil)-2-oxo-N-3-piridazinil-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida                                                                                                                                            | 5,5330                                     | 0,2550                                      | 0,1320                                      |
| 3-A-P                    | P-(5R)-N-3-isoxazolil-5-metil-2-oxo-1-(2,3',5'-trifluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida                                                                                                                                     | > 1                                        |                                             | 1,2000                                      |
| 3-A-M                    | M-(5R)-N-3-isoxazolil-5-metil-2-oxo-1-(2,3',5'-trifluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida                                                                                                                                     | > 1                                        |                                             | 2,8000                                      |
| 3-B-M                    | M-(5S)-N-3-isoxazolil-5-metil-2-oxo-1-(2,3',5'-trifluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida                                                                                                                                     | > 1                                        |                                             | >30,0                                       |
| mezcla de<br>3b-P y 3d P | (5S)-N-3-isoxazolil-5-metil-2-oxo-1-(2,3',5'-trifluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida y<br>(7R)-N-3-isoxazolil-7-metil-2-oxo-1-(2,3',5'-trifluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida | 0,3107                                     |                                             | 0,0922                                      |
| 3-C-P                    | P-(7S)-N-3-isoxazolil-7-metil-2-oxo-1-(2,3',5'-trifluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida                                                                                                                                     | > 1                                        |                                             | >30,0                                       |
| 3-C-M                    | M-(7S)-N-3-isoxazolil-7-metil-2-oxo-1-(2,3',5'-trifluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida                                                                                                                                     | > 1                                        |                                             | 8,5200                                      |
| 3-D-M                    | M-(7R)-N-3-isoxazolil-7-metil-2-oxo-1-(2,3',5'-trifluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida                                                                                                                                     | > 1                                        |                                             | >7,5                                        |
| 3-B-P                    | P-(5S)-N-3-isoxazolil-5-metil-2-oxo-1-(2,3',5'-trifluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida                                                                                                                                     | 2,0760                                     | 0,2240                                      | 0,1970                                      |
| 3-D-P                    | P-(7R)-N-3-isoxazolil-7-metil-2-oxo-1-(2,3',5'-trifluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida                                                                                                                                     | 0,2304                                     | 0,0405                                      | 0,0400                                      |
| 4-(Rac)                  | (Rac)-1-(3'-cloro-2,5'-difluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-N-(6-metil-4-pirimidinil)-2-oxo-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida                                                                                                                              | 0,3864                                     |                                             | 0,0459                                      |
| 81                       | P-1-(2,4'-difluoro-5-metoxi-3'-(trifluorometoxi)-[1,1'-bifenil]-4-il)-2-oxo-N-(piridazin-3-il)-1,2,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(5H)-sulfonamida                                                                                                                     |                                            | 0,0039                                      | 0,0086                                      |
| 82                       | P-1-(2-fluoro-4',5-dimetoxi-3'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-4-il)-2-oxo-N-(piridazin-3-il)-1,2,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(5H)-sulfonamida                                                                                                                      |                                            | 0,0156                                      | 0,0258                                      |
| 83                       | P-1-(2-fluoro-3',5-dimetoxi-5'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-4-il)-2-oxo-N-(piridazin-3-il)-1,2,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(5H)-sulfonamida                                                                                                                      |                                            | 0,0034                                      | 0,0051                                      |
| 84                       | P-1-(3'-(difluorometil)-2,5'-difluoro-5-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-il)-2-oxo-N-(piridazin-3-il)-1,2,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(5H)-sulfonamida                                                                                                                       |                                            | 0,0083                                      | 0,0171                                      |

(continuación)

| Ej. N.º                  | NOMBRE DEL COMPUESTO                                                                                                                                                                                                                                                   | px con<br>hNav1.7<br>Cl <sub>50</sub> (mM) | IWQ con<br>hNav1.7<br>Cl <sub>50</sub> (mM) | IWB con<br>hNav1.7<br>Cl <sub>50</sub> (mM) |
|--------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------|---------------------------------------------|---------------------------------------------|
| 2-M                      | M-1-(4'-cloro-2-fluoro-3',5-dimetoxi-4-bifenilil)-2-oxo-N-3-piridazinil-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida                                                                                                                                            | 5,5330                                     | 0,2550                                      | 0,1320                                      |
| 3-A-P                    | P-(5R)-N-3-isoxazolil-5-metil-2-oxo-1-(2,3',5'-trifluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida                                                                                                                                     | > 1                                        |                                             | 1,2000                                      |
| 3-A-M                    | M-(5R)-N-3-isoxazolil-5-metil-2-oxo-1-(2,3',5'-trifluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida                                                                                                                                     | > 1                                        |                                             | 2,8000                                      |
| 3-B-M                    | M-(5S)-N-3-isoxazolil-5-metil-2-oxo-1-(2,3',5'-trifluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida                                                                                                                                     | > 1                                        |                                             | >30,0                                       |
| mezcla de<br>3b-P y 3d P | (5S)-N-3-isoxazolil-5-metil-2-oxo-1-(2,3',5'-trifluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida y<br>(7R)-N-3-isoxazolil-7-metil-2-oxo-1-(2,3',5'-trifluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida | 0,3107                                     |                                             | 0,0922                                      |
| 3-C-P                    | P-(7S)-N-3-isoxazolil-7-metil-2-oxo-1-(2,3',5'-trifluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida                                                                                                                                     | > 1                                        |                                             | >30,0                                       |
| 3-C-M                    | M-(7S)-N-3-isoxazolil-7-metil-2-oxo-1-(2,3',5'-trifluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida                                                                                                                                     | > 1                                        |                                             | 8,5200                                      |
| 3-D-M                    | M-(7R)-N-3-isoxazolil-7-metil-2-oxo-1-(2,3',5'-trifluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida                                                                                                                                     | > 1                                        |                                             | >7,5                                        |
| 3-B-P                    | P-(5S)-N-3-isoxazolil-5-metil-2-oxo-1-(2,3',5'-trifluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida                                                                                                                                     | 2,0760                                     | 0,2240                                      | 0,1970                                      |
| 3-D-P                    | P-(7R)-N-3-isoxazolil-7-metil-2-oxo-1-(2,3',5'-trifluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida                                                                                                                                     | 0,2304                                     | 0,0405                                      | 0,0400                                      |
| 4-(Rac)                  | (Rac)-1-(3'-cloro-2,5'-difluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-N-(6-metil-4-pirimidinil)-2-oxo-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida                                                                                                                              | 0,3864                                     |                                             | 0,0459                                      |
| 85                       | P-1-(3'-(difluorometil)-2,4'-difluoro-5-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-il)-2-oxo-N-(piridazin-3-il)-1,2,7,8-tetrahydro-1,6-naftiridin-6(5H)-sulfonamida                                                                                                                       |                                            | 0,0043                                      | 0,0174                                      |
| 86                       | P-1-(3'-(difluorometil)-2,4',5'-trifluoro-5-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-il)-2-oxo-N-(piridazin-3-il)-1,2,7,8-tetrahydro-1,6-naftiridin-6(5H)-sulfonamida                                                                                                                   |                                            | 0,0071                                      | 0,0143                                      |
| 87                       | P-1-(4'-(difluorometil)-2,3'-difluoro-5-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-il)-2-oxo-N-(piridazin-3-il)-1,2,7,8-tetrahydro-1,6-naftiridin-6(5H)-sulfonamida                                                                                                                       |                                            | 0,0124                                      | 0,0190                                      |
| 88                       | P-2-oxo-N-(pirimidin-4-il)-1-(2,3',5'-trifluoro-5-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-il)-1,2,7,8-tetrahydro-1,6-naftiridin-6(5H)-sulfonamida                                                                                                                                      | 0,4746                                     |                                             | 0,0312                                      |

