

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 740 224**

51 Int. Cl.:

**C07D 471/04** (2006.01)

**C07D 491/04** (2006.01)

**A61K 31/436** (2006.01)

**A61K 31/4745** (2006.01)

**A61P 25/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **04.04.2016 PCT/US2016/025837**

87 Fecha y número de publicación internacional: **13.10.2016 WO16164295**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **04.04.2016 E 16766105 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **22.05.2019 EP 3292124**

54 Título: **6H-isocromeno[3,4-c]piridinas y benzo[c][1,7]naftiridin-6-(5H)-onas como inhibidores de la cinasa asociada a adaptador 1 (AAK1)**

30 Prioridad:

**10.04.2015 US 201562145727 P**

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

**05.02.2020**

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**NARA, SUSHEEL, JETHANAND;  
DZIERBA, CAROLYN, DIANE;  
MACOR, JOHN, E.;  
BRONSON, JOANNE, J.;  
RAJAMANI, RAMKUMAR;  
MAISHAL, TARUN, KUMAR;  
KARATHOLUVHU, MAHESWARAN,  
SIVASAMBAN;  
THANGAVEL, SOODAMANI y  
THIYAGARAJAN, KAMALRAJ**

74 Agente/Representante:

**VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro**

ES 2 740 224 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

6H-isocromeno[3,4-c]piridinas y benzo[c][1,7]naftiridin-6-(5H)-onas como inhibidores de la cinasa asociada a adaptador 1 (AAK1)

## Referencia cruzada a solicitudes relacionadas

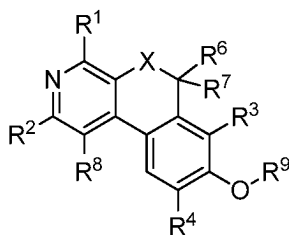
La presente divulgación se refiere, en general, a compuestos que pueden inhibir la cinasa asociada a adaptador 1 (AAK1), a composiciones que comprenden tales compuestos y a su uso para inhibir a AAK1.

La cinasa asociada a adaptador 1 (AAK1) es un miembro de la familia Ark1/Prk1 de las serina/treonina cinasas. El ARNm de AAK1 existe en dos formas de corte y empalme denominadas corta y larga. La forma predominante es la larga y se expresa de forma elevada en el cerebro y el corazón (Henderson y Conner, *Mol. Biol. Cell.* 2007, 18, 2698-2706). AAK1 está enriquecida en preparaciones sinaptosómicas y colocaliza con estructuras endocíticas en células en cultivo. AAK1 modula la endocitosis recubierta de clatrina, un proceso que es importante en el reciclado de vesículas sinápticas y en la endocitosis mediada por receptor. AAK1 se asocia al complejo AP2, un heterotetrámero que une la carga del receptor al recubrimiento de clatrina. La unión de la clatrina a AAK1 estimula la actividad cinasa de AAK1 (Conner *et al.*, *Traffic* 2003, 4, 885-890; Jackson *et al.*, *J. Cell. Biol.* 2003, 163, 231-236). AAK1 fosforila la subunidad mu-2 de AP-2, que promueve la unión de mu-2 a los motivos de clasificación que contienen tirosina en los receptores de carga (Ricotta *et al.*, *J. Cell Bio.* 2002, 156, 791-795; Conner y Schmid, *J. Cell Bio.* 2002, 156, 921-929). No es necesaria la fosforilación de Mu2 para la captación por el receptor, pero su fosforilación potencia la eficacia de la internalización (Motely *et al.*, *Mol. Biol. Cell.* 2006, 17, 5298-5308).

Se ha identificado a AAK1 como un inhibidor de la señalización de Neurregulina-1/ErbB4 en células PC12. La pérdida de expresión de AAK1 mediante silenciamiento génico mediado por interferencia de ARN o tratamiento con el inhibidor de cinasa K252a (que inhibe la actividad cinasa de AAK1) da como resultado la potenciación del crecimiento de neuritas inducido por Neurregulina-1. Estos tratamientos dan como resultado una expresión aumentada de ErbB4 y una acumulación de ErbB4 en o próxima a la membrana plasmática (Kuai *et al.*, *Chemistry and Biology* 2011, 18, 891-906). NRG1 y ErbB4 son supuestos genes de susceptibilidad a la esquizofrenia (Buonanno, *Brain Res. Bull.* 2010, 83, 122-131). Se han asociado SNP en ambos genes a múltiples endofenotipos de esquizofrenia (Greenwood *et al.*, *Am. J. Psychiatry* 2011, 168, 930-946). Modelos de ratón genosuprimidos para Neurregulina 1 y ErbB4 han demostrado cambios morfológicos y fenotipos conductuales para la esquizofrenia importantes (Jaaro-Peled *et al.*, *Schizophrenia Bulletin* 2010, 36, 301-313; Wen *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2010, 107, 1211-1216). Además, se ha asociado un polimorfismo de un único nucleótido en un intrón del gen AAK1 a la edad de aparición de la enfermedad de Parkinson (Latourelle *et al.*, *BMC Med. Genet.* 2009, 10, 98). Estos resultados sugieren que la inhibición de la actividad de AAK1 puede tener utilidad en el tratamiento de la esquizofrenia, de déficits cognitivos en la esquizofrenia, la enfermedad de Parkinson, el dolor neuropático, el trastorno bipolar y la enfermedad de Alzheimer.

Los documentos US 2014/0038999; WO 2015/038112 y US 2013/0237555 divulgan compuestos de aril lactama y aril éter que pueden inhibir a AAK1.

En su primer aspecto, la presente divulgación proporciona un compuesto de fórmula (I)



(I),

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

X se selecciona entre O y NR<sup>5</sup>;

R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, alcoxycarbonilamino C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, alquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, alquilcarbonilamino C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, alquilsulfonilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, amino, arilamino, arilcarbonilamino, cicloalquilamino C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilcarbonilamino C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquiloxi C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, halo, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, haloalquilamino C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>, haloalquilcarbonilamino C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>, hidroxilo, alquilsulfonilamino C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> y cicloalquilsulfonilamino C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>;

R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, ciano, -CH<sub>2</sub>OH, -CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, CH(CH<sub>3</sub>)OH, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>OH, cicloalquilo C<sub>3</sub>, halo y haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>;

R<sup>5</sup> se selecciona entre hidrógeno, -CD<sub>3</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, hidroxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;

R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> se seleccionan independientemente entre hidrógeno y alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> o, R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup>, junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un grupo carbonilo;

R<sup>8</sup> se selecciona entre hidrógeno, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, ciano y halo;

5 R<sup>9</sup> es alquilo C<sub>5</sub>-C<sub>7</sub> sustituido con uno, dos o tres grupos seleccionados independientemente entre amino, deuterio y halo.

10 En una primera realización del primer aspecto X es NR<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup>, junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un grupo carbonilo. en una segunda realización del primer aspecto cada uno de R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> se selecciona independientemente entre hidrógeno, ciano, halo y alquilo C<sub>1</sub>.

15 En una tercera realización del primer aspecto la presente divulgación proporciona un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; X es O; y R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> se seleccionan independientemente entre hidrógeno y alquilo C<sub>1</sub>. En una cuarta realización, R<sup>1</sup> se selecciona entre hidrógeno, alcoxicarbonilamino C<sub>1</sub>, alquilo C<sub>1</sub>, amino y halo; R<sup>2</sup> se selecciona entre hidrógeno, alcoxicarbonilamino C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, alquilo C<sub>1</sub>, alquilcarbonilamino C<sub>1</sub>, alquilsulfonilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, amino, halo, haloalquilo C<sub>1</sub>, haloalquilamino C<sub>2</sub>, alquilsulfonilamino C<sub>1</sub> y cicloalquilsulfonilamino C<sub>3</sub>; y R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> se seleccionan entre hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub> y halo.

20 En un segundo aspecto, la presente divulgación proporciona composiciones que comprenden una cantidad farmacéuticamente aceptable de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

25 La presente divulgación proporciona un método para inhibir la actividad de la cinasa asociada a adaptador 1 (AAK1), que comprende poner en contacto AAK1 con un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

30 En un cuarto aspecto, la presente divulgación proporciona un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento o control de una enfermedad o un trastorno mediado por la actividad de AAK1, en donde la enfermedad o trastorno se selecciona de enfermedad de Alzheimer, trastorno bipolar, dolor, enfermedad de Parkinson y esquizofrenia. En otra realización del cuarto aspecto, el dolor es dolor neuropático. En otra realización del cuarto aspecto, el dolor neuropático es fibromialgia o neuropatía periférica.

35 Otros aspectos de la presente divulgación pueden incluir combinaciones adecuadas de realizaciones divulgadas en el presente documento.

En la descripción proporcionada en el presente documento se pueden encontrar aun otros aspectos y realizaciones adicionales.

40 La divulgación se basa, en parte, en el descubrimiento de que los ratones genosuprimidos para AAK1 presentan una elevada resistencia al dolor. Este descubrimiento propició una investigación que, en última instancia, dio lugar al descubrimiento de inhibidores de AAK1, composiciones que los comprenden y métodos para usarlos.

45 La descripción de la presente divulgación del presente documento debe interpretarse de manera coherente con las leyes y principios de la unión química. En algunos casos, puede ser necesario eliminar un átomo de hidrógeno para dar cabida a un sustituyente en cualquier ubicación dada.

Debe entenderse que los compuestos abarcados por la presente divulgación son aquellos que son adecuadamente estables para su uso como agente farmacéutico.

50 Se pretende que la definición de cualquier sustituyente o variable en una ubicación concreta en una molécula sea independiente de sus definiciones en otra parte en esta molécula. Por ejemplo, cuando n es 2, cada uno de los dos grupos R<sup>10</sup> puede ser igual o diferente.

55 Todas las patentes, solicitudes de patente y referencias bibliográficas citadas en la memoria descriptiva se han incorporado al presente documento por referencia en su totalidad. En el caso de inconsistencias, la presente divulgación, incluyendo las definiciones, prevalecerá.

60 Tal como se usa en el presente documento, las formas en singular "un", "una" y "el/la" incluyen las referencias plurales salvo que el contexto indique claramente otra cosa.

65 En algunos casos, el número de átomos de carbono en cualquier grupo concreto se indica antes de la cita del grupo. Por ejemplo, el término "alquilo C<sub>1-6</sub>" representa un grupo alquilo que contiene de uno a seis átomos de carbono. En caso de que existan estas denominaciones, las mismas sustituyen a todas las demás definiciones contenidas en el presente documento.

El término "alcoxi", tal como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo alquilo unido al resto molecular

parental a través de un átomo de oxígeno.

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

5 El término "alcoxialquilamino", tal como se usa en el presente documento, se refiere a -NHR en donde R es un grupo alcoxialquilo.

10 El término "alcoxicarbonilo", tal como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo alcoxi unido al resto molecular parental a través de un grupo carbonilo.

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

15 El término "alquilo", tal como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo obtenido a partir de un hidrocarburo saturado de cadena lineal o ramificada.

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

20 El término "alquilcarbonilo", tal como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo alquilo unido al resto molecular parental a través de un grupo carbonilo.

25 El término "alquilcarbonilamino", tal como se usa en el presente documento, se refiere a -NHR en donde R es un grupo alquilcarbonilo.

El término "alquilsulfonilo", tal como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo alquilo unido al resto molecular parental a través de un grupo sulfonilo.

30 El término "alquilsulfonilamino", tal como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo alquilsulfonilo unido al resto molecular parental a través de un grupo amino.

El término "amino", tal como se usa en el presente documento, se refiere a -NH<sub>2</sub>.

35 El término "arilo", tal como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo fenilo o a un sistema de anillo bicíclico condensado donde uno o los dos anillos es un grupo fenilo. Los sistemas de anillos bicíclicos condensados consisten en un grupo fenilo condensado a un anillo carbocíclico aromático o no aromático de cuatro a seis miembros. Los grupos arilo de la presente invención pueden estar unidos al resto molecular parental a través de cualquier átomos de carbono sustituible en el grupo. Los ejemplos representativos de grupos arilo incluyen, pero sin limitación, indanilo, indenilo, naftilo, fenilo y tetrahidronaftilo.

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

45 El término "arilamino", tal como se usa en el presente documento, se refiere a -NHR en donde R es un grupo arilo.

El término "arilcarbonilo", tal como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo arilo unido al resto molecular parental a través de un grupo carbonilo.

50 El término "arilcarbonilamino", tal como se usa en el presente documento se refiere a -NHR en donde R es un grupo arilcarbonilo.

El término "carbonilo", tal como se usa en el presente documento, se refiere a -C(O)-.

55 El término "ciano", tal como se usa en el presente documento, se refiere a -CN.

El término "cicloalquilo", tal como se usa en el presente documento, se refiere a un sistema de anillo hidrocarburo monocíclico saturado que tiene cero heteroátomos. Los ejemplos representativos de grupos cicloalquilo incluyen, pero sin limitación, ciclopropilo, ciclopentilo y ciclohexilo.

60 El término "cicloalquilamino", tal como se usa en el presente documento, se refiere a -NHR donde R es un grupo cicloalquilo.

65 El término "cicloalquilcarbonilo", tal como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo cicloalquilo unido al resto molecular parental a través de un grupo carbonilo.

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

5 El término "cicloalquiloxi", tal como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo cicloalquilo unido al resto molecular parental a través de un átomo de oxígeno.

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

10 El término "haloalcoxi", tal como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo haloalquilo unido al resto molecular parental a través de un átomo de oxígeno.

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

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

20 El término "haloalquilcarbonilo", tal como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo haloalquilo unido al resto molecular parental a través de un grupo carbonilo.

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

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

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

30 El término "sulfonilo", tal como se usa en el presente documento, se refiere a -SO<sub>2</sub>.

35 En los compuestos de la presente divulgación pueden existir centros asimétricos. Debe entenderse que la presente divulgación abarca todas las formas estereoquímicas isoméricas o sus mezclas, que poseen la habilidad de inhibir AAK1. Los estereoisómeros individuales de los compuestos se pueden preparar sintéticamente a partir de materiales de partida disponibles comercialmente que contienen centros quirales o mediante la preparación de mezclas de productos enantioméricos, seguido de separación, tal como conversión a una mezcla de diastereómeros, seguido de separación o recristalización, técnicas cromatográficas o separación directa de enantiómeros en columnas de cromatografía quiral. Los compuestos de partida de estereoquímica particular están disponibles comercialmente o se pueden producir y resolver mediante técnicas conocidas en la técnica.

40 Ciertos compuestos de la presente divulgación pueden existir también en diferentes formas conformacionales estables que pueden ser separables. La asimetría de torsión debida a rotación restringida alrededor de un enlace simple asimétrico, por ejemplo debida a impedimento estérico o tensión en el anillo, puede permitir la separación de los diferentes conformeros. La presente divulgación incluye cada isómero conformacional de estos compuestos y sus mezclas.

45 La expresión "compuestos de la presente divulgación" y expresiones equivalentes, pretenden abarcar los compuestos de fórmula (I) y los enantiómeros, diastereómeros y sus sales farmacéuticamente aceptables. De forma análoga, las referencias a intermedios pretenden abarcar sus sales donde el contexto así lo permita.

50 La presente divulgación pretende incluir todos los isótopos de átomos que se encuentran en los presentes compuestos. Los isótopos incluyen aquellos átomos que tienen el mismo número atómico pero diferentes números másicos. A modo de ejemplo general y sin limitación, los isótopos de hidrógeno incluyen deuterio y tritio. Los isótopos de carbono incluyen <sup>13</sup>C y <sup>14</sup>C. Los compuestos de la divulgación marcados isotópicamente normalmente pueden prepararse mediante técnicas convencionales conocidas por los expertos en la técnica o mediante procesos análogos a aquellos descritos en el presente documento, usando un reactivo marcado isotópicamente apropiado en lugar del reactivo no marcado empleado de otro modo. Dichos compuestos pueden tener una diversidad de usos potenciales, por ejemplo, como patrones y reactivos para determinar la actividad biológica. En el caso de los isótopos estables, dichos compuestos pueden tener el potencial de modificar favorablemente las propiedades biológicas, farmacológicas o farmacocinéticas.

60 Los compuestos de la presente divulgación pueden existir en la forma de sales farmacéuticamente aceptables. La expresión "sal farmacéuticamente aceptable", tal como se usa en el presente documento, representa sales o formas zwitteriónicas de los compuestos de la presente divulgación que son solubles o dispersables en agua o aceite, que son, dentro del alcance del buen criterio médico, adecuadas para su uso en contacto con los tejidos de los pacientes sin excesiva toxicidad, irritación, respuesta alérgica u otro problema o complicación acorde con una relación beneficio/riesgo razonable y son eficaces para su uso previsto. Pueden prepararse las sales durante el aislamiento y

purificación finales de los compuestos o por separado haciendo reaccionar un átomo de nitrógeno adecuado con un ácido adecuado. Las sales de adición de ácido representativas incluyen acetato, adipato, alginato, citrato, aspartato, benzoato, bencenosulfonato, bisulfato, butirato, alcanforato, alcanforsulfonato; digluconato, dibromidrato, diclorhidrato, diyodhidrato, glicerofosfato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, formiato, fumarato, clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, 2-hidroxietanosulfonato, lactato, maleato, mesitilensulfonato, metanosulfonato, naftilensulfonato, nicotinato, 2-naftalenosulfonato, oxalato, pamoato, pectinato, persulfato, 3-fenilpropionato, picrato, pivalato, propionato, succinato, tartrato, tricloroacetato, trifluoroacetato, fosfato, glutamato, bicarbonato, paratoluensulfonato y undecanoato. Los ejemplos de ácidos que se pueden emplear para formar sales de adición farmacéuticamente aceptables incluyen ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico y fosfórico y ácidos orgánicos tales como ácido oxálico, maleico, succínico y cítrico.

Las sales de adición básicas pueden prepararse durante el aislamiento y purificación finales de los compuestos haciendo reaccionar un grupo carboxi con una base adecuada tal como el hidróxido, carbonato o bicarbonato de un catión metálico o con amonio o una amina orgánica primaria, secundaria o terciaria. Los cationes de las sales farmacéuticamente aceptables incluyen litio, sodio, potasio, calcio, magnesio y aluminio, así como cationes de aminas cuaternarias tales como amonio, tetrametilamonio, tetraetilamonio, metilamina, dimetilamina, trimetilamina, trietilamina, dietilamina, etilamina, tributilamina, piridina, N,N-dimetilanilina, N-metilpiperidina, N-metilmorfolina, dicitlohexilamina, procaína, dibencilamina, N,N-dibencilfenetilamina y N,N'-dibenciletildiamina. Otras aminas orgánicas representativas útiles para la formación de sales de adición de base incluyen etilendiamina, etanolamina, dietanolamina, piperidina y piperazina.

También se desvelan en el presente documento métodos para inhibir la cinasa 1 asociada al adaptador (AAK1), tanto *in vitro* como *in vivo*, que comprende poner en contacto AAK1 con un compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Cuando es posible que, para su uso en terapia, se puedan administrar cantidades terapéuticamente eficaces de un compuesto de fórmula (I), así como sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, como la sustancia química pura, es posible presentar el principio activo como una composición farmacéutica. Por consiguiente, la divulgación proporciona además composiciones farmacéuticas, que incluyen cantidades terapéuticamente eficaces de compuestos de fórmula (I) o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos y uno o más vehículos, diluyentes o excipientes farmacéuticamente aceptables. A menos que se indique otra cosa, una "cantidad terapéuticamente eficaz" de un compuesto es una cantidad suficiente para proporcionar un beneficio terapéutico en el tratamiento o gestión de una enfermedad o afección o para retrasar o minimizar uno o más síntomas asociados a la enfermedad o afección. La expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" puede incluir una cantidad que mejora la terapia global, reduce o evita síntomas o causas de una enfermedad o afección o mejora la eficacia terapéutica de otro agente terapéutico.

La expresión "cantidad terapéuticamente eficaz", tal como se usa en el presente documento, se refiere a una cantidad suficiente de un compuesto o compuestos para proporcionar un beneficio terapéutico en el tratamiento o gestión de una enfermedad o afección o para retrasar o minimizar uno o más síntomas asociados a la enfermedad o afección. Una "cantidad terapéuticamente eficaz" de un compuesto se refiere a una cantidad de agente terapéutico, solo o en combinación con otras terapias, que proporciona un beneficio terapéutico en el tratamiento o gestión de la enfermedad o afección. La expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" puede incluir una cantidad que mejora la terapia global, reduce o evita síntomas o causas de una enfermedad o afección o mejora la eficacia terapéutica de otro agente terapéutico. Cuando se aplica a un principio activo individual, administrado en solitario, el término se refiere a un ingrediente en solitario. Cuando se aplica a una combinación, el término se refiere a cantidades combinadas de los principios activos que dan como resultado el efecto terapéutico, ya se administren en combinación, en serie o de manera simultánea. Los compuestos de fórmula (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables, son como se ha descrito anteriormente. El o los vehículos, diluyentes o excipientes han de ser aceptables en el sentido de ser compatibles con los demás ingredientes de la formulación y no perjudiciales para el receptor de los mismos. De acuerdo con otro aspecto de la presente divulgación, también se proporciona un proceso para la preparación de una formulación farmacéutica que incluye premezclar un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, con uno o más vehículos, diluyentes o excipientes farmacéuticamente aceptables. La expresión "farmacéuticamente aceptable", tal como se usa en el presente documento, se refiere a aquellos compuestos, materiales, composiciones y/o formas farmacéuticas que son, dentro del alcance del buen criterio médico, adecuadas para su uso en contacto con los tejidos de los pacientes sin excesiva toxicidad, irritación, respuesta alérgica u otro problema o complicación acorde con una relación beneficio/riesgo razonable y son eficaces para su uso previsto.

Las formulaciones farmacéuticas pueden presentarse en formas farmacéuticas unitarias que contienen una cantidad predeterminada de principio activo por dosis unitaria. Los niveles de dosificación de entre aproximadamente 0,01 y aproximadamente 250 miligramos por kilogramo ("mg/kg") de peso corporal por día, preferentemente de entre aproximadamente 0,05 y aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal por día de los compuestos de la presente divulgación son habituales en una monoterapia para la prevención y tratamiento de la enfermedad. Habitualmente, las composiciones farmacéuticas de esta divulgación se administrarán de aproximadamente 1 a aproximadamente 5 veces al día o, como alternativa, como una infusión continua. Dicha administración se puede utilizar como terapia

crónica o aguda. La cantidad de principio activo que puede combinarse con los materiales vehículos para producir una forma farmacéutica unitaria variarán dependiendo de la afección que se esté tratando, la gravedad de la dolencia, el tiempo de administración, la vía de administración, la tasa de excreción del compuesto empleado, la duración del tratamiento y de la edad, el género, el peso y el estado del paciente. Las formulaciones farmacéuticas unitarias preferidas son las que contienen una dosis o una subdosis diaria, como se ha citado anteriormente en el presente documento o una fracción adecuada de la misma, de un principio activo. El tratamiento puede iniciarse con pequeñas dosis sustancialmente menores que la dosis óptima del compuesto. En lo sucesivo, se aumenta la dosis en incrementos pequeños hasta que se alcanza el efecto óptimo en las circunstancias dadas. En general, el compuesto se administra de la forma más deseable a un nivel de concentración que normalmente proporcionará resultados eficaces sin producir ningún efecto secundario perjudicial o dañino.

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

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

Los inmunosupresores adecuados para su uso en los métodos y las composiciones de la presente divulgación incluyen los conocidos en la técnica. Algunos ejemplos incluyen aminopterina, azatioprina, ciclosporina A, D-penicilamina, sales de oro, hidroxicloroquina, leflunomida, metotrexato, minociclina, rapamicina, sulfasalazina, tacrólimus (FK506) y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. Un inmunosupresor particular es el metotrexato.

Los ejemplos adicionales de inmunosupresores incluyen anticuerpos anti-TNF, tales como adalimumab, certolizumab pegol, etanercept e infliximab. Otros incluyen bloqueantes de interleucina 1, tales como anakinra. Otros incluyen anticuerpos anti-linfocitos B (CD20), tales como rituximab. Otros incluyen bloqueantes de la activación de linfocitos T, tales como abatacept.

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

Los fármacos antiinflamatorios adecuados para su uso en los métodos y las composiciones de la presente divulgación incluyen los conocidos en la técnica. Algunos ejemplos incluyen glucocorticoides y AINE. Algunos ejemplos de glucocorticoides incluyen aldosterona, beclometasona, betametasona, cortisona, desoxicorticosterona, dexametasona, fludrocortisonas, hidrocortisona, metilprednisolona, prednisolona, prednisona, triamcinolona y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

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

Otros agentes usados en el tratamiento del dolor (incluyendo, pero sin limitación, dolor neuropático y dolor inflamatorio) incluyen, pero sin limitación, agentes tales como pregabalina, lidocaína, duloxetina, gabapentina, carbamazepina, capsaicina y otros inhibidores de la recaptación de serotonina/norepinefrina/dopamina y opiáceos (tales como oxiconina, morfina y codeína).

En el tratamiento del dolor provocado por una enfermedad o afección conocida, tal como diabetes, infección (por ejemplo, infección por herpes zoster o por VIH), o cáncer, los compuestos de la divulgación pueden administrarse en combinación con uno o más agentes terapéuticos o profilácticos adicionales dirigidos a la enfermedad o afección subyacente. Por ejemplo, cuando se usan para tratar la neuropatía diabética, los compuestos de la divulgación pueden administrarse en combinación con uno o más agentes anti diabéticos, agentes antihiper glucemiantes, agentes hipolipidémicos/reductores de lípidos, agentes antiobesidad, agentes antihipertensores y anorexígenos. Los

ejemplos de agentes antidiabéticos incluyen biguanidas (por ejemplo, metformina, fenformina), inhibidores de glucosidasa (por ejemplo, acarbosa, miglitol), insulinas (incluyendo secretagogos de la insulina y sensibilizantes de la insulina), meglitinidas (por ejemplo, repaglinida), sulfonilureas (por ejemplo, glimepirida, gliburida, gliclazida, clorpropamida y glipizida), combinaciones de biguanida/gliburida (por ejemplo, Glucovance), tiazolidinonas (por ejemplo, troglitazona, rosiglitazona y pioglitazona), agonistas PPAR-alfa, agonistas de PPAR-gamma, agonistas de PPAR alfa/gamma duales, inhibidores de glucógeno fosforilasa, inhibidores de proteína de unión a ácidos grasos (aP2), péptido similar a glucagón 1 (GLP-1) u otros agonistas del receptor de GLP-1, inhibidores de dipeptidil peptidasa IV (DPP4) e inhibidores de cotransportador de sodio y glucosa 2 (SGLT2) (por ejemplo, dapagliflozina, canagliflozina y LX-4211).

Las formulaciones farmacéuticas pueden adaptarse para su administración por cualquier vía adecuada, por ejemplo, mediante la vía oral (incluyendo bucal o sublingual), rectal, nasal, tópica (incluyendo bucal, sublingual, o transdérmica), vaginal o parenteral (incluyendo subcutánea, intracutánea, intramuscular, intraarticular, intrasnovial, intraesternal, intratecal, intralesional, intravenosa o inyecciones o infusiones intradérmicas). Dichas formulaciones pueden prepararse mediante cualquier método conocido en la técnica de farmacia, por ejemplo, asociando el principio activo al o a los vehículos o excipientes. Se prefieren la administración oral o la administración por inyección.

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

Por ejemplo, para la administración oral en forma de un comprimido o una cápsula, el componente de fármaco activo puede combinarse con un vehículo inerte oral, no tóxico, farmacéuticamente aceptable, tal como etanol, glicerol, agua y similares. Los polvos se prepararon triturando el compuesto hasta un tamaño fino adecuado y mezclándolo con un vehículo farmacéutico triturado de forma similar tal como un hidrato de carbono comestible, tal como, por ejemplo, almidón o manitol. Pueden estar también presentes agentes aromatizantes, conservantes, dispersantes y colorantes.

Las cápsulas se fabrican preparando una mezcla en polvo, como se ha descrito anteriormente y rellenando vainas de gelatina formadas. Se pueden añadir agentes deslizantes y lubricantes tales como sílice coloidal, talco, estearato de magnesio, estearato de calcio o polietilenglicol sólido a la mezcla en polvo antes de la operación de relleno. Se puede añadir también un agente disgregante o solubilizante tal como agar-agar, carbonato de calcio o carbonato de sodio para mejorar la disponibilidad del medicamento cuando se ingiere la cápsula.

Además, cuando se desee o sea necesario, se pueden incorporar también aglutinantes, lubricantes, disgregantes y agentes colorantes adecuados en la mezcla. Los aglutinantes adecuados incluyen almidón, gelatina, azúcares naturales tales como glucosa o beta-lactosa, edulcorantes de maíz, gomas naturales y sintéticas, tales como goma arábiga, tragacanto o alginato de sodio, carboximetilcelulosa, polietilenglicol y similares. Los lubricantes usados en estas formas farmacéuticas incluyen oleato de sodio, cloruro de sodio y similares. Los disgregantes incluyen, sin limitación, almidón, metilcelulosa, agar, bentonita, goma de xantano y similares. Los comprimidos se formulan, por ejemplo, preparando una mezcla de polvo, granulando o aglomerando, añadiendo un lubricante y disgregante y prensando para formar comprimidos. Se preparó una mezcla pulverulenta mezclando el compuesto, triturado de forma adecuada, con un diluyente o base como se ha descrito anteriormente y, opcionalmente, con un aglutinante tal como una carboximetilcelulosa, un alginato, una gelatina o polivinilpirrolidona, una solución retardante tal como parafina, un acelerador de la resorción tal como una sal cuaternaria y/o un agente de absorción tal como bentonita, caolín o fosfato dicálcico. La mezcla en polvo puede granularse humectándola con un aglutinante, tal como un jarabe, pasta de almidón, mucílago de acacia o soluciones de materiales celulósicos o poliméricos y forzándola a pasar a través de un tamiz. Como una alternativa a la granulación, la mezcla pulverulenta se puede procesar a través de la empastilladora y el resultado son piezas en bruto formadas imperfectamente, rotas en gránulos. Los gránulos pueden lubricarse para impedir que se adhieran a los moldes para la formación de comprimidos mediante la adición de ácido esteárico, una sal de estearato, talco o aceite mineral. A continuación, la mezcla lubricada se comprime formando comprimidos. Los compuestos de la presente divulgación también pueden combinarse con un vehículo inerte de flujo libre y se comprimen en forma de comprimidos directamente sin pasar por los pasos de granulación o aglomeración. Se puede proporcionar un revestimiento protector transparente u opaco que consiste en un revestimiento sellador de goma laca, un revestimiento de azúcar o un material polimérico y un revestimiento de cera pulida. Se pueden añadir colorantes a estos revestimientos para distinguir diferentes dosificaciones unitarias.

Se pueden preparar fluidos orales tales como soluciones, jarabes y elixires en formas farmacéuticas unitarias de tal manera que una cantidad dada contiene una cantidad predeterminada del compuesto. Se pueden preparar jarabes disolviendo el compuesto en una solución acuosa aromatizada adecuada, mientras que los elixires se preparan mediante el uso de un vehículo no tóxico. Pueden añadirse también solubilizantes y emulsionantes tales como alcoholes isoestearílicos etoxilados y éteres de sorbitol polioxietileno, conservantes, aditivos aromatizantes tales como aceite de menta piperita o edulcorantes naturales, o sacarina u otros edulcorantes artificiales y similares.

Cuando sea adecuado, las formulaciones farmacéuticas unitarias para la administración oral pueden



microencapsularse. La formulación también puede prepararse para prolongar o mantener la liberación, tal como, por ejemplo, recubriendo o incluyendo el material en partículas en polímeros, cera o similares.

5 Los compuestos de fórmula (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables, también pueden administrarse en forma de sistemas de administración liposómicos, tales como vesículas unilamelares pequeñas, vesículas unilamelares grandes y vesículas multilamelares. Los liposomas pueden formarse a partir de una variedad de fosfolípidos, tales como colesterol, estearilamina o fosfatidilcolinas.

10 Los compuestos de fórmula (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables pueden administrarse también mediante el uso de anticuerpos monoclonales como vehículos individuales a los cuales se acoplan las moléculas del compuesto. Los compuestos también pueden acoplarse con polímeros solubles como vehículos farmacológicos direccionables. Dichos polímeros pueden incluir polivinilpirrolidona, copolímero de pirano, polihidroxipropilmetacrilamidafenol, polihidroxietilaspirtamidafenol o polietilenoóxido-polilisina sustituidos con restos de palmitoilo. Asimismo, los compuestos pueden acoplarse a una clase de polímeros biodegradables útiles para lograr una liberación controlada de un fármaco, por ejemplo, ácido poliláctico, poliépsilon caprolactona, ácido polihidroxibutírico, poliortoésteres, poliacetales, polihidropiranos, policianoacrilatos y copolímeros de bloque de hidrogeles reticulados o anfipáticos.

15 Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para administración transdérmica pueden presentarse como parches individuales previstos para permanecer en contacto íntimo con la epidermis del receptor durante un periodo prolongado de tiempo. Por ejemplo, el ingrediente activo puede suministrarse a partir del parche mediante iontoforesis tal como se describe de manera general en Pharmaceutical Research 1986, 3(6), 318.

20 Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para la administración tópica pueden formularse en forma de pomadas, cremas, suspensiones, lociones, polvos, soluciones, pastas, geles, pulverizadores, aerosoles o aceites.

25 Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para administración rectal pueden presentarse en forma de supositorios o de enemas.

30 Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para administración nasal, en donde el vehículo es un sólido, incluyen un polvo grueso que tiene un tamaño de partícula, por ejemplo, en el intervalo de 20 a 500 micrómetros que se administra por aspiración por la nariz, es decir, mediante inhalación rápida a través de las fosas nasales a partir de un envase con el polvo sujetado cerca de la nariz. Las formulaciones adecuadas en donde el vehículo es un líquido, para su administración en forma de aerosol nasal o gotas nasales, incluyen soluciones acuosas o soluciones oleosas del principio activo.

35 Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para su administración por inhalación incluyen partículas finas de polvo o nebulizaciones, que pueden fabricarse mediante distintos tipos de aerosoles, nebulizadores o insufladores presurizados, de dosis medidas.

40 Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para administración vaginal pueden presentarse en forma de pesarios, tampones, cremas, geles, pastas, espumas o formulaciones en aerosol.

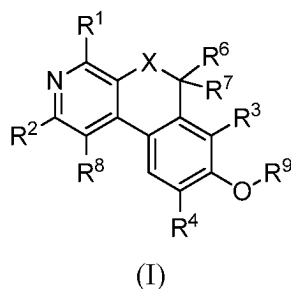
45 Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para administración parenteral incluyen soluciones para inyección estériles acuosas y no acuosas que pueden contener antioxidantes, tampones, bacteriostáticos y solutos que hacen que la formulación sea isotónica con la sangre del destinatario previsto; y suspensiones acuosas y no acuosas estériles que pueden incluir agentes de suspensión y agentes espesantes. Las formulaciones pueden presentarse en contenedores monodosis o multidosis, por ejemplo, ampollas y viales sellados y pueden almacenarse en un estado criodesecado (liofilizado) que solo requiere la adición del vehículo líquido estéril, por ejemplo, agua para inyecciones, inmediatamente antes de su uso. Se pueden preparar soluciones y suspensiones para inyección extemporáneas a partir de polvos, gránulos y comprimidos estériles.