(continuación)

| Ej. N.º                  | NOMBRE DEL COMPUESTO                                                                                                                                                                                                                                                   | px con<br>hNav1.7<br>Cl <sub>50</sub> (mM) | IWQ con<br>hNav1.7<br>Cl <sub>50</sub> (mM) | IWB con<br>hNav1.7<br>Cl <sub>50</sub> (mM) |
|--------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------|---------------------------------------------|---------------------------------------------|
| 2-M                      | M-1-(4'-cloro-2-fluoro-3',5'-dimetoxi-4-bifenilil)-2-oxo-N-3-piridazinil-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida                                                                                                                                           | 5,5330                                     | 0,2550                                      | 0,1320                                      |
| 3-A-P                    | P-(5R)-N-3-isoxazolil-5-metil-2-oxo-1-(2,3',5'-trifluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida                                                                                                                                     | > 1                                        |                                             | 1,2000                                      |
| 3-A-M                    | M-(5R)-N-3-isoxazolil-5-metil-2-oxo-1-(2,3',5'-trifluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida                                                                                                                                     | > 1                                        |                                             | 2,8000                                      |
| 3-B-M                    | M-(5S)-N-3-isoxazolil-5-metil-2-oxo-1-(2,3',5'-trifluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida                                                                                                                                     | > 1                                        |                                             | >30,0                                       |
| mezcla de<br>3b-P y 3d P | (5S)-N-3-isoxazolil-5-metil-2-oxo-1-(2,3',5'-trifluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida y<br>(7R)-N-3-isoxazolil-7-metil-2-oxo-1-(2,3',5'-trifluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida | 0,3107                                     |                                             | 0,0922                                      |
| 3-C-P                    | P-(7S)-N-3-isoxazolil-7-metil-2-oxo-1-(2,3',5'-trifluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida                                                                                                                                     | > 1                                        |                                             | >30,0                                       |
| 3-C-M                    | M-(7S)-N-3-isoxazolil-7-metil-2-oxo-1-(2,3',5'-trifluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida                                                                                                                                     | > 1                                        |                                             | 8,5200                                      |
| 3-D-M                    | M-(7R)-N-3-isoxazolil-7-metil-2-oxo-1-(2,3',5'-trifluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida                                                                                                                                     | > 1                                        |                                             | >7,5                                        |
| 3-B-P                    | P-(5S)-N-3-isoxazolil-5-metil-2-oxo-1-(2,3',5'-trifluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida                                                                                                                                     | 2,0760                                     | 0,2240                                      | 0,1970                                      |
| 3-D-P                    | P-(7R)-N-3-isoxazolil-7-metil-2-oxo-1-(2,3',5'-trifluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida                                                                                                                                     | 0,2304                                     | 0,0405                                      | 0,0400                                      |
| 4-(Rac)                  | (Rac)-1-(3'-cloro-2,5'-difluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-N-(6-metil-4-pirimidinil)-2-oxo-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida                                                                                                                              | 0,3864                                     |                                             | 0,0459                                      |
| 89                       | P-1-(3'-cloro-2-fluoro-5,5'-dimetoxi-[1,1'-bifenil]-4-il)-N-(isoxazol-3-il)-2-oxo-1,2,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(5H)-sulfonamida                                                                                                                                  | 0,0199                                     | 0,0013                                      | 0,0088                                      |
| 90                       | P-1-(2-fluoro-3',5,5'-trimetoxi-[1,1'-bifenil]-4-il)-N-(isoxazol-3-il)-2-oxo-1,2,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(5H)-sulfonamida                                                                                                                                       | 0,1637                                     | 0,0032                                      | 0,0365                                      |
| 91-(Rac)                 | (Rac)-1-(2-cloro-5-metoxi-3'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-4-il)-2-oxo-N-(piridazin-3-il)-1,2,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(5H)-sulfonamida                                                                                                                        | 0,0299                                     |                                             | 0,0112                                      |
| 91-P                     | P-1-(2-cloro-5-metoxi-3'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-4-il)-2-oxo-N-(piridazin-3-il)-1,2,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(5H)-sulfonamida                                                                                                                            | 0,0169                                     | 0,0034                                      | 0,0035                                      |

(continuación)