50 Debe entenderse que además de los ingredientes particularmente mencionados anteriormente, las formulaciones pueden incluir otros agentes convencionales en la técnica teniendo en cuenta el tipo de formulación en cuestión, por ejemplo, los adecuados para la administración oral pueden incluir agentes saborizantes.

55 El término "paciente" incluye seres humanos y otros mamíferos.

A menos que se indique otra cosa, los términos "gestionar", "que gestiona" y "gestión" incluyen la prevención de la recurrencia de la enfermedad o trastorno especificado en un paciente que ya ha padecido la enfermedad o trastorno y/o la prolongación del tiempo que un paciente que ha padecido la enfermedad o trastorno permanece en remisión. Los términos incluyen la modulación del umbral, el desarrollo y/o la duración de la enfermedad o trastorno o cambiar la forma en que un paciente responde a la enfermedad o trastorno.

60 El término "tratar" se refiere a: (i) prevenir que una enfermedad, trastorno o dolencia se produzca en un paciente que puede estar predispuesto a la enfermedad, trastorno y/o afección, pero al que aún no se le ha diagnosticado que la tenga; (ii) inhibir la enfermedad, trastorno o afección, es decir, detener su desarrollo; y (iii) aliviar la enfermedad, trastorno o afección, es decir, provocar la regresión de la enfermedad, trastorno y/o afección.



5 Esta divulgación pretende incluir compuestos que tienen la fórmula (I) cuando se preparan por procesos sintéticos o por procesos metabólicos que incluyen los que tienen lugar en el cuerpo humano o animal (*in vivo*) o los procesos que tienen lugar *in vitro*.

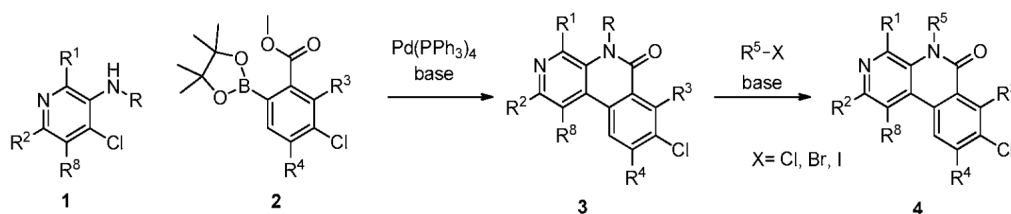
10 Las abreviaturas utilizadas en la presente solicitud, en particular las incluidas en los esquemas y ejemplos ilustrativos que siguen, son bien conocidas por los expertos en la técnica. Algunas de las abreviaturas utilizadas son las siguientes: DMF para *N,N*-dimetilformamida; THF para tetrahidrofurano; DCM para diclorometano; Me para metilo; dppf para 1,1'-bis(difenilfosfanil) ferroceno; MeOH para metanol; HATU para hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio; EDC para clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida; HOBT o HOBT para hidroxibenzotriazol; NMP para *N*-metilpirrolidona; DMSO para dimetilsulfóxido; LAH para hidruro de litio y aluminio; Cbz para benciloxicarbonilo; MeCN o ACN para acetonitrilo; TFA para ácido trifluoroacético; 15 LHMDS o LiHMDS para bis(trimetilsilil)amida de litio; DIPEA para *N,N*-diisopropiletilamina; TEA o Et<sub>3</sub>N para trietilamina; LDA para diisopropilamida de litio; BOC o Boc para *tert*-butoxicarbonilo; PMB para *para*-metoxibencilo; Ac para acetilo; min para minutos; h para horas; TA o ta y TR o tr para temperatura ambiente o tiempo de retención; t<sub>R</sub> para tiempo de retención; DEA para dietilamina; DMAP para *N,N*-dimetilaminopiridina; EtOAc para acetato de etilo; dba para dibencilidenoacetona; SFC para cromatografía de fluidos supercríticos; IPA para alcohol isopropílico, HPLC para cromatografía líquida de alta presión; LC/MS o LCMS para espectrometría de masas cromatografía líquida.

### Ejemplos

25 La presente divulgación se describirá ahora en relación con ciertas realizaciones que no pretenden limitar su alcance. Por el contrario, la presente divulgación cubre todas las alternativas, modificaciones y equivalencias que pueden incluirse dentro del alcance de las reivindicaciones. Por lo tanto, los ejemplos siguientes, que incluyen realizaciones específicas, ilustrarán una práctica de la presente divulgación, entendiéndose que los ejemplos son para los propósitos de ilustración de determinadas realizaciones y se presentan para proporcionar lo que se cree que es la descripción más útil y fácilmente comprensible de sus procedimientos y aspectos conceptuales.

30 Los compuestos de la presente divulgación pueden prepararse usando las reacciones y técnicas descritas en esta sección así como otros métodos sintéticos conocidos por los expertos habituales en la técnica. Las reacciones se llevan a cabo en disolventes apropiados para los reactivos y materiales empleados y adecuados para que la transformación se lleve a cabo. También, en la descripción de los métodos sintéticos descritos a continuación, se entenderá que todas las condiciones de reacción propuestas, incluyendo la elección de disolventes, temperatura de reacción, la duración del experimento y los procedimientos de elaboración, se seleccionan para ser condiciones estándar para esa reacción, que deben ser fácilmente reconocibles por un experto en la técnica. Un experto en la técnica de la síntesis orgánica entenderá que la funcionalidad presente en diversas porciones de la molécula debe ser compatible con los reactivos y reacciones propuestas. Dichas restricciones a los sustituyentes que son compatibles con las condiciones de reacción serán fácilmente evidentes para un experto en la técnica y deben usarse por lo tanto métodos alternativos.

Esquema 1

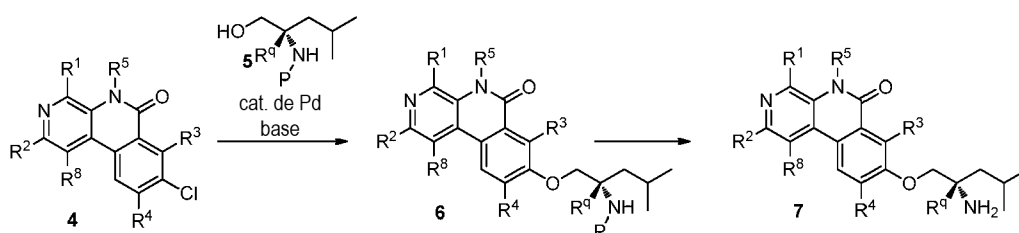


45 El intermedio principal de fórmula 4 se prepara por los métodos indicados en el esquema 1. Los haluros de piridilo 1 y los ésteres o ácidos aril borónicos 2 pueden someterse a reacción de acoplamiento cruzado de Suzuki en

condiciones Suzuki estándar usando una base tal como carbonato de potasio y cesio y un catalizador tal como Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> en un disolvente tal como DMF o THF y agua, tal como se describe en Zhang, Lei *et. al.* (Journal of Medicinal Chemistry, 2011, 54, 1724 - 1739) para formar el aminoéster acoplado que se somete a ciclación para formar la lactama **3** en condiciones básicas. Si R es hidrógeno, el nitrógeno puede alquilarse con una base tal como NaH y un agente de alquilación tal como un haluro de alquilo en un disolvente tal como DMF o DCM para proporcionar el intermedio principal de fórmula **4**.

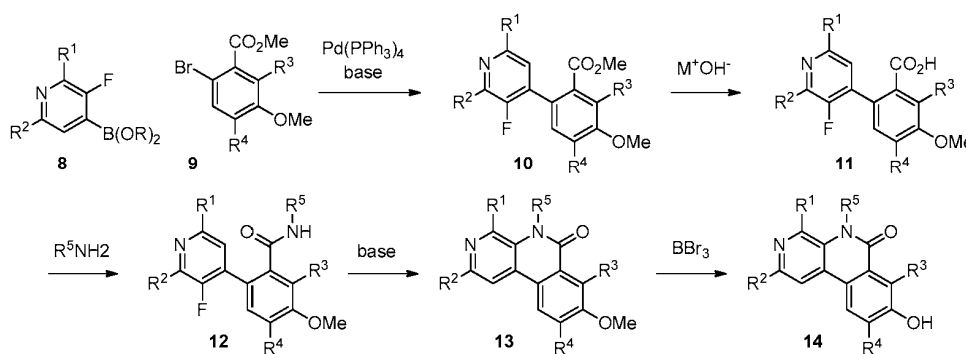
5

Esquema 2



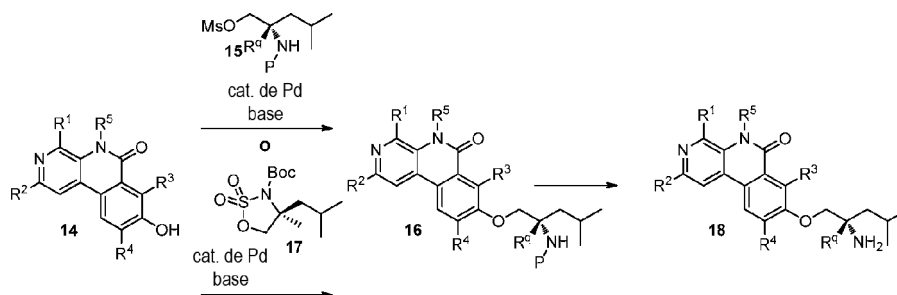
- 10 Los compuestos de fórmula **7** se preparan por los métodos indicados en el esquema 2. Los haluros de arilo **1** pueden someterse a reacción de acoplamiento de Buchwald con el amino alcohol **5** en condiciones convencionales empleando una base tal como carbonato de potasio y cesio y un catalizador tal como de acetato de paladio II o cloruro de alilpaladio dímero y un ligando tal como di-*tert*-butil-(2',4',6'-trisisopropil-[1,1'-bifenil]-2-il)fosfina (t-butyl Xphos) en un disolvente tal como tolueno o THF y agua para proporcionar el éter **6**. El análogo de éter de lactama constreñido representado por **6** puede someterse a desprotección del grupo amino de cadena lateral usando condiciones apropiadas tal como se describe en Protective Groups in Organic Synthesis (Greene, Wuts; 3<sup>a</sup> ed., 1999, John Wiley & Sons, Inc.) para producir compuestos representados por la fórmula **7**.
- 15

Esquema 3



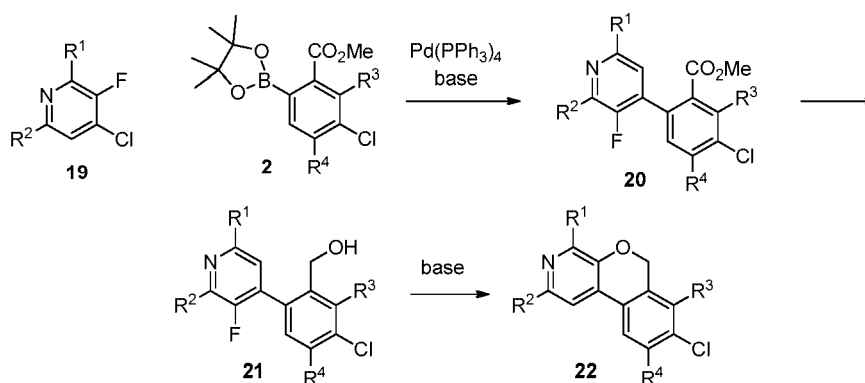
- 20 Los intermedios principales de fórmula **14** se preparan por los métodos indicados en el esquema 3. Los ésteres o ácidos piridilo borónicos **8** y los haluros de arilo **9** pueden someterse a reacción de acoplamiento cruzado de Suzuki en condiciones Suzuki estándar que emplean una base tal como carbonato de potasio o cesio y un catalizador tal como aducto de PdCl<sub>2</sub>(dppf)-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> en un disolvente tal como 1,4-dioxano y agua, tal como se describe en Zhang, Lei *et. al.* (Journal of Medicinal Chemistry, 2011, 54, 1724 - 1739) para formar el producto acoplado **10**. El éster puede hidrolizarse con una fuente de hidróxido tal como LiOH o NaOH en una mezcla de disolventes tal como THF, MeOH y agua para proporcionar el ácido **11**. La formación de amida puede realizarse con una alquil amida y un agente de acoplamiento tal como HATU o EDC/HOBT en un disolvente tal como DMF o DCM para dar el intermedio **12**. Puede llevarse a cabo la ciclación, con la amida desplazando el flúor, con una base tal como NaH o carbonato de cesio en un disolvente tal como DMF o NMP para proporcionar la amida constreñida **13**. El metil éter puede escindirse con tribromuro de boro para proporcionar los intermedios principales de fórmula **14**.
- 25
- 30

Esquema 4



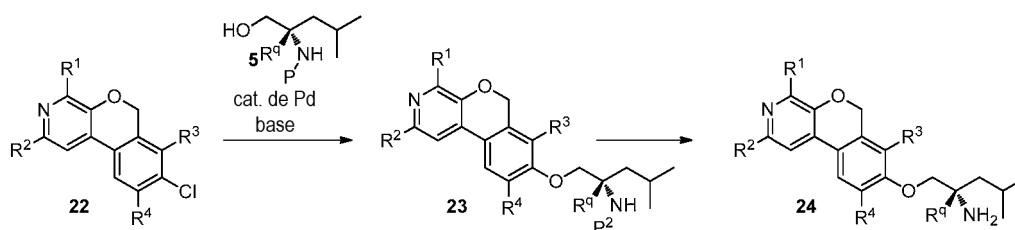
Los compuestos de fórmula 18 se preparan mediante los métodos indicados en el esquema 4. El fenol 14 puede acoplarse al mesilato de un amino alcohol (15) en condiciones básicas empleando una base tal como carbonato de potasio o cesio en un disolvente tal como DMSO para proporcionar el éter 16. Como alternativa, el fenol 14 puede acoplarse a la 1,2,3-oxatiazolidina 17 en condiciones básicas usando una base tal como NaH o carbonato potásico en un disolvente tal como DMF para proporcionar el éter 16. El éter de lactama constreñido análogo representado por 16 puede someterse a desprotección del grupo amino de cadena lateral usando condiciones apropiadas tal como las descritas en Protective Groups in Organic Synthesis (Greene, Wuts; 3ª ed., 1999, John Wiley & Sons, Inc.) para producir compuestos representados por la fórmula 18.

Esquema 5



Los intermedios principales de la fórmula 22 se preparan por los métodos descritos en el esquema 5. Los haluros de piridilo 19 y los ésteres o ácidos aril borónicos 2 pueden someterse a reacción de acoplamiento cruzado de Suzuki en condiciones Suzuki estándar empleando una base tal como carbonato de potasio o cesio y un catalizador tal como Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> en un disolvente tal como DMF o THF y agua, tal como se describe en Zhang, Lei *et. al.* (Journal of Medicinal Chemistry, 2011, 54, 1724 - 1739) para proporcionar el biarilo intermedio 20. El éster se puede reducir al alcohol con una fuente de hidruro tal como LAH en disolventes tales como THF o éter dietílico para proporcionar el intermedio 21. Puede llevarse a cabo ciclación, con el alcohol desplazando al flúor, con una base tal como NaH o carbonato de cesio en un disolvente tal como DMF o NMP para proporcionar los intermedios de pirano constreñidos representados por la fórmula 22.

Esquema 6

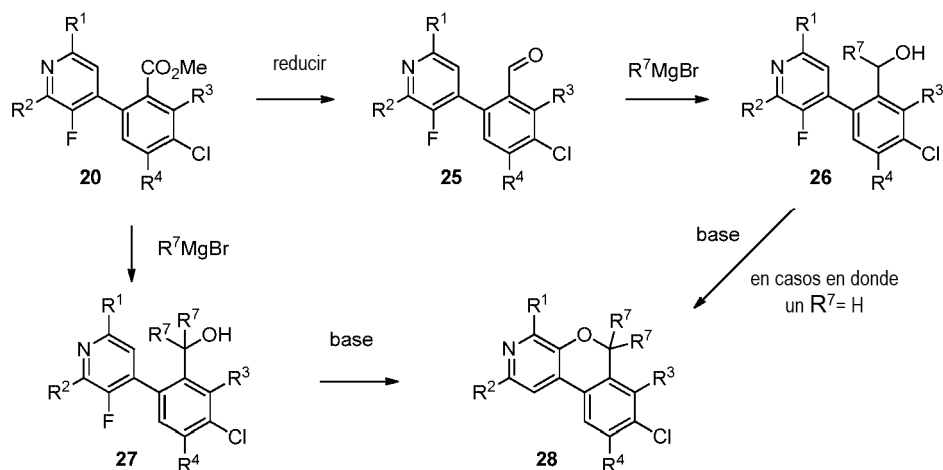


Los compuestos de fórmula 24 se preparan por los métodos indicados en el esquema 6. Los haluros de arilo 22 pueden someterse a reacción de acoplamiento de Buchwald con el amino alcohol 5 en condiciones convencionales empleando una base tal como carbonato de potasio o cesio y un catalizador tal como acetato de paladio II cloruro de

alilpaladio dímero y un ligando tal como di-*terc*-butil(2',4',6'-trisisopropil-[1,1'-bifenil]-2-il)fosfina (t-butil Xphos) en un disolvente tal como tolueno o THF y agua para proporcionar el éter **23**. El éter de lactama constreñido análogo representado por **23** puede someterse a desprotección del grupo amino de cadena lateral usando condiciones apropiadas como se describe en Protective Groups in Organic Synthesis (Greene, Wuts; 3ª ed., 1999, John Wiley & Sons, Inc.) para producir compuestos representados por la fórmula **24**.

5

Esquema 7

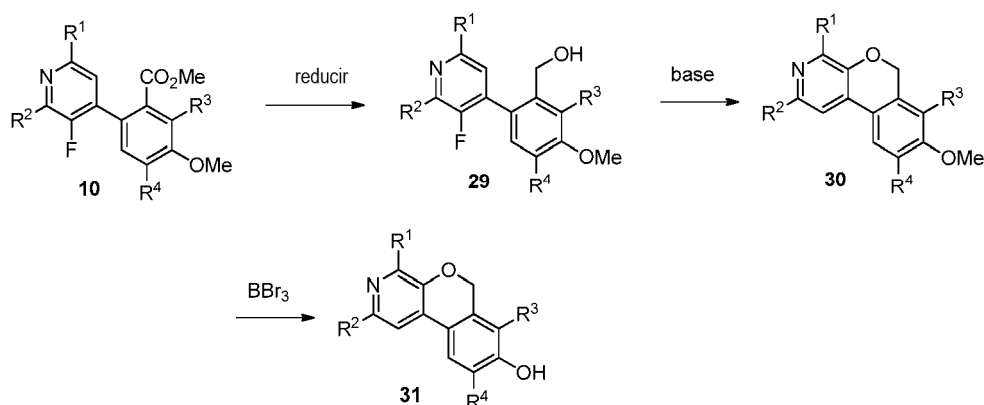


Los intermedios principales de la fórmula **28** se preparan por los métodos indicados en el esquema 7. El éster **20** puede reducirse al aldehído con un reactivo tal como peryodano de Dess-Martin en un disolvente tal como DCM para proporcionar el intermedio **25**. El tratamiento del aldehído con un reactivo de Grignard en disolventes tales como THF o éter dietílico proporciona el alcohol **26**. Como alternativa, el éster **20** puede tratarse directamente con el reactivo de Grignard para proporcionar el alcohol terciario **27**. Puede llevarse a cabo ciclación, con el alcohol (**26** o **27**) desplazando el flúor, con una base tal como NaH o carbonato de cesio en un disolvente tal como DMF o NMP para proporcionar los intermedios de pirano constreñidos de fórmula **28**.

10

15

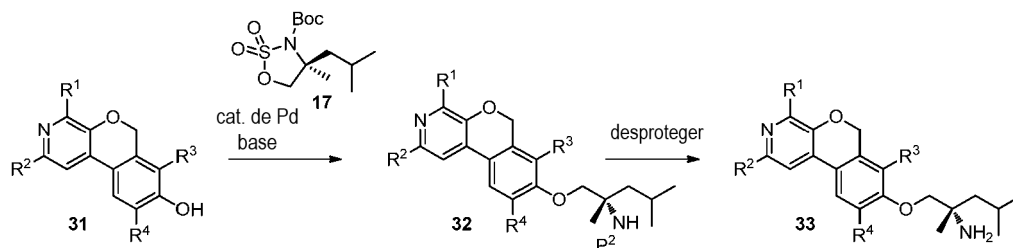
Esquema 8



Los intermedios principales de fórmula **31** se preparan por los métodos indicados en el esquema 8. El éster de biarilo **10** puede reducirse al alcohol con una fuente de hidruro tal como LAH en disolventes tales como THF o éter dietílico para proporcionar el alcohol intermedio **29**. Puede llevarse a cabo ciclación, con el alcohol desplazando al flúor, con una base tal como NaH o carbonato de cesio en un disolvente tal como DMF o NMP para proporcionar el intermedio de pirano constreñido **30**. El metil éter puede escindirarse con tribromuro de boro para proporcionar los intermedios principales de la fórmula **31**.

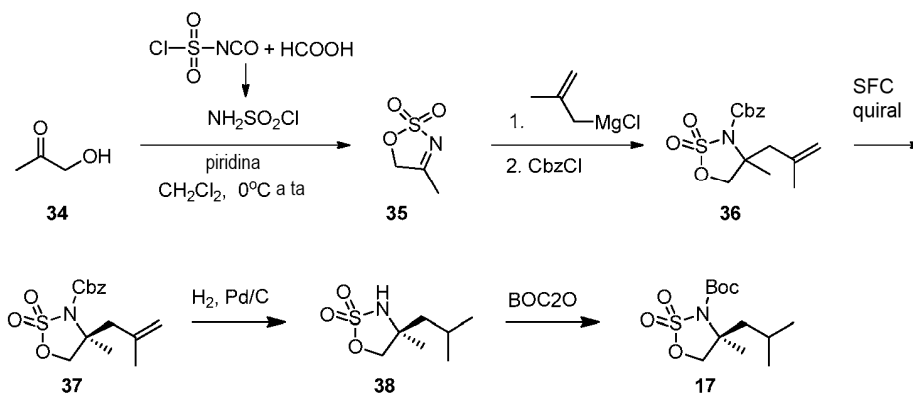
25

Esquema 9



Los compuestos de la fórmula 33 se preparan los métodos indicados en el esquema 9. El fenol 31 puede acoplarse a la 1,2,3-oxatiazolidina 17 en condiciones básicas usando una base tal como NaH o carbonato potásico en un disolvente tal como DMF para proporcionar el éter 32. El éter de pirano constreñido 32 puede someterse a desprotección del grupo amino de la cadena lateral usando condiciones apropiadas como las descritas en Protective Groups in Organic Synthesis (Greene, Wuts; 3ª ed., 1999, John Wiley & Sons, Inc.) para producir los compuestos representados por la fórmula 33.

Esquema 10



El intermedio 17 se prepara por los métodos indicados en el esquema 10. Se trató la hidrox acetona 34 trató con cloruro de sulfamoilo (formado a partir de la reacción de isocianato de clorosulfonilo con ácido fórmico) para dar 4-metil-5H-1,2,3-oxatiazolidina 2,2-dióxido 35. La alquilación de 35 con cloruro de (2-metilalil)magnesio seguido de protección con Cbz dio el intermedio 36. El 36 racémico se separó en los enantiómeros correspondientes mediante SFC quiral. Los enantiómeros se desarrollaron después de forma separada. El enantiómero (S) 37 se trató con  $\text{H}_2$  u  $\text{Pd/C}$  para reducir el doble enlace y se desprotegió para dar el intermedio 38. La reprotención con  $\text{BOC}_2\text{O}$  proporcionó el intermedio 17.

## 20 Descripción de las realizaciones específicas

En los ejemplos siguientes, los espectros de RMN de protones se registraron en un espectrómetro de RMN de 400 o 500 MHz de Bruker. Los desplazamientos químicos se indican en valores  $\delta$  relativos al tetrametilsilano. La cromatografía líquida (LC)/espectros de masas se llevaron a cabo en un Shimadzu o Waters Aquity LC acoplado a un Waters Micromass ZQ usando al menos uno de los métodos siguientes.

### Método A de LC/MS:

Columna: Ascentis Express C18 (5X2,1 mm), 2,7  $\mu\text{m}$ ; Fase móvil A: MeCN el 2 %-  $\text{H}_2\text{O}$  al 98 %-  $\text{NH}_4\text{COOH}$  10 mM;  
 Fase móvil B: ACN al 98 %-  $\text{H}_2\text{O}$  al 2 %-  $\text{NH}_4\text{COOH}$  10 mM; Temperatura:  $40^\circ\text{C}$  Detección: UV a 220 nm;  
 Gradiente: 0 % de B, 0-100 % B durante 1,8 min, después una parada de 0,8 min al 100 % d B; Caudal: 1,2 ml/min.  
 A1: Gradiente: 0 % de B, 0-100 % B durante 1,8 min, después una parada de 0,8 min al 100 % d B; Caudal: 1,2 ml/min.  
 A2: Gradiente: 0 % de B, 0-100 % B durante 1,5 min, después una parada de 1,7-min al 100 % de B; Caudal: 1,0 ml/min.  
 A3: Gradiente: 0 % de B, 0-100 % de B durante 1,7 min, después una parada de 1,3-min al 100 % de B; Caudal: 1,0 ml/min.

## ES 2 740 224 T3

### Método B de LC/MS:

- 5 Columna: Waters Acquity UPLC BEH C18 (2,1 X 50 mm), 1,7 µm; Fase móvil A: NH<sub>4</sub>OAc 5 mM:ACN (95:5);  
Fase móvil B: NH<sub>4</sub>OAc 5 mM: ACN (5:95);  
Temperatura: 50 °C; Gradiente: 5-95 % B durante 1,7 min, después una parada de 0,5-min al 95 % de B;  
Caudal: 1,0 ml/min; Detección: UV a 220 nm.

### Método C de CL/EM:

- 10 Columna: ZORBAX SB C18 (4,6x50 mm), 3,5 µm; Fase móvil A: 10 %de MeOH-90 %de H<sub>2</sub>O-0,1 % de TFA;  
Fase móvil B: 90 %de MeOH-10 % de H<sub>2</sub>O-0,1 % de TFA; Temperatura: 35 °C; Detección: UV a 220 nm;  
C1: Gradiente: 10-100 % de B durante 2,0 min, después una parada de 1,0 min al 100 % de B; Caudal: 5,0 ml/min.  
15 C2: Gradiente: 10-100 % de B durante 1,8 min, después una parada de 0,5 min al 100 % de B; Caudal: 4,0 ml/min.  
C3: Gradiente: 10-100 % de B durante 2,7 min, después una parada de 1,3-min al 100 % de B; Caudal: 1,0 ml/min.

### Método D de LC/MS:

- 20 Columna - ACE Excel 2 C18 (50 X 3,0 mm) 2 µm; Fase móvil A: MeCN el 2 %- H<sub>2</sub>O al 98 %- NH<sub>4</sub>COOH 10 mM;  
Fase móvil B: ACN al 98 %- H<sub>2</sub>O al 2 %- NH<sub>4</sub>COOH 10 mM; Flujo: 1,2 ml/min); Gradiente: 5-100 % de B durante 1,8 min, después una parada de 0,8 min al 100 % d B; Temperatura: 40 °C; Detección: UV a 220 nm.

### Método E de LC/MS:

- 25 Columna: X-Bridge BEH C18 (50 X 2,1 mm), 2,5 µm; Fase móvil A: ACN + H<sub>2</sub>O (2+98) + TFA al 0,1 %; Fase móvil B:  
ACN + H<sub>2</sub>O (98+2) + TFA al 0,05 %; Flujo: 1,0 ml/min.; λ = 220 nm; Gradiente: 2-98 % de B durante 1,0 min,  
después una parada de 1,6 min al 98 % de B.

### Método F de LC/MS:

- 30 Columna: X-Bridge BEH C18 (50 X 2,1 mm), 2,5 µm; Fase móvil A: HCOOH al 1 % en agua; Fase móvil B: ACN;  
Flujo: 1,0 ml/min.; λ = 220 nm; Gradiente: 5-100 % de B durante 2,5 min.

### Método G de LC/MS:

- 35 Columna: ZORBAX SB AQ (4,6 x 50 mm), 3,5 micras; Fase móvil A: HCOOH al 0,1 % en agua; Fase móvil B: ACN;  
Gradiente: 0-100 % de B durante 2,7 min, después una parada al 100 % de B durante 1,3 min.; Caudal: 1,0 ml/min;  
40 Detección: UV a 220 nm.

### Método H de LC/MS:

- 45 Columna: Phenomenex LUNA C18, 30x2,3 µm; Disolvente A = 5 % de MeOH: 95 % de agua: acetato de amonio  
10 mM; Disolvente B = MeOH al 95 %:agua al 5 %:acetato de amonio 10 mM; Caudal: 0,8 ml/min; Comienzo de B =  
0 %; Final de B = 100 %; Tiempo de gradiente = 4 min; Tiempo de ejecución: 5 min.

### Método I de LC/MS:

- 50 Columna: Waters BEH C18, 2,1 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvil A: 5:95 de metanol:agua con acetato  
amónico 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de metanol:agua con acetato amónico 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente:  
0 % de B, 0-100 % de B durante 3 min, después una parada de 0,5 min al 100 % de B; Caudal: 0,5 ml/min;  
Detección: UV a 220 nm.

### Método J de LC/MS:

- 55 Columna: Ascentis Express C18 (5X2,1 mm), 2,7 µm; Fase móvil A: 95 % de agua: 5 % de acetonitrilo; 0,1 % de  
TFA; Fase móvil B: 5 % de agua: 95% de acetonitrilo; 0,1 % de TFA; Gradiente: 0 % de B, 0-100 % de B durante 3,0  
min; Caudal: 1,1 ml/min; Temperatura: 50 °C; Detección: UV a 220 nm.

### Método K de LC/MS:

- 60 Columna: Phenomenex LUNA C18, 30x2,3 µm; Disolvente A = 5 % de MeOH: 95 % de agua: acetato de amonio  
10 mM; Disolvente B = MeOH al 95 %:agua al 5 %: acetato de amonio 10 mM; Caudal: 1 ml/min; Comienzo de B =  
65 0 %; Final de B = 100 %; Tiempo de gradiente = 2 min; Tiempo de ejecución: 3 min.

## ES 2 740 224 T3

### Método L de LC/MS:

5 Columna: Ascentis Express C18 (50x2,1 mm), 2,7 µm; Fase móvil A: 90 % de formiato de amonio 10 mM en agua: 10 % de ACN; Fase móvil B: 10 % de formiato de amonio 10 mM en agua: 90 % de ACN; Gradiente: 0-100 % de B durante 1,6 min, después una parada de B al 100 % durante 1,6 min; Caudal: 1,0 ml/min.

### Método M de LC/MS:

10 Columna: Ascentis Express C8 (50x2,1 mm), 2,7 µm; Fase móvil A: 5:95 de acetonitrilo:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Fase móvil B: 95:5 acetonitrilo:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0-100 % de B durante 3 min; Caudal: 1,1 ml/min.

### Método N de LC/MS:

15 Columna: Waters Acquity SDS; Disolvente A = H<sub>2</sub>O al 100 % w/TFA al 0,05 %; Disolvente B = ACN al 100 % w/TFA al 0,05 %; Caudal: 0,8 ml/min; Comienzo de B = 2 %; Final B = 98 %; Tiempo de gradiente = 1,6 min; Tiempo de ejecución: 1,8 min.

### Métodos de pureza por HPLC:

#### 20 Método A de HPLC:

25 Columna: SUNFIRE C18 4,6x150 mm, 3,5 micrómetros SC/753; Disolvente A = TFA al 0,05 % EN AGUA pH 2,5 ajustado usando amoniaco:acetonitrilo (95:5); Disolvente B = acetonitrilo: TFA al 0,05 % EN AGUA pH 2,5 ajustado usando amoniaco (95:5); Caudal: 1,0 ml/min; Detección: UV a 220 y 254 nm.  
A1: Gradiente: 0-50 % de B durante 15 min, después 50-100 % de B durante 3, después una parada de B al 100 % durante 5 min; Caudal: 1,0 ml/min.  
A2: Gradiente: 10-100 % de B durante 12 min, después una parada de B al 100 % durante 3, después una parada de B al 100 % durante 5 min; Caudal: 1,0 ml/min.

#### 30 Método de HPLC B:

35 Columna: XBridge (150x4,6 mm) 3,5 micrómetros SC/1072; Disolvente A = TFA al 0,05 % en agua pH 2,5: acetonitrilo (95:5); Disolvente B = acetonitrilo: TFA al 0,05 % en agua pH 2,5 (95:5); Caudal: 1,0 ml/min; Detección: UV a 220 y 254 nm.  
B1: Gradiente: 0-50 % de B durante 15 min, después 50-100 % de B durante 3, después una parada de B al 100 % durante 5 min; Caudal: 1,0 ml/min;  
B2: Gradiente: 10-50 % de B durante 15 min, después 50-100 % de B durante 3 min; Caudal: 1,0 ml/min;  
B3: Gradiente: 10-100 % de B durante 12 min, después una parada de B al 100 % durante 3 min; Caudal: 1,0 ml/min;

#### 40 Método C de HPLC:

45 Columna: Ascentis Express C18 (50x2,1 mm), 2,7 µm; Fase móvil A: 5:95 de acetonitrilo:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM;  
Fase móvil B: 95:5 acetonitrilo:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Temperatura: 50 °C.  
C1: Gradiente: 0-100 % de B durante 3 min; Caudal: 1,1 ml/min.  
C2: Gradiente: 0-100 % de B durante 1,7 min, después una parada de B al 100 % durante 1,3 min; Caudal: 1,0 ml/min.

#### 50 Método de HPLC D:

55 Columna: Ascentis Express C18 (50x2,1 mm), 2,7 µm; Fase móvil A: 5:95 de acetonitrilo:agua con TFA al 0,1%; Fase móvil B: 95:5 de acetonitrilo:agua con TFA al 0,1%; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0-100 % de B durante 3 min; Caudal: 1,1 ml/min.

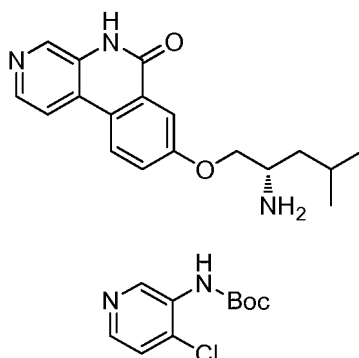
#### Método E de HPLC:

60 Columna: Eclipse XDB C18 (150x4,6 mm) 3,5 micrómetros; Fase móvil A: NH<sub>4</sub>OAc 20 mM en agua; Fase móvil B: acetonitrilo; Gradiente: 10-100 % de B durante 12 min, después una parada al 100% de B durante 8 min; Caudal: 1,0 ml/min.

### Ejemplo 1

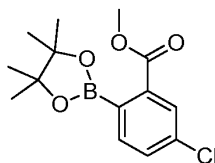
(S)-8-((2-amino-4-metilpentil)oxi)benzo[c][1,7]naftiridin-6(5H)-ona





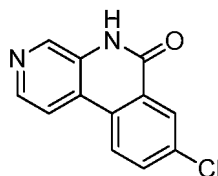
5 Parte A: (4-cloropiridin-3-il)carbamato de *terc*-butilo

A una solución de 4-cloropiridin-3-amina (5,5 g, 42,8 mmol) en tetrahidrofurano (110 ml) a -10 °C se le añadió LHMDS (86 ml, 86 mmol) gota a gota. Después de completar la adición, la solución se agitó a -10 °C durante 1 h. Después se añadió BOC<sub>2</sub>O (9,93 ml, 42,8 mmol) lentamente. La mezcla de reacción se calentó después a temperatura ambiente y se agitó durante 1 h. La reacción se interrumpió mediante la adición de solución acuosa saturada de cloruro de amonio (150 ml). La solución se extrajo con acetato de etilo (3x150 ml) y se lavó con salmuera (150 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (éter de petróleo:acetato de etilo de fase móvil) para producir (4-cloropiridin-3-il)carbamato de *terc*-butilo (4,5 g, 19,68 mmol, 46 % de rendimiento). LC/MS (ESI) *m/e* 229,1 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>10</sub>H<sub>4</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, 229,1]; Tiempo de retención de la LC/MS (Método B): *t<sub>R</sub>* = 1,09 min.



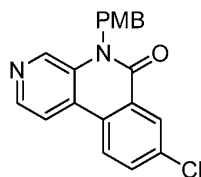
20 Parte B. 5-cloro-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzoato de metilo

A una solución en agitación de 2-bromo-5-clorobenzoato de metilo (10 g, 40,1 mmol) en 1,4-dioxano (50 ml) enfriado a -10 °C se le añadió bis(pinacolato)diboro (12,21 g, 48,1 mmol) y PdCl<sub>2</sub>(dppf) (1,466 g, 2,004 mmol) seguido de acetato potásico (11,80 g, 120 mmol). Después, la mezcla se calentó a 90 °C durante una noche. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua (300 ml) y se extrajo con acetato de etilo (500 ml). La capa orgánica se separó y se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo al 10 % en éter de petróleo) para proporcionar 5-cloro-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzoato de metilo (11,8 g, 39,8 mmol, 99 % de rendimiento). LC/MS (ESI) *m/e* 297,2 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>14</sub>H<sub>19</sub>BClO<sub>4</sub>, 297,1]; Tiempo de retención de LC/MS (Método A1): *t<sub>R</sub>* = 2,32 min; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ 7,92 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,49 (dd, J = 8,0, 2,0 Hz, 1H), 7,45 - 7,41 (m, 1H), 3,92 (s, 3H), 1,41 (s, 12H).



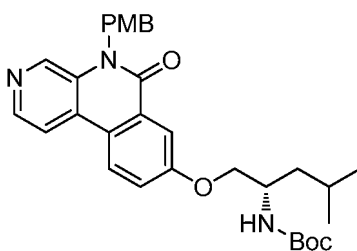
35 Parte C: 8-clorobenzo[*c*][1,7]naftiridin-6(5*H*)-ona

A una mezcla de (4-cloropiridin-3-il)carbamato de *terc*-butilo (2,2 g, 6,69 mmol), 5-cloro-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzoato de metilo (2,58 g, 8,70 mmol) en DMF (40 ml) y agua (10 ml) se le añadió K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,387 g, 10,04 mmol) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,387 g, 0,335 mmol). Se burbujeó gas nitrógeno a través de la suspensión en agitación durante 10 min. La mezcla de reacción se agitó en microondas a 130 °C durante 90 min. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con acetato de etilo (150 ml). La capa orgánica se lavó con agua (2x50 ml) y salmuera (1x50 ml). La capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar 8-clorobenzo[*c*][1,7]naftiridin-6(5*H*)-ona (400 mg, 1,39 mmol, 21 % de rendimiento) en forma de un sólido de color pardo claro. LC/MS (ESI) *m/e* 231,0 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>12</sub>H<sub>8</sub>ClN<sub>2</sub>O, 231,0]; tiempo de retención de la LC/MS (Método C1): *t<sub>R</sub>* = 1,23 min; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 12,07 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,78 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,44 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,33 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,31 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,01 (dd, J = 8,4, 2,4 Hz, 1H).



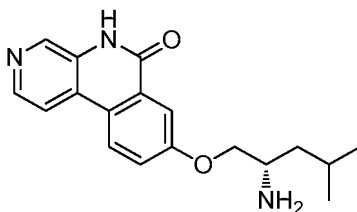
5 Parte D: 8-cloro-5-(4-metoxibencil)benzo[c][1,7]naftiridin-6(5H)-ona

Una solución de 8-clorobenzo[c][1,7]naftiridin-6(5H)-ona (300 mg, 1,301 mmol) en DMF (12 ml) se enfrió a 0 °C. Se añadió NaH (104 mg, 2,60 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 30 min. Se añadió cloruro de 4-etoxibencilo (0,266 ml, 1,951 mmol) se añadió y la mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 30 min, después se calentó a temperatura ambiente y se dejó en agitación durante una noche. Se añadió agua enfriada con hielo (50 ml) a la mezcla de reacción. La solución se extrajo con acetato de etilo (3x50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (1x50 ml), se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (éter de petróleo: acetato de etilo) para obtener 8-cloro-5-(4-metoxibencil)benzo[c][1,7]naftiridin-6(5H)-ona (20 mg, 0,055 mmol, 4 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanquecino. LC/MS (ESI) *m/e* 351,0 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>20</sub>H<sub>16</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, 351,1]; Tiempo de retención de LC/MS (Método M): *t<sub>R</sub>* = 1,94 min; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8,82 (s, 1H), 8,73 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 8,49 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 8,44 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,05 (dd, *J* = 8,4, 2,4 Hz, 1H), 7,25 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 6,88 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 5,65 (s, 2H), 3,71 (s, 3H).



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

A un tubo de presión de 15 ml se le añadió 8-cloro-5-(4-metoxibencil)benzo[c][1,7]naftiridin-6(5H)-ona (70 mg, 0,200 mmol) y (1-hidroxi-4-metilpentan-2-il)carbamato de (S)-*terc*-butilo (130 mg, 0,599 mmol) en tolueno (2 ml) para dar una solución de color pardo. Se añadieron di-*terc*-butil(2',4',6'-triisopropil-[1,1'-bifenil]-2-il)fosfina (50,8 mg, 0,120 mmol) y Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (98 mg, 0,299 mmol). La solución de reacción se purgó con nitrógeno durante 10 min, después se añadió acetato de paladio (II) (13,44 mg, 0,060 mmol). La solución de reacción se purgó de nuevo con nitrógeno durante 10 min, después se calentó a 85 °C durante una noche. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró a través de tierra de diatomeas (Celite®). El filtrado se diluyó con acetato de etilo (25 ml) y se lavó con agua (15 ml) y salmuera (10 ml). La capa de extracto orgánico se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (éter de petróleo: acetato de etilo) para proporcionar (S)-*terc*-butil (4-metil-1-((6-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][1,7]naftiridin-8-il)oxi)pentan-2-il)carbamato (50 mg, 0,054 mmol, 27% de rendimiento) en forma de un sólido de color pardo claro. LC/MS (ESI) *m/e* 532,5 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>31</sub>H<sub>38</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>, 532,3]; Tiempo de retención de la LC/MS (Método B): *t<sub>R</sub>* = 1,21 min; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, MeOD) δ 8,73 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 8,53 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 8,38 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H), 8,30 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 8,04 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H), 7,58 (dd, *J* = 8,8, 3,6 Hz, 1H), 7,23 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 6,88 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 5,72 (s, 2H), 4,03 - 4,018 (m, 2H), 3,82 - 3,70 (m, 1H), 3,76 (s, 3H), 1,71 - 1,79 (m, 1H), 1,50 - 1,64 (m, 1H), 1,46 (s, 9H), 1,22 - 1,15 (m, 1H), 1,00 (t, *J* = 7,6 Hz, 6H), un protón intercambiable no observado.



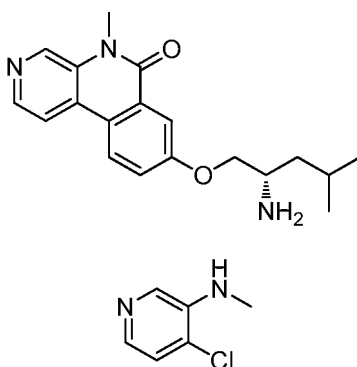
40 Parte F: (S)-8-((2-amino-4-metilpentil)oxi)benzo[c][1,7]naftiridin-6(5H)-ona

A (1-((5-(4-metoxibencil)-6-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][1,7]naftiridin-8-il)oxi)-4-metilpentan-2-il)carbamato de (S)-*terc*-butilo (430 mg, 0,202 mmol) se le añadió TFA (8 ml, 104 mmol) y ácido metanosulfónico (0,013 ml, 0,202 mmol) gota a gota. La mezcla de reacción se calentó a 75 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió después a

temperatura ambiente y los disolventes se eliminaron a presión reducida. El residuo se disolvió en agua (10 ml) y se acidificó con HCl 0,75 N. La capa acuosa se lavó con acetato de etilo (3x10 ml), después se basificó con Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> sólido y la solución se saturó con cloruro sódico sólido. La capa acuosa se extrajo con metanol al 5 % en DCM (5x15 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC prep. (TFA en agua y acetonitrilo). Se obtuvo (S)-8-((2-amino-4-metilpentil)oxi)benzo[c][1,7]naftiridin-6(5H)-ona, sal de TFA (45 mg, 0,137 mmol, 68 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo claro. LC/MS (ESI) *m/e* 312,2 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>18</sub>H<sub>22</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>, 312,2]; tiempo de retención de la LC/MS (Método A): *t<sub>R</sub>* = 0,99 min; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,70 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,63 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 8,43 - 8,51 (m, 2H), 8,05 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 7,70 (dd, *J* = 8,9, 2,9 Hz, 1H), 4,49 (dd, *J* = 10,5, 3,3 Hz, 1H), 4,31 (dd, *J* = 10,5, 6,3 Hz, 1H), 3,80 (dd, *J* = 6,5, 3,0 Hz, 1H), 1,67 - 1,88 (m, 3H), 1,07 (dd, *J* = 6,5, 4,8 Hz, 6H), dos protones intercambiables no observados; Pureza por HPLC (Método A1): 99 % *t<sub>R</sub>* = 7,15 min; Pureza por HPLC (Método B1): 99 % *t<sub>R</sub>* = 7,35 min.

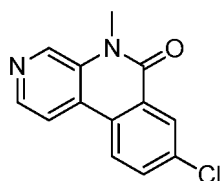
## Ejemplo 2

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



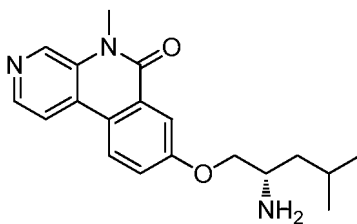
Parte A: 4-cloro-*N*-metilpiridin-3-amina

A DMF (25 ml) enfriado a 0 °C se le añadió cuidadosamente NaH (0,933 g, 23,34 mmol). A esto se le añadió una solución de 4-cloropiridin-3-amina (2,5 g, 19,45 mmol) en DMF (25 ml) gota a gota durante un periodo de 5 min. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 30 min. Se añadió yoduro de metilo (1,22 ml, 19,45 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 30 min, después a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se inactivó con agua enfriada con hielo (100 ml). La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (3x75 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (1x100 ml), después salmuera (1x100 ml). La capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (éter de petróleo:acetato de etilo de fase móvil) para producir 4-cloro-*N*-metilpiridin-3-amina (1,1 g, 7,71 mmol, 40 % de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ 8,02 (s, 1H), 7,89 (d, *J* = 4,8 Hz, 1H), 7,17 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 4,25 (s, 1H), 2,97 (d, *J* = 5,2 Hz, 3H).



Parte B: 8-cloro-5-metilbenzo[c][1,7]naftiridin-6(5H)-ona

A una mezcla de 4-cloro-*N*-metilpiridin-3-amina (0,50 g, 3,51 mmol), 5-cloro-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzoato de metilo (1,35 g, 4,56 mmol) (Ejemplo 1, parte B) en tetrahidrofurano (10 ml) y agua (2,5 ml), se le añadió Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2,29 g, 7,01 mmol) y se añadió tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,203 g, 0,175 mmol). Se burbujó gas nitrógeno a través de la suspensión en agitación durante 10 min. La mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante una noche en un tubo cerrado herméticamente. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con agua (50 ml). La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (3x25 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (1x50 ml), se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (éter de petróleo:acetato de etilo) para producir 8-cloro-5-metilbenzo[c][1,7]naftiridin-6(5H)-ona (150 mg, 0,460 mmol, 13 % de rendimiento) en forma de un sólido de color pardo claro. LC/MS (ESI) *m/e* 245,0 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>13</sub>H<sub>10</sub>ClN<sub>2</sub>O, 245,1]; Tiempo de retención de LC/MS (Método M): *t<sub>R</sub>* = 1,94 min; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8,97 (s, 1H), 8,70 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 8,55 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 8,41 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 8,34 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 8,00 (dd, *J* = 8,4, 2,4 Hz, 1H), 3,80 (s, 3H).

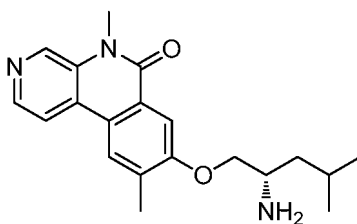


5 Parte C: (S)-8-((2-amino-4-metilpentil)oxi)-5-metilbenzo[c][1,7]naftiridin-6(5H)-ona

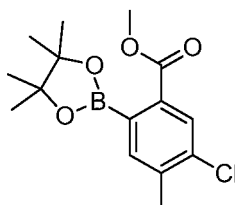
Preparado como se ha descrito en el ejemplo 1, partes G y F. Se obtiene (S)-8-((2-amino-4-metilpentil)oxi)-5-metilbenzo[c][1,7]naftiridin-6(5H)-ona (45 mg, 0,137 mmol, 38% de rendimiento en dos etapas) en forma de un sólido de color amarillo claro. LC/MS (ESI) *m/e* 326,2 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>19</sub>H<sub>24</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>, 326,2]; tiempo de retención de la LC/MS (Método C2): *t<sub>R</sub>* = 1,02 min; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, METANOL-d<sub>4</sub>) δ 9,04 (s a, 1H), 8,67 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 8,66 - 8,57 (m, 2H), 8,10 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 7,70 (dd, J = 9,0, 3,0 Hz, 1H), 4,51 (dd, J = 10,5, 3,5 Hz, 1H), 4,33 (dd, J = 10,5, 6,5 Hz, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,80 (cd, J = 6,9, 3,3 Hz, 1H), 1,92 - 1,62 (m, 3H), 1,08 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 1,07 (d, J = 6,4 Hz, 3H), dos protones intercambiables no observados; Pureza por HPLC (Método A1): 98 % *t<sub>R</sub>* = 5,37 min; Pureza por HPLC (Método B2): 98 % *t<sub>R</sub>* = 7,08 min.

### 15 Ejemplo 3

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



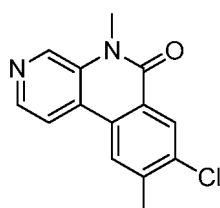
20



Parte A. 5-cloro-4-metil-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzoato de metilo

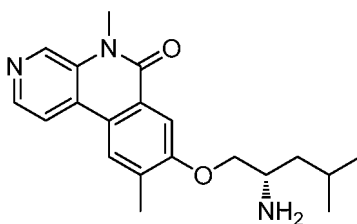
25 A un tubo de presión se le añadió 2-bromo-5-cloro-4-metilbenzoato de metilo (3,1 g, 11,76 mmol) en 1,4-dioxano (62 ml). A esto se le añadió bis(pinacolato)diboro (3,29 g, 12,94 mmol) y acetato potásico (3,58 g, 36,5 mmol). Se burbujeó gas nitrógeno a través de la solución durante 10 min. Se añadió PdCl<sub>2</sub>(dppf) (0,344 g, 0,471 mmol) y se burbujeó gas N<sub>2</sub> a través de la solución durante 10 min. Se cerró con fuerza el tubo de presión y se calentó a 80 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró a través de un lecho de tierra de diatomeas (Celite®), lavando el lecho con acetato de etilo. Se añadió agua al filtrado y la solución se extrajo con acetato de etilo (2x100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (hexanos y acetato de etilo) para proporcionar 5-cloro-4-metil-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzoato de metilo (1,6 g, 5,15 mmol, 44 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. LC/MS (ESI) *m/e* 311,2 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>15</sub>H<sub>21</sub>BClO<sub>4</sub>, 311,1]; Tiempo de retención de la LC/MS (Método B): *t<sub>R</sub>* = 1,06 min; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 7,92 (s, 1H), 7,34 (s, 1H), 3,90 (s, 3H), 2,41 (s, 3H), 1,41 (s, 12H).

35



## Parte B: 8-cloro-5,9-dimetilbenzo[c][1,7]naftiridin-6(5H)-ona

A un recipiente de microondas se le añadió 4-cloro-*N*-metilpiridin-3-amina (300 mg, 2,10 mmol) (Ejemplo 2, parte A) en tetrahidrofurano (6 ml) y agua (3 ml), seguido de 5-cloro-4-metil-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzoato de metilo (719 mg, 2,31 mmol) y carbonato de cesio (2057 mg, 6,31 mmol). Se burbujeó gas N<sub>2</sub> a través de la solución durante 5 min. Se añadió tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (243 mg, 0,210 mmol) y se burbujeó N<sub>2</sub> a través de la solución durante 10 min. La mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se enfrió después a temperatura ambiente y se diluyó con agua (50 ml). La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (3x25 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (1x50 ml), se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (éter de petróleo:acetato de etilo de fase móvil) para producir 8-cloro-5,9-dimetilbenzo[c][1,7]naftiridin-6(5H)-ona (30 mg, 0,116 mmol, 6 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanquecino. LC/MS (ESI) *m/e* 259,1 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>14</sub>H<sub>12</sub>ClN<sub>2</sub>O, 259,1]; Tiempo de retención de la LC/MS (Método B): *t<sub>R</sub>* = 0,88 min.

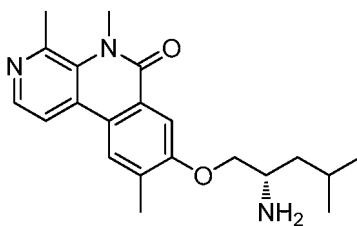


## Parte C: (S)-8-((2-amino-4-metilpentil)oxi)-5,9-dimetilbenzo[c][1,7]naftiridin-6(5H)-ona

Preparado como se ha descrito en el ejemplo 1, partes G y F. Se obtiene (S)-8-((2-amino-4-metilpentil)oxi)-5,9-dimetilbenzo[c][1,7]naftiridin-6(5H)-ona (5 mg, 0,015 mmol, 7 % de rendimiento en dos etapas) en forma de un sólido de color blanquecino. LC/MS (ESI) *m/e* 340,2 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>20</sub>H<sub>26</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>, 340,2]; Tiempo de retención de la LC/MS (Método D): *t<sub>R</sub>* = 1,67 min; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 9,07 (s, 1H), 8,79 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H), 8,62 (d, *J* = 6,4 Hz, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 4,53 (dd, *J* = 10,8, 3,2 Hz, 1H), 4,39 (dd, *J* = 10,8, 6,0 Hz, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,90 - 3,82 (m, 1H), 2,61 (s, 3H), 1,88 - 1,71 (m, 3H), 1,08 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H), 1,07 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H), dos protones intercambiables no observados; Pureza por HPLC (Método A1): 99 % *t<sub>R</sub>* = 8,77 min; Pureza por HPLC (Método B1): 99 % *t<sub>R</sub>* = 9,29 min.

## Ejemplo 4

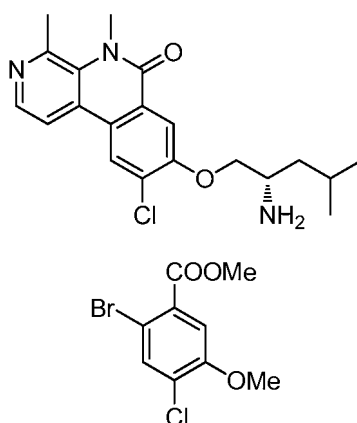
(S)-8-((2-amino-4-metilpentil)oxi)-4,5,9-trimetilbenzo[c][1,7]naftiridin-6(5H)-ona



Preparada como se describe en el ejemplo 3. Se obtuvo (S)-8-((2-amino-4-metilpentil)oxi)-4,5,9-trimetilbenzo[c][1,7]naftiridin-6(5H)-ona (1,63 mg, 4,01 μmol, 3 % de rendimiento durante las tres últimas etapas) en forma de un sólido de color rosa claro. LC/MS (ESI) *m/e* 354,2 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>21</sub>H<sub>28</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>, 354,2]; Tiempo de retención de LC/MS (Método M): *t<sub>R</sub>* = 1,64 min; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, METANOL-*d*<sub>4</sub>) δ 8,36 (s, 1H), 8,34 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 8,14 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 7,90 (s, 1H), 4,46 (dd, *J* = 10,5, 3,5 Hz, 1H), 4,32 (dd, *J* = 10,5, 6,0 Hz, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,86 - 3,78 (m, 1H), 2,93 (s, 3H), 2,55 (s, 3H), 1,91 - 1,66 (m, 3H), 1,08 (d, *J* = 4,5 Hz, 3H), 1,07 (d, *J* = 4,5 Hz, 3H), dos protones intercambiables no observados; Pureza por HPLC (Método A1): 88 % *t<sub>R</sub>* = 7,85 min; Pureza por HPLC (Método B1): 94 % *t<sub>R</sub>* = 8,99 min.

## Ejemplo 5

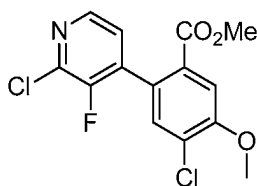
(S)-8-((2-amino-4-metilpentil)oxi)-9-cloro-4,5-dimetilbenzo[c][1,7]naftiridin-6(5H)-ona



## 5 Parte A: 2-bromo-4-cloro-5-metoxibenzoato de metilo

A una solución de 4-cloro-3-metoxibenzoato de metilo (6,7 g, 33,4 mmol) en ácido acético (18 ml) y agua (18 ml) se le añadió  $\text{Br}_2$  (2,58 ml, 50,1 mmol) gota a gota. Después, la mezcla de reacción se calentó a 60 °C durante 12 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con agua (25 ml). La solución se extrajo con acetato de etilo (2x25 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron a presión reducida para proporcionar 2-bromo-4-cloro-5-metoxibenzoato de metilo (8,5 g, 30,4 mmol, 91 % de rendimiento) en forma de un sólido de color naranja. LC/MS (ESI)  $m/e$  278,9 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para  $\text{C}_9\text{H}_9\text{BrClO}_3$ , 279,0]; tiempo de retención de la LC/MS (Método E):  $t_R$  = 0,69 min; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CLOROFORMO-d)  $\delta$  7,67 (s, 1H), 7,38 (s, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,93 (s, 3H).

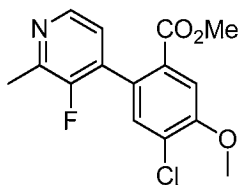
15



## Parte B: 4-cloro-2-(2-cloro-3-fluoropiridin-4-il)-5-metoxibenzoato de metilo

Una solución de ácido (2-cloro-3-fluoropiridin-4-il)borónico (3,45 g, 19,68 mmol), 2-bromo-4-cloro-5-metoxibenzoato de metilo (5 g, 17,89 mmol) y  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (7,42 g, 53,7 mmol) en dioxano (40 ml) y agua (15 ml) se purgó 10 min con gas nitrógeno. Se añadió aducto de  $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{-CH}_2\text{Cl}_2$  (1,46 g, 1,79 mmol) a la mezcla de reacción y se volvió a burbujear gas nitrógeno a través de la solución durante otros 10 min. La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante una noche. Después, la mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con acetato de etilo (100 ml) y se filtró a través de tierra de diatomeas (Celite®). El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (éter de petróleo/EtOAc) para proporcionar 4-cloro-2-(2-cloro-3-fluoropiridin-4-il)-5-metoxibenzoato de metilo (1,8 g, 5,45 mmol, 31 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanquecino. LC/MS (ESI)  $m/e$  329,8 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para  $\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{Cl}_2\text{NO}_3$ , 330,0]; tiempo de retención de la LC/MS (Método A2):  $t_R$  = 2,30 min; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8,33 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,67 (m, 2H), 7,53 (t, J = 5,3 Hz, 1H), 4,01 (s, 3H), 3,71 (s, 3H).

30



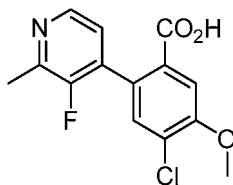
## Parte C: 4-cloro-2-(3-fluoro-2-metilpiridin-4-il)-5-metoxibenzoato de metilo

A una solución de 4-cloro-2-(2-cloro-3-fluoropiridin-4-il)-5-metoxibenzoato de metilo (0,44 g, 1,33 mmol) y  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (0,460 g, 3,33 mmol) en dioxano (15 ml) y agua (3 ml) se le añadió ácido metilborónico (0,088 g, 1,47 mmol). Se burbujó gas nitrógeno a través de la solución durante 15 min. Se añadió aducto de  $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{-CH}_2\text{Cl}_2$  (0,109 g, 0,133 mmol) a la mezcla de reacción y se volvió a burbujear gas nitrógeno a través de la solución durante 10 min. La mezcla de reacción se calentó a 110 °C durante una noche. Después, la mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con acetato de etilo (50 ml) y agua (50 ml) y se filtró a través de tierra de diatomeas (Celite®). El filtrado se extrajo con acetato de etilo (2x30 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron a

35

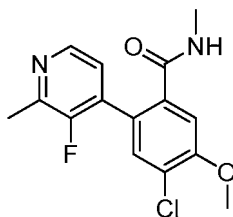
40

presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (0-40 % éter de petróleo/EtOAc) para proporcionar 4-cloro-2-(3-fluoro-2-metilpiridin-4-il)-5-met-oxibenzoato de metilo (0,32 g, 1,03 mmol, 78 % de rendimiento) en forma de un semisólido de color pardo. LC/MS (ESI)  $m/e$  310,3 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>15</sub>H<sub>14</sub>ClFNO<sub>3</sub>, 310,1]; Tiempo de retención de la LC/MS (Método B):  $t_R$  = 1,03 min; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CLOROFORMO-d)  $\delta$  8,33 (d,  $J$  = 4,8 Hz, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,10 - 7,01 (m, 1H), 4,01 (s, 3H), 3,72 (s, 3H), 1,56 (s, 3H).



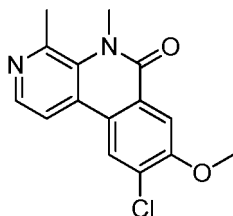
Parte D: Ácido 4-cloro-2-(3-fluoro-2-metilpiridin-4-il)-5-metoxibenzoico

10 A una solución de 4-cloro-2-(3-fluoro-2-metilpiridin-4-il)-5-metoxibenzoato de metilo (0,1 g, 0,323 mmol) en MeOH (2 ml) y agua (2 ml) se le añadió LiOH (0,031 g, 1,29 mmol) y la mezcla se agitó a 25 °C durante 4 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se acidificó con ácido cítrico acuoso saturado. La mezcla acuosa se extrajo con EtOAc (2x20 ml). La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar ácido 4-cloro-2-(3-fluoro-2-metilpiridin-4-il)-5-metoxibenzoico (68 mg, 0,230 mmol, 71 % de rendimiento) en forma de un sólido de color pardo. LC/MS (ESI)  $m/e$  296,3 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>14</sub>H<sub>12</sub>ClFNO<sub>3</sub>, 296,1]; Tiempo de retención de la LC/MS (Método B):  $t_R$  = 1,03 min; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CLOROFORMO-d)  $\delta$  8,33 (d,  $J$  = 5,3 Hz, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,16 (t,  $J$  = 5,4 Hz, 1H), 4,03 (s, 3H), 2,45 (d,  $J$  = 3,0 Hz, 3H).



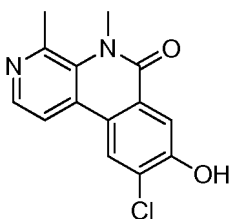
Parte E: 4-cloro-2-(3-fluoro-2-metilpiridin-4-il)-5-metoxi-N-metilbenzamida

25 A un matraz de fondo redondo de 100 ml se le añadió ácido 4-cloro-2-(3-fluoro-2-metilpiridin-4-il)-5-metoxibenzoico (0,25 g, 0,634 mmol), HATU (0,241 g, 0,634 mmol) y DIPEA (0,554 ml, 3,17 mmol) en DMF (5 ml). A esta solución se le añadió clorhidrato de metilamina (0,214 g, 3,17 mmol) y la mezcla se agitó a 25 °C durante 4 h. La mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para proporcionar 4-cloro-2-(3-fluoro-2-metilpiridin-4-il)-5-metoxi-N-metilbenzamida (0,178 g, 0,577 mmol, 91 % de rendimiento) en forma de un sólido de color pardo. LC/MS (ESI)  $m/e$  309,0 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>14</sub>H<sub>12</sub>ClFNO<sub>3</sub>, 309,1]; Tiempo de retención de la LC/MS (Método A3):  $t_R$  = 1,90 min; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  8,33 (t,  $J$  = 2,5 Hz, 1H), 8,27 (d,  $J$  = 5,0 Hz, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,19 (t,  $J$  = 5,3 Hz, 1H), 3,98 (s, 3H), 2,65 (d,  $J$  = 4,5 Hz, 3H), 2,45 (d,  $J$  = 3,5 Hz, 3H).



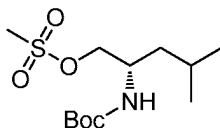
Parte F: 9-cloro-8-metoxi-4,5-dimetilbenzo[c][1,7]naftiridin-6(5H)-ona

35 A una solución en agitación de 4-cloro-2-(3-fluoro-2-metilpiridin-4-il)-5-metoxi-N-metilbenzamida (0,145 g, 0,470 mmol) en NMP (5 ml) se le añadió Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,459 g, 1,409 mmol) en una porción a temperatura ambiente y la reacción se agitó a 100 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua enfriada con hielo (10 ml) y se agitó durante 30 min. Se formó un precipitado de color blanco. El sólido se recogió por filtración al vacío y se secó al aire para proporcionar 9-cloro-8-metoxi-4,5-dimetilbenzo[c][1,7]naftiridin-6(5H)-ona (0,11 g, 0,373 mmol, 79 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanquecino que se recogió en la etapa siguiente sin purificación adicional. LC/MS (ESI)  $m/e$  289,0 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>15</sub>H<sub>14</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, 289,1]; tiempo de retención de la LC/MS (Método A):  $t_R$  = 2,27 min; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  8,45 (d,  $J$  = 4,5 Hz, 1H), 8,28 (d,  $J$  = 5,0 Hz, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,42 (t,  $J$  = 5,3 Hz, 1H), 7,40 (s, 1H), 3,99 (s, 3H), 2,67 (d,  $J$  = 4,5 Hz, 3H), 2,51 (bajo el pico de DMSO) (s, 3H).



Parte G: 9-cloro-8-hidroxi-4,5-dimetilbenzo[c][1,7]naftiridin-6(5H)-ona

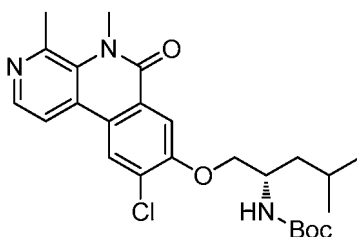
- 5 A una solución de 9-cloro-8-metoxi-4,5-dimetilbenzo[c][1,7]naftiridin-6(5H)-ona (0,05 g, 0,173 mmol) en diclorometano (5 ml) a -10 °C se le añadió BBr<sub>3</sub> (solución 1 M en DCM) (0,5 ml, 5,29 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 12 h. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se añadió metanol (5 ml) para inactivar cualquier BBr<sub>3</sub> restante. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (0-10 % CHCl<sub>3</sub>/MeOH) para proporcionar 9-cloro-8-hidroxi-4,5-
- 10 dimetilbenzo[c][1,7]naftiridin-6(5H)-ona (0,03 g, 0,109 mmol, 63 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanquecino. LC/MS (ESI) *m/e* 275,3 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>14</sub>H<sub>12</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, 275,1]; Tiempo de retención de la LC/MS (Método B): t<sub>R</sub> = 0,62 min; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,88 (s, 1H), 8,68 (s a, 1H), 8,57 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,93 (s, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,00 (s, 3H), un protón intercambiable no observado.



15

Parte H: Metanosulfonato de (S)-2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-4-metilpentilo

- 20 A una solución en agitación de (1-hidroxi-4-metilpentan-2-il)carbamato de (S)-*tert*-butilo (1,6 g, 7,36 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (15 ml) a 0 °C se le añadió TEA (2,05 ml, 14,73 mmol). La solución se agitó durante 5 min. Se añadió cloruro de metanosulfonilo (0,57 ml, 7,36 mmol) gota a gota a 0 °C y la mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 1 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua (15 ml) y la solución se extrajo con DCM (2x15 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 ml), se secaron sobre sulfato sódico,
- 25 se filtraron y se concentraron a presión reducida para producir metanosulfonato de (S)-2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-4-metilpentilo (1,7 g, 5,75 mmol, 78 % de rendimiento) que se llevó a la siguiente etapa sin purificación. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 4,53 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 4,36 - 4,21 (m, 1H), 4,15 (dd, J = 10,0, 4,3 Hz, 1H), 3,96 - 3,85 (m, 1H), 3,03 (s, 3H), 1,76 - 1,61 (m, 2H), 1,45 (s, 9H), 1,41 - 1,32 (m, 1H), 0,95 (d, J = 3,8 Hz, 3H), 0,93 (d, J = 3,8 Hz, 3H).