| Ej. N.º                  | NOMBRE DEL COMPUESTO                                                                                                                                                                                                                                                   | px con<br>hNav1.7<br>Cl <sub>50</sub> (mM) | IWQ con<br>hNav1.7<br>Cl <sub>50</sub> (mM) | IWB con<br>hNav1.7<br>Cl <sub>50</sub> (mM) |
|--------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------|---------------------------------------------|---------------------------------------------|
| 2-M                      | M-1-(4'-cloro-2-fluoro-3',5'-dimetoxi-4-bifenilil)-2-oxo-N-3-piridazinil-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida                                                                                                                                           | 5,5330                                     | 0,2550                                      | 0,1320                                      |
| 3-A-P                    | P-(5R)-N-3-isoxazolil-5-metil-2-oxo-1-(2,3',5'-trifluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida                                                                                                                                     | > 1                                        |                                             | 1,2000                                      |
| 3-A-M                    | M-(5R)-N-3-isoxazolil-5-metil-2-oxo-1-(2,3',5'-trifluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida                                                                                                                                     | > 1                                        |                                             | 2,8000                                      |
| 3-B-M                    | M-(5S)-N-3-isoxazolil-5-metil-2-oxo-1-(2,3',5'-trifluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida                                                                                                                                     | > 1                                        |                                             | >30,0                                       |
| mezcla de<br>3b-P y 3d P | (5S)-N-3-isoxazolil-5-metil-2-oxo-1-(2,3',5'-trifluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida y<br>(7R)-N-3-isoxazolil-7-metil-2-oxo-1-(2,3',5'-trifluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida | 0,3107                                     |                                             | 0,0922                                      |
| 3-C-P                    | P-(7S)-N-3-isoxazolil-7-metil-2-oxo-1-(2,3',5'-trifluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida                                                                                                                                     | > 1                                        |                                             | >30,0                                       |
| 3-C-M                    | M-(7S)-N-3-isoxazolil-7-metil-2-oxo-1-(2,3',5'-trifluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida                                                                                                                                     | > 1                                        |                                             | 8,5200                                      |
| 3-D-M                    | M-(7R)-N-3-isoxazolil-7-metil-2-oxo-1-(2,3',5'-trifluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida                                                                                                                                     | > 1                                        |                                             | >7,5                                        |
| 3-B-P                    | P-(5S)-N-3-isoxazolil-5-metil-2-oxo-1-(2,3',5'-trifluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida                                                                                                                                     | 2,0760                                     | 0,2240                                      | 0,1970                                      |
| 3-D-P                    | P-(7R)-N-3-isoxazolil-7-metil-2-oxo-1-(2,3',5'-trifluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida                                                                                                                                     | 0,2304                                     | 0,0405                                      | 0,0400                                      |
| 4-(Rac)                  | (Rac)-1-(3'-cloro-2,5'-difluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-N-(6-metil-4-pirimidinil)-2-oxo-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida                                                                                                                              | 0,3864                                     |                                             | 0,0459                                      |
| 91-M                     | M-1-(2-cloro-5-metoxi-3'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-4-il)-2-oxo-N-(piridazin-3-il)-1,2,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(5H)-sulfonamida                                                                                                                            | 0,6813                                     |                                             | 0,1540                                      |
| 92-(Rac)                 | (Rac)-1-(2-cloro-4'-fluoro-5-metoxi-3'-metil-[1,1'-bifenil]-4-il)-2-oxo-N-(piridazin-3-il)-1,2,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(5H)-sulfonamida                                                                                                                         | 0,0635                                     |                                             | 0,0236                                      |
| 92-P                     | P-1-(2-cloro-4'-fluoro-5-metoxi-3'-metil-[1,1'-bifenil]-4-il)-2-oxo-N-(piridazin-3-il)-1,2,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(5H)-sulfonamida                                                                                                                             | 0,0414                                     |                                             | 0,0059                                      |
| 92-M                     | M-1-(2-cloro-4'-fluoro-5-metoxi-3'-metil-[1,1'-bifenil]-4-il)-2-oxo-N-(piridazin-3-il)-1,2,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(5H)-sulfonamida                                                                                                                             | 3,0080                                     |                                             | 0,2820                                      |

(continuación)

| Ej. N.º                  | NOMBRE DEL COMPUESTO                                                                                                                                                                                                                                                   | px con<br>hNav1.7<br>Cl <sub>50</sub> (mM) | IWQ con<br>hNav1.7<br>Cl <sub>50</sub> (mM) | IWB con<br>hNav1.7<br>Cl <sub>50</sub> (mM) |
|--------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------|---------------------------------------------|---------------------------------------------|
| 2-M                      | M-1-(4'-cloro-2-fluoro-3',5-dimetoxi-4-bifenilil)-2-oxo-N-3-piridazinil-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida                                                                                                                                            | 5,5330                                     | 0,2550                                      | 0,1320                                      |
| 3-A-P                    | P-(5R)-N-3-isoxazolil-5-metil-2-oxo-1-(2,3',5'-trifluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida                                                                                                                                     | > 1                                        |                                             | 1,2000                                      |
| 3-A-M                    | M-(5R)-N-3-isoxazolil-5-metil-2-oxo-1-(2,3',5'-trifluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida                                                                                                                                     | > 1                                        |                                             | 2,8000                                      |
| 3-B-M                    | M-(5S)-N-3-isoxazolil-5-metil-2-oxo-1-(2,3',5'-trifluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida                                                                                                                                     | > 1                                        |                                             | >30,0                                       |
| mezcla de<br>3b-P y 3d P | (5S)-N-3-isoxazolil-5-metil-2-oxo-1-(2,3',5'-trifluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida y<br>(7R)-N-3-isoxazolil-7-metil-2-oxo-1-(2,3',5'-trifluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida | 0,3107                                     |                                             | 0,0922                                      |
| 3-C-P                    | P-(7S)-N-3-isoxazolil-7-metil-2-oxo-1-(2,3',5'-trifluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida                                                                                                                                     | > 1                                        |                                             | >30,0                                       |
| 3-C-M                    | M-(7S)-N-3-isoxazolil-7-metil-2-oxo-1-(2,3',5'-trifluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida                                                                                                                                     | > 1                                        |                                             | 8,5200                                      |
| 3-D-M                    | M-(7R)-N-3-isoxazolil-7-metil-2-oxo-1-(2,3',5'-trifluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida                                                                                                                                     | > 1                                        |                                             | >7,5                                        |
| 3-B-P                    | P-(5S)-N-3-isoxazolil-5-metil-2-oxo-1-(2,3',5'-trifluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida                                                                                                                                     | 2,0760                                     | 0,2240                                      | 0,1970                                      |
| 3-D-P                    | P-(7R)-N-3-isoxazolil-7-metil-2-oxo-1-(2,3',5'-trifluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida                                                                                                                                     | 0,2304                                     | 0,0405                                      | 0,0400                                      |
| 4-(Rac)                  | (Rac)-1-(3'-cloro-2,5'-difluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-N-(6-metil-4-pirimidinil)-2-oxo-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida                                                                                                                              | 0,3864                                     |                                             | 0,0459                                      |
| 93-P                     | P-1-(4'-fluoro-5-metoxi-2,3'-dimetil-[1,1'-bifenil]-4-il)-2-oxoN-(piridazin-3-il)-1,2,7,8-tetrahydro-1,6-naftiridin-6(5H)-sulfonamida                                                                                                                                  | 0,1157                                     |                                             | 0,0218                                      |
| 93-M                     | M-1-(4'-fluoro-5-metoxi-2,3'-dimetil-[1,1'-bifenil]-4-il)-2-oxoN-(piridazin-3-il)-1,2,7,8-tetrahydro-1,6-naftiridin-6(5H)-sulfonamida                                                                                                                                  | 1,8010                                     |                                             | 0,2700                                      |
| 94                       | P-1-(5-fluoro-2-metoxi-4-(3,3,3-trifluoropropil) fenil)-N-(isoxazol-3-il)-2-oxo-1,2,7,8-tetrahydro-1,6-naftiridin-6(5H)-sulfonamida                                                                                                                                    |                                            | 0,0187                                      | 0,0335                                      |
| 95                       | P-1-(5-fluoro-2-metoxi-4-(3,3,3-trifluoropropil)fenil)-2-oxo-N-(piridazin-3-il)-1,2,7,8-tetrahydro-1,6-naftiridin-6 (5H)-sulfonamida                                                                                                                                   |                                            | 0,0210                                      | 0,0365                                      |

(continuación)

| Ej. N.º                  | NOMBRE DEL COMPUESTO                                                                                                                                                                                                                                                   | px con<br>hNav1.7<br>Cl <sub>50</sub> (mM) | IWQ con<br>hNav1.7<br>Cl <sub>50</sub> (mM) | IWB con<br>hNav1.7<br>Cl <sub>50</sub> (mM) |
|--------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------|---------------------------------------------|---------------------------------------------|
| 2-M                      | M-1-(4'-cloro-2-fluoro-3',5-dimetoxi-4-bifenilil)-2-oxo-N-3-piridazinil-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida                                                                                                                                            | 5,5330                                     | 0,2550                                      | 0,1320                                      |
| 3-A-P                    | P-(5R)-N-3-isoxazolil-5-metil-2-oxo-1-(2,3',5'-trifluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida                                                                                                                                     | > 1                                        |                                             | 1,2000                                      |
| 3-A-M                    | M-(5R)-N-3-isoxazolil-5-metil-2-oxo-1-(2,3',5'-trifluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida                                                                                                                                     | > 1                                        |                                             | 2,8000                                      |
| 3-B-M                    | M-(5S)-N-3-isoxazolil-5-metil-2-oxo-1-(2,3',5'-trifluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida                                                                                                                                     | > 1                                        |                                             | >30,0                                       |
| mezcla de<br>3b-P y 3d P | (5S)-N-3-isoxazolil-5-metil-2-oxo-1-(2,3',5'-trifluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida y<br>(7R)-N-3-isoxazolil-7-metil-2-oxo-1-(2,3',5'-trifluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida | 0,3107                                     |                                             | 0,0922                                      |
| 3-C-P                    | P-(7S)-N-3-isoxazolil-7-metil-2-oxo-1-(2,3',5'-trifluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida                                                                                                                                     | > 1                                        |                                             | >30,0                                       |
| 3-C-M                    | M-(7S)-N-3-isoxazolil-7-metil-2-oxo-1-(2,3',5'-trifluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida                                                                                                                                     | > 1                                        |                                             | 8,5200                                      |
| 3-D-M                    | M-(7R)-N-3-isoxazolil-7-metil-2-oxo-1-(2,3',5'-trifluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida                                                                                                                                     | > 1                                        |                                             | >7,5                                        |
| 3-B-P                    | P-(5S)-N-3-isoxazolil-5-metil-2-oxo-1-(2,3',5'-trifluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida                                                                                                                                     | 2,0760                                     | 0,2240                                      | 0,1970                                      |
| 3-D-P                    | P-(7R)-N-3-isoxazolil-7-metil-2-oxo-1-(2,3',5'-trifluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida                                                                                                                                     | 0,2304                                     | 0,0405                                      | 0,0400                                      |
| 4-(Rac)                  | (Rac)-1-(3'-cloro-2,5'-difluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-N-(6-metil-4-pirimidinil)-2-oxo-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida                                                                                                                              | 0,3864                                     |                                             | 0,0459                                      |
| 96-P                     | P-1-(5-cloro-2-metoxi-4-(3,3,3-trifluoropropil)fenil)-2-oxo-N-(piridazin-3-il)-1,2,7,8-tetrahydro-1,6-naftiridin-6 (5H)-sulfonamida                                                                                                                                    |                                            | 0,0090                                      | 0,0339                                      |
| 96-M                     | M-1-(5-cloro-2-metoxi-4-(3,3,3-trifluoropropil)fenil)-2-oxo-N-(piridazin-3-il)-1,2,7,8-tetrahydro-1,6-naftiridin-6 (5H)-sulfonamida                                                                                                                                    |                                            |                                             | 0,8560                                      |
| Preparación<br>8a        | 1-(4-bromo-5-fluoro-2-metoxifenil)-2-oxo-N-2-pirimidinil-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naftiridin-6 (2H)-sulfonamida;                                                                                                                                                         |                                            |                                             | 4,2400                                      |
| Preparación<br>8b        | 1-(4-bromo-5-fluoro-2-metoxifenil)-2-oxo-N-3-piridazinil-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida;                                                                                                                                                          |                                            |                                             | 1,1200                                      |



(continuación)

| Ej. N.º                  | NOMBRE DEL COMPUESTO                                                                                                                                                                                                                                                   | px con<br>hNav1.7<br>Cl <sub>50</sub> (mM) | IWQ con<br>hNav1.7<br>Cl <sub>50</sub> (mM) | IWB con<br>hNav1.7<br>Cl <sub>50</sub> (mM) |
|--------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------|---------------------------------------------|---------------------------------------------|
| 2-M                      | M-1-(4'-cloro-2-fluoro-3',5-dimetoxi-4-bifenilil)-2-oxo-N-3-piridazinil-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida                                                                                                                                            | 5,5330                                     | 0,2550                                      | 0,1320                                      |
| 3-A-P                    | P-(5R)-N-3-isoxazolil-5-metil-2-oxo-1-(2,3',5'-trifluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida                                                                                                                                     | > 1                                        |                                             | 1,2000                                      |
| 3-A-M                    | M-(5R)-N-3-isoxazolil-5-metil-2-oxo-1-(2,3',5'-trifluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida                                                                                                                                     | > 1                                        |                                             | 2,8000                                      |
| 3-B-M                    | M-(5S)-N-3-isoxazolil-5-metil-2-oxo-1-(2,3',5'-trifluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida                                                                                                                                     | > 1                                        |                                             | >30,0                                       |
| mezcla de<br>3b-P y 3d P | (5S)-N-3-isoxazolil-5-metil-2-oxo-1-(2,3',5'-trifluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida y<br>(7R)-N-3-isoxazolil-7-metil-2-oxo-1-(2,3',5'-trifluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida | 0,3107                                     |                                             | 0,0922                                      |
| 3-C-P                    | P-(7S)-N-3-isoxazolil-7-metil-2-oxo-1-(2,3',5'-trifluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida                                                                                                                                     | > 1                                        |                                             | >30,0                                       |
| 3-C-M                    | M-(7S)-N-3-isoxazolil-7-metil-2-oxo-1-(2,3',5'-trifluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida                                                                                                                                     | > 1                                        |                                             | 8,5200                                      |
| 3-D-M                    | M-(7R)-N-3-isoxazolil-7-metil-2-oxo-1-(2,3',5'-trifluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida                                                                                                                                     | > 1                                        |                                             | >7,5                                        |
| 3-B-P                    | P-(5S)-N-3-isoxazolil-5-metil-2-oxo-1-(2,3',5'-trifluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida                                                                                                                                     | 2,0760                                     | 0,2240                                      | 0,1970                                      |
| 3-D-P                    | P-(7R)-N-3-isoxazolil-7-metil-2-oxo-1-(2,3',5'-trifluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida                                                                                                                                     | 0,2304                                     | 0,0405                                      | 0,0400                                      |
| 4-(Rac)                  | (Rac)-1-(3'-cloro-2,5'-difluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-N-(6-metil-4-pirimidinil)-2-oxo-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida                                                                                                                              | 0,3864                                     |                                             | 0,0459                                      |
| Preparación<br>8c        | 1-(4-bromo-5-cloro-2-metoxifenil)-N-3-isoxazolil-2-oxo-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida                                                                                                                                                             |                                            |                                             | 2,8800                                      |
| Preparación<br>8c-P      | P-1-(4-bromo-5-cloro-2-metoxifenil)-N-3-isoxazolil-2-oxo-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida                                                                                                                                                           |                                            |                                             | 0,7680                                      |
| Preparación<br>8cM       | M-1-(4-bromo-5-cloro-2-metoxifenil)-N-3-isoxazolil-2-oxo-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida                                                                                                                                                           |                                            |                                             | > 25                                        |
| Preparación<br>8f-P      | P-1-(4-bromo-5-fluoro-2-metoxifenil)-2-oxo-N-(pirimidin-4-il)-1,2,7,8-tetrahydro-1,6-naftiridin-6(5H)-sulfonamida                                                                                                                                                      |                                            |                                             | 0,193                                       |