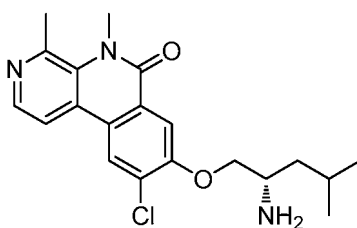


30

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

- 35 A una solución de 9-cloro-8-hidroxi-4,5-dimetilbenzo[c][1,7]naftiridin-6(5H)-ona (1,0 ml, 0,364 mmol) en DMSO (4 ml) a temperatura ambiente se le añadió K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,151 g, 1,092 mmol) y Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,356 g, 1,09 mmol) seguido de la adición lenta de metanosulfonato de (S)-2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-4-metilpentilo (0,323 g, 1,09 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se añadieron agua (10 ml) y EtOAc (20 ml). La capa orgánica se separó y se lavó con agua (3x10 ml) y salmuera
- 40 (1x10 ml), se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (10-60 % éter de petróleo/EtOAc) para proporcionar 1-((9-cloro-4,5-dimetil-6-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][1,7]naftiridin-8-il)oxi)-4-metilpentan-2-il)carbamato de (S)-*tert*-butilo (58 mg, 0,122 mmol, 34 % de rendimiento) en forma de un semisólido de color pardo. Este se recogió en la etapa siguiente sin más purificación. LC/MS (ESI) *m/e* 474,3 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>25</sub>H<sub>33</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>4</sub>, 474,2]; Tiempo de retención de la LC/MS (Método B): t<sub>R</sub> = 1,17 min.
- 45



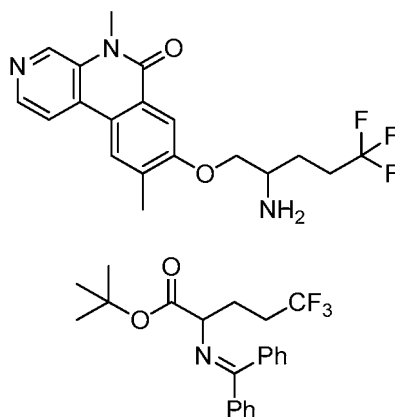


Parte J: (S)-8-((2-amino-4-metilpentil)oxi)benzo[c][1,7]naftiridin-6(5H)-ona

- 5 A una solución de (1-((9-cloro-4,5-dimetil-6-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][1,7]naftiridin-8-il)oxi)-4-metilpentan-2-il)carbamato de (S)-*tert*-butilo (58 mg, 0,061 mmol) en DCM (2 ml) a 0 °C se le añadió HCl 4 M en 1,4-dioxano (1 ml, 10,58 mmol). La solución se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 4 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se recogió en EtOAc (10 ml) y se añadió bicarbonato sódico acuoso saturado (10 ml). La mezcla se extrajo con EtOAc (3x10 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (3x10 ml) y salmuera (1x10 ml), se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por LC/MS prep (acetonitrilo:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM) para proporcionar (S)-8-((2-amino-4-metilpentil)oxi)benzo[c][1,7]naftiridin-6(5H)-ona (1,04 mg, 2,78 μmol, 5 % de rendimiento en dos etapas) en forma de un sólido de color amarillo claro. LC/MS (ESI) *m/e* 374,0 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>20</sub>H<sub>25</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>2</sub>, 374,2]; tiempo de retención de la LC/MS (Método J): t<sub>R</sub> = 1,60 min; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, METANOL-d<sub>4</sub>) δ 8,44 (s, 1H), 8,27 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 8,00 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,73 (s, 1H), 3,96 - 3,78 (m, 4H), 3,69 (d, J = 5,0 Hz, 2H), 2,90 (s, 3H), 1,81 (tt, J = 13,4, 6,9 Hz, 1H), 1,62 (ddd, J = 7,4, 6,4, 1,8 Hz, 2H), 1,05 (d, J = 6,5 Hz, 3H), 0,97 (d, J = 6,5 Hz, 3H), dos protones intercambiables no observados; Pureza por HPLC (Método C1): 99 % t<sub>R</sub> = 1,60 min; Pureza por HPLC (Método D): 100 % t<sub>R</sub> = 1,11 min.

## 20 Ejemplo 6

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

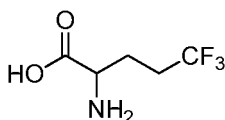


25

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

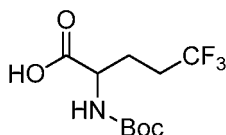
- 30 A una solución en agitación de 2-((difenilmetileno)amino)acetato de *tert*-butilo (1 g, 3,39 mmol) en THF (20 ml) enfriado a -78 °C en atmósfera de nitrógeno se le añadió una solución 2 M de LDA en THF (2,54 ml, 5,08 mmol) gota a gota durante 30 min. A esta mezcla se le añadió después trifluorometanosulfonato de 3,3,3-trifluoropropilo (1,083 g, 4,40 mmol). La reacción se calentó gradualmente hasta temperatura ambiente y se agitó durante 4 h. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de cloruro de amonio acuoso saturado a 0 °C. La mezcla de reacción se extrajo después con acetato de etilo (3x10 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (1x10 ml) y salmuera (1x10 ml), se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y después se concentraron a presión reducida. El aceite en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo al 2 % en hexano) para proporcionar 2-((difenilmetileno)amino)-5,5,5-trifluoropentanoato de *tert*-butilo (800 mg, 2,02 mmol, 60 % de rendimiento) en forma de un aceite de color amarillo. LC/MS (ESI) *m/e* 391,9 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>22</sub>H<sub>25</sub>F<sub>3</sub>NO<sub>2</sub>, 392,2]; tiempo de retención de la LC/MS (Método A): t<sub>R</sub> = 2,49 min.

40

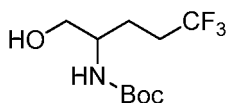


## Parte B. Ácido 2-amino-5,5,5-trifluoropentanoico (sal de clorhidrato)

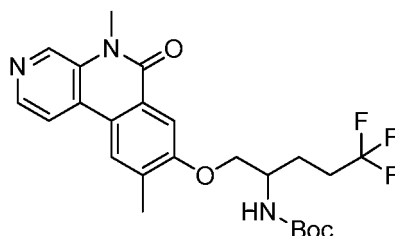
Una solución en agitación de 2-((difenilmileno)amino)-5,5,5-trifluoropentanoato de *tert*-butilo (800 mg, 2,02 mmol) en HCl acuoso al 50 % (0,123 ml, 2,02 mmol) se calentó a reflujo a 100 °C durante 8 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida para proporcionar clorhidrato de ácido 2-amino-5,5,5-trifluoropentanoico (400 mg, 1,82 mmol, 90 % de rendimiento, 78 % de pureza por LC/MS) en forma de un sólido de color blanco. LC/MS (ESI) *m/e* 171,7 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>5</sub>H<sub>7</sub>F<sub>3</sub>O<sub>2</sub>, 172,1]; tiempo de retención de la LC/MS (Método A): t<sub>R</sub> = 0,28 min.

Parte C. Ácido 2-((*tert*-butoxicarbonilamino)-5,5,5-trifluoropentanoico

A una solución en agitación de clorhidrato de ácido 2-amino-5,5,5-trifluoropentanoico (400 mg, 1,50 mmol, 78 % por LC/MS) en THF (8 ml) y agua (8 ml) a temperatura ambiente se le añadió K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (831 mg, 6,01 mmol) y la solución se agitó durante 10 min. A esta mezcla se le añadió Boc<sub>2</sub>O (656 mg, 3,01 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 8 h a temperatura ambiente, después se concentró a presión reducida. La capa acuosa se lavó con acetato de etilo (3x5 ml). La capa acuosa se acidificó con solución saturada de ácido cítrico (5 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3x8 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (3x5 ml), seguido de salmuera (1x10 ml), se secó sobre sulfato sódico y se concentró a presión reducida para proporcionar ácido 2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-5,5,5-trifluoropentanoico (500 mg, 1,84 mmol, 100 % de rendimiento) en forma de un aceite incoloro. El material se recogió en la etapa siguiente sin más purificación. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 5,04 (s, 1H), 4,38 (s, 1H), 2,15-2,28 (m, 2H), 1,91-1,95 (m, 2H), 1,46 (s, 9H).

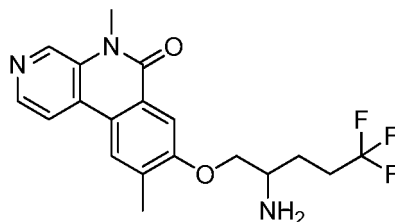
Parte D. 5,5,5-trifluoro-1-hidroxipentan-2-ilcarbamato de *tert*-butilo

A una solución en agitación de ácido 2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-5,5,5-trifluoropentanoico (500 mg, 1,84 mmol) en THF (15 ml) enfriado a -10 °C en atmósfera de nitrógeno se le añadió *N*-metilmorfolina (0,223 ml, 2,03 mmol), seguido de cloroformiato de isobutilo (0,266 ml, 2,03 mmol) gota a gota. Después la solución se agitó durante 30 min y después se filtró. El filtrado se añadió a borohidruro sódico (147 mg, 3,87 mmol) en agua (10 ml), se agitó durante 5 min y se diluyó con acetato de etilo (10 ml). La capa orgánica se separó y se lavó con salmuera (2x10 ml), se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se evaporó a presión reducida para proporcionar (5,5,5-trifluoro-1-hidroxipentan-2-il)carbamato de *tert*-butilo (400 mg, 1,56 mmol, 84 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco que se llevó a la siguiente etapa sin más purificación. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, MeOD) δ 3,44-3,56 (m, 3H), 2,16-2,26 (m, 2H), 1,83-1,92 (m, 1H), 1,57-1,67 (m, 1H), 1,47 (s, 9H).

Parte E: (1-((5,9-dimetil-6-oxo-5,6-dihidrobenzo[*c*][1,7]naftiridin-8-il)oxi)-5,5,5-trifluoropentan-2-il)carbamato de *tert*-butilo

En un tubo de presión se añadió 8-cloro-5,9-dimetilbenzo[*c*][1,7]naftiridin-6(5H)-ona (100 mg, 0,387 mmol) (preparada en el ejemplo 3, parte B), carbonato de cesio (189 mg, 0,580 mmol) y di-*tert*-butil(2',4',6'-trisisopropil-[1,1'-bifenil]-2-il)fosfina (9,85 mg, 0,023 mmol) en tolueno (2 ml). Se burbujeó gas nitrógeno a través de la solución durante 5 min. A esta mezcla se le añadió acetato de paladio (II) (2,60 mg, 0,012 mmol) y se burbujeó gas nitrógeno a través de la solución durante 10 min. El tubo de presión se cerró herméticamente y se calentó a 80 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, después se filtró a través de tierra de diatomeas (Celite®), lavando con acetato de etilo. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para proporcionar (1-((5,9-dimetil-6-oxo-5,6-

dihidrobenzo[c][1,7]naftiridin-8-il)oxi)-5,5,5-trifluoropentan-2-il)carbamato de *terc-butilo* (150 mg, 0,228 mmol, 59 % de rendimiento) en forma de un sólido de color pardo claro. LC/MS (ESI) *m/e* 480,6 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>24</sub>H<sub>29</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>, 480,2]; tiempo de retención de la LC/MS (Método E): t<sub>R</sub> = 0,86 min.



5

Parte F: 8-((2-amino-5,5,5-trifluoropentil)oxi)-5,9-dimetilbenzo[c][1,7]naftiridin-6(5H)-ona

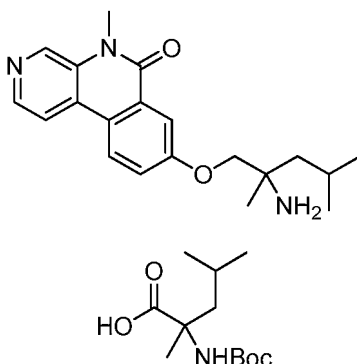
A una solución de (1-((5,9-dimetil-6-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][1,7]naftiridin-8-il)oxi)-5,5,5-trifluoropentan-2-il)carbamato de *terc-butilo* (150 mg, 0,228 mmol) en MeOH (3 ml) a 0 °C se le añadió TFA (0,141 ml, 1,83 mmol) gota a gota. La solución se agitó a 0 °C durante 5 min, después a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante HPLC prep. (TFA al 0,1 % en ACN:agua) para proporcionar 8-((2-amino-5,5,5-trifluoropentil)oxi)-5,9-dimetilbenzo[c][1,7]naftiridin-6(5H)-ona, 2 TFA (14,8 mg, 0,024 mmol, 10 % de rendimiento) en forma de un sólido de color pardo claro. LC/MS (ESI) *m/e* 380,2 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>19</sub>H<sub>21</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>, 380,2]; tiempo de retención de la LC/MS (Método F): t<sub>R</sub> = 1,50 min; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, METANOL-d<sub>4</sub>) δ 7,46 (s a, 1H), 7,04 (s a, 2H), 6,95 (s, 1H), 6,45 (s, 1H), 2,99 (dd, J = 10,5, 3,5 Hz, 1H), 2,88 (dd, J = 10,5, 5,5 Hz, 1H), 2,37 (s, 3H), 2,35 - 2,27 (m, 1H), 1,03 (s, 3H), 1,01 - 0,88 (m, 2H), 0,79 - 0,53 (m, 2H), dos protones intercambiables no observados; Pureza por HPLC (Método A1): 99 % t<sub>R</sub> = 8,41 min; Pureza por HPLC (Método B1): 99 % t<sub>R</sub> = 9,16 min.

15

20

### Ejemplo 7

8-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-5-metilbenzo[c][1,7]naftiridin-6(5H)-ona



25

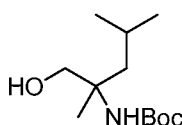
Parte A. Ácido 2-((*terc*-butoxicarbonilamino)-2,4-dimetilpentanoico

30

35

40

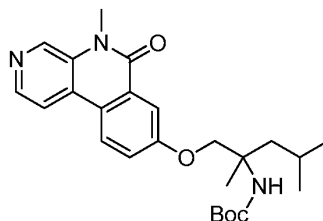
A una solución en agitación de ácido 2-amino-2,4-dimetilpentanoico (1 g, 6,89 mmol) en tetrahidrofurano (15 ml) y agua (15 ml) se le añadió K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (3,81 g, 27,5 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 10 min. A la mezcla resultante se le añadió BOC<sub>2</sub>O (3,20 ml, 13,77 mmol) gota a gota y la mezcla de reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 14 h. Después, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. La capa acuosa se lavó con acetato de etilo (3x15 ml) y se acidificó con una solución acuosa saturada de ácido cítrico (25 ml), después se extrajo con acetato de etilo (3x50 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (2x15 ml) y salmuera (1x20 ml), se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron a presión reducida para proporcionar ácido 2-((*terc*-butoxicarbonil)amino)-2,4-dimetilpentanoico (1,6 g, 6,89 mmol, rendimiento cuantitativo) en forma de un sólido de color blanco. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 5,36 (s a, 1 H), 2,10 (m, 1 H), 1,77 (m, 2 H), 1,74-1,65 (m, 3 H), 1,59 (s, 9 H), 0,89 (m, 3 H), 0,94 (m, 3 H).



Parte B. 1-hidroxi-2,4-dimetilpentan-2-ilcarbamato de *terc-butilo*

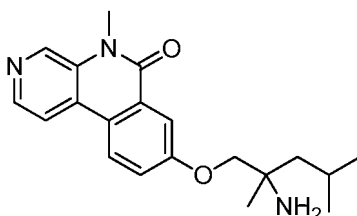
45

A una solución en agitación de ácido 2-((*terc*-butoxicarbonil)amino)-2,4-dimetilpentanoico (1,6 g, 6,52 mmol) en tetrahidrofurano (40 ml) enfriada a -10 °C en una atmósfera de nitrógeno se le añadió N-metilmorfolina (0,860 ml, 7,83 mmol) seguido de cloroformiato de isobutilo (1,028 ml, 7,83 mmol) gota a gota y la mezcla de reacción se agitó durante 30 min. La mezcla de reacción se filtró después y el filtrado se añadió gota a gota a una suspensión de NaBH<sub>4</sub> (0,494 g, 13,04 mmol) en agua (20 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 10 min, después se diluyó con acetato de etilo (30 ml). La capa orgánica se separó y se lavó con salmuera (2x20 ml), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo al 30 % y éter de petróleo) para proporcionar (1-hidroxi-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de *terc*-butilo (1,1 g, 4,76 mmol, 73 % de rendimiento) en forma de un aceite incoloro. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 6,09 (s, 1 H), 4,61 (t, *J* = 7,6 Hz, 1 H), 3,35 (m, 2 H), 1,8-1,6 (m, 2 H), 1,44-1,35 (m, 10 H), 1,09 (s, 3 H), 0,86 (m, 6 H).



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

A una solución de 8-cloro-5-metilbenzo[c][1,7]naftiridin-6(5H)-ona (30 mg, 0,123 mmol) (preparada en el ejemplo 2, parte B) en tolueno (0,3 ml) se le añadió di-*terc*-butil(2',4',6'-triisopropil-3-metoxi-6-metil-[1,1'-bifenil]-2-il)fosfina (2,30 mg, 4,90 μmol) y (1-hidroxi-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de *terc*-butilo (70,9 mg, 0,307 mmol). Se burbujeó gas argón a través de la solución durante 5 min. A esto se le añadió carbonato de cesio (59,9 mg, 0,184 mmol) y se burbujeó gas argón a través de la solución durante 5 min. Se añadió cloruro de alilpaladio dímero (0,90 mg, 2,45 μmol) y se volvió a burbujear gas argón a través de la solución durante 5 min. El tubo se cerró herméticamente y se calentó a 90 °C durante 23 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, después se filtró a través de tierra de diatomeas (Celite®), lavando con acetato de etilo y metanol. El filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar (2,4-dimetil-1-((5-metil-6-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][1,7]naftiridin-8-il)oxi)pentan-2-il)carbamato de *terc*-butilo (50 mg, 0,114 mmol, 93 % de rendimiento) en forma de un sólido incoloro. LC/MS (ESI) *m/e* 440,2 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>25</sub>H<sub>34</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>, 440,3]; tiempo de retención de la LC/MS (Método E): t<sub>R</sub> = 1,56 min.

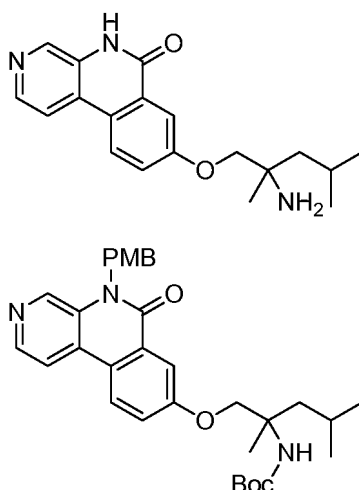


Parte D: 8-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-5-metilbenzo[c][1,7]naftiridin-6(5H)-ona

A una solución de (2,4-dimetil-1-((5-metil-6-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][1,7]naftiridin-8-il)oxi)pentan-2-il)carbamato de *terc*-butilo (50 mg, 0,114 mmol) en DCM (1 ml) enfriada a 0 °C se le añadió TFA (1 ml, 12,98 mmol). La mezcla se agitó a 0 °C durante 30 min, después a temperatura ambiente durante 3 h. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC prep. (TFA al 0,1 % en ACN) para proporcionar 8-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-5-metilbenzo[c][1,7]naftiridin-6(5H)-ona, 2 TFA (17,3 mg, 0,030 mmol, 27 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo claro. LC/MS (ESI) *m/e* 340,2 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>20</sub>H<sub>26</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>, 340,2]; tiempo de retención de la LC/MS (Método E): t<sub>R</sub> = 0,50 min; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, METANOL-*d*<sub>4</sub>) δ 8,98 (s a, 1H), 8,63 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 8,56 (s a, 1H), 8,47 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 8,09 (d, *J* = 3,0 Hz, 1H), 7,69 (dd, *J* = 8,8, 2,8 Hz, 1H), 4,41 - 4,32 (m, 1H), 4,30 - 4,21 (m, 1H), 3,93 (s, 3H), 2,00 - 1,84 (m, 2H), 1,81 - 1,70 (m, 1H), 1,56 (s, 3H), 1,10 (d, *J* = 6,5 Hz, 3H), 1,06 (d, *J* = 6,5 Hz, 3H), dos protones intercambiables no observados; Pureza por HPLC (Método A1): 99 % t<sub>R</sub> = 8,36 min; Pureza por HPLC (Método B1): 99 % t<sub>R</sub> = 9,25 min.

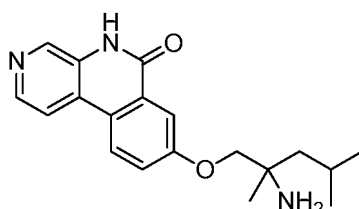
### Ejemplo 8

8-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)benzo[c][1,7]naftiridin-6(5H)-ona



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

A una solución de 8-cloro-5-(4-metoxibencil)benzo[c][1,7]naftiridin-6(5H)-ona (100 mg, 0,285 mmol) (preparada en el ejemplo 1, parte D) en tolueno (1 ml) se le añadió di-*terc*-butil(2',4',6'-trisiopropil-3-metoxi-6-metil-[1,1'-bifenil]-2-il)fosfina (5,34 mg, 0,011 mmol) y (1-hidroxi-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de *terc*-butilo (99 mg, 0,428 mmol) (preparado en el ejemplo 7, parte B). Se burbujeó gas argón a través de la solución durante 5 min. A esto se le añadió carbonato de cesio (139 mg, 0,428 mmol) y se burbujeó gas argón a través de la solución durante 5 min. Se añadió cloruro de alilpaladio dímero (2,086 mg, 5,70  $\mu$ mol) y se volvió a burbujear gas argón a través de la solución durante 5 min. El tubo se cerró herméticamente y se calentó a 90 °C durante 23 h. La mezcla de reacción se filtró a través de tierra de diatomeas (Celite®), lavando con acetato de etilo y metanol. El filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar (1-((5-(4-metoxibencil)-6-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][1,7]naftiridin-8-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de *terc*-butilo (140 mg, 0,257 mmol, 90 % de rendimiento) en forma de un sólido incoloro. LC/MS (ESI) *m/e* 546,2 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>32</sub>H<sub>40</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>, 546,3]; tiempo de retención de la LC/MS (Método E): t<sub>R</sub> = 1,02 min.



20

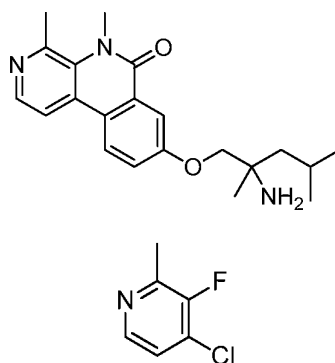
Parte B: 8-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)benzo[c][1,7]naftiridin-6(5H)-ona

A (1-((5-(4-metoxibencil)-6-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][1,7]naftiridin-8-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de *terc*-butilo (140 mg, 0,257 mmol) se le añadió TFA (2 ml, 26,0 mmol) y ácido metanosulfónico (8,33  $\mu$ l, 0,128 mmol) y la mezcla se calentó a 80 °C durante 5 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC prep. (TFA al 0,1 % en ACN) para proporcionar 8-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)benzo[c][1,7]naftiridin-6(5H)-ona, 2 TFA (40 mg, 0,070 mmol, 27 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo claro. LC/MS (ESI) *m/e* 326,2 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>19</sub>H<sub>24</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>, 326,2]; Tiempo de retención de la LC/MS (Método A3): t<sub>R</sub> = 1,76 min; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, METANOL-d<sub>4</sub>)  $\delta$  8,70 (s a, 1H), 8,63 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,48 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 8,44 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 8,06 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,71 (dd, J = 8,8, 2,8 Hz, 1H), 4,36 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 4,26 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 1,94 - 1,87 (m, 2H), 1,78 - 1,74 (m, 1H), 1,56 (s, 3H), 1,09 (d, J = 6,5 Hz, 3H), 1,05 (d, J = 6,5 Hz, 3H), dos protones intercambiables no observados; Pureza por HPLC (Método A1): 98 % t<sub>R</sub> = 7,70 min; Pureza por HPLC (Método B1): 98 % t<sub>R</sub> = 8,42 min.

35

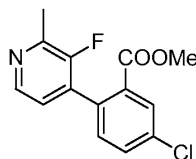
**Ejemplo 9**

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



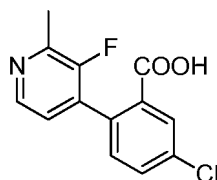
## 5 Parte A: 4-cloro-3-fluoro-2-metilpiridina

A una solución de 2,2,6,6-tetrametilpiperidina (6,47 ml, 38,0 mmol) en tetrahidrofurano (130 ml) enfriado a 0 °C se le añadió *N*-butillitio (15,21 ml, 38,0 mmol) gota a gota. La solución se enfrió a -78 °C y se añadió 4-cloro-3-fluoropiridina (5 g, 38,0 mmol) gota a gota y la solución se agitó durante 25 min. Se añadió yodometano (2,38 ml, 38,0 mmol) y la solución se agitó a -78 °C durante 30 min, después a temperatura ambiente durante 12 h. La mezcla de reacción se inactivó con bicarbonato sódico acuoso saturado y se extrajo con acetato de etilo (2x25 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (15 ml), se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (hexano y acetato de etilo) para proporcionar 4-cloro-3-fluoro-2-metilpiridina (2 g, 13,74 mmol, 36 % de rendimiento) en forma de un aceite incoloro. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ 8,34 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 2,40 (s, 3H).



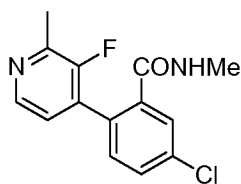
## 20 Parte B: 5-cloro-2-(3-fluoro-2-metilpiridin-4-il)benzoato de metilo

A un recipiente de microondas se le añadió 4-cloro-3-fluoro-2-metilpiridina (2,5 g, 17,17 mmol) 1,4-dioxano (10 ml) y agua (5 ml). A esto se le añadió 5-cloro-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzoato de metilo (5,60 g, 18,89 mmol) (preparado en el ejemplo 1, parte B) y carbonato de cesio (11,19 g, 34,3 mmol). Se burbujó N<sub>2</sub> a través de la mezcla durante 5 min. A esto se le añadió tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,992 g, 0,859 mmol) y se burbujó N<sub>2</sub> a través de la mezcla durante 5 min. La mezcla de reacción se calentó en el microondas a 100 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se extrajo con DCM (3x5 ml). La capa orgánica se lavó con agua (2x50 ml) y salmuera (1x50 ml). La capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (hexano y acetato de etilo) para proporcionar 5-cloro-2-(3-fluoro-2-metilpiridin-4-il)benzoato de metilo (1,1 g, 3,93 mmol, 23 % de rendimiento) en forma de un aceite de color pardo. LC/MS (ESI) *m/e* 280,0 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>14</sub>H<sub>12</sub>ClNO<sub>2</sub>, 280,1]; Tiempo de retención de la LC/MS (Método B): t<sub>R</sub> = 1,01 min.



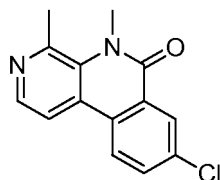
## 35 Parte C: Ácido 5-cloro-2-(3-fluoro-2-metilpiridin-4-il)benzoico

A 5-cloro-2-(3-fluoro-2-metilpiridin-4-il)benzoato de metilo (2,2 g, 7,87 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml), MeOH (10 ml) y agua (10 ml) se le añadió hidróxido de litio (1,130 g, 47,2 mmol). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. La solución se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con agua y se ajustó el pH a 3 usando HCl 1,5 N y se extrajo con DCM (2X5 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se combinaron a presión reducida para proporcionar ácido 5-cloro-2-(3-fluoro-2-metilpiridin-4-il)benzoico (1,5 g, 5,65 mmol, 72 % de rendimiento) en forma de un aceite de color amarillo claro. LC/MS (ESI) *m/e* 266,8 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>13</sub>H<sub>10</sub>ClFNO<sub>2</sub>, 266,0]; tiempo de retención de la LC/MS (Método E): t<sub>R</sub> = 0,77 min.



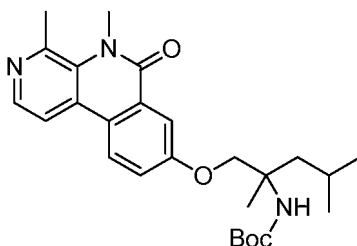
Parte D: 5-cloro-2-(3-fluoro-2-metilpiridin-4-il)-*N*-metilbenzamida

- 5 A ácido 5-cloro-2-(3-fluoro-2-metilpiridin-4-il)benzoico (1,5 g, 5,65 mmol) en DMF (3 ml) enfriado a 0 °C se le añadió HOBT (1,73 g, 11,29 mmol) y EDC (1,62 g, 8,47 mmol). La mezcla se agitó durante 5 min. A esto se le añadió clorhidrato de metilamina (1,53 g, 22,58 mmol) y la mezcla se agitó durante 5 min. Se añadió DIPEA (2,96 ml, 16,94 mmol) y la mezcla se agitó durante 12 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua enfriada con hielo y se extrajo con DCM (2x10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato
- 10 sódico, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar 5-cloro-2-(3-fluoro-2-metilpiridin-4-il)-*N*-metilbenzamida (1,1 g, 3,95 mmol, 70 % de rendimiento) sólido de color rosa claro. LC/MS (ESI) *m/e* 279,0 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>14</sub>H<sub>13</sub>ClN<sub>2</sub>O, 279,1]; tiempo de retención de la LC/MS (Método E): t<sub>R</sub> = 0,51 min.



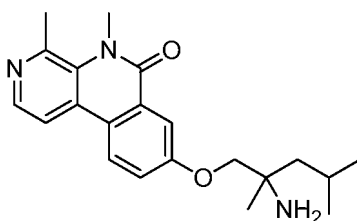
15 Parte E: 8-cloro-4,5-dimetilbenzo[c][1,7]naftiridin-6(5H)-ona

- A una solución de 5-cloro-2-(3-fluoro-2-metilpiridin-4-il)-*N*-metilbenzamida (1,1 g, 3,95 mmol) en tetrahidrofurano (6 ml) enfriado a 0 °C se le añadió NaH (0,316 g, 7,89 mmol) en porciones. La mezcla se agitó a 0 °C durante 30 min,
- 20 después a temperatura ambiente durante 12 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua enfriada con hielo. El sólido que se formó se recogió por filtración al vacío. El sólido se purificó por HPLC prep. (acetato amónico 10 mmol en ACN:agua el pH se ajustó a 4 usando ácido acético) para proporcionar 8-cloro-4,5-dimetilbenzo[c][1,7]naftiridin-6(5H)-ona (105 mg, 0,406 mmol, 10 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. LC/MS (ESI) *m/e* 258,8 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>14</sub>H<sub>12</sub>ClN<sub>2</sub>O, 259,1]; Tiempo de retención de la LC/MS (Método A3): t<sub>R</sub> = 1,91 min; RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ 8,54 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,45 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 8,22 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,85 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 7,77 (dd, J = 8,7, 2,3 Hz, 1H), 3,87 (s, 3H), 2,93 (s, 3H).
- 25



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

- A una solución de 8-cloro-4,5-dimetilbenzo[c][1,7]naftiridin-6(5H)-ona (0,100 g, 0,387 mmol) en tolueno (1 ml) se le añadió (1-hidroxi-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de *terc*-butilo (0,179 g, 0,773 mmol) (preparado en el ejemplo 7,
- 35 parte B) y Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,252 g, 0,773 mmol). Se burbujeó gas argón a través de la solución durante 5 min. A esto se le añadió cloruro de alilpaladio dímero (4,24 mg, 0,012 mmol) y *di-terc*-butil(2',4',6'-trisisopropil-3-metoxi-6-metil-[1,1'-bifenil]-2-il)fosfina (10,87 mg, 0,023 mmol) y se volvió a burbujear gas argón a través de la solución durante 5 min. El tubo se cerró herméticamente y se calentó a 90 °C durante 21 h. La mezcla de reacción se filtró a través de tierra de diatomeas (Celite®), lavando con acetato de etilo. El filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar (1-
- 40 ((4,5-dimetil-6-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][1,7]naftiridin-8-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de *terc*-butilo (0,250 g, 0,283 mmol, 73 % de rendimiento) en forma de un sólido incoloro. LC/MS (ESI) *m/e* 454,2 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>26</sub>H<sub>36</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>, 454,3]; Tiempo de retención de la LC/MS (Método A3): t<sub>R</sub> = 2,34 min.



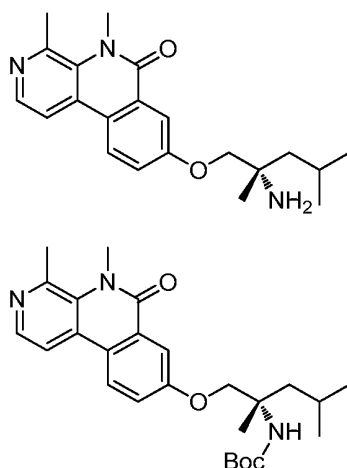
Parte G: 8-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-4,5-dimetilbenzo[c][1,7]naftiridin-6(5H)-ona, 2 TFA

- 5 A (1-((4,5-dimetil-6-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][1,7]naftiridin-8-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de *tert*-butilo (0,250 g, 0,281 mmol) se le añadió HCl 4 N en dioxano (1 ml, 32,9 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC prep, (TFA al 0,1 % en ACN) para proporcionar 8-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-4,5-dimetilbenzo[c][1,7]naftiridin-6(5H)-ona, 2 TFA (82,5 mg, 0,141 mmol, 50 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo claro. LC/MS (ESI)  $m/z$  354,0 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>19</sub>H<sub>24</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>, 354,2]; tiempo de retención de la LC/MS (Método J):  $t_R$  = 0,75 min; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, METANOL-d<sub>4</sub>)  $\delta$  ppm 1,02 - 1,12 (m, 6 H) 1,55 (s, 3 H) 1,74 (d, J = 8,97 Hz, 1 H) 1,84 - 1,97 (m, 2 H) 3,10 (s, 3 H) 3,35 - 3,39 (m, 2 H) 3,93 (s, 3 H) 4,00 (s, 1 H) 4,25 - 4,32 (m, 1 H) 4,34 - 4,40 (m, 1 H) 7,71 (dd, J = 8,94, 2,79 Hz, 1 H) 8,08 (d, J = 2,76 Hz, 1 H) 8,47 (d, J = 6,09 Hz, 1 H) 8,58 - 8,69 (m, 2 H), dos protones intercambiables no observados; Pureza por HPLC (Método C1): 95 %  $t_R$  = 1,09 min; Pureza por HPLC (Método D): 95 %  $t_R$  = 0,75 min.

### Ejemplo 10

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

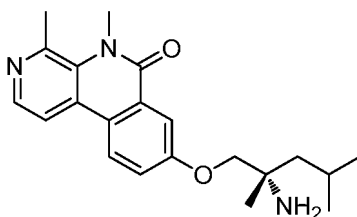
20



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

- Se sometió (1-((4,5-dimetil-6-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][1,7]naftiridin-8-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de *tert*-butilo racémico (60 mg, 0,132 mmol) (Ejemplo 9, parte F) a resolución quiral por HPLC. (Columna CHIRAL CEL ADH 50 % (DEA al 0,2 % en n-hexano):etanol al 50 %). Enantiómero 1: (1-((4,5-dimetil-6-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][1,7]naftiridin-8-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de (S)-*tert*-butilo (20 mg, 0,042 mmol, 32 % de rendimiento); Pureza por HPLC quiral (Columna: CHIRAL CEL ADH (250 X 4,6 mm) 5 micrómetros; Fase móvil A: DEA al 0,2 % en n-Hexano (50) B: etanol (50); caudal 1,0 ml/min): 100 %  $t_R$  = 6,51 min (el racemato muestra picos a  $t_R$  = 6,51 y 9,24 min). *Estereoquímica absoluta supuesta basándose en la potencia del compuesto final con respecto a su enantiómero, mostrando el enantiómero (S) una mejor potencia que el enantiómero (R).*

35



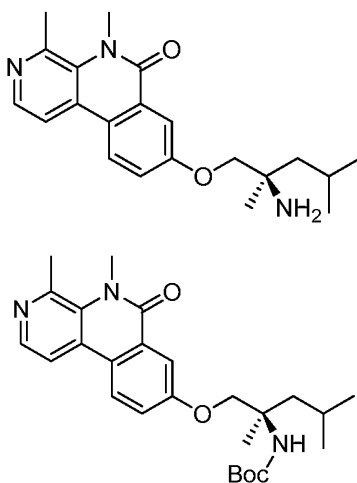


Parte B: (S)-8-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-4,5-dimetilbenzo[c][1,7]naftiridin-6(5H)-ona

A una solución de (1-((4,5-dimetil-6-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][1,7]naftiridin-8-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de (S)-*tert*-butilo (0,017 g, 0,037 mmol) en DCM (0,5 ml) enfriado a 0 °C se le añadió HCl 4 N en 1,4-dioxano (0,5 ml, 16,46 mmol). La mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. Se obtuvo (S)-8-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-4,5-dimetilbenzo[c][1,7]naftiridin-6(5H)-ona, 2 HCl (15,73 mg, 0,037 mmol, 98 % de rendimiento). LC/MS (ESI)  $m/z$  354,2 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>19</sub>H<sub>24</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>, 354,2]; Tiempo de retención de la LC/MS (Método A3):  $t_R$  = 1,82 min; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, METANOL-d<sub>4</sub>) δ 8,63-8,65 (m, 3H), 8,46 (d, J = 6,00 Hz, 1H), 8,07 (d, J = 2,80 Hz, 1H), 7,71 (dd, J = 2,40, 9,00 Hz, 1H), 4,37 (d, J = 10,40 Hz, 1H), 4,27 (d, J = 10,00 Hz, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,10 (s, 3H), 1,85-1,86 (m, 2H), 1,70-1,71 (m, 1H), 1,54 (s, 3H), 1,05 (dd, J = 6,40, 20,00 Hz, 6H), dos protones intercambiables no observados; Pureza por HPLC (Método A1): 95 %  $t_R$  = 8,15 min; Pureza por HPLC (Método B1): 99 %  $t_R$  = 9,17 min.

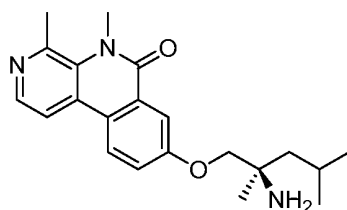
### Ejemplo 11

(R)-8-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-4,5-dimetilbenzo[c][1,7]naftiridin-6(5H)-ona



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

Se sometió (1-((4,5-dimetil-6-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][1,7]naftiridin-8-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de *tert*-butilo racémico (60 mg, 0,132 mmol) (Ejemplo 9, parte F) a resolución quiral por HPLC. (Columna CHIRAL CEL ADH 50 % (DEA al 0,2 % en n-hexano):etanol al 50 %). Enantiómero 2: (1-((4,5-dimetil-6-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][1,7]naftiridin-8-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de (R)-*tert*-butilo (23 mg, 0,048 mmol, 36 % de rendimiento); Pureza por HPLC quiral (Columna: CHIRAL CEL ADH (250 X 4,6 mm) 5 micrómetros; Fase móvil A: DEA al 0,2 % en n-Hexano (50) B: etanol (50); caudal 1,0 ml/min): 100 %  $t_R$  = 9,24 min (el racemato muestra picos a  $t_R$  = 6,51 y 9,24 min). *Estereoquímica absoluta supuesta basándose en la potencia del compuesto en la potencia final con respecto a su enantiómero, mostrando el enantiómero (S) una mejor potencia que el enantiómero (R).*



Parte B: (R)-8-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-4,5-dimetilbenzo[c][1,7]naftiridin-6(5H)-ona

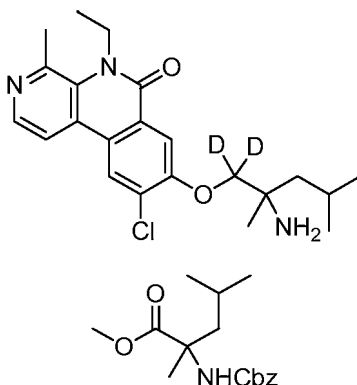
A una solución de (1-((4,5-dimetil-6-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][1,7]naftiridin-8-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de (R)-*tert*-butilo (0,0198 g, 0,044 mmol) en DCM (0,5 ml) enfriado a 0 °C se le añadió HCl 4 N en 1,4-dioxano (0,5 ml, 16,46 mmol). La mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. Se obtuvo (R)-8-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-4,5-dimetilbenzo[c][1,7]naftiridin-6(5H)-ona, 2 HCl (15,73 mg, 0,037 mmol, 98 % de rendimiento). LC/MS (ESI)  $m/z$  354,2 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>19</sub>H<sub>24</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>, 354,2]; Tiempo de retención de la LC/MS (Método A3):  $t_R$  = 1,82 min; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, METANOL-d<sub>4</sub>) δ 8,61-8,63 (m, 2H), 8,46 (d, J = 6,40 Hz, 1H), 8,07 (d, J = 2,80 Hz, 1H), 7,71 (dd, J = 2,80, 8,80 Hz, 1H), 4,37 (d, J = 10,40 Hz, 1H), 4,27 (d, J = 10,40 Hz, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,09 (s, 3H), 1,85-1,86 (m, 2H), 1,72-1,74 (m, 1H), 1,54 (s,

3H), 1,05 (dd,  $J = 6,40, 20,00$  Hz, 6H), dos protones intercambiables no observados; Pureza por HPLC (Método A1): 95 %  $t_R = 8,13$  min; Pureza por HPLC (Método B1): 99 %  $t_R = 9,16$  min.

### Ejemplo 12

5

8-((2-amino-1,1-dideutero-2,4-dimetilpentil)oxi)-9-cloro-5-etil-4-metilbenzo[c][1,7]naftiridin-6(577)-ona



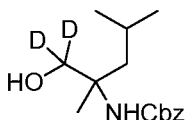
10

Parte A. 2-(((benciloxi)carbonil)amino)-2,4-dimetilpentanoato de metilo

15

A una solución en agitación de 2-amino-2,4-dimetilpentanoato de metilo (28 g, 176 mmol), DIPEA (154 ml, 879 mmol) en THF (300 ml) a 0 °C se le añadió cloroformiato de bencilo (30,1 ml, 211 mmol). La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante una noche. Se añadieron acetato de etilo (500 ml) y agua (250 ml) a la mezcla de reacción. La capa orgánica se separó, se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para proporcionar 2-(((benciloxi)carbonil)amino)-2,4-dimetilpentanoato de metilo (40 g, 136 mmol, 78 % de rendimiento) en forma de un aceite de color pardo. RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, CLOROFORMO- $d$ )  $\delta$  7,41 - 7,29 (m, 5H), 5,81 (s a, 1H), 5,10 (s, 2H), 3,76 (s, 3H), 2,24 (d,  $J = 14,8$  Hz, 1H), 1,74 - 1,66 (m, 1H), 1,64 - 1,54 (m, 4H), 0,89 (d,  $J = 6,5$  Hz, 3H), 0,80 (d,  $J = 6,5$  Hz, 3H); LCMS (ESI)  $m/e$  294,1 [(M+H) $^+$ , calc.  $\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{NO}_4$ , 294,2]; tiempo de retención de la LC/MS (Método N):  $t_R = 1,07$  min.

20



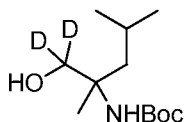
25

Parte B. (1,1-dideutero-1-hidroxi-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de bencilo

30

A una solución de 2-(((benciloxi)carbonil)amino)-2,4-dimetilpentanoato de metilo (2 g, 6,82 mmol) en THF (10 ml) a 0 °C se le añadió lentamente deuteruro de litio y aluminio (0,286 g, 6,82 mmol). La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 12 h. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se inactivó con NaOH acuoso saturado (0,5 ml) y agua (1 ml). La mezcla de reacción se filtró después a través de tierra de diatomeas (Celite®), eluyendo con más THF (10 ml). Después, el filtrado se concentró a presión reducida. El material en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (0-30 % de EtOAc en éter de petróleo) para proporcionar (1,1-dideutero-1-hidroxi-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de bencilo (1,6 g, 5,98 mmol, 88 % de rendimiento) en forma de un aceite incoloro. RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7,45 - 7,27 (m, 5H), 4,98 (d,  $J = 4,5$  Hz, 2H), 1,76 - 1,58 (m, 2H), 1,43 - 1,34 (m, 1H), 1,14 (s, 3H), 0,87 (d,  $J = 3,5$  Hz, 3H), 0,86 (d,  $J = 3,5$  Hz, 3H), dos protones intercambiables no observados.

35



40

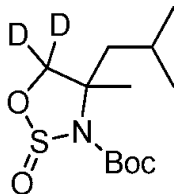
Parte C. (1,1-dideutero-1-hidroxi-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de *terc*-butilo

45

A una solución en agitación de (1,1-dideutero-1-hidroxi-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de bencilo (1,5 g, 5,61 mmol) en MeOH (15 ml) se le añadió  $\text{BOC}_2\text{O}$  (2,61 ml, 11,22 mmol), TEA (1,56 ml, 11,22 mmol) seguido de la adición en porciones de Pd/C (1,19 g, 1,12 mmol) en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se purgó con gas  $\text{H}_2$  y se agitó a una presión de hidrógeno de 1 atm. a temperatura ambiente durante 12 h. La mezcla de reacción se diluyó con metanol (50 ml), se filtró a través de tierra de diatomeas (Celite®). El lecho se lavó con metanol (50 ml). Los volátiles se evaporaron a sequedad a presión reducida y el residuo obtenido se purificó por cromatografía

en columna sobre gel de sílice (0-20 % de EtOAc en éter de petróleo) para proporcionar (1,1-dideutero-1-hidroxi-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de *tert*-butilo (1,08 g, 4,17 mmol, 74 % de rendimiento) en forma de un semisólido de color blanquecino. RMN <sup>1</sup>H: 400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>: δ 6,06 (s, 1H), 4,57 (s, 1H), 1,69-1,62 (m, 2H), 1,43-1,38 (m, 1H), 1,28 (s, 9H), 1,10 (s, 3H), 0,86 (c, J = -20,00 Hz, 6H).

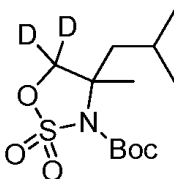
5



Parte D. 2 óxido de 5,5-dideutero-4-isobutil-4-metil-1,2,3-oxatiazolidina-3-carboxilato de *tert*-butilo

- 10 A una solución en agitación de SOCl<sub>2</sub> (0,375 ml, 5,14 mmol) en DCM (10 ml) enfriada a 0 °C se le añadió imidazol (1,02 g, 15,00 mmol) seguido de TEA (1,31 ml, 9,43 mmol) gota a gota en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 20 min. Se añadió una solución de (1,1-dideutero-1-hidroxi-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de *tert*-butilo (1,0 g, 4,29 mmol) en DCM (5 ml) gota a gota a la mezcla de reacción a 0 °C y la mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y la agitación se continuó durante 12 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua (20 ml) y se extrajo con DCM (2x20 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y los volátiles se evaporaron a sequedad a presión reducida para proporcionar 2-óxido de 5,5-dideutero-4-isobutil-4-metil-1,2,3-oxatiazolidina-3-carboxilato de *tert*-butilo en bruto (1,16 g, 4,15 mmol, 97 % de rendimiento) en forma de un aceite incoloro. El producto se usó más adelante sin purificación. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,83 - 1,58 (m, 3H), 1,48 (s, 3H), 1,46 (s, 9H), 0,94 (d, J = 6,5 Hz, 3H), 0,85 (d, J = 6,5 Hz, 3H).

20

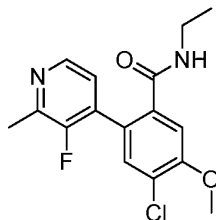


Parte E. 2,2, dióxido de 5,5-dideuterio-4-isobutil-4-metil-1,2,3-oxatiazolidina-3-carboxilato de *tert*-butilo

25

- A una solución en agitación de 2-óxido de 5,5-dideutero-4-isobutil-4-metil-1,2,3-oxatiazolidin-3-carboxilato de *tert*-butilo (0,8 g, 2,86 mmol) en acetonitrilo (7 ml) y agua (5 ml) enfriado a 0 °C se le añadió cloruro de rutenio (III) hidrato (1,61 g, 7,16 mmol) y la mezcla se agitó durante 30 min. Se añadió peryodato de sodio (0,122 g, 0,573 mmol) en porciones a la mezcla de reacción a 0 °C y la mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 4 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2x25 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (25 ml) y salmuera (25 ml), se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (0-30 % de EtOAc en éter de petróleo) para proporcionar 2,2-dióxido de 5,5-dideuterio-4-isobutil-4-metil-1,2,3-oxatiazolidina-3-carboxilato de *tert*-butilo (0,48 g, 1,544 mmol, 54 % de rendimiento) en forma de un semisólido de color blanquecino con buena pureza se base a RMN <sup>1</sup>H. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,93 - 1,81 (m, 1H), 1,79 - 1,61 (m, 2H), 1,48 (s, 9H), 1,48 (s, 3H), 0,93 (d, J = 6,5 Hz, 3H), 0,91 (d, J = 6,5 Hz, 3H).

35

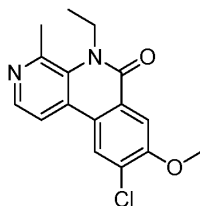


40 Parte F: 4-cloro-N-etil-2-(3-fluoro-2-metilpiridin-4-il)-5-metoxibenzamida

- A un matraz de fondo redondo de 100 ml se le añadió ácido 4-cloro-2-(3-fluoro-2-metilpiridin-4-il)-5-metoxibenzoico (0,15 g, 0,507 mmol) (preparado en el ejemplo 5, parte D), HATU (0,193 g, 0,507 mmol) y DIPEA (0,089 ml, 0,507 mmol) en DMF (5 ml). A esta solución se le añadió clorhidrato de etanamina (0,041 g, 0,507 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. La mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para proporcionar 4-cloro-N-etil-2-(3-fluoro-2-metilpiridin-4-il)-5-metoxibenzamida (0,13 g, 0,403 mmol, 79 % de rendimiento) en forma de un sólido de color pardo. LC/MS (ESI) *m/e* 323,1 [(M+H)<sup>+</sup>,

45

calc. para  $C_{16}H_{17}ClFN_2O_2$ , 323,1]; Tiempo de retención de la LC/MS (Método B):  $t_R = 0,94$  min; RMN  $^1H$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8,32 (s, 1H), 8,27 (d,  $J = 5,0$  Hz, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,21 (t,  $J = 5,3$  Hz, 1H), 3,97 (s, 3H), 3,17 - 3,07 (m, 2H), 2,44 (d,  $J = 3,5$  Hz, 3H), 0,98 (t,  $J = 7,3$  Hz, 3H).

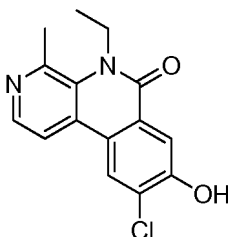


5

Parte G: 9-cloro-5-etil-8-metoxi-4-metilbenzo[c][1,7]naftiridin-6(5H)-ona

A una solución en agitación de 4-cloro-*N*-etil-2-(3-fluoro-2-metilpiridin-4-il)-5-metoxibenzamida (0,13 g, 0,403 mmol) en NMP (5 ml) se le añadió  $Cs_2CO_3$  (0,394 g, 1,21 mmol) en una porción a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno y la reacción se agitó a 100 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua enfriada con hielo (10 ml) y se extrajo con EtOAc (2x20 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (1x10 ml), se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar 9-cloro-5-etil-8-metoxi-4-metilbenzo[c][1,7]naftiridin-6(5H)-ona (94 mg, 0,258 mmol, 64 % de rendimiento, 85 % de pureza) en forma de un sólido de color blanquecino que se recogió en la etapa siguiente sin más purificación. LC/MS (ESI)  $m/e$  303,0  $[(M+H)^+]$ , calc. para  $C_{16}H_{16}ClN_2O_2$ , 303,1]; tiempo de retención de la LC/MS (Método J):  $t_R = 0,93$  min; RMN  $^1H$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8,74 (s, 1H), 8,34 (d,  $J = 5,20$  Hz, 1H), 8,23 (d,  $J = 5,20$  Hz, 1H), 7,91 (s, 1H), 4,41 (c,  $J = 20,80$  Hz, 2H), 4,04 (s, 3H), 2,88 (s, 3H), 1,32 (t,  $J = 14,00$  Hz, 3H).

15



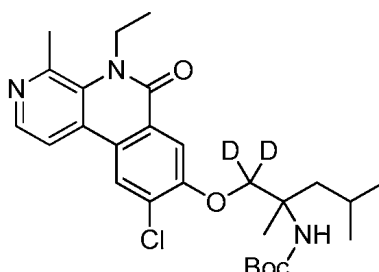
20

Parte H: 9-cloro-5-etil-8-hidroxi-4-metilbenzo[c][1,7]naftiridin-6(5H)-ona

A una solución de 9-cloro-5-etil-8-metoxi-4-metilbenzo[c][1,7]naftiridin-6(5H)-ona (0,074 g, 0,244 mmol) en diclorometano (5 ml) a 0 °C se le añadió  $BBR_3$  (0,231 ml, 2,44 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 5 min, después se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 5 h. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se añadió metanol (5 ml). El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante LC/MS prep. (acetronitrilo:agua con  $NH_4OAc$  10 mM) para proporcionar 9-cloro-5-etil-8-hidroxi-4-metilbenzo[c][1,7]naftiridin-6(5H)-ona (4,4 mg, 0,014 mmol, 6 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo claro. LC/MS (ESI)  $m/e$  289,3  $[(M+H)^+]$ , calc. para  $C_{15}H_{14}ClN_2O_2$ , 289,1]; tiempo de retención de la LC/MS (Método J):  $t_R = 1,05$  min; RMN  $^1H$  (400 MHz, METANOL- $d_4$ )  $\delta$  8,50 (s, 1H), 8,31 (d,  $J = 5,0$  Hz, 1H), 8,08 (d,  $J = 5,5$  Hz, 1H), 7,89 (s, 1H), 4,50 (c,  $J = 7,0$  Hz, 2H), 2,94 (s, 3H), 1,41 (t,  $J = 7,0$  Hz, 3H), un protón intercambiable no observado.

25

30



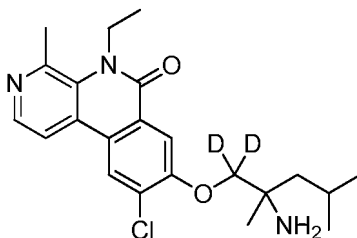
35

Parte I: (1-((9-cloro-5-etil-4-metil-6-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][1,7]naftiridin-8-il)oxi)-1,1-dideutero-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de *terc*-butilo

A una solución en agitación de etil 9-cloro-5-etil-8-hidroxi-4-metilbenzo[c][1,7]naftiridin-6(5H)-ona (40 mg, 0,139 mmol) en DMF (4 ml), enfriada a 0 °C se le añadió  $K_2CO_3$  (19,15 mg, 0,139 mmol) en porciones seguido de la adición lenta de 2-óxido de 5,5-dideutero-4-isobutil-4-metil-1,2,3-oxatiazolidin-3-carboxilato de *terc*-butilo (49,1 mg, 0,166 mmol). La mezcla de reacción se dejó calentar lentamente hasta temperatura ambiente, después se agitó a 60 °C durante 24 h. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se inactivó con cloruro de amonio acuoso (10 ml) gota

40

a gota. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2x20 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (2x20 ml) y salmuera (10 ml), se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar (1-((9-cloro-5-etil-4-metil-6-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][1,7]naftiridin-8-il)oxi)-1,1-dideutero-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de *tert*-butilo (50 mg, 0,099 mmol, 72 % de rendimiento en bruto) en forma de un semisólido de color pardo que se usó más adelante sin purificación adicional. LC/MS (ESI) *m/e* 504,3 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>27</sub>H<sub>35</sub>D<sub>2</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>4</sub>, 504,3]; Tiempo de retención de la LC/MS (Método B): *t<sub>R</sub>* = 1,40 min.

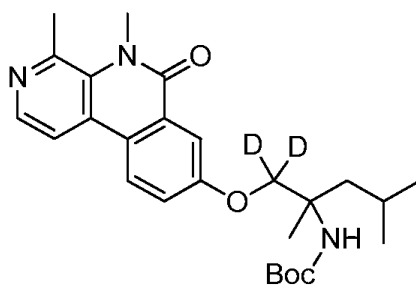
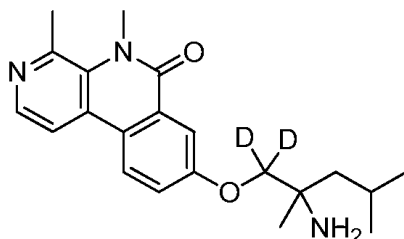


10 Parte J: 8-((2-amino-1,1-dideutero-2,4-dimetilpentil)oxi)-9-cloro-5-etil-4-metilbenzo[c][1,7]naftiridin-6(5H)-ona

A una solución de (1-((9-cloro-5-etil-4-metil-6-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][1,7]naftiridin-8-il)oxi)-1,1-dideutero-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de *tert*-butilo (0,048 g, 0,044 mmol) en DCM (2 ml) enfriado a 0 °C se le añadió TFA (3,37 µl, 0,044 mmol). La mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 4 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por LC/MS prep. (metanol:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM) para proporcionar 8-((2-amino-1,1-dideutero-2,4-dimetilpentil)oxi)-9-cloro-5-etil-4-metilbenzo[c][1,7]naftiridin-6(5H)-ona (2,9 mg, 6,89 µmol, 16 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo claro. LC/MS (ESI) *m/z* 404,2 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>22</sub>H<sub>27</sub>D<sub>2</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>2</sub>, 404,2]; tiempo de retención de la LC/MS (Método A2): *t<sub>R</sub>* = 2,11 min; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, METANOL-*d*<sub>4</sub>) δ 8,64 (s, 1H), 8,35 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 8,14 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 8,03 (s, 1H), 4,54 (c, *J* = 7,0 Hz, 2H), 2,96 (s, 3H), 1,92 - 1,79 (m, 2H), 1,73 - 1,64 (m, 1H), 1,47 (s, 3H), 1,42 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H), 1,06 (d, *J* = 6,5 Hz, 3H), 1,03 (d, *J* = 6,5 Hz, 3H), dos protones intercambiables no observados; Pureza por HPLC (Método C1): 97 % *t<sub>R</sub>* = 1,53 min; Pureza por HPLC (Método D): 99 % *t<sub>R</sub>* = 0,87 min.

25 **Ejemplo 13**

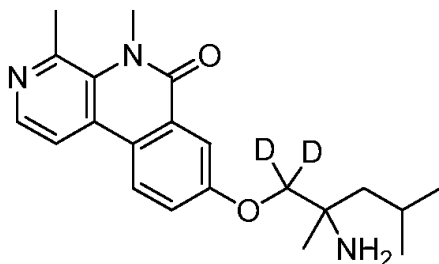
8-((2-amino-1,1-dideutero-2,4-dimetilpentil)oxi)-4,5-dimetilbenzo[c][1,7]naftiridin-6(5H)-ona



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

A una solución en agitación de etil 8-hidroxi-4,5-dimetilbenzo[c][1,7]naftiridin-6(5H)-ona (40 mg, 0,102 mmol) en DMF (4 ml), enfriado a 0 °C se le añadió NaH (2,44 mg, 0,102 mmol) en porciones, seguido de la adición lenta de 2-óxido de 5,5-dideutero-4-isobutil-4-metil-1,2,3-oxatiazolidina-3-carboxilato de *tert*-butilo (30,0 mg, 0,102 mmol). La mezcla de reacción se dejó calentar lentamente hasta temperatura ambiente, después se agitó a 60 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C, después se inactivó con cloruro de amonio acuoso (10 ml) gota a gota y se extrajo con acetato de etilo (2x20 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (2x20 ml) y salmuera (10 ml), se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar (1-((4,5-dimetil-6-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][1,7]naftiridin-8-il)oxi)-1,1-difluoro-2,4-dimetilpentan-2-

il)carbamato de *tert*-butilo (60 mg, 0,025 mmol, 25 % de rendimiento en bruto) en forma de un semisólido de color pardo que se usó sin purificación adicional. LC/MS (ESI)  $m/e$  456,2 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>26</sub>H<sub>34</sub>D<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>, 456,3]; tiempo de retención de la LC/MS (Método G):  $t_R$  = 2,21 min.



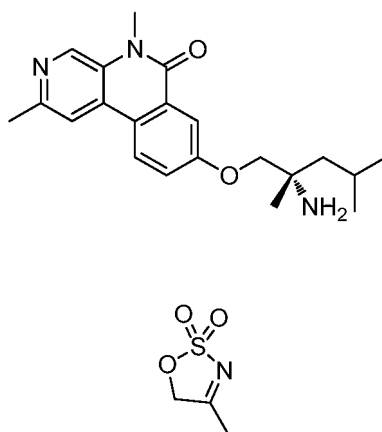
5

Parte B: 8-((2-amino-1,1-dideutero-2,4-dimetilpentil)oxi)-4,5-dimetilbenzo[c][1,7]naftiridin-6(5H)-ona

A una solución de (1-((4,5-dimetil-6-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][1,7]naftiridin-8-il)oxi)-1,1-difluoro-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de *tert*-butilo (60 mg, 0,021 mmol) en DCM (2 ml) enfriado a 0 °C se le añadió TFA (2 ml, 26,0 mmol). La mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 4 h. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se inactivó cuidadosamente con bicarbonato sódico acuoso saturado y se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La mezcla de reacción se transfirió a un embudo de decantación y la capa orgánica se separó. La capa acuosa se extrajo con DCM (2x20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (10 ml), se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por LC/MS prep. (metanol:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM) para proporcionar 8-((2-amino-1,1-dideutero-2,4-dimetilpentil)oxi)-4,5-dimetilbenzo[c][1,7]naftiridin-6(5H)-ona (5,4 mg, 0,012 mmol, 58 % de rendimiento en dos etapas) en forma de un sólido de color amarillo claro. LC/MS (ESI)  $m/z$  356,2 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>21</sub>H<sub>26</sub>D<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>, 356,2]; tiempo de retención de la LC/MS (Método J):  $t_R$  = 1,10 min; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, METANOL-*d*<sub>4</sub>)  $\delta$  ppm 8,52 (d, J = 9,04 Hz, 1H), 8,35 (d, J = 5,33 Hz, 1H), 8,14 (d, J = 5,40 Hz, 1H), 8,00 (d, J = 2,82 Hz, 1H), 7,62 (dd, J = 8,91, 2,82 Hz, 1H), 3,88 - 3,90 (m, 3H), 2,92 - 2,95 (m, 3H), 1,82 - 1,93 (m, 2H), 1,68 - 1,75 (m, 1H), 1,52 (s, 3H), 1,06 (dd, J = 17,76, 6,46 Hz, 6H), dos protones intercambiables no observados; Pureza por HPLC (Método Cl): 96 %  $t_R$  = 1,10 min; Pureza por HPLC (Método D): 97 %  $t_R$  = 0,69 min.

## 25 Ejemplo 14

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



30

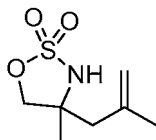
Parte A. 2,2-dióxido de 4-metil-5H-1,2,3-oxatiazol

Etapa 1 Formación de cloruro de sulfamoilo: En un matraz de fondo redondo de 4 bocas, de 1000 ml, equipado con un agitador mecánico y un embudo de adición, se cargó DCM (400 ml) e isocianato de clorosulfonilo (124 ml, 1430 mmol). En atmósfera de N<sub>2</sub>, esta solución se enfrió a 0 °C. Después, se añadió ácido fórmico (53,9 ml, 1430 mmol) al DCM (100 ml) y esta solución se transfirió al embudo de adición y la solución se añadió lentamente a la mezcla de reacción agitando vigorosamente. Gradualmente se formó una suspensión espesa. Se observó una exotermia lenta, por lo que se añadió más hielo seco al baño de acetona. Una vez se estabilizó la temperatura, la adición del ácido fórmico continuó (la adición se realizó en ~ 25 min). La mezcla se dejó calentar gradualmente a temperatura ambiente y se agitó durante una noche.

40

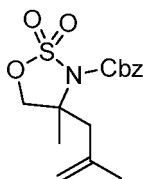
Etapa 2: Se cargó otro matraz de reacción de 4 bocas, de 5 l, con hidroxiacetona (72,5 ml, 953 mmol), piridina (116

ml, 1430 mmol) y DCM (2000 ml). Esta solución se enfrió a  $-5\text{ }^{\circ}\text{C}$  en  $\text{N}_2$ . La solución de cloruro de sulfamoilo se añadió lentamente mediante un tubo de teflón durante 10 min. Después de que se completara la adición, la reacción se agitó durante 15 min, después se retiró el baño de hielo y la mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente. Según progresó la reacción, se formó un material gomoso. El material se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (300 g de gel de sílice eluyendo con DCM). Se obtuvo 2,2-dióxido de 4-metil-5H-1,2,3-oxatiazol (72,4 g, 536 mmol, 56 % de rendimiento) en forma de un sólido incoloro. RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, CLOROFORMO-d)  $\delta$  5,09 (s, 2H), 2,44 (s, 3H); LCMS (ESI)  $m/e$  136,0 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para  $\text{C}_3\text{H}_6\text{NO}_3\text{S}$  136,0]; Tiempo de retención de la LC/MS (Método H):  $t_R = 0,66$  min.



Parte B. Ácido 2-(*tert*-butoxicarbonilamino)-2,4-dimetilpentanoico 4-metil-4-(2-metilalil)-1,2,3-oxatiazolidina 2,2-dióxido

Una suspensión de 2,2-dióxido de 4-metil-5H-1,2,3-oxatiazol (0,541 g, 4 mmol) en metil *tert*-butil éter (30 ml) se enfrió por debajo de  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$  con un baño de hielo/IPA. A la solución enfriada se le añadió una solución de cloruro de (2-metilalil)magnesio, 0,5 M en THF (9,60 ml, 4,80 mmol). La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente durante una noche. Después, se inactivó con una solución saturada de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (50 ml) y se añadió EtOAc (20 ml). La fase orgánica se separó, se lavó con salmuera (50 ml), se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtró y se concentró a presión reducida para dar ácido 2-(*tert*-butoxicarbonilamino)-2,4-dimetilpentanoico 4-metil-4-(2-metilalil)-1,2,3-oxatiazolidina 2,2-dióxido (0,567 g, 2,96 mmol, 74 % de rendimiento). RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, CLOROFORMO-d)  $\delta$  5,06 (quint.,  $J = 1,5$  Hz, 1H), 4,87 (dd,  $J = 1,7, 0,8$  Hz, 1H), 4,50 (s a, 1H), 4,40 (d,  $J = 8,6$  Hz, 1H), 4,29 (d,  $J = 8,7$  Hz, 1H), 2,56 (d,  $J = 13,8$  Hz, 1H), 2,40 - 2,30 (m, 1H), 1,86 (s a, 3H), 1,49 (s, 3H); LCMS (ESI)  $m/e$  192,1 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para  $\text{C}_7\text{H}_{14}\text{NO}_3\text{S}$  192,1]; Tiempo de retención de la LC/MS (Método H):  $t_R = 0,50$  min.



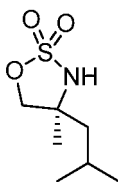
Parte C. 2,2-dióxido de 4-metil-4-(2-metilalil)-1,2,3-oxatiazolidin-3-carboxilato de bencilo

A un matraz de fondo redondo, de 100 ml, lavado abundantemente con  $\text{N}_2$ , se le añadió una solución de 2,2-dióxido de 4-metil-4-(2-metilalil)-1,2,3-oxatiazolidina (0,55 g, 2,88 mmol) en THF (10 ml). Se añadió una solución de *tert*-butóxido de potasio (4,31 ml, 4,31 mmol) en THF. La temperatura se elevó hasta  $27\text{ }^{\circ}\text{C}$  y la solución se convirtió en suspensión. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se añadió lentamente carbonocloridato de bencilo (1,03 ml, 7,19 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Después, la mezcla de reacción se inactivó con agua (50 ml) y se extrajo con EtOAc (2x70 ml). Los extractos orgánicos se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexanos) para dar 2,2-dióxido de 4-metil-4-(2-metilalil)-1,2,3-oxatiazolidin-3-carboxilato de bencilo (0,66 g, 2,028 mmol, 71 % de rendimiento). RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, CLOROFORMO-d)  $\delta$  7,58 - 7,32 (m, 5H), 5,43 - 5,25 (m, 2H), 5,01 (t,  $J = 1,5$  Hz, 1H), 4,81 (d,  $J = 0,9$  Hz, 1H), 4,63 (d,  $J = 9,5$  Hz, 1H), 4,21 (d,  $J = 9,5$  Hz, 1H), 2,87 (d,  $J = 14,1$  Hz, 1H), 2,56 (d,  $J = 14,1$  Hz, 1H), 1,78 (s a, 3H), 1,64 (s, 3H); LCMS (ESI)  $m/e$  326,1 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para  $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{NO}_5\text{S}$  326,1]; Tiempo de retención de la LC/MS (Método I):  $t_R = 1,07$  min.

Los compuestos racémicos se separaron por cromatografía de fluidos supercríticos quiral (Columna: OJ-H (3x25 cm, 5  $\mu\text{m}$ ); Fase móvil:  $\text{CO}_2/\text{MeOH}$  (90/10)) para dar los dos enantiómeros.

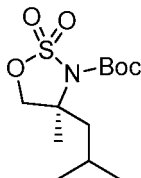
Condiciones analíticas de cromatografía de fluidos supercríticos: Columna: OJ-H (0,46x25 cm, 5  $\mu\text{m}$ ); presión BPR: 10 MPa (100 bar); Temperatura:  $35\text{ }^{\circ}\text{C}$ ; Caudal: 3,0 ml/min; Fase móvil:  $\text{CO}_2/\text{MeOH}$  (90/10); Longitud de onda del detector: UV 200-400 nm Enantiómero 1: 2,2-dióxido de 4-metil-4-(2-metilalil)-1,2,3-oxatiazolidin-3-carboxilato de (S)-bencilo Tiempo de retención de la HPLC = 2,53 min.