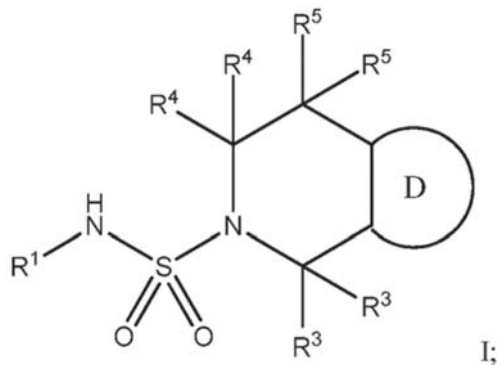
(continuación)

| Ej. N.º                  | NOMBRE DEL COMPUESTO                                                                                                                                                                                                                                                   | px con<br>hNav1.7<br>Cl <sub>50</sub> (mM) | IWQ con<br>hNav1.7<br>Cl <sub>50</sub> (mM) | IWB con<br>hNav1.7<br>Cl <sub>50</sub> (mM) |
|--------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------|---------------------------------------------|---------------------------------------------|
| 2-M                      | M-1-(4'-cloro-2-fluoro-3',5'-dimetoxi-4-bifenilil)-2-oxo-N-3-piridazinil-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida                                                                                                                                           | 5,5330                                     | 0,2550                                      | 0,1320                                      |
| 3-A-P                    | P-(5R)-N-3-isoxazolil-5-metil-2-oxo-1-(2,3',5'-trifluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida                                                                                                                                     | > 1                                        |                                             | 1,2000                                      |
| 3-A-M                    | M-(5R)-N-3-isoxazolil-5-metil-2-oxo-1-(2,3',5'-trifluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida                                                                                                                                     | > 1                                        |                                             | 2,8000                                      |
| 3-B-M                    | M-(5S)-N-3-isoxazolil-5-metil-2-oxo-1-(2,3',5'-trifluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida                                                                                                                                     | > 1                                        |                                             | >30,0                                       |
| mezcla de<br>3b-P y 3d P | (5S)-N-3-isoxazolil-5-metil-2-oxo-1-(2,3',5'-trifluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida y<br>(7R)-N-3-isoxazolil-7-metil-2-oxo-1-(2,3',5'-trifluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida | 0,3107                                     |                                             | 0,0922                                      |
| 3-C-P                    | P-(7S)-N-3-isoxazolil-7-metil-2-oxo-1-(2,3',5'-trifluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida                                                                                                                                     | > 1                                        |                                             | >30,0                                       |
| 3-C-M                    | M-(7S)-N-3-isoxazolil-7-metil-2-oxo-1-(2,3',5'-trifluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida                                                                                                                                     | > 1                                        |                                             | 8,5200                                      |
| 3-D-M                    | M-(7R)-N-3-isoxazolil-7-metil-2-oxo-1-(2,3',5'-trifluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida                                                                                                                                     | > 1                                        |                                             | >7,5                                        |
| 3-B-P                    | P-(5S)-N-3-isoxazolil-5-metil-2-oxo-1-(2,3',5'-trifluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida                                                                                                                                     | 2,0760                                     | 0,2240                                      | 0,1970                                      |
| 3-D-P                    | P-(7R)-N-3-isoxazolil-7-metil-2-oxo-1-(2,3',5'-trifluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida                                                                                                                                     | 0,2304                                     | 0,0405                                      | 0,0400                                      |
| 4-(Rac)                  | (Rac)-1-(3'-cloro-2,5'-difluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-N-(6-metil-4-pirimidinil)-2-oxo-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida                                                                                                                              | 0,3864                                     |                                             | 0,0459                                      |
| Preparación<br>8f-M      | M-1-(4-bromo-5-fluoro-2-metoxifenil)-2-oxo-N-(pirimidin-4-il)-1,2,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(5H)-sulfonamida                                                                                                                                                      |                                            |                                             | >25                                         |