Enantiómero 2: 2,2-dióxido de 4-metil-4-(2-metilalil)-1,2,3-oxatiazolidin-3-carboxilato de (R)-bencilo Tiempo de retención de la HPLC = 2,97 min.



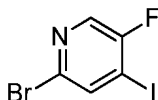
Parte D. 2,2-dióxido de (S)-4-isobutil-4-metil-1,2,3-oxatiazolidina

- 5 A una solución en agitación de 2,2-dióxido de 4-metil-4-(2-metilalil)-1,2,3-oxatiazolidina-3-carboxilato de (S)-bencilo (800 mg, 2,46 mmol) en MeOH (20 ml) se le añadió Pd/C (262 mg, 0,246 mmol) en atmósfera de nitrógeno y la mezcla de reacción se agitó en atmósfera de hidrógeno a 0,10 MPa (1 atm) durante 16 h. La mezcla de reacción se pasó a través de tierra de diatomeas (Celite®) y el lecho se lavó con EtOAc (15 ml). La capa orgánica se evaporó a presión reducida para proporcionar 2,2-dióxido de (S)-4-isobutil-4-metil-1,2,3-oxatiazolidina (462 mg, 2,39 mmol, 97 % de rendimiento, 95 % de pureza) en forma de un aceite incoloro. El material se llevó adelante sin purificación adicional. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 7,69 (a, 1H) 4,33 (d, J = 8,03 Hz, 1 H) 4,17 - 4,26 (m, 1 H) 1,68 - 1,81 (m, 1 H) 1,53 - 1,63 (m, 1 H) 1,43 - 1,51 (m, 1 H) 1,34 (s, 3 H) 0,81 - 1,00 (m, 6 H).



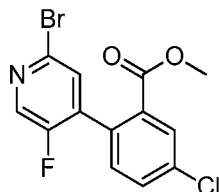
- 15 Parte E. 2,2-dióxido de 4-isobutil-4-metil-1,2,3-oxatiazolidin-3-carboxilato de (S)-*terc*-butilo

- 20 A una solución en agitación de 2,2-dióxido de (S)-4-isobutil-4-metil-1,2,3-oxatiazolidina (7 g, 15,21 mmol) en DCM (70 ml) enfriado a 0 °C se le añadió DMAP (1,86 g, 15,21 mmol) y BOC<sub>2</sub>O (5,30 ml, 22,82 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. La mezcla de reacción se transfirió a un embudo de decantación que contenía agua (20 ml) y se extrajo con DCM (2x60 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron sobre (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo al 30 % en éter de petróleo) para proporcionar 2,2-dióxido de 4-isobutil-4-metil-1,2,3-oxatiazolidin-3-carboxilato de (S)-*terc*-butilo (4,4 g, 14,70 mmol, 97 % de rendimiento) en forma de un aceite incoloro. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 4,45 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 4,20 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 2,07 - 1,98 (m, J = 8,0 Hz, 1H), 1,83 - 1,69 (m, 2H), 1,59 (s, 3H), 1,56 (s, 9H), 0,99 (dd, J = 8,0, 6,5 Hz, 6H).



- 30 Parte F: 2-bromo-5-fluoro-4-yodopiridina

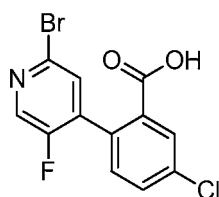
- 35 A una solución en agitación de 2-bromo-5-fluoropiridina (10 g, 56,8 mmol) en tetrahidrofurano (120 ml) enfriado a -78 °C se le añadió LDA, 2 M en THF (34,1 ml, 68,2 mmol). La solución se agitó a -78 °C durante 40 min, después se añadió I<sub>2</sub> (14,42 g, 56,8 mmol) en THF (50 ml) y la solución se agitó a -78 °C durante 30 min. La mezcla de reacción se inactivó con agua (500 ml) y se dejó calentar a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo (2x500 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con tiosulfato sódico saturado (500 ml), se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo al 3 % en éter de petróleo) para proporcionar 2-bromo-5-fluoro-4-yodopiridina (12 g, 39,8 mmol, 70 % de rendimiento). LC/MS (ESI) *m/e* 301,0 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>5</sub>H<sub>3</sub>BrFN, 301,9]; tiempo de retención de la LC/MS (Método E): t<sub>R</sub> = 0,93 min; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 8,13 (s, 1H), 7,91 (d, J = 4,4 Hz, 1H).



- 45 Parte G: 2-(2-bromo-5-fluoropiridin-4-il)-5-clorobenzoato de metilo



5 A una solución en agitación de 5-cloro-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzoato de metilo (11,79 g, 39,8 mmol) (preparado en el ejemplo 1, parte B) en 1,4-dioxano (150 ml) y agua (16 ml) se le añadió 2-bromo-5-fluoro-4-yodopiridina (10 g, 33,1 mmol) seguido de Pd(Ph<sub>3</sub>P)<sub>4</sub> (1,91 g, 1,66 mmol) y Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (21,59 g, 66,3 mmol). Se burbujeó gas N<sub>2</sub> a través de la solución durante 30 min, después la mezcla de reacción se calentó a 90 °C durante una noche. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua (150 ml) y se extrajo con acetato de etilo (180 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo al 8 % en éter de petróleo) para proporcionar 2-(2-bromo-5-fluoropiridin-4-il)-5-clorobenzoato de metilo (5,5 g, 15,96 mmol, 48 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo. LC/MS (ESI) *m/e* 344,0 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>14</sub>H<sub>12</sub>ClNO<sub>2</sub>, 344,0]; tiempo de retención de la LC/MS (Método A2): *t<sub>R</sub>* = 2,34 min. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ 8,24 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 8,07 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,64 - 7,58 (dd, J = 8,5, 2,5 Hz, 1H), 7,40 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,29 - 7,23 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 3,78 (s, 3H).

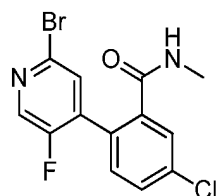


15

#### Parte H: Ácido 2-(2-bromo-5-fluoropiridin-4-il)-5-clorobenzoico

20 A 2-(2-bromo-5-fluoropiridin-4-il)-5-clorobenzoato de metilo (5,0 g, 13,79 mmol) en tetrahidrofurano (50 ml), MeOH (50 ml) y agua (50 ml) se le añadió LiOH (3,30 g, 138 mmol). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. La solución se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con agua y se ajustó el pH a 3 usando HCl 1,5 N y se extrajo con EtOAc (2x5 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar ácido 2-(2-bromo-5-fluoropiridin-4-il)-5-clorobenzoico (4,0 g, 11,77 mmol, 85 % de rendimiento) en forma de un sólido de color pardo. LC/MS (ESI) *m/e* 327,8 [(M-H)<sup>-</sup>, calc. para C<sub>12</sub>H<sub>15</sub>BrClFNO<sub>2</sub>, 327,9]; Tiempo de retención de la LC/MS (Método A3): *t<sub>R</sub>* = 1,66 min; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8,46 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,98 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,81 (dd, J = 8,3, 2,3 Hz, 1H), 7,77 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 8,0 Hz, 1H), un protón intercambiable no observado.

25



30

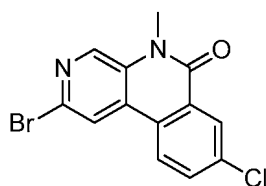
#### Parte I: 2-(2-bromo-5-fluoropiridin-4-il)-5-cloro-N-metilbenzamida

35 A una solución de ácido 2-(2-bromo-5-fluoropiridin-4-il)-5-clorobenzoico (4,0 g, 12,10 mmol) en DCM (60 ml) enfriado a 0 °C se le añadió cloruro de oxalilo (6,36 ml, 72,6 mmol) seguido de una cantidad catalítica de DMF (0,469 ml, 6,05 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 40 °C durante 60 min. La formación de cloruro de ácido se confirmó mediante la adición de metanol a una alícuota de la mezcla de reacción y la formación de metil éster se confirmó por LC/MS: LC/MS (ESI) *m/e* 344,2 [(M-H)<sup>-</sup>, calc. para C<sub>13</sub>H<sub>9</sub>BrClFNO<sub>2</sub>, 344,0]; Tiempo de retención de la LC/MS (Método B): *t<sub>R</sub>* = 1,11 min. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para proporcionar cloruro de 2-(2-bromo-5-fluoropiridin-4-il)-5-clorobenzoilo (4,0 g, 11,46 mmol, 95 % de rendimiento en bruto) en forma de un sólido de color pardo.

40

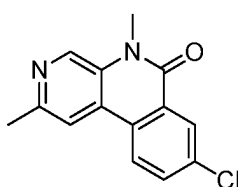
45 A una solución de cloruro de 2-(2-bromo-5-fluoropiridin-4-il)-5-clorobenzoilo (2,0 g, 5,73 mmol) disuelto en diclorometano (150 ml) enfriado a 0 °C se le añadió clorhidrato de metilamina (3,87 g, 57,3 mmol) y trietilamina (11,98 ml, 86 mmol). La mezcla se agitó a 0 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua (250 ml) y se extrajo con diclorometano (380 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar 2-(2-bromo-5-fluoropiridin-4-il)-5-cloro-N-metilbenzamida (2,0 g, 4,48 mmol, 78 % de rendimiento) en forma de un sólido de color pardo. LC/MS (ESI) *m/e* 343,0 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>13</sub>H<sub>10</sub>BrClFN<sub>2</sub>O, 343,0]; Tiempo de retención de la LC/MS (Método A3): *t<sub>R</sub>* = 1,99 min; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8,55 - 8,47 (m, 1H), 8,44 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,73 - 7,68 (m, 2H), 7,67 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 3,32 (s, 3H).

50



Parte J: 2-bromo-8-cloro-5-metilbenzo[c][1,7]naftiridin-6(5H)-ona

- 5 A una solución de 2-(2-bromo-5-fluoropiridin-4-il)-5-cloro-*N*-metilbenzamida (2,0 g, 5,82 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml) enfriado a 0 °C se le añadió NaH (0,466 g, 11,64 mmol) en porciones. La mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 3 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua (20 ml) y se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con agua (200 ml). El sólido que se formó se recogió por filtración al vacío y se lavó con agua (100 ml). Se obtuvo 2-bromo-8-cloro-5-metilbenzo[c][1,7]naftiridin-6(5H)-ona (1,8 g, 5,50 mmol, 95 % de rendimiento) en forma de un sólido de color pardo claro. El material se llevó adelante sin purificación adicional. LC/MS (ESI) *m/e* 323,0 [(M+H)<sup>+</sup>], calc. para C<sub>13</sub>H<sub>9</sub>BrClN<sub>2</sub>O, 323,0; Tiempo de retención de la LC/MS (Método A3): *t<sub>R</sub>* = 2,19 min; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8,78 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,34 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 8,00 (dd, J = 8,8, 2,3 Hz, 1H), 3,76 (s, 3H).

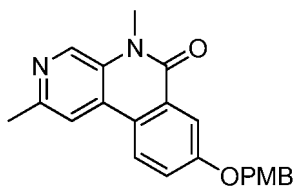


15

Parte K: 8-cloro-2,5-dimetilbenzo[c][1,7]naftiridin-6(5H)-ona

- 20 A una solución de metil 2-bromo-8-cloro-5-metilbenzo[c][1,7]naftiridin-6(5H)-ona (0,5 g, 1,55 mmol) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,641 g, 4,64 mmol) en dioxano (10 ml) y agua (1 ml) se le añadió ácido metilborónico (0,231 g, 3,86 mmol). Se burbujeó gas nitrógeno a través de la solución durante 15 min. Se añadió aducto de PdCl<sub>2</sub>(dppf)-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0,126 g, 0,155 mmol) a la mezcla de reacción y se volvió a burbujear nitrógeno a través de la solución durante 20 min. Después, la mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con acetato de etilo (10 ml) y agua (10 ml) y se filtró a través de tierra de diatomeas (Celite®). El filtrado se extrajo con acetato de etilo (2x10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar 8-cloro-2,5-dimetilbenzo[c][1,7]naftiridin-6(5H)-ona en bruto (0,2 g, 0,765 mmol, 50 % de rendimiento) en forma de un sólido de color pardo. Este material se usó más adelante sin purificación adicional. LC/MS (ESI) *m/e* 259,0 [(M+H)<sup>+</sup>], calc. para C<sub>14</sub>H<sub>2</sub>ClFN<sub>2</sub>O, 259,1; Tiempo de retención de la LC/MS (Método A3): *t<sub>R</sub>* = 1,72 min; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8,82 (s, 1H), 8,67 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 8,36 - 8,31 (m, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,98 (dd, J = 8,8, 2,3 Hz, 1H), 3,77 (s, 3H), 2,61 (s, 3H).

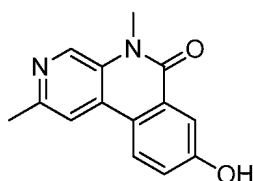
30



35 Parte L: 8-((4-metoxibencil)oxi)-2,5-dimetilbenzo[c][1,7]naftiridin-6(5H)-ona

- 40 A una solución en agitación de 8-cloro-2,5-dimetilbenzo[c][1,7]naftiridin-6(5H)-ona (0,2 g, 0,773 mmol) en 1,4-dioxano (8 ml) se le añadió cloruro de alilpaladio dímero (0,012 g, 0,032 mmol) seguido de (4-metoxifenil)metanol (0,534 g, 3,87 mmol), Rockphos (0,030 g, 0,063 mmol) y Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,504 g, 1,546 mmol). Después, la mezcla de reacción se calentó a 90 °C durante una noche. La mezcla de reacción se diluyó con THF (50 ml) y se filtró a través de tierra de diatomeas (Celite®) lavando con THF (50 ml). Las aguas madre se concentraron a presión reducida. Al residuo se le añadió éter dietílico (50 ml) y la mezcla se agitó durante 30 min. El sólido formado se recogió por filtración al vacío y se secó al aire. Se obtuvo 8-((4-metoxibencil)oxi)-2,5-dimetilbenzo[c][1,7]naftiridin-6(5H)-ona (0,16 g, 0,444 mmol, 57 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo claro que se usó más adelante sin purificación adicional. LC/MS (ESI) *m/e* 361,2 [(M+H)<sup>+</sup>], calc. para C<sub>22</sub>H<sub>21</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, 361,2; Tiempo de retención de la LC/MS (Método A3): *t<sub>R</sub>* = 2,10 min; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8,75 (s, 1H), 8,54 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,89 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 7,55 (dd, J = 8,8, 2,8 Hz, 1H), 7,47 - 7,39 (m, 2H), 6,98 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 5,22 (s, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,77 (s, 3H), 2,58 (s, 3H).

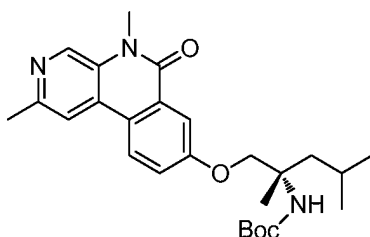
45



Parte M: 8-hidroxi-2,5-dimetilbenzo[c][1,7]naftiridin-6(5H)-ona

- 5 A una solución en agitación de 8-((4-metoxibencil)oxi)-2,5-dimetilbenzo[c][1,7]naftiridin-6(5H)-ona (0,16 g, 0,444 mmol) en DCM (20 ml) enfriado a 0 °C se le añadió TFA (1,37 ml, 17,76 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 30 min a 0 °C, después a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se inactivó con bicarbonato sódico saturado y se extrajo con DCM (30 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar 8-hidroxi-2,5-dimetilbenzo[c][1,7]naftiridin-6(5H)-ona (0,06 g, 0,242 mmol, 55 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanquecino que se usó más adelante sin purificación adicional. LC/MS (ESI) *m/e* 241,2 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>14</sub>H<sub>13</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, 241,1]; Tiempo de retención de la LC/MS (Método A3): *t<sub>R</sub>* = 1,69 min; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10,43 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,46 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,73 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,32 (dd, J = 8,8, 2,8 Hz, 1H), 3,75 (s, 3H), 2,58 (s, 3H).

15

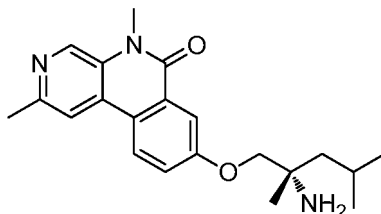


Parte N: (1-((2,5-dimetil-6-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][1,7]naftiridin-8-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo

20

- A una solución de 8-hidroxi-2,5-dimetilbenzo[c][1,7]naftiridin-6(5H)-ona (0,03 g, 0,125 mmol) se le añadió K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,035 g, 0,250 mmol) y 2,2-dióxido de 4-isobutil-4-metil-1,2,3-oxatiazolidin-3-carboxilato de (S)-terc-butilo (0,044 g, 0,150 mmol) en DMF (5 ml) a temperatura ambiente para dar una solución de color pardo con agitación. La mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante una noche. La mezcla de reacción se filtró a través de tierra de diatomeas (Celite®) lavando con acetato de etilo (20 ml). El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo al 50 % en éter de petróleo) para proporcionar (1-((2,5-dimetil-6-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][1,7]naftiridin-8-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo (0,05 g, 0,101 mmol, 81 % de rendimiento) en forma de un sólido de color pardo. LC/MS (ESI) *m/e* 454,4 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>26</sub>H<sub>36</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>, 454,3]; Tiempo de retención de la LC/MS (Método A3): *t<sub>R</sub>* = 2,37 min; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,76 (s, 1H), 8,55 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,80 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 7,50 (dd, J = 8,8, 2,8 Hz, 1H), 4,28 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 4,07 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 3,78 (s, 3H), 2,31 (s, 3H), 1,93 - 1,83 (m, 1H), 1,79 - 1,59 (m, 2H), 1,48 (s, 9H), 1,34 (s, 3H), 0,92 (d, J = 6,8 Hz 3H), 0,88 (d, J = 6,8 Hz 3H), un protón intercambiable no observado.

30



35

Parte O: (S)-8-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-2,5-dimetilbenzo[c][1,7]naftiridin-6(5H)-ona

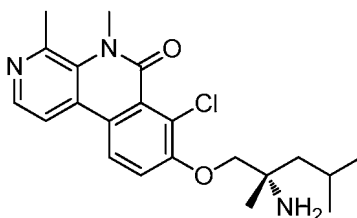
- A (1-((2,5-dimetil-6-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][1,7]naftiridin-8-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo (0,05 g, 0,110 mmol) enfriado a 0 °C se le añadió HCl 4 M en 1,4-dioxano (0,551 ml, 2,21 mmol). La mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con bicarbonato sódico acuoso saturado (20 ml) y se extrajo con acetato de etilo (30 ml). La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC prep. (metanol:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM) para proporcionar (S)-8-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-2,5-dimetilbenzo[c][1,7]naftiridin-6(5H)-ona (0,018 g, 0,050 mmol, 45 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo claro. LC/MS (ESI) *m/3* 354,2 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>21</sub>H<sub>28</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>, 354,2]; tiempo de retención de la LC/MS (Método A): *t<sub>R</sub>* = 1,21 min; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, METANOL-d<sub>4</sub>) δ 8,74 (s, 1H), 8,54 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,00 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,60 (dd, J =

45

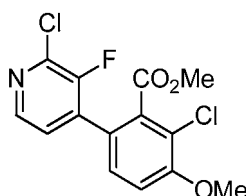
8,8, 2,8 Hz, 1H), 4,23 - 4,09 (m, 2H), 3,88 (s, 3H), 2,68 (s, 3H), 1,91 - 1,83 (m, 1H), 1,81 - 1,61 (m, 2H), 1,44 (s, 3H), 1,07 (d, J = 7,0 Hz, 3H), 1,03 (d, J = 7,0 Hz, 3H), dos protones intercambiables no observados; Pureza por HPLC (Método C1): 98 %  $t_R$  = 1,21 min; Pureza por HPLC (Método D): 98 %  $t_R$  = 0,75 min.

## 5 Ejemplo 15

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

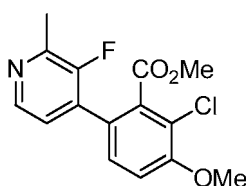


10



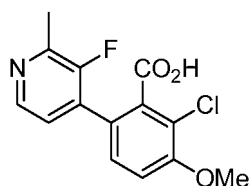
Parte A: 2-cloro-6-(2-cloro-3-fluoropiridin-4-il)-3-metoxibenzoato de metilo

- 15 A una solución en agitación de 6-bromo-2-cloro-3-metoxibenzoato de metilo (5 g, 16,99 mmol), ácido (2-cloro-3-fluoropiridin-4-il)borónico (3,58 g, 20,39 mmol) y  $K_2CO_3$  (3,71 g, 26,8 mmol) en 1,4-dioxano (65 ml) y agua (5 ml) se le añadió aducto de  $PdCl_2(dppf)-CH_2Cl_2$  (0,876 g, 1,07 mmol). Se burbujeó argón a través de la solución durante 10 min. La mezcla de reacción se calentó a 95 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró a través de tierra de diatomeas (Celite®) lavando con EtOAc. El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con agua (20 ml) y se extrajo con acetato de etilo (40 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre  $Na_2SO_4$ , se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc al 30 % en hexano) para proporcionar 2-cloro-6-(2-cloro-3-fluoropiridin-4-il)-3-metoxibenzoato de metilo (2 g, 5,93 mmol, 35 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanquecino. LC/MS (ESI)  $m/e$  330,0 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para  $C_{14}H_{11}Cl_2FNO_3$ , 330,0]; Tiempo de retención de la LC/MS (Método A3):  $t_R$  = 2,24 min; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 8,20 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,29 (dd, J = 8,5, 1,5 Hz, 1H), 7,19 (t, J = 5,0 Hz, 1H), 7,08 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 3,99 (s, 3H), 3,73 (s, 3H).
- 20
- 25



30 Parte B: 2-cloro-6-(3-fluoro-2-metilpiridin-4-il)-3-metoxibenzoato de metilo

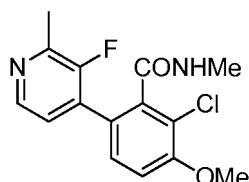
- A una solución de 2-cloro-6-(2-cloro-3-fluoropiridin-4-il)-3-metoxibenzoato de metilo (1,8 g, 5,45 mmol) y  $K_2CO_3$  (1,51 g, 10,90 mmol), en dioxano (34 ml) y agua (5 ml) se le añadió ácido metilborónico (0,653 g, 10,90 mmol). Se burbujeó gas argón a través de la solución durante 15 min. Se añadió aducto de  $PdCl_2(dppf)-CH_2Cl_2$  (0,445 g, 0,445 mmol) a la mezcla de reacción y se volvió a burbujear gas argón a través de la solución durante 10 min. La mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se filtró a través de tierra de diatomeas (Celite®) lavando con EtOAc (2x10 ml). El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con agua (20 ml) y se extrajo con acetato de etilo (20 ml). La capa orgánica separada se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc al 40 % en hexano) para proporcionar 2-cloro-6-(3-fluoro-2-metilpiridin-4-il)-3-metoxibenzoato de metilo (1 g, 3,13 mmol, 57% de rendimiento) en forma de un sólido de color blanquecino. LC/MS (ESI)  $m/e$  310,2 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para  $C_{15}H_{14}ClFNO_3$ , 310,1]; tiempo de retención de la LC/MS (Método E):  $t_R$  = 0,76 min; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 8,29 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 7,29 (dd, J = 8,5, 1,5 Hz, 1H), 7,10 - 7,03 (m, 2H), 3,98 (s, 3H), 3,71 (s, 3H), 2,57 (d, J = 3,3 Hz, 3H).
- 35
- 40
- 45



Parte C: Ácido 2-cloro-6-(3-fluoro-2-metilpiridin-4-il)-3-metoxibenzoico

- 5 A 2-cloro-6-(3-fluoro-2-metilpiridin-4-il)-3-metoxibenzoato de metilo (1 g, 3,13 mmol) en tetrahidrofurano (3,3 ml), MeOH (3,3 ml) y agua (3,3 ml) se le añadió LiOH (0,749 g, 31,3 mmol). La solución se agitó a 50 °C durante 16 h. La solución se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El residuo se enfrió a 0 °C y se diluyó con agua y se ajustó el pH a 2 usando HCl conc. (1,4 ml). Se añadió EtOAc (15 ml) y la mezcla se agitó durante 30 min a temperatura ambiente. Las capas se separaron. La capa orgánica se lavó con salmuera (10 ml), se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar ácido 2-cloro-6-(3-fluoro-2-metilpiridin-4-il)-3-metoxibenzoico (0,7 g, 2,37 mmol, 76 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanquecino. LC/MS (ESI) *m/e* 296,2 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>14</sub>H<sub>12</sub>ClFNO<sub>3</sub>, 296,1]; tiempo de retención de la LC/MS (Método E): *t<sub>R</sub>* = 0,63 min; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 13,64 (s a, 1H), 8,33 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,48 - 7,39 (m, 1H), 7,38 - 7,31 (m, 1H), 7,21 (t, J = 5,5 Hz, 1H), 3,96 (s, 3H), 2,50 (d, J = 3,0 Hz, 3H).

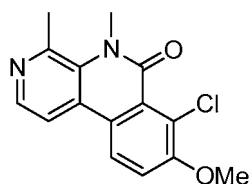
15



Parte D: 2-cloro-6-(3-fluoro-2-metilpiridin-4-il)-3-metoxi-N-metilbenzamida

- 20 A una solución en agitación de ácido 2-cloro-6-(3-fluoro-2-metilpiridin-4-il)-3-metoxibenzoico (0,715 g, 2,42 mmol), EDC HCl (1,39 g, 7,25 mmol), HOBT (0,555 g, 3,63 mmol) y clorhidrato de metilamina (0,816 g, 12,09 mmol) en DMF (7 ml) a 0 °C se le añadió DIPEA (2,112 ml, 12,09 mmol) y la mezcla se agitó durante 10 min. La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 16 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua enfriada con hielo y se diluyó con EtOAc (40 ml). La capa orgánica separada se lavó con salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo sólido se lavó con hexano (10 ml) y éter dietílico (10 ml) y se secó al aire. Se obtuvo 2-cloro-6-(3-fluoro-2-metilpiridin-4-il)-3-metoxi-N-metilbenzamida (0,5 g, 1,318 mmol, 55 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo claro. LC/MS (ESI) *m/e* 309,2 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>15</sub>H<sub>15</sub>ClFN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, 309,1]; Tiempo de retención de la LC/MS (Método A3): *t<sub>R</sub>* = 1,84 min; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ 8,28 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,28 - 7,24 (m, 1H), 7,22 - 7,16 (m, 1H), 7,03 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 3,97 (s, 3H), 2,79 (d, J = 5,0 Hz, 3H), 2,56 (d, J = 3,3 Hz, 3H), un protón intercambiable no observado.

30

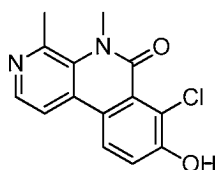


Parte E: 7-cloro-8-metoxi-4,5-dimetilbenzo[c][1,7]naftiridin-6(5H)-ona

35

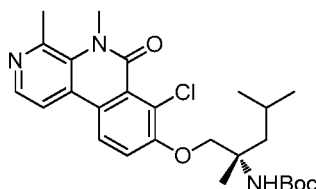
- A una solución de 2-cloro-6-(3-fluoro-2-metilpiridin-4-il)-3-metoxi-N-metilbenzamida (0,4 g, 1,05 mmol) en NMP (8 ml) se le añadió Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,03 g, 3,16 mmol). La mezcla se calentó a 110 °C durante 16 h en atmósfera de N<sub>2</sub>. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se diluyó con EtOAc (20 ml) y agua (7 ml). Se agitó durante 10 min. Se separaron las capas y la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo sólido se lavó con éter dietílico (2x5 ml) para proporcionar 7-cloro-8-metoxi-4,5-dimetilbenzo[c][1,7]naftiridin-6(5H)-ona (0,2 g, 0,644 mmol, 61 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanquecino. LC/MS (ESI) *m/e* 289,2 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>15</sub>H<sub>14</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, 289,1]; Tiempo de retención de la LC/MS (Método A3): *t<sub>R</sub>* = 1,85 min; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, METANOL-*d*<sub>4</sub>) δ 8,48 (d, J = 12,4 Hz, 1H), 8,31 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 8,07 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 7,66 (d, J = 12,4 Hz, 1H), 4,06 (s, 3H), 3,77 (s, 3H), 2,86 (s, 3H).

45



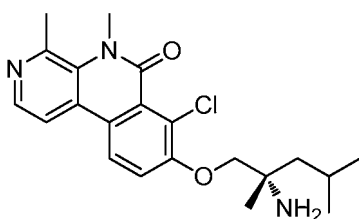
Parte F: 7-cloro-8-hidroxi-4,5-dimetilbenzo[c][1,7]naftiridin-6(5H)-ona

- 5 A una solución en agitación de 7-cloro-8-metoxi-4,5-dimetilbenzo[c][1,7]naftiridin-6(5H)-ona (0,2 g, 0,644 mmol) en DCM (20 ml) a 0 °C se le añadió BBr<sub>3</sub> en DCM (15 ml, 15,00 mmol) y la mezcla se agitó durante 10 min a 0 °C. La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se inactivó con NaHCO<sub>3</sub> 10% acuoso (18 ml) y se extrajo con DCM (2x20 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc al 50 % en hexano) para proporcionar 7-cloro-8-hidroxi-4,5-dimetilbenzo[c][1,7]naftiridin-6(5H)-ona (0,080 g, 0,239 mmol, 37 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanquecino. LC/MS (ESI) *m/e* 275,2 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>14</sub>H<sub>12</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, 275,1]; Tiempo de retención de la LC/MS (Método A3): *t<sub>R</sub>* = 1,64 min; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10,95 (s, 1H), 8,40 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 8,33 - 8,24 (m, 1H), 8,03 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,47 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 3,66 (s, 3H), 2,79 (s, 3H).



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

- 20 A una solución de 7-cloro-8-hidroxi-4,5-dimetilbenzo[c][1,7]naftiridin-6(5H)-ona (0,080 g, 0,239 mmol) en DMF (2 ml) se le añadió K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,066 g, 0,477 mmol) y 2,2-dióxido de 4-isobutil-4-metil-1,2,3-oxatiazolidina-3-carboxilato de (S)-terc-butilo (0,084 g, 0,286 mmol) (preparado en el ejemplo 14, parte D). La mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con agua (4 ml). La solución se extrajo con EtOAc (2x5 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar (1-((7-cloro-4,5-dimetil-6-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][1,7]naftiridin-8-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo (0,120 g, 0,234 mmol, 98 % de rendimiento) que se usó más adelante sin purificación adicional. LC/MS (ESI) *m/e* 488,5 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>26</sub>H<sub>35</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>4</sub>, 488,2]; Tiempo de retención de la LC/MS (Método B): *t<sub>R</sub>* = 1,25 min.

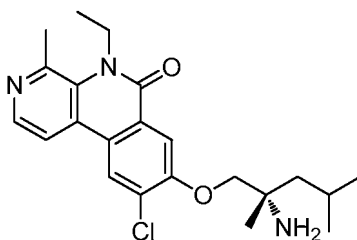


Parte H: (S)-8-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-7-cloro-4,5-dimetilbenzo[c][1,7]naftiridin-6(5H)-ona

- 35 A (1-((7-cloro-4,5-dimetil-6-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][1,7]naftiridin-8-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo (0,120 g, 0,234 mmol) enfriado a 0 °C se le añadió HCl 4 M en 1,4-dioxano (2 ml, 8,00 mmol). La mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC prep. (metanol:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM) para proporcionar (S)-8-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-7-cloro-4,5-dimetilbenzo[c][1,7]naftiridin-6(5H)-ona (0,033 g, 0,083 mmol, 35 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo claro. LC/MS (ESI) *m/e* 388,4 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>21</sub>H<sub>27</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>2</sub>, 388,2]; Tiempo de retención de la LC/MS (Método B): *t<sub>R</sub>* = 0,79 min; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, METANOL-d<sub>4</sub>) δ 8,50 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 8,33 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 8,09 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 4,20 (c, J = 9,9 Hz, 2H), 3,79 (s, 3H), 2,88 (s, 3H), 1,93 - 1,81 (m, 2H), 1,73 - 1,63 (m, 1H), 1,48 (s, 3H), 1,07 (d, J = 6,5 Hz, 3H), 1,04 (d, J = 6,0 Hz, 3H), dos protones intercambiables no observados; Pureza por HPLC (Método C1): 96 % *t<sub>R</sub>* = 1,18 min; Pureza por HPLC (Método D): 98 % *t<sub>R</sub>* = 0,76 min.

**Ejemplo 16**

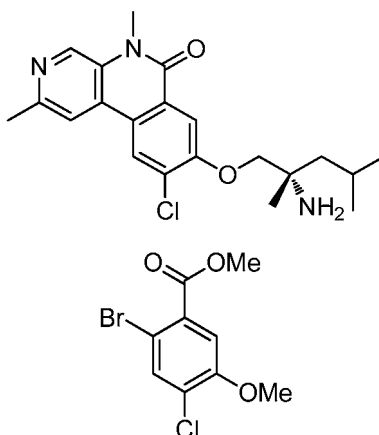
(S)-8-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-9-cloro-5-etil-4-metilbenzo[c][1,7]naftiridin-6(5H)-ona



- 5 Preparado como se describe en el ejemplo 12, partes G y H, usando 2,2-dióxido de 4-isobutil-4-metil-1,2,3-oxatiazolidin-3-carboxilato de (S)-*terc*-butilo (52,4 mg, 0,179 mmol) como el reactivo de acoplamiento. Se obtuvo (S)-8-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-9-cloro-5-etil-4-metilbenzo[c][1,7]naftiridin-6(5H)-ona (4,4 mg, 10,61  $\mu$ mol, 13 % de rendimiento en dos etapas) en forma de un sólido de color amarillo claro. LC/MS (ESI)  $m/z$  402,2 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>22</sub>H<sub>29</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>2</sub>, 402,2]; Tiempo de retención de la LC/MS (Método A3):  $t_R$  = 2,04 min; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, METANOL-d<sub>4</sub>)  $\delta$  8,57 - 8,75 (m, 1H), 8,36 (d, J = 5,52 Hz, 1H), 8,14 (d, J = 5,52 Hz, 1H), 8,04 (s, 1H), 4,51 - 4,58 (m, 2H), 4,21 - 4,28 (m, 2H), 2,96 (s, 3H), 1,82 - 1,92 (m, 2H), 1,67 - 1,73 (m, 1H), 1,48 (s, 3H), 1,42 (t, J = 7,03 Hz, 3H), 1,02 - 1,09 (m, 6H), dos protones intercambiables no observados; Pureza por HPLC (Método C1): 96 %  $t_R$  = 1,53 min; Pureza por HPLC (Método D): 96 %  $t_R$  = 0,86 min.

### 15 Ejemplo 17

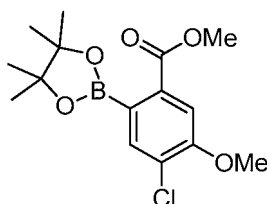
(S)-8-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-9-cloro-2,5-dimetilbenzo[c][1,7]naftiridin-6(5H)-ona



20

Parte A: 2-bromo-4-cloro-5-metoxibenzoato de metilo

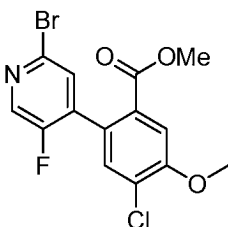
- 25 A una solución de 4-cloro-3-metoxibenzoato de metilo (5 g, 24,92 mmol) en ácido acético (15 ml) y agua (15 ml) a 0 °C se le añadió Br<sub>2</sub> (1,28 ml, 24,92 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 60 °C y se agitó durante 12 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (0-30 % de EtOAc en éter de petróleo) para proporcionar 2-bromo-4-cloro-5-metoxibenzoato de metilo (5,6 g, 20,03 mmol, 80 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanquecino.
- 30 LC/MS (ESI)  $m/e$  279,1 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>9</sub>H<sub>9</sub>BrClO<sub>3</sub>, 279,0]; Tiempo de retención de la LC/MS (Método B):  $t_R$  = 0,76 min.



35 Parte B: 4-cloro-5-metoxi-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzoato de metilo

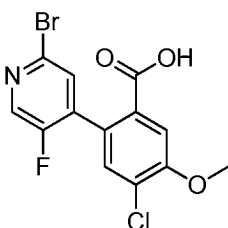
A una solución en agitación de 2-bromo-4-cloro-5-metoxibenzoato de metilo (2,0 g, 7,16 mmol) en 1,4-dioxano (25 ml) se le añadió bis(pinacolato)diboro (2,0 g, 7,87 mmol), acetato potásico (2,1 g, 21,47 mmol) y aducto de PdCl<sub>2</sub>(dppf)-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0,292 g, 0,358 mmol). Se burbujeó N<sub>2</sub> a través de la solución durante 10 min, después la mezcla

se calentó a 90 °C durante una noche. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, después se filtró a través de tierra de diatomeas (Celite®) lavando con EtOAc (100 ml). El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo al 12 % en éter de petróleo) para proporcionar 4-cloro-5-metoxi-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzoato de metilo (1,4 g, 4,29 mmol, 60 % de rendimiento) en forma de un sólido de color pardo. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ 7,50 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 7,28 (s, 1H), 3,96 (s, 3H), 3,93 (s, 3H), 1,42 (s, 6H), 1,28 (s, 6H).



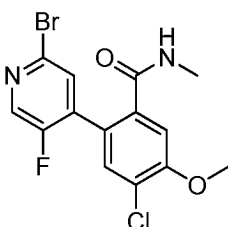
10 Parte C: 2-(2-bromo-5-fluoropiridin-4-il)-4-cloro-5-metoxibenzoato de metilo

A una solución de 2-bromo-5-fluoro-4-yodopiridina (1,2 g, 3,98 mmol) en DMF (15 ml) y agua (2,5 ml) se le añadió 4-cloro-5-metoxi-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzoato de metilo (1,43 g, 4,37 mmol) seguido de aducto de PdCl<sub>2</sub>(dppf)-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0,325 g, 0,398 mmol) y Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,30 g, 3,98 mmol). Se burbujeó gas N<sub>2</sub> a través de la solución durante 20 min. La mezcla de reacción se calentó a 90 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó agua (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (80 ml). La capa orgánica separada se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc al 15 % en hexanos) para proporcionar 2-(2-bromo-5-fluoropiridin-4-il)-4-cloro-5-metoxibenzoato de metilo (0,7 g, 1,15 mmol, 29 % de rendimiento) en forma de un aceite de color amarillo. LC/MS (ESI) *m/e* 374,0 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>14</sub>H<sub>11</sub>BrClFNO<sub>3</sub>, 374,0]; Tiempo de retención de la LC/MS (Método A3): t<sub>R</sub> = 2,26 min; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 8,23 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,41 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,33 (s, 1H), 4,02 (s, 3H), 3,76 (s, 3H).



25 Parte D: Ácido 2-(2-bromo-5-fluoropiridin-4-il)-4-cloro-5-metoxibenzoico

A 2-(2-bromo-5-fluoropiridin-4-il)-4-cloro-5-metoxibenzoato de metilo (0,7 g, 1,87 mmol) en MeOH (10 ml) y agua (10 ml) se le añadió NaOH (2,99 g, 74,7 mmol). La solución se agitó a 60 °C durante 16 h. La solución se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con agua (50 ml) y se ajustó el pH a 3 usando HCl 1,5 N. La solución se extrajo con EtOAc (100 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar ácido 2-(2-bromo-5-fluoropiridin-4-il)-4-cloro-5-metoxibenzoico (0,6 g, 1,21 mmol, 65 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. LC/MS (ESI) *m/e* 360,0 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>13</sub>H<sub>9</sub>BrClFNO<sub>3</sub>, 360,0]; Tiempo de retención de la LC/MS (Método A3): t<sub>R</sub> = 1,92 min.

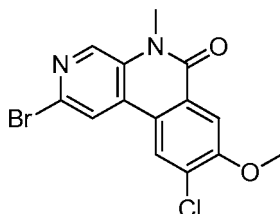


40 Parte E: 2-(2-bromo-5-fluoropiridin-4-il)-4-cloro-5-metoxi-N-metilbenzamida

Una solución de ácido 2-(2-bromo-5-fluoropiridin-4-il)-4-cloro-5-metoxibenzoico (0,6 g, 1,664 mmol), EDC (0,638 g, 3,33 mmol), HOBT (0,382 g, 2,50 mmol), clorhidrato de metilamina (0,562 g, 8,32 mmol) y DIPEA (1,45 ml, 8,32 mmol) en DMF (12 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con agua (70 ml). El precipitado que se formó se recogió por filtración al vacío

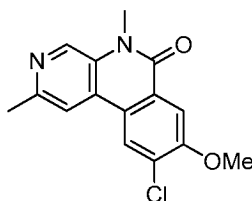


5 y se secó al aire para proporcionar 2-(2-bromo-5-fluoropiridin-4-il)-4-cloro-5-metoxi-*N*-metilbenzamida (0,5 g, 0,910 mmol, 55 % de rendimiento) en forma de un sólido de color pardo. LC/MS (ESI) *m/e* 373,0 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>14</sub>H<sub>12</sub>BrClFN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, 373,0]; Tiempo de retención de la LC/MS (Método A3): *t<sub>R</sub>* = 1,95 min; RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,44 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 8,39 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,67 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,38 (s, 1H), 3,98 (s, 3H), 2,67 (d, J = 4,5 Hz, 3H).



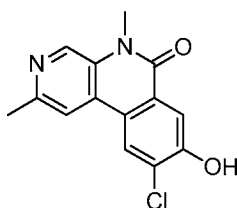
10 Parte F: 2-bromo-9-cloro-8-metoxi-5-metilbenzo[c][1,7]naftiridin-6(5H)-ona

A una solución de 2-(2-bromo-5-fluoropiridin-4-il)-4-cloro-5-metoxi-*N*-metilbenzamida (0,5 g, 0,910 mmol) en tetrahidrofurano (20 ml) enfriado a 0 °C se le añadió NaH (0,073 g, 1,82 mmol) en porciones. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua (50 ml), después se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con agua (100 ml) que proporcionó un sólido de color pardo. El sólido se recogió por filtración al vacío y se lavó con agua (100 ml) y se secó al aire para proporcionar 2-bromo-9-cloro-8-metoxi-5-metilbenzo[c][1,7]naftiridin-6(5H)-ona (0,27 g, 0,725 mmol, 80 % de rendimiento) en forma de un sólido de color pardo. LC/MS (ESI) *m/e* 353,0 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>14</sub>H<sub>11</sub>BrClN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, 353,0]; Tiempo de retención de la LC/MS (Método A3): *t<sub>R</sub>* = 2,11 min; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,90 (s, 1H), 8,69 (d, J = 5,0 Hz, 2H), 7,90 (s, 1H), 4,06 (s, 3H), 3,75 (s, 3H).



25 Parte G: 9-cloro-8-metoxi-2,5-dimetilbenzo[c][1,7]naftiridin-6(5H)-ona

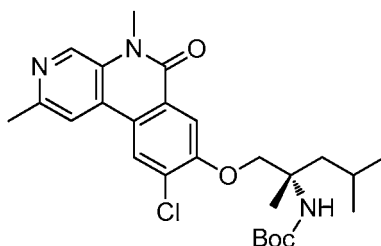
A una solución de 2-bromo-9-cloro-8-metoxi-5-metilbenzo[c][1,7]naftiridin-6(5H)-ona (0,26 g, 0,735 mmol) y Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,719 g, 2,21 mmol), en 1,4-dioxano (10 ml) y agua (1 ml) se le añadió trimetilboroxina (0,092 g, 0,735 mmol) seguido de aducto de PdCl<sub>2</sub>(dppf)-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0,030 g, 0,037 mmol). Se burbujó gas N<sub>2</sub> a través de la solución durante 20 min. La mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se filtró a través de tierra de diatomeas (Celite®) lavando con DCM (50 ml). La capa de DCM se lavó con agua (50 ml), se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc al 60 % en éter de petróleo) para proporcionar 9-cloro-8-metoxi-2,5-dimetilbenzo[c][1,7]naftiridin-6(5H)-ona (0,13 g, 0,325 mmol, 44 % de rendimiento) en forma de un sólido de color pardo. LC/MS (ESI) *m/e* 289,0 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>15</sub>H<sub>14</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, 289,1]; Tiempo de retención de la LC/MS (Método A3): *t<sub>R</sub>* = 1,71 min.



40 Parte H: 9-cloro-8-hidroxi-2,5-dimetilbenzo[c][1,7]naftiridin-6(5H)-ona

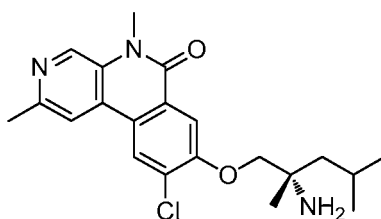
A una solución en agitación de 9-cloro-8-metoxi-2,5-dimetilbenzo[c][1,7]naftiridin-6(5H)-ona (0,11 g, 0,274 mmol) en DCM (10 ml) a -20 °C se le añadió BBr<sub>3</sub> (0,39 ml, 4,11 mmol) y la mezcla se agitó durante 10 min a -20 °C, después a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se inactivó con NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado (30 ml) y se extrajo con DCM (2x50 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar 9-cloro-8-hidroxi-2,5-dimetilbenzo[c][1,7]naftiridin-6(5H)-ona (0,07 g, 0,134 mmol, 49 % de rendimiento en bruto, 53 % de pureza por LC) en forma de un sólido de color pardo que se usó más adelante sin purificación adicional. LC/MS (ESI) *m/e* 275,0

[(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>14</sub>H<sub>12</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, 275,1]; Tiempo de retención de la LC/MS (Método A3): t<sub>R</sub> = 1,52 min.



- 5 Parte I: (1-((9-cloro-2,5-dimetil-6-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][1,7]naftiridin-8-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de (S)-*terc*-butilo

A una solución de 9-cloro-8-hidroxi-2,5-dimetilbenzo[c][1,7]naftiridin-6(5H)-ona (0,07 g, 0,134 mmol) en DMF (5 ml) se le añadió K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,037 g, 0,267 mmol) y 2,2-dióxido de 4-isobutil-4-metil-1,2,3-oxatiazolidin-3-carboxilato de (S)-*terc*-butilo (0,047 g, 0,160 mmol) (preparado en el ejemplo 14, parte D). La mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró a través de tierra de diatomeas (Celite®) lavando con EtOAc (20 ml). El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc al 50 % en éter de petróleo) para proporcionar (1-((9-cloro-2,5-dimetil-6-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][1,7]naftiridin-8-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de (S)-*terc*-butilo (0,036 g, 0,059 mmol, 44 % de rendimiento) que se usó más adelante sin purificación adicional. LC/MS (ESI) *m/e* 488,2 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>26</sub>H<sub>35</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>4</sub>, 488,2]; Tiempo de retención de la LC/MS (Método A3): t<sub>R</sub> = 2,43 min.

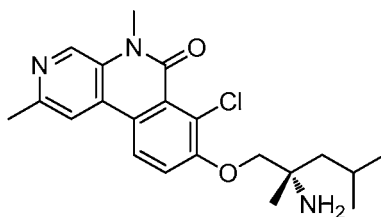


- 20 Parte J: (S)-8-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-9-cloro-2,5-dimetilbenzo[c][1,7]naftiridin-6(5H)-ona

A (1-((9-cloro-2,5-dimetil-6-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][1,7]naftiridin-8-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de (S)-*terc*-butilo (0,036 g, 0,059 mmol) en DCM (3 ml) enfriado a 0 °C se le añadió HCl 4 M en 1,4-dioxano (0,30 ml, 1,18 mmol). La mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con bicarbonato sódico acuoso saturado (20 ml) y se extrajo con acetato de etilo (30 ml). La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC prep. (metanol:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM) para proporcionar (S)-8-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-9-cloro-2,5-dimetilbenzo[c][1,7]naftiridin-6(5H)-ona (0,01 g, 0,025 mmol, 43 % de rendimiento) en forma de un sólido de color pardo. LC/MS (ESI) *m/z* 388,2 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>21</sub>H<sub>27</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>2</sub>, 388,2]; Tiempo de retención de la LC/MS (Método A3): t<sub>R</sub> = 1,55 min; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, METANOL-d<sub>4</sub>) δ 8,70 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 4,19 - 4,03 (m, 2H), 3,84 (s, 3H), 2,67 (s, 3H), 1,97 - 1,82 (m, 1H), 1,77 - 1,56 (m, 2H), 1,38 (s, 3H), 1,04 (t, J = 7,0 Hz, 6H), dos protones intercambiables no observados; Pureza por HPLC (Método A1): 98 % t<sub>R</sub> = 9,39 min; Pureza por HPLC (Método B1): 98 % t<sub>R</sub> = 10,60 min.

### 35 Ejemplo 18

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

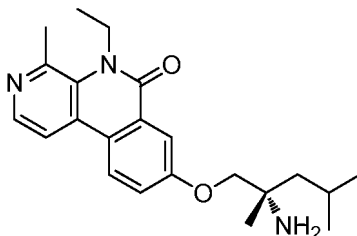


40 Preparada como se describe en el ejemplo 17. Se obtuvo (S)-8-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-7-cloro-2,5-dimetilbenzo[c][1,7]naftiridin-6(5H)-ona (0,01 g, 0,025 mmol, 38 % de rendimiento) en forma de un sólido de color pardo. LC/MS (ESI) *m/z* 388,2 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>21</sub>H<sub>27</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>2</sub>, 388,2]; Tiempo de retención de la LC/MS (Método A3): t<sub>R</sub> = 1,53 min; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, METANOL-d<sub>4</sub>) δ 8,66 (s, 1H), 8,54 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,71 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 4,19 - 4,03 (m, 2H), 3,84 (s, 3H), 2,67 (s, 3H), 1,97 - 1,82 (m, 1H), 1,77 - 1,56 (m, 2H), 1,38 (s, 3H), 1,04 (t, J = 7,0 Hz, 6H), dos protones intercambiables no observados; Pureza por HPLC (Método A1): 98 % t<sub>R</sub> = 9,39 min; Pureza por HPLC (Método B1): 98 % t<sub>R</sub> = 10,60 min.

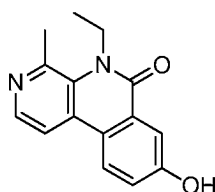
= 8,5 Hz, 1H), 4,37 - 4,19 (m, 2H), 3,80 (s, 3H), 2,67 (s, 3H), 1,96 - 1,85 (m, 2H), 1,80 - 1,66 (m, 1H), 1,53 (s, 3H), 1,08 (d, J = 6,5 Hz, 3H), 1,05 (d, J = 6,0 Hz, 3H), dos protones intercambiables no observados; Pureza por HPLC (Método A1): 95 %  $t_R$  = 8,74 min; Pureza por HPLC (Método B1): 96 %  $t_R$  = 10,02 min.

## 5 Ejemplo 19

(S)-8-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-5-etil-4-metilbenzo[c][1,7]naftiridin-6(5H)-ona

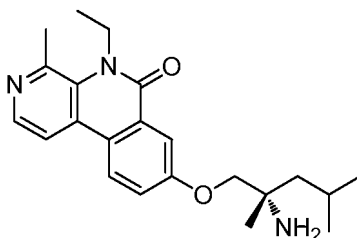


10



Parte A: (S)-8-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-5-etil-4-metilbenzo[c][1,7]naftiridin-6(5H)-ona

- 15 Preparado como se describe en el ejemplo 5, partes A-G para proporcionar 5-etil-8-hidroxi-4-metilbenzo[c][1,7]naftiridin-6(5H)-ona (0,35 g, 1,38 mmol, 82 % de rendimiento en la etapa final) en forma de un sólido de color blanquecino. LC/MS (ESI) *m/e* 255,2 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>15</sub>H<sub>15</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, 255,1]; tiempo de retención de la LC/MS (Método A):  $t_R$  = 1,93 min.



20

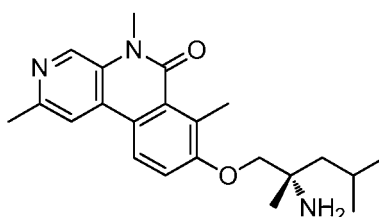
Parte B: 5-etil-8-hidroxi-4-metilbenzo[c][1,7]naftiridin-6(5H)-ona

- 25 Preparado como se describe en el ejemplo 14, partes N y O para proporcionar (S)-8-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-5-etil-4-metilbenzo[c][1,7]naftiridin-6(5H)-ona (37,3 mg, 0,100 mmol, 25 % de rendimiento en dos etapas) en forma de un sólido de color amarillo claro. LC/MS (ESI) *m/e* 368,2 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>22</sub>H<sub>30</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>, 368,2]; Tiempo de retención de la LC/MS (Método A3):  $t_R$  = 1,50 min; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, METANOL-d<sub>4</sub>) δ 8,60 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 8,50 - 8,45 (m, 1H), 8,44 - 8,37 (m, 1H), 8,04 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 7,72 - 7,64 (m, 1H), 4,54 (c, J = 7,0 Hz, 2H), 4,36 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 4,30 - 4,21 (m, 1H), 3,06 (s, 3H), 1,99 - 1,84 (m, 2H), 1,80 - 1,69 (m, 1H), 1,55 (s, 3H), 1,48 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 1,10 (d, J = 6,5 Hz, 3H), 1,05 (d, J = 6,0 Hz, 3H), dos protones intercambiables no observados; Pureza por HPLC (Método C1): 99 %  $t_R$  = 1,50 min; Pureza por HPLC (Método D): 96 %  $t_R$  = 0,79 min.

30

## Ejemplo 20

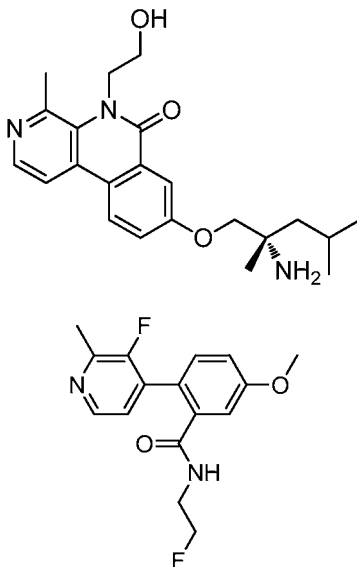
35 (S)-8-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-2,5,7-trimetilbenzo[c][1,7]naftiridin-6(5H)-ona



Preparada como se describe en el ejemplo 17. Se obtuvo (S)-8-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-2,5,7-trimetilbenzo[c][1,7]naftiridin-6(5H)-ona (0,005 g, 0,014 mmol, 32 % de rendimiento) en forma de un sólido incoloro. LC/MS (ESI)  $m/z$  368,2 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>22</sub>H<sub>30</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>, 368,2]; tiempo de retención de la LC/MS (Método J):  $t_R$  = 1,29 min; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, METANOL-d<sub>4</sub>) δ 8,63 (s, 1H), 8,44 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,58 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 4,21 - 4,07 (m, 2H), 3,78 (s, 3H), 2,92 (s, 3H), 2,65 (s, 3H), 1,98 - 1,77 (m, 2H), 1,74 - 1,63 (m, 1H), 1,47 (s, 3H), 1,07 (d, J = 6,5 Hz, 3H), 1,03 (d, J = 6,0 Hz, 3H), dos protones intercambiables no observados; Pureza por HPLC (Método C1): 99 %  $t_R$  = 1,29 min; Pureza por HPLC (Método D): 99 %  $t_R$  = 0,82 min.

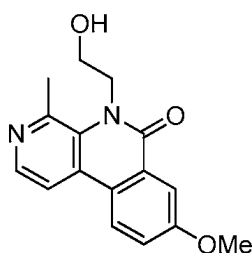
### Ejemplo 21

(S)-8-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-5-(2-hidroxietyl)-4-metilbenzo[c][1,7]naftiridin-6(5H)-ona



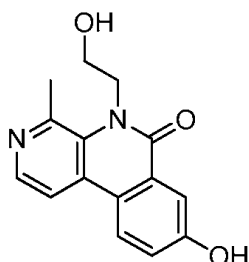
Parte A: 2-(3-fluoro-2-metilpiridin-4-il)-N-(2-fluoroetil)-5-metoxibenzamida

Preparado como se describe en el ejemplo 5, partes A-E para proporcionar 2-(3-fluoro-2-metilpiridin-4-il)-N-(2-fluoroetil)-5-metoxibenzamida (0,16 g, 0,522 mmol, 68 % de rendimiento en la etapa final) en forma de un sólido de color pardo. LC/MS (ESI)  $m/e$  307,2 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>16</sub>H<sub>17</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, 307,1]; Tiempo de retención de la LC/MS (Método A3):  $t_R$  = 2,00 min.



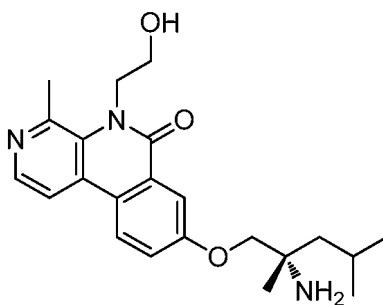
Parte B: 5-(2-fluoroetil)-8-metoxi-4-metilbenzo[c][1,7]naftiridin-6(5H)-ona

A una solución en agitación de 2-(3-fluoro-2-metilpiridin-4-il)-N-(2-fluoroetil)-5-metoxibenzamida (0,14 g, 0,457 mmol) en NMP (2 ml) se le añadió Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,447 g, 1,37 mmol) en una porción a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno y la reacción se agitó a 100 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (10 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2x20 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (3x10 ml), se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar 5-(2-fluoroetil)-8-metoxi-4-metilbenzo[c][1,7]naftiridin-6(5H)-ona (0,106 g, 0,370 mmol, 81 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanquecino que se usó más adelante sin purificación adicional. El flúor se hidrolizó a hidroxilo durante la reacción. LC/MS (ESI)  $m/e$  285,2 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>16</sub>H<sub>17</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, 285,1]; Tiempo de retención de la LC/MS (Método A3):  $t_R$  = 2,18 min.



Parte C: 8-hidroxi-5-(2-hidroxi-etil)-4-metilbenzo[c][1,7]naftiridin-6(5H)-ona

- 5 A una solución en agitación de 5-(2-hidroxi-etil)-8-metoxi-4-metilbenzo[c][1,7]naftiridin-6(5H)-ona (0,08 g, 0,281 mmol) en DCM (5 ml) a 0 °C se le añadió  $\text{BBr}_3$  (0,027 ml, 0,281 mmol) y la mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 3 h. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se inactivó lentamente con metanol, después se concentró a presión reducida. El residuo se aclaró con acetato de etilo (10 ml) y se secó al aire para proporcionar 8-hidroxi-5-(2-hidroxi-etil)-4-metilbenzo[c][1,7]naftiridin-6(5H)-ona (0,06 g, 0,133 mmol, 47 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanquecino que se usó más adelante sin purificación adicional. LC/MS (ESI)  $m/e$  271,2 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para  $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{N}_2\text{O}_3$ , 271,1]; Tiempo de retención de la LC/MS (Método A3):  $t_R$  = 1,74 min.



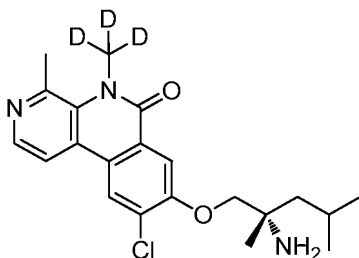
- 15 Parte C: (S)-8-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-5-(2-hidroxi-etil)-4-metilbenzo[c][1,7]naftiridin-6(5H)-ona

Preparado como se describe en el ejemplo 14, partes N y O para proporcionar (S)-8-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-5-(2-hidroxi-etil)-4-metilbenzo[c][1,7]naftiridin-6(5H)-ona (35,4 mg, 0,090 mmol, 41 % de rendimiento en dos etapas) en forma de un sólido de color amarillo claro. LC/MS (ESI)  $m/e$  384,2 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para  $\text{C}_{22}\text{H}_{30}\text{N}_3\text{O}_2$ , 384,2]; tiempo de retención de la LC/MS (Método J):  $t_R$  = 0,94 min; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, METANOL- $d_4$ )  $\delta$  8,51 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 8,35 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 8,15 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 8,00 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,61 (dd, J = 8,8, 2,8 Hz, 1H), 4,70 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 4,33 - 4,25 (m, 1H), 4,24 - 4,12 (m, 1H), 3,84 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 2,91 (s, 3H), 1,93 - 1,79 (m, 2H), 1,73 - 1,64 (m, 1H), 1,51 (s, 3H), 1,09 (d, J = 6,5 Hz, 3H), 1,05 (d, J = 6,5 Hz, 3H), tres protones intercambiables no observados; Pureza por HPLC (Método C1): 98 %  $t_R$  = 0,94 min; Pureza por HPLC (Método D): 96 %  $t_R$  = 0,64 min.

25

### Ejemplo 22

(S)-8-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-9-cloro-4-metil-5-(trideuterometil)benzo[c][1,7]naftiridin-6(5H)-ona



30

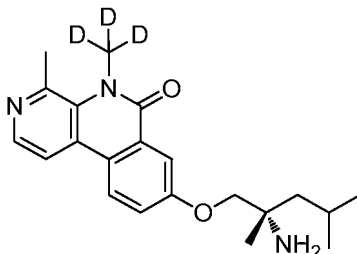
Preparada como se describe en el ejemplo 15, partes G y H, usando metil amina deuterada, HCl como el reactivo de acoplamiento en la parte D. Se obtuvo (S)-8-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-9-cloro-4-metil-5-(trideuterometil)benzo[c][1,7]naftiridin-6(5H)-ona (7,8 mg, 0,020 mmol, 22 % de rendimiento para las dos últimas etapas) en forma de un sólido de color amarillo claro. LC/MS (ESI)  $m/e$  391,0 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para  $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{D}_3\text{ClN}_3\text{O}_2$ , 391,2]; tiempo de retención de la LC/MS (Método J):  $t_R$  = 0,75 min; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, METANOL- $d_4$ )  $\delta$  8,65 (s, 1H), 8,36 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,13 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,05 (s, 1H), 4,35 - 4,22 (m, 2H), 2,94 (s, 3H), 1,94 - 1,82 (m, 2H), 1,78 - 1,67 (m, 1H), 1,51 (s, 3H), 1,08 (d, J = 6,5 Hz, 3H), 1,05 (d, J = 6,0 Hz, 3H), dos protones intercambiables no observados; Pureza por HPLC (Método C1): 99 %  $t_R$  = 1,30 min; Pureza por HPLC (Método D): 98 %  $t_R$  = 0,75 min.

35

**Ejemplo 23**

(S)-8-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-4-metil-5-(trideuterometil)benzo[c][1,7]naftiridin-6(5H)-ona

5



Preparada como se describe en el ejemplo 15, partes G y H, usando metil amina deuterada, HCl como el reactivo de acoplamiento en la parte D. Se obtuvo (S)-8-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-4-metil-5-(trideuterometil)benzo[c][1,7]naftiridin-6(5H)-ona (9,9 mg, 0,026 mmol, 19 % de rendimiento en las dos últimas etapas) en forma de un sólido de color blanquecino. LC/MS (ESI)  $m/z$  357,2 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>21</sub>H<sub>25</sub>D<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>, 357,2]; tiempo de retención de la LC/MS (Método A2):  $t_R$  = 1,81 min; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, METANOL-d<sub>4</sub>) δ 8,48 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 8,34 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 8,13 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,96 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 7,57 (dd, J = 9,0, 3,0 Hz, 1H), 4,13 - 3,99 (m, 2H), 2,93 (s, 3H), 1,91 - 1,81 (m, 1H), 1,75 - 1,55 (m, 2H), 1,36 (s, 3H), 1,05 (d, J = 7,0 Hz, 3H), 1,02 (d, J = 6,5 Hz, 3H), dos protones intercambiables no observados; Pureza por HPLC (Método A1): 92 %  $t_R$  = 7,94 min; Pureza por HPLC (Método C2): 97 %  $t_R$  = 1,97 min.

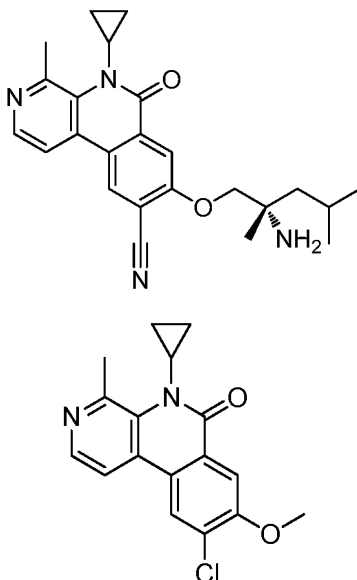
10

15

**Ejemplo 24**

(S)-8-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-5-ciclopropil-4-metil-6-oxo-5,6-dihidrobencoc[1,7]naftiridin-9-carbonitrilo

20

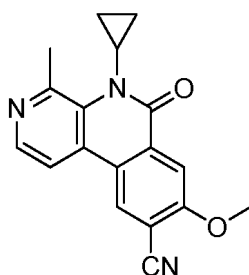


25

Parte A: 9-cloro-5-ciclopropil-8-metoxi-4-metilbenzo[c][1,7]naftiridin-6(5H)-ona

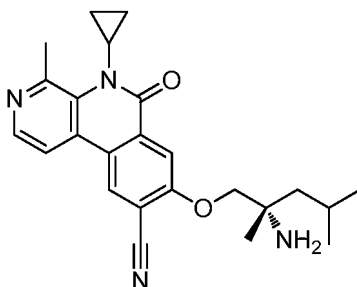
Preparado como se describe en el ejemplo 5, partes A-F para proporcionar 9-cloro-5-ciclopropil-8-metoxi-4-metilbenzo[c][1,7]naftiridin-6(5H)-ona (0,06 g, 0,191 mmol, 80 % de rendimiento en la etapa final) en forma de un semisólido de color blanquecino. LC/MS (ESI)  $m/e$  315,0 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>17</sub>H<sub>16</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, 315,1]; Tiempo de retención de la LC/MS (Método A3):  $t_R$  = 2,25 min.

30



Parte B: 5-ciclopropil-8-metoxi-4-metil-6-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][1,7]naftiridin-9-carbonitrilo

- 5 A una solución en agitación de 9-cloro-5-ciclopropil-8-metoxi-4-metilbenzo[c][1,7]naftiridin-6(5H)-ona (0,06 g, 0,191 mmol) en DMA (5 ml) se le añadió cianuro de cinc (0,060 g, 0,572 mmol) y polvo de cinc (0,012 g, 0,191 mmol). Se burbujeó gas nitrógeno a través de la solución durante 10 min. Se añadió aducto de PdCl<sub>2</sub>(dppf)-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0,016 g, 0,019 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 110 °C durante 48 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente. Se añadieron agua (10 ml) y acetato de etilo (10 ml) y la mezcla se agitó durante
- 10 10 min. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2x10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (3x15 ml) y salmuera (1x10 ml), se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar 5-ciclopropil-8-metoxi-4-metil-6-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][1,7]naftiridin-9-carbonitrilo (50 mg, 0,082 mmol, 43 % de rendimiento) en forma de un sólido de color pardo que se usó más adelante sin purificación adicional. LC/MS (ESI) *m/e* 306,0 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>18</sub>H<sub>16</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>, 306,2]; Tiempo de retención de la LC/MS (Método A3): *t<sub>R</sub>* = 1,85 min.
- 15

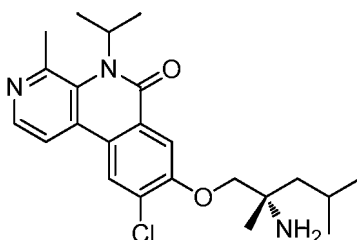


20 Parte C: (S)-8-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-5-ciclopropil-4-metil-6-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][1,7]naftiridin-9-carbonitrilo

- Preparado como se describe en el ejemplo 14, partes M-O para proporcionar (S)-8-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-5-ciclopropil-4-metil-6-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][1,7]naftiridin-9-carbonitrilo (1,2 mg, 2,73 μmol, 3 % de rendimiento en dos etapas) en forma de un sólido de color amarillo claro. LC/MS (ESI) *m/e* 405,2 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>24</sub>H<sub>29</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>, 405,2]; tiempo de retención de la LC/MS (Método J): *t<sub>R</sub>* = 0,76 min; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, METANOL-d<sub>4</sub>) δ 9,06 (s, 1H), 8,50 - 8,46 (m, 1H), 8,45 - 8,40 (m, 1H), 8,16 (s, 1H), 4,53 - 4,42 (m, 2H), 3,74 - 3,71 (m, 1H), 3,12 (s, 3H), 2,07 - 1,72 (m, 5H), 1,60 (s, 3H), 1,37 - 1,27 (m, 2H), 1,11 (d, J = 6,5 Hz, 3H), 1,08 (d, J = 6,5 Hz, 3H), dos protones intercambiables no observados; Pureza por HPLC (Método C1): 91 % *t<sub>R</sub>* = 1,25 min; Pureza por HPLC (Método D): 91 % *t<sub>R</sub>* = 0,76 min.
- 25
- 30

### Ejemplo 25

(S)-8-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-9-cloro-5-isopropil-4-metilbenzo[c][1,7]naftiridin-6(5H)-ona

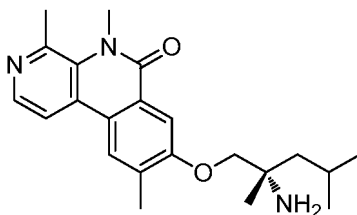


- 35 Preparada como se describe en el ejemplo 15 usando 9-cloro-8-hidroxi-5-isopropil-4-metilbenzo[c][1,7]naftiridin-6(5H)-ona (0,08 g, 0,264 mmol) (preparada en el ejemplo 5, parte G) y 2,2-dióxido de 4-isobutil-4-metil-1,2,3-oxatiazolidin-3-carboxilato de (S)-*terc*-butilo (0,093 g, 0,317 mmol) (preparado en el ejemplo 14, parte E) como los reactivos de acoplamiento en la parte G. Se obtuvo (S)-8-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-9-cloro-5-isopropil-4-
- 40

metilbenzo[c][1,7]naftiridin-6(5H)-ona (0,5 mg, 1,67  $\mu$ mol, 1 % de rendimiento en las últimas cinco etapas) en forma de una película de color pardo claro. LC/MS (ESI)  $m/e$  416,2 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>23</sub>H<sub>31</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>2</sub>, 416,2]; tiempo de retención de la LC/MS (Método J):  $t_R$  = 1,39 min; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, METANOL-d<sub>4</sub>)  $\delta$  8,28 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,35 - 7,28 (m, 2H), 7,20 (s, 1H), 4,32 - 4,14 (m, 2H), 4,01 (dd, J = 13,1, 6,0 Hz, 1H), 2,54 (d, J = 3,0 Hz, 3H), 2,01 - 1,83 (m, 2H), 1,72 (dd, J = 13,8, 4,8 Hz, 1H), 1,55 (s, 3H), 1,14 - 1,01 (m, 12H), dos protones intercambiables no observados; Pureza por HPLC (Método C1): 98 %  $t_R$  = 1,33 min; Pureza por HPLC (Método D): 96 %  $t_R$  = 0,90 min.