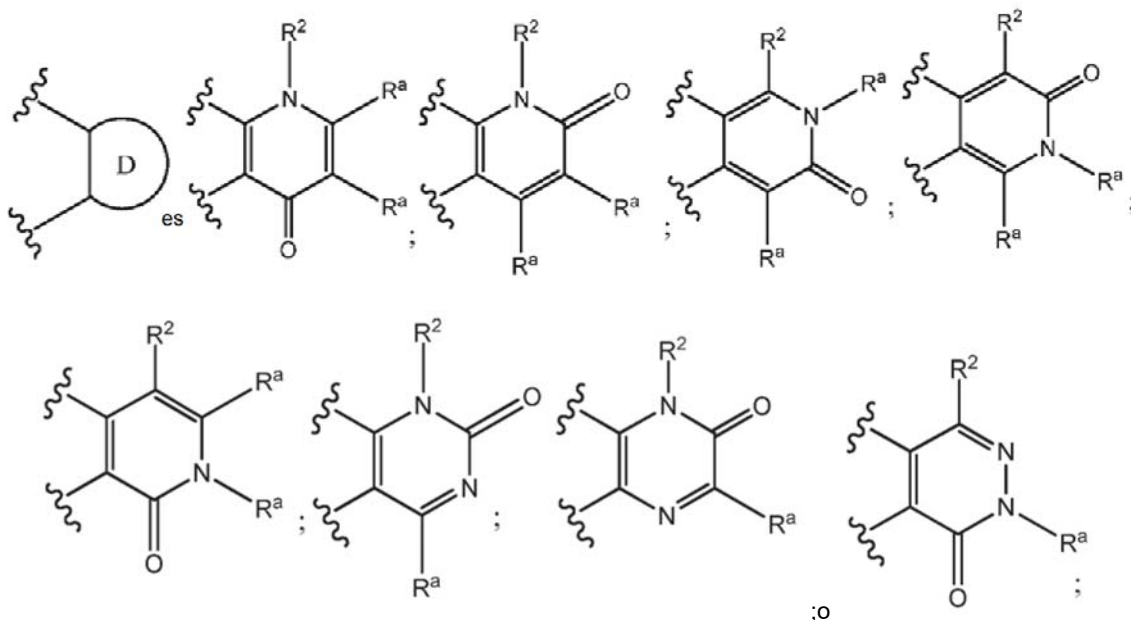
La invención anterior se ha descrito en algún detalle a modo de ilustración y ejemplo, con propósitos de claridad y comprensión. Los expertos en la materia comprenden que pueden practicarse cambios y modificaciones dentro del ámbito de las reivindicaciones adjuntas. Por lo tanto, debe entenderse que la descripción anterior está destinada a ser ilustrativa y no respectiva. Por lo tanto, el alcance de la presente invención no debe determinarse con referencia a la descripción anterior, sino que debe determinarse con referencia a las siguientes reivindicaciones adjuntas.

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Fórmula (I), un enantiómero, diastereómero, atropisómero del mismo, o una mezcla de los mismos, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables,



En la que el grupo:



R<sup>1</sup> es un grupo arilo o heteroarilo de 5, 6, 7, 8, 9 o 10 miembros o un cicloalquilo o heterocicloalquilo de 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 miembros, en el que el grupo heteroarilo o heterocicloalquilo puede tener de 1 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente entre O, N o S, o un átomo de carbono en el grupo cicloalquilo o heterocicloalquilo puede ser parte de un grupo C=O, y el grupo arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo está sustituido con 0, 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, -CN, -alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, -OH, -O-alquilo C<sub>1-6</sub>, -O-haloalquilo C<sub>1-6</sub>, -C(=O)OR<sup>a</sup> o -(CR<sup>b</sup>R<sup>b</sup>)<sub>m</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>;

R<sup>2</sup> es alquilo C<sub>1-6</sub> o un grupo arilo o heteroarilo de 5, 6, 7, 8, 9 o 10 miembros o un cicloalquilo o heterocicloalquilo de 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 miembros, en el que el grupo heteroarilo o heterocicloalquilo puede tener de 1 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente entre O, N o S, o un átomo de carbono en el grupo cicloalquilo o heterocicloalquilo puede ser parte de un grupo C=O, y el grupo alquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido con de 1 a 5 sustituyentes R<sup>6</sup> seleccionados independientemente entre halo, -CN, -alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, -OH, -O-alquilo C<sub>1-6</sub>, -O-haloalquilo C<sub>1-6</sub>, -(CR<sup>b</sup>R<sup>b</sup>)<sub>m</sub>A, -alquénil C<sub>2-6</sub>-A, -alquínil C<sub>2-6</sub>-A u -O(CR<sup>b</sup>R<sup>b</sup>)<sub>m</sub>-A;

cada R<sup>3</sup> se selecciona independientemente entre H, -alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub> o halo;

cada R<sup>4</sup> se selecciona independientemente entre H, -alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub> o halo;

cada R<sup>5</sup> se selecciona independientemente entre H, -alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub> o halo;

A es un grupo arilo, heteroarilo o heterocicloalquilo de 4 a 9 miembros o un grupo cicloalquilo de 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 miembros, en el que el grupo heteroarilo o heterocicloalquilo puede tener de 1 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente entre O, N o S; y el grupo arilo, heteroarilo, heterocicloalquilo o cicloalquilo está sustituido con 0, 1, 2, 3 o 4 sustituyentes R<sup>7</sup> seleccionados independientemente entre halo, -NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, -alquilo C<sub>1-6</sub>, -O-alquilo C<sub>1-6</sub>, -(CR<sup>b</sup>R<sup>b</sup>)<sub>m</sub>OH, hidroxialquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, -O-haloalquilo C<sub>1-6</sub>, -CN, -C(=O)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, -O-

$(\text{CR}^b\text{R}^b)_m\text{B}$  o  $-(\text{CR}^b\text{R}^b)_m\text{B}$ ;

B es un grupo arilo, heteroarilo o heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros o un grupo cicloalquilo de 3 a 5 miembros, en el que el grupo heteroarilo o heterocicloalquilo puede tener de 1 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente entre O, N o S; y el grupo arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo está sustituido con 0, 1, 2, 3 o 4 sustituyentes  $\text{R}^8$  seleccionados independientemente entre halo,  $-\text{NR}^a\text{R}^a$ , -alquilo  $\text{C}_{1-6}$ , -Oalquilo  $\text{C}_{1-6}$ , hidroxialquilo  $\text{C}_{1-6}$ ,  $-\text{CF}_3$ ,  $-\text{CHF}_2$ ,  $-\text{CH}_2\text{F}$ ,  $-\text{OCF}_3$ ,  $-\text{OCHF}_2$ ,  $-\text{OCH}_2\text{F}$ ,  $-\text{CN}$  o  $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^a\text{R}^a$ ;

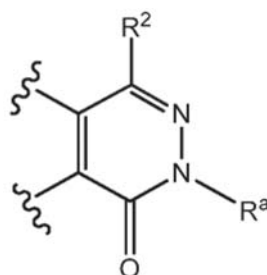
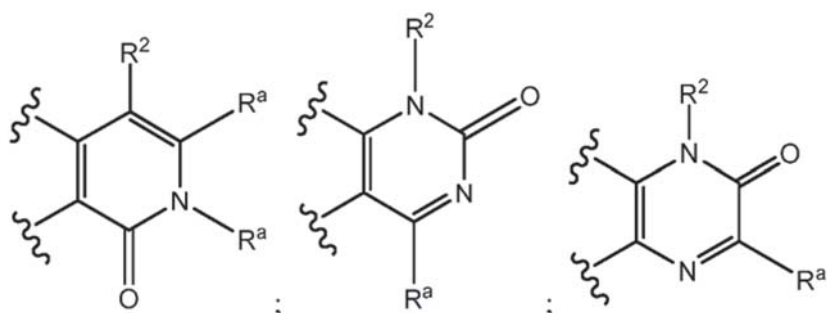
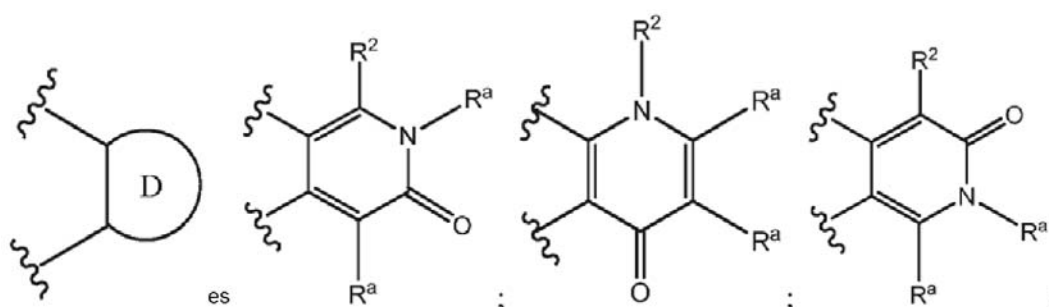
cada  $\text{R}^a$  es independientemente H, halo,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{NR}^c\text{R}^c$ ,  $-\text{OH}$ , -alquilo  $\text{C}_{1-6}$ , -haloalquilo  $\text{C}_{1-6}$ , -Ohaloalquilo  $\text{C}_{1-6}$  u -Oalquilo  $\text{C}_{1-6}$ ;

cada  $\text{R}^b$  es independientemente H, halo,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{NR}^c\text{R}^c$ ,  $-\text{OH}$ , -alquilo  $\text{C}_{1-6}$ , -haloalquilo  $\text{C}_{1-6}$ , -Ohaloalquilo  $\text{C}_{1-6}$  u -Oalquilo  $\text{C}_{1-6}$ ;

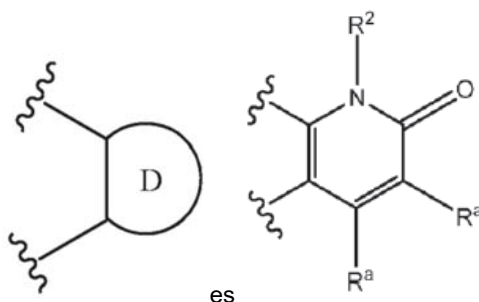
cada  $\text{R}^c$  es independientemente H o -alquilo  $\text{C}_{1-6}$ ; cada n es independientemente 0, 1, 2, 3 o 4; y

cada m es independientemente 0, 1, 2, 3 o 4.

2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, un enantiómero, diastereómero, atropisómero del mismo, o una mezcla de los mismos, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en el que el grupo



3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, un enantiómero, diastereómero, atropisómero del mismo, o una mezcla de los mismos, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en el que el grupo



4. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, un enantiómero, diastereómero, atropisómero del mismo, o una mezcla de los mismos, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en el que  $R^2$  es un grupo arilo de 6 miembros o un heteroarilo de 6 miembros.

5. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, un enantiómero, diastereómero, atropisómero del mismo, o una mezcla de los mismos, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en el que  $R^2$  es fenilo o piridinilo.

6. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, un enantiómero, diastereómero, atropisómero del mismo, o una mezcla de los mismos, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en el que  $R^2$  está sustituido con 1 a 3  $R^6$  sustituyentes seleccionados independientemente entre -Oalquilo  $C_{1-6}$ , halo, -alquilo  $C_{1-6}$ , haloalquilo  $C_{1-6}$ ,  $-(CR^bR^b)_m-A$  o -alquinil  $C_{2-6}-A$ .

7. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 6, un enantiómero, diastereómero, atropisómero del mismo, o una mezcla de los mismos, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en el que en dicho grupo  $R^6-(CR^bR^b)_m-A$ , A es un anillo seleccionado entre fenilo, piridilo o pirimidinilo, en el que el anillo está sustituido con 0, 1, 2, 3 o 4 sustituyentes  $R^7$  seleccionados independientemente entre cloro, flúor, metilo, metoxi,  $-CF_3$ ,  $-CHF_2$ ,  $-CH_2F$ ,  $-OCF_3$ ,  $-OCHF_2$ ,  $-OCH_2F$ ,  $-OCH_2CF_3$  o  $-CN$ ; cada  $R^b$  es independientemente H o -alquilo  $C_{1-6}$ ; y m es 0 o 1.

8. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 6, un enantiómero, diastereómero, atropisómero del mismo, o una mezcla de los mismos, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en el que en dicho grupo  $R^6$ -alquinil  $C_{2-6}-A$ , A es un anillo cicloalquilo  $C_{3-8}$  sustituido con 0, 1, 2, 3 o 4 sustituyentes  $R^7$  seleccionados entre cloro, flúor, metilo, metoxi,  $-CF_3$ ,  $-CHF_2$ ,  $-CH_2F$ ,  $-OCF_3$ ,  $-OCHF_2$ ,  $-OCH_2F$  o  $-CN$ .

9. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-8, un enantiómero, diastereómero, atropisómero del mismo, o una mezcla de los mismos, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde  $R^2$  es un anillo fenilo o piridinilo sustituido con 3 sustituyentes  $R^6$  que comprenden:

(a) *orto* con respecto al anillo D:  $R^6$  se selecciona entre metilo, metoxi o etoxi;

(b) *meta* con respecto al anillo D:  $R^6$  se selecciona entre ausente, metilo, F o Cl; y

(c) *para* con respecto al anillo D:  $R^6$  se selecciona entre halo, un anillo fenilo o un anillo piridilo; en el que cada uno de dicho anillo fenilo o anillo piridilo está sustituido con 0, 1, 2, 3 o 4 sustituyentes  $R^7$  seleccionados entre F, Cl, metilo, ciclopropilo, metoxi, etoxi,  $-CF_3$ ,  $-CHF_2$ ,  $-CH_2F$ ,  $-OCF_3$ ,  $-OCHF_2$ ,  $-OCH_2F$  o  $-CN$ .

10. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 9, un enantiómero, diastereómero, atropisómero del mismo, o una mezcla de los mismos, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en el que dicho  $R^2$  es un anillo fenilo o un anillo piridinilo.

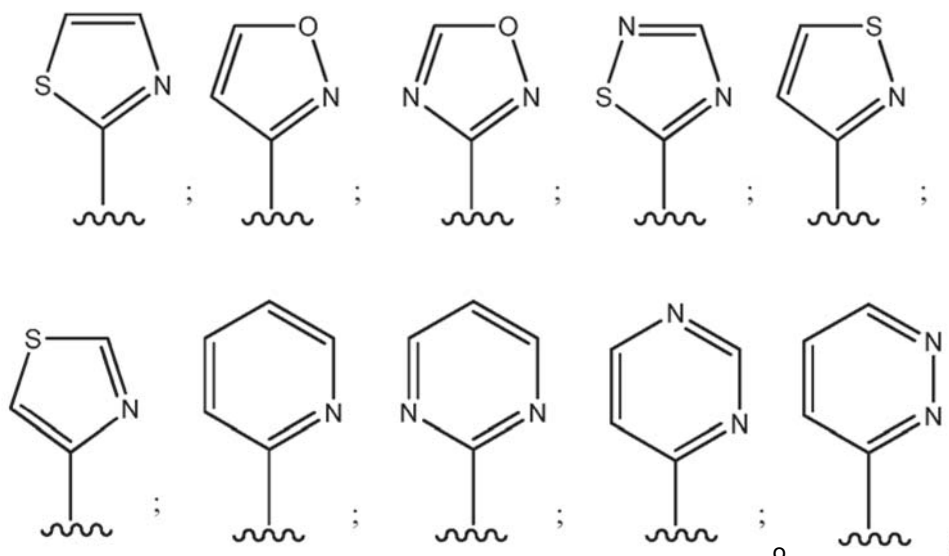
11. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-10, un enantiómero, diastereómero, atropisómero del mismo, o una mezcla de los mismos, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde cada uno de  $R^3$ ,  $R^4$  y  $R^5$  se selecciona independientemente entre H o metilo.

12. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-11, un enantiómero, diastereómero, atropisómero del mismo, o una mezcla de los mismos, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde  $R^1$  es un grupo heteroarilo de 5 a 6 miembro.

13. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-12, un enantiómero, diastereómero, atropisómero del mismo, o una mezcla de los mismos, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en el que  $R^1$  es isoxazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, piridazinilo, piridilo o un anillo pirimidinilo, en donde el anillo está sin sustituir o está sustituido con 0, 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre halo o -alquilo  $C_{1-6}$ .

14. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-13, un enantiómero, diastereómero, atropisómero del mismo, o una mezcla de los mismos, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en el que

R<sup>1</sup> es:



5

en el que el anillo está sin sustituir o está sustituido con 0, 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre halo o -alquilo C<sub>1-6</sub>.

10 15. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-14, un enantiómero, diastereómero, atropisómero del mismo, o una mezcla de los mismos, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, seleccionado entre:

- 15 1-(4'-cloro-2-fluoro-3',5-dimetoxi-4-bifenilil)-2-oxo-N-3-piridazinil-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida;  
 1-(4'-cloro-2-fluoro-3',5-dimetoxi-4-bifenilil)-N-3-isoxazolil-2-oxo-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida;  
 1-(2-fluoro-5-metoxi-3'-(trifluorometil)-4-bifenilil)-N-3-isoxazolil-2-oxo-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida;  
 20 1-(3'-cloro-2,5'-difluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-N-3-isoxazolil-2-oxo-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida;  
 1-(5-fluoro-2-metoxi-4-(2-metoxi-5-(trifluorometil)-3-piridinil)fenil)-N-3-isoxazolil-2-oxo-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida;  
 1-(4'-cloro-2-fluoro-5-metoxi-3'-metil-4-bifenilil)-N-3-isoxazolil-2-oxo-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida;  
 25 1-(4'-cloro-2-fluoro-5-metoxi-3'-metil-4-bifenilil)-2-oxo-N-2-pirimidinil-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida;  
 2-oxo-N-3-piridazinil-1-(2,3',4'-trifluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida;  
 1-(4'-cloro-2-fluoro-5-metoxi-3'-metil-4-bifenilil)-2-oxo-N-3-piridazinil-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida;  
 30 1-(3'-cloro-2,5'-difluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-2-oxo-N-3-piridazinil-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida;  
 1-(4'-cloro-2-fluoro-5-metoxi-3'-metil-4-bifenilil)-2-oxo-N-1,3-tiazol-2-il-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida;  
 35 1-(2,3'-difluoro-5-metoxi-5'-(trifluorometil)-4-bifenilil)-2-oxo-N-3-piridazinil-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida;  
 1-(3'-ciclopropil-2-fluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-2-oxo-N-3-piridazinil-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida;  
 1-(2-fluoro-5-metoxi-3'-(trifluorometil)-4-bifenilil)-2-oxo-N-3-piridazinil-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida;  
 40 2-oxo-N-3-piridazinil-1-(2,3',4',5'-tetrafluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida;  
 1-(2,4'-dicloro-3',5-dimetoxi-4-bifenilil)-N-3-isoxazolil-2-oxo-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida;  
 1-(2,3'-dicloro-5'-fluoro-5-metoxi-4-bifenilil)-N-3-isoxazolil-2-oxo-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida;  
 45 1-(2-cloro-5-metoxi-3'-(trifluorometil)-4-bifenilil)-N-3-isoxazolil-2-oxo-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida; y

1-(2-fluoro-3',5-dimetoxi-4'-metil-4-bifenilil)-N-3-isoxazolil-2-oxo-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-sulfonamida, y en el que cada uno de los compuestos es un atropisómero P.

- 5 16. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, un enantiómero, diastereómero, atropisómero del mismo, o una mezcla de los mismos, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables y un excipiente farmacéuticamente aceptable.
- 10 17. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en un método para tratar dolor, tos o picazón, que comprende administrar a un paciente que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el dolor se selecciona de dolor crónico, dolor agudo, dolor neuropático, dolor asociado con artritis reumatoide, dolor asociado con osteoartritis, dolor asociado con el cáncer o dolor asociado con la diabetes; en donde la tos se selecciona de tos post viral, tos viral o tos viral aguda; y en donde el picazón se selecciona de a) prurito psoriático, picazón debido a hemodiálisis, prurito aguagénico y picazón causado por trastornos de la piel, trastornos sistémicos, neuropatía, factores psicogénicos o una mezcla de los mismos, b) picazón causado por reacciones alérgicas, picaduras de insectos, hipersensibilidad, afecciones o lesiones inflamatorias, c) picazón asociado con vestibulitis vulvar, o d) irritación de la piel o efecto inflamatorio por la administración de otro agente terapéutico seleccionado de antibióticos, antivirales o antihistamínicos.
- 15