### Ejemplo 26

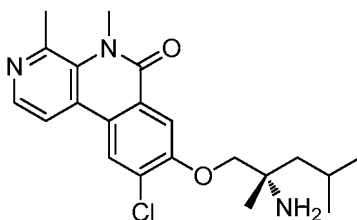
10 (S)-8-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-4,5,9-trimetilbenzo[c][1,7]naftiridin-6(5H)-ona



15 Preparada como se describe en el ejemplo 15 usando 8-hidroxi-4,5,9-trimetilbenzo[c][1,7]naftiridin-6(5H)-ona (50 mg, 0,197 mmol) (preparada como se describe en el ejemplo 3) y 2,2-dióxido de 4-isobutil-4-metil-1,2,3-oxatiazolidin-3-carboxilato de (S)-*terc*-butilo (57,7 mg, 0,197 mmol) (preparado en el ejemplo 14, parte E) como los reactivos de acoplamiento en la parte G. Se obtuvo (S)-8-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-4,5,9-trimetilbenzo[c][1,7]naftiridin-6(5H)-ona (21,7 mg, 0,059 mmol, 3 % de rendimiento en dos etapas) en forma de un sólido de color amarillo claro. LC/MS (ESI)  $m/e$  368,0 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>22</sub>H<sub>30</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>, 368,2]; tiempo de retención de la LC/MS (Método J):  $t_R$  = 0,79 min; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, METANOL-d<sub>4</sub>)  $\delta$  8,36 (s, 1H), 8,34 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,14 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,89 (s, 1H), 4,33 - 4,17 (m, 2H), 3,88 (s, 3H), 2,93 (s, 3H), 2,57 (s, 3H), 1,94 - 1,82 (m, 2H), 1,79 - 1,64 (m, 1H), 1,54 (s, 3H), 1,09 (d, J = 6,5 Hz, 3H), 1,05 (d, J = 6,0 Hz, 3H), dos protones intercambiables no observados; Pureza por HPLC (Método C1): 94 %  $t_R$  = 1,32 min; Pureza por HPLC (Método D): 97 %  $t_R$  = 0,79 min.

### 25 Ejemplo 27

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

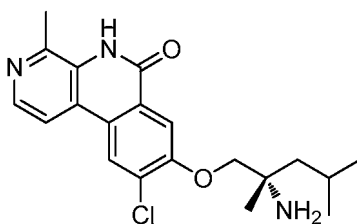


30 Preparada como se describe en el ejemplo 15 usando 9-cloro-8-hidroxi-4,5-dimetilbenzo[c][1,7]naftiridin-6(5H)-ona (110 mg, 0,400 mmol) (preparada en el ejemplo 5, parte G) y 2,2-dióxido 4-isobutil-4-metil-1,2,3-oxatiazolidin-3-carboxilato de (S)-*terc*-butilo (117 mg, 0,400 mmol) (preparado en el ejemplo 14, parte E) como los reactivos de acoplamiento en la parte G. Se obtuvo (S)-8-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-9-cloro-4,5-dimetilbenzo[c][1,7]naftiridin-6(5H)-ona (16,7 mg, 0,043 mmol, 19 % de rendimiento en dos etapas) en forma de un sólido de color amarillo claro. LC/MS (ESI)  $m/e$  388,0 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>21</sub>H<sub>27</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>2</sub>, 388,2]; tiempo de retención de la LC/MS (Método J):  $t_R$  = 0,80 min; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, METANOL-d<sub>4</sub>)  $\delta$  8,61 (s, 1H), 8,34 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 8,10 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 8,00 (s, 1H), 4,20 - 4,09 (m, 2H), 3,87 (s, 3H), 2,93 (s, 3H), 1,91 - 1,81 (m, 1H), 1,78 - 1,58 (m, 2H), 1,39 (s, 3H), 1,04 (d, J = 6,5 Hz, 3H), 1,02 (d, J = 6,5 Hz, 3H), dos protones intercambiables no observados; Pureza por HPLC (Método C1): 97 %  $t_R$  = 1,43 min; Pureza por HPLC (Método D): 97 %  $t_R$  = 0,80 min.

### Ejemplo 28

45 (S)-8-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-9-cloro-4-metilbenzo[c][1,7]naftiridin-6(5H)-ona

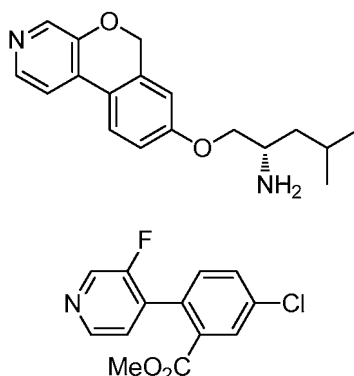




Preparada como se describe en el ejemplo 15 usando 9-cloro-8-hidroxi-4-metilbenzo[c][1,7]-naftiridin-6(5H)-ona (0,4 g, 1,53 mmol) y 2,2-dióxido de 4-isobutil-4-metil-1,2,3-oxatiazolidin-3-carboxilato de (S)-*tert*-butilo (0,54 g, 1,84 mmol) como los reactivos de acoplamiento en la parte G. Se obtuvo (S)-8-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-9-cloro-4-metilbenzo[c][1,7]naftiridin-6(5H)-ona (0,5 mg, 1,27  $\mu$ mol, 1 % de rendimiento en las últimas cinco etapas) en forma de una película de color amarillo claro. LC/MS (ESI) *m/e* 374,0 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>20</sub>H<sub>25</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>2</sub>, 374,2]; Tiempo de retención de la LC/MS (Método I): *t<sub>R</sub>* = 1,21 min; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, METANOL-d<sub>4</sub>)  $\delta$  8,98 (s, 1H), 8,75 - 8,73 (m, 1H), 8,51 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 8,16 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 3,14 (s, 3H), 2,07 - 1,90 (m, 2H), 1,87 - 1,84 (m, 1H), 1,65 (s, 3H), 1,13 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 1,09 (d, J = 6,4 Hz, 3H), dos protones intercambiables no observados, agua suprimida en la RMN, también protones OCH<sub>2</sub> suprimidos; Pureza por HPLC (Método C1): 95 % *t<sub>R</sub>* = 1,21 min.

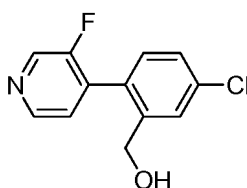
### Ejemplo 29

15 (S)-1-((6H-isocromeno[3,4-c]piridin-8-il)oxi)-4-metilpentan-2-amina



20 Parte A: 5-cloro-2-(3-fluoropiridin-4-il)benzoato de metilo

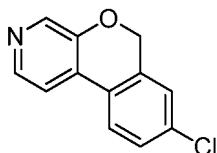
A una mezcla de 4-cloro-3-fluoropiridina (3 g, 22,81 mmol), 5-cloro-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzoato de metilo (8,12 g, 27,4 mmol) (preparado en el ejemplo 1, parte B) en THF (60 ml) y agua (30 ml), se le añadió carbonato de cesio (14,9 g, 45,6 mmol). Se burbujeó gas nitrógeno a través de la suspensión en agitación durante 5 min. Se añadió tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (1,32 g, 1,14 mmol) y se burbujeó gas nitrógeno a través de la suspensión en agitación durante 5 min. La mezcla de reacción se agitó en microondas a 80 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo (2x15 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 ml), se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (gradiente de hexano y acetato de etilo) para proporcionar 5-cloro-2-(3-fluoropiridin-4-il)benzoato de metilo (700 mg, 2,37 mmol, 10 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo. LC/MS (ESI) *m/e* 266,1 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>13</sub>H<sub>10</sub>ClFNO<sub>2</sub>, 266,0]; Tiempo de retención de la LC/MS (Método B): *t<sub>R</sub>* = 0,96 min; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CLOROFORMO-d)  $\delta$  8,49 (s, 1H), 8,48 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,04 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,60 (dd, J = 8,4, 2,0 Hz, 1H), 7,28 (m, 1H), 7,21 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 3,74 (s, 3H).



40 Parte B: (5-cloro-2-(3-fluoropiridin-4-il)fenil)metanol

A una solución de 5-cloro-2-(3-fluoropiridin-4-il)benzoato de metilo (650 mg, 2,45 mmol) y tetrahidrofurano (12 ml) enfriado a 0 °C se le añadió LAH (7,34 ml, 7,34 mmol) gota a gota durante un periodo de 5 min. La mezcla de reacción se agitó durante 15 min a 0 °C, después a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se

inactivó con cloruro de amonio acuoso saturado (5 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3x5 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar (5-cloro-2-(3-fluoropiridin-4-il)fenil)metanol (550 mg, 1,20 mmol, 49 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo claro. LC/MS (ESI)  $m/e$  238,0 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>12</sub>H<sub>10</sub>ClFNO, 238,0]; Tiempo de retención de la LC/MS (Método B):  $t_R$  = 0,77 min; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 8,55 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 8,48 (dd, J = 4,8, 1,2 Hz, 1H), 7,67 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,38 (dd, J = 8,0, 2,0 Hz, 1H), 7,26 - 7,18 (m, 2H), 4,53 (s, 3H).



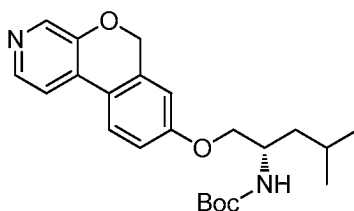
10

#### Parte C: 8-cloro-6H-isocromeno[3,4-c]piridina

A una solución de (5-cloro-2-(3-fluoropiridin-4-il)fenil)metanol (550 mg, 2,31 mmol) en tetrahidrofurano (11 ml) enfriado a 0 °C se le añadió NaH (111 mg, 4,63 mmol) en dos porciones durante un periodo de 5 min. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 15 min, después a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua enfriada con hielo y se extrajo con acetato de etilo (2x5 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (5 ml), se secaron, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar 8-cloro-6H-isocromeno[3,4-c]piridina (180 mg, 0,604 mmol, 26 % de rendimiento) en forma de un sólido de color rosa claro. LC/MS (ESI)  $m/e$  218,0 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>12</sub>H<sub>9</sub>ClNO, 218,0]; Tiempo de retención de la LC/MS (Método B):  $t_R$  = 0,91 min; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 8,36 (s, 1H), 8,30 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,67 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,51 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 7,41 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,20 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 5,16 (s, 2H).

15

20

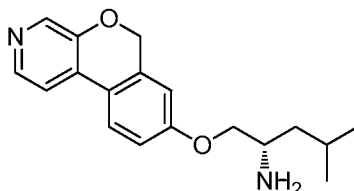


#### 25 Parte D: (1-((6H-isocromeno[3,4-c]piridin-8-il)oxi)-4-metilpentan-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo

En un tubo de presión se añadió 8-cloro-6H-isocromeno[3,4-c]piridina (50 mg, 0,230 mmol), carbonato de cesio (112 mg, 0,345 mmol) y di-terc-butil(2',4',6'-trisiopropil-[1,1'-bifenil]-2-il)fosfina (58,5 mg, 0,138 mmol) en tolueno (1 ml). Se burbujeó N<sub>2</sub> a través de la solución durante 5 min. A esto se le añadió N-Boc L-Leucinol (148 mg, 0,689 mmol) y se burbujeó N<sub>2</sub> a través de la solución durante 5 min. Se añadió acetato de paladio (II) (15,47 mg, 0,069 mmol) y se burbujeó N<sub>2</sub> a través de la solución durante 10 min. El tubo de presión se cerró herméticamente y se calentó a 80 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró a través de tierra de diatomeas (Celite®) lavando con EtOAc. El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por TLC preparativa (hexano y acetato de etilo) para proporcionar (1-((6H-isocromeno[3,4-c]piridin-8-il)oxi)-4-metilpentan-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo (30 mg, 0,056 mmol, 25 % de rendimiento) en forma de un sólido de color pardo. LC/MS (ESI)  $m/e$  399,4 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>23</sub>H<sub>31</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>, 399,2]; Tiempo de retención de la LC/MS (Método B):  $t_R$  = 1,24 min.

30

35



40

#### Parte E: (S)-1-((6H-isocromeno[3,4-c]piridin-8-il)oxi)-4-metilpentan-2-il)amina

A (1-((6H-isocromeno[3,4-c]piridin-8-il)oxi)-4-metilpentan-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo (30 mg, 0,075 mmol) en éter dietílico (2 ml) enfriado a 0 °C se le añadió HCl 2 N en éter dietílico (0,023 ml, 0,753 mmol). La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC prep. (TFA al 0,1 %, agua y ACN) para proporcionar (S)-1-((6H-isocromeno[3,4-c]piridin-8-il)oxi)-4-metilpentan-2-il)amina (7,35 mg, 0,024 mmol, 32 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanquecino. LC/MS (ESI)  $m/e$  299,2 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>18</sub>H<sub>23</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, 299,2]; Tiempo de retención de LC/MS (Método M):  $t_R$  = 1,78 min; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,40 (s, 1H), 8,34 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 8,18 (d, J =

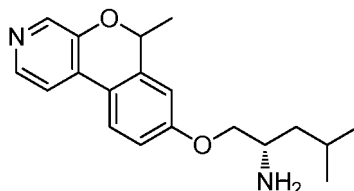
45

5,6 Hz, 1H), 8,05 (d,  $J = 8,8$  Hz, 1H), 7,22 (dd,  $J = 8,8, 2,4$  Hz, 1H), 7,05 (d,  $J = 2,4$  Hz, 1H), 5,41 (s, 2H), 4,37 (dd,  $J = 10,4, 3,2$  Hz, 1H), 4,19 (dd,  $J = 10,8, 6,4$  Hz, 1H), 3,76 - 3,71 (m, 1H), 1,85 - 1,62 (m, 3H), 1,05 (d,  $J = 6,8$  Hz, 3H), 1,04 (d,  $J = 6,8$  Hz, 3H), dos protones intercambiables no observados; Pureza por HPLC (Método A1): 91 %  $t_R = 7,78$  min; Pureza por HPLC (Método B2): 92 %  $t_R = 8,46$  min.

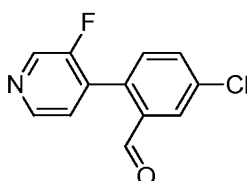
5

**Ejemplo 30**

(2S)-4-metil-1-((6-metil-6H-isocromeno[3,4-c]piridin-8-il)oxi)pentan-2-amina



10



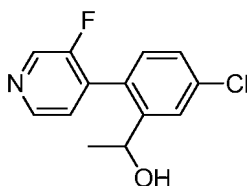
Parte A: 5-cloro-2-(3-fluoropiridin-4-il)benzaldehído

15

A una solución de (5-cloro-2-(3-fluoropiridin-4-il)fenil)metanol (1 g, 4,21 mmol) (preparado en el ejemplo 29, parte B) en DCM (10 ml) enfriado a 0 °C se le añadió peryodinano de Dess-Martin (2,68 g, 6,31 mmol) en cinco porciones. Después, la mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1 h, después a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se inactivó con bicarbonato acuoso saturado y se extrajo con DCM (3x50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc en hexanos) para proporcionar 5-cloro-2-(3-fluoropiridin-4-il)benzaldehído (450 mg, 1,74 mmol, 41 % de rendimiento) en forma de un sólido de color naranja. LC/MS (ESI)  $m/e$  236,0 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>12</sub>H<sub>8</sub>ClFNO, 236,0]; Tiempo de retención de la LC/MS (Método B):  $t_R = 0,89$  min; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CLOROFORMO-d)  $\delta$  9,86 (d,  $J = 2,8$  Hz, 1H), 8,60 (d,  $J = 2,0$  Hz, 1H), 8,56 (dd,  $J = 4,4, 0,8$  Hz, 1H), 8,03 (d,  $J = 2,4$  Hz, 1H), 7,69 (dd,  $J = 8,0, 2,4$  Hz, 1H), 7,36 (d,  $J = 8,4$  Hz, 1H), 7,29 (d,  $J = 5,2$  Hz, 1H), 7,27 (d,  $J = 4,8$  Hz, 1H).

20

25



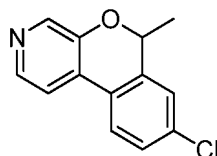
Parte B: 1-(5-cloro-2-(3-fluoropiridin-4-il)fenil)etanol

30

A una solución de 5-cloro-2-(3-fluoropiridin-4-il)benzaldehído (400 mg, 1,70 mmol) en tetrahidrofurano (8 ml) enfriado a -40 °C se le añadió bromuro de metilmagnesio (0,70 ml, 2,04 mmol) gota a gota. La mezcla de reacción se agitó a -40 °C durante 2 h, y luego se calentó a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se inactivó con cloruro de amonio acuoso saturado y se extrajo con acetato de etilo (2x15 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar 1-(5-cloro-2-(3-fluoropiridin-4-il)fenil)etanol (470 mg, 1,27 mmol, 75 % de rendimiento) en forma de un aceite de color pardo LC/MS (ESI)  $m/e$  252,1 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>13</sub>H<sub>12</sub>ClFNO, 252,1]; Tiempo de retención de la LC/MS (Método B):  $t_R = 0,82$  min; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CLOROFORMO-d)  $\delta$  8,55 (d,  $J = 1,2$  Hz, 1H), 8,49 (dd,  $J = 4,8, 0,8$  Hz, 1H), 7,72 (d,  $J = 2,0$  Hz, 1H), 7,35 (dd,  $J = 8,0, 2,0$  Hz, 1H), 7,23 - 7,19 (m, 1H), 7,11 (d,  $J = 8,4$  Hz, 1H), 4,74 (c,  $J = 6,4$  Hz, 1H), 1,35 (d,  $J = 6,4$  Hz, 3H), un protón intercambiable no observado.

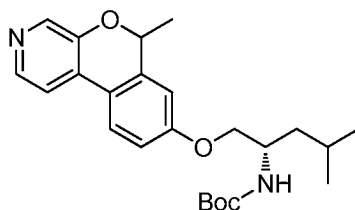
35

40



## Parte C: 8-cloro-6-metil-6H-isocromeno[3,4-c]piridina

A una solución de 1-(5-cloro-2-(3-fluoropiridin-4-il)fenil)etanol (470 mg, 1,27 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml) enfriado a 0 °C se le añadió NaH (102 mg, 2,54 mmol) en porciones durante un periodo de 5 min. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1 h, después a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se inactivó con hielo y se extrajo con acetato de etilo (2x15 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (15 ml), se secaron, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar 8-cloro-6-metil-6H-isocromeno[3,4-c]piridina (300 mg, 1,14 mmol, 90 % de rendimiento) en forma de un sólido de color pardo. LC/MS (ESI)  $m/e$  232,0 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>13</sub>H<sub>11</sub>ClNO, 232,1]; Tiempo de retención de la LC/MS (Método B):  $t_R$  = 0,99 min; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 8,35 (s, 1H), 8,29 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,39 (dd, J = 8,4, 2,0 Hz, 1H), 7,19 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 5,31 (c, J = 6,4 Hz, 1H), 1,59 (d, J = 6,4 Hz, 3H).

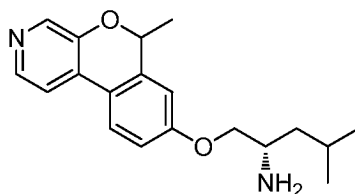


15

Parte D: ((2S)-4-metil-1-((6-metil-6H-isocromeno[3,4-c]piridin-8-il)oxi)pentan-2-il)carbamato de *terc*-butilo

En un tubo de presión se añadió 8-cloro-6-metil-6H-isocromeno[3,4-c]piridina (50 mg, 0,216 mmol), carbonato de cesio (105 mg, 0,324 mmol), y di-*terc*-butil(2',4',6'-triisopropil-[1,1'-bifenil]-2-il)fosfina (55,0 mg, 0,129 mmol) en tolueno (2 ml). Se burbujeó N<sub>2</sub> a través de la solución durante 5 min. A esto se le añadió N-Boc L-Leucinol (139 mg, 0,647 mmol) y se burbujeó N<sub>2</sub> a través de la solución durante 5 min. Se añadió acetato de paladio (II) (14,54 mg, 0,065 mmol) y se burbujeó N<sub>2</sub> a través de la solución durante 10 min. El tubo de presión se cerró herméticamente y se calentó a 80 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró a través de tierra de diatomeas (Celite®) lavando con EtOAc. El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (hexano y acetato de etilo) para proporcionar ((2S)-4-metil-1-((6-metil-6H-isocromeno[3,4-c]piridin-8-il)oxi)pentan-2-il)carbamato de *terc*-butilo (50 mg, 0,115 mmol, 53 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanquecino. LC/MS (ESI)  $m/e$  413,3 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>24</sub>H<sub>33</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>, 413,2]; Tiempo de retención de la LC/MS (Método B):  $t_R$  = 1,20 min; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 8,30 (s, 1H), 8,24 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,67 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 6,93 (dd, J = 8,8, 2,4 Hz, 1H), 6,72 (s, 1H), 5,30 (c, J = 6,4 Hz, 1H), 4,71 - 4,45 (m, 1H), 4,10 - 3,92 (m, 2H), 3,74 - 3,60 (m, 1H), 1,65 - 1,60 (m, 1H), 1,60 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 1,54 (m, 9H), 1,45 - 1,28 (m, 2H), 0,98 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 0,95 (d, J = 6,4 Hz, 3H).

30



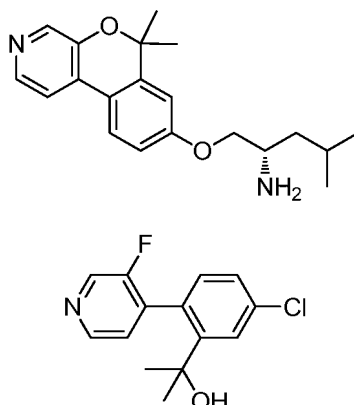
## 35 Parte E: (2S)-4-metil-1-((6-metil-6H-isocromeno[3,4-c]piridin-8-il)oxi)pentan-2-il)amina

A ((2S)-4-metil-1-((6-metil-6H-isocromeno[3,4-c]piridin-8-il)oxi)pentan-2-il)carbamato de *terc*-butilo (35 mg, 0,085 mmol) en DCM (2 ml) enfriado a 0 °C se le añadió TFA (0,065 ml, 0,848 mmol) gota a gota durante un periodo de 5 min. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 15 min, después se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se recogió en agua y se lavó con acetato de etilo (10 ml). La capa orgánica se descartó. Se ajustó el pH de la capa acuosa a pH=10 usando carbonato sódico y se extrajo con DCM (3x5 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar (2S)-4-metil-1-((6-metil-6H-isocromeno[3,4-c]piridin-8-il)oxi)pentan-2-il)amina (13,8 mg, 0,040 mmol, 47 % de rendimiento) en forma de un aceite de color pardo. LC/MS (ESI)  $m/e$  313,2 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>19</sub>H<sub>25</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, 313,2]; Tiempo de retención de LC/MS (Método M):  $t_R$  = 1,82 min; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,16 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,86 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,74 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,08 (dd, J = 8,4, 2,4 Hz, 1H), 7,06 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,91 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 5,42 (c, J = 6,4 Hz, 1H), 4,07 (dd, J = 9,2, 4,0 Hz, 1H), 3,91 - 3,85 (m, 1H), 1,85 - 1,80 (m, 1H), 1,58 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 1,47 - 1,40 (m, 2H), 1,01 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 0,99 (d, J = 6,4 Hz, 3H), dos protones intercambiables no observados; Pureza por HPLC (Método A1): 91 %  $t_R$  = 7,93 min; Pureza por HPLC (Método B1): 92 %  $t_R$  = 9,01 min.

50

## Ejemplo 31

(S)-1-((6,6-dimetil-6H-isocromeno[3,4-c]piridin-8-il)oxi)-4-metilpentan-2-amina

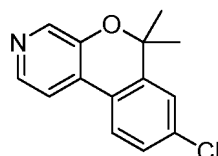


5

Parte A: 2-(5-cloro-2-(3-fluoropiridin-4-il)fenil)propan-2-ol

10 A una solución de 5-cloro-2-(3-fluoropiridin-4-il)benzoato de metilo (600 mg, 2,26 mmol) (preparado en el ejemplo 29, parte A) en tetrahidrofurano (20 ml) enfriado a -50 °C se le añadió bromuro de metilmagnesio (3,76 ml, 11,29 mmol) gota a gota durante 15 min. La mezcla de reacción se agitó a -50 °C durante 3 h, después se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 12 h. La mezcla de reacción se inactivó con cloruro de amonio acuoso saturado y se extrajo con acetato de etilo (2x25 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar 2-(5-cloro-2-(3-fluoropiridin-4-il)fenil)propan-2-ol (90 mg, 0,335 mmol, 15 % de rendimiento) en forma de un aceite de color pardo. LC/MS (ESI) *m/e* 266,0 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>14</sub>H<sub>14</sub>ClFNO, 266,1]; Tiempo de retención de la LC/MS (Método B): *t<sub>R</sub>* = 0,90 min; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ 8,49 - 8,47 (m, 2H), 8,05 - 8,03 (m, 1H), 7,61 - 7,59 (m, 1H), 7,29 - 7,21 (m, 2H), 3,74 (s, 6H), 1,73 (s, 1H).

15

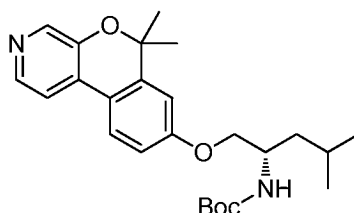


20

Parte B: 8-cloro-6,6-dimetil-6H-isocromeno[3,4-c]piridina

25 A una solución de 2-(5-cloro-2-(3-fluoropiridin-4-il)fenil)propan-2-ol (90 mg, 0,339 mmol) en tetrahidrofurano (3 ml) enfriado a 0 °C se le añadió NaH (27,1 mg, 0,677 mmol) en porciones durante un periodo de 5 min. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1 h, después a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se inactivó con hielo y se extrajo con acetato de etilo (3x5 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (5 ml), se secaron, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc en hexanos) para proporcionar 8-cloro-6,6-dimetil-6H-isocromeno[3,4-c]piridina (70 mg, 0,259 mmol, 77 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanquecino. LC/MS (ESI) *m/e* 246,1 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>14</sub>H<sub>13</sub>ClNO, 246,1]; Tiempo de retención de LC/MS (Método M): *t<sub>R</sub>* = 1,99 min; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,22 - 8,21 (m, 2H), 7,93 (dd, *J* = 7,6, 1,2 Hz, 1H), 7,83 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 7,49 - 7,47 (m, 2H), 1,68 (s, 6H).

30



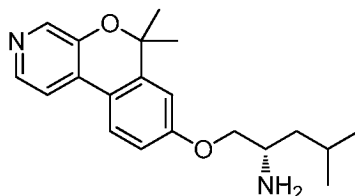
35

Parte C: (1-((6,6-dimetil-6H-isocromeno[3,4-c]piridin-8-il)oxi)-4-metilpentan-2-il)carbamato de (S)-*terc*-butilo

40 En un tubo de presión se añadió 8-cloro-6,6-dimetil-6H-isocromeno[3,4-c]piridina (70 mg, 0,285 mmol), carbonato de cesio (139 mg, 0,427 mmol), y di-*terc*-butil(2',4',6'-trisisopropil-[1,1'-bifenil]-2-il)fosfina (72,6 mg, 0,171 mmol) en tolueno (2 ml). Se burbujeó N<sub>2</sub> a través de la solución durante 5 min. A esto se le añadió *N*-Boc L-Leucinol (184 mg, 0,855 mmol) y se burbujeó N<sub>2</sub> a través de la solución durante 5 min. Se añadió acetato de paladio (II) (19,19 mg, 0,085 mmol) y se burbujeó N<sub>2</sub> a través de la solución durante 10 min. El tubo de presión se cerró herméticamente y

40

- se calentó a 80 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró a través de tierra de diatomeas (Celite®) lavando con EtOAc. El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (hexano y acetato de etilo) para proporcionar (1-((6,6-dimetil-6H-isocromeno[3,4-c]piridin-8-il)oxi)-4-metilpentan-2-il)carbamato de (S)-*terc*-butilo (50 mg, 0,117 mmol, 41 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanquecino. LC/MS (ESI) *m/e* 427,4 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>25</sub>H<sub>35</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>, 427,3]; Tiempo de retención de LC/MS (Método M): t<sub>R</sub> = 2,23 min.

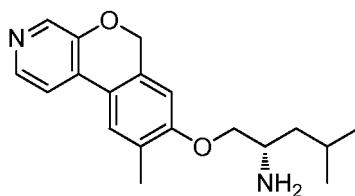


- 10 Parte D: (S)-1-((6,6-dimetil-6H-isocromeno[3,4-c]piridin-8-il)oxi)-4-metilpentan-2-amina

A (1-((6,6-dimetil-6H-isocromeno[3,4-c]piridin-8-il)oxi)-4-metilpentan-2-il)carbamato de (S)-*terc*-butilo (50 mg, 0,105 mmol) en éter dietílico (2 ml) enfriado a 0 °C se le añadió cloruro de hidrógeno 2 N en éter dietílico (38,5 mg, 1,06 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 15 min, después se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC prep. (TFA al 0,1 % en ACN:agua) para proporcionar (S)-1-((6,6-dimetil-6H-isocromeno[3,4-c]piridin-8-il)oxi)-4-metilpentan-2-amina (25 mg, 0,076 mmol, 72 % de rendimiento) en forma de un sólido incoloro. LC/MS (ESI) *m/e* 327,2 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>20</sub>H<sub>27</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, 327,2]; Tiempo de retención de LC/MS (Método M): t<sub>R</sub> = 1,96 min; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,42 (s, 1H), 8,39 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 8,31 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H), 8,14 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,15 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,14 (s, 1H), 4,42-4,37 (m, 1H), 4,26 - 4,18 (m, 1H), 3,80 - 3,66 (m, 1H), 1,88 - 1,77 (m, 1H), 1,76 (s, 6H), 1,75 - 1,61 (m, 2H), 1,06 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H), 1,05 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H), dos protones intercambiables no observados; Pureza por HPLC (Método A1): 99 % t<sub>R</sub> = 8,34 min; Pureza por HPLC (Método B1): 99 % t<sub>R</sub> = 9,38 min.

### Ejemplo 32

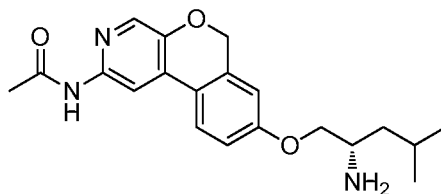
- 25 (S)-4-metil-1-((9-metil-6H-isocromeno[3,4-c]piridin-8-il)oxi)pentan-2-amina

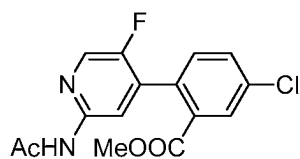


- 30 Preparada como se describe en el ejemplo 29. Se obtuvo (S)-4-metil-1-((9-metil-6H-isocromeno[3,4-c]piridin-8-il)oxi)pentan-2-amina (117,6 mg, 0,365 mmol, 72 % de rendimiento en la última etapa) en forma de un sólido de color amarillo. LC/MS (ESI) *m/e* 313,2 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>19</sub>H<sub>25</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, 313,2]; Tiempo de retención de la LC/MS (Método B): t<sub>R</sub> = 0,90 min; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,44 (s, 1H), 8,38 (d, *J* = 6,4 Hz, 1H), 8,31 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,02 (s, 1H), 5,46 (s, 2H), 4,38 (dd, *J* = 10,8, 3,2 Hz, 1H), 4,24 (dd, *J* = 10,4, 5,6 Hz, 1H), 3,80 - 3,77 (m, 1H), 2,42 (s, 3H), 1,85 - 1,68 (m, 3H), 1,07 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H), 1,05 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H), dos protones intercambiables no observados; Pureza por HPLC (Método A2): 98 % t<sub>R</sub> = 8,24 min; Pureza por HPLC (Método B1): 97 % t<sub>R</sub> = 8,93 min.

### Ejemplo 33

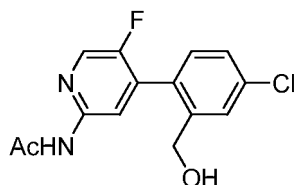
- 40 (S)-*N*-(8-((2-amino-4-metilpentil)oxi)-6H-isocromeno[3,4-c]piridin-2-il)acetamida





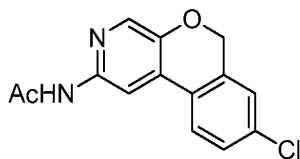
Parte A: 2-(2-acetamido-5-fluoropiridin-4-il)-5-clorobenzoato de metilo

- 5 En un tubo de presión se añadió 2-(2-bromo-5-fluoropiridin-4-il)-5-clorobenzoato de metilo (900 mg, 2,61 mmol) (preparado en el ejemplo 14, parte G) en 1,4-dioxano (6 ml), seguido de carbonato de cesio (1872 mg, 5,75 mmol) y XANTPHOS (136 mg, 0,235 mmol). Se burbujeó gas nitrógeno a través de la suspensión en agitación durante 5 min. Se añadieron acetamida (309 mg, 5,22 mmol) y Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (191 mg, 0,209 mmol) y se burbujeó gas nitrógeno a través de la suspensión en agitación durante 5 min. El tubo se cerró herméticamente y se calentó a 100 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró a través de tierra de diatomeas (Celite®), lavando con acetato de etilo. El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (hexano y acetato de etilo) para proporcionar 2-(2-acetamido-5-fluoropiridin-4-il)-5-clorobenzoato de metilo (300 mg, 0,930 mmol, 36 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. LC/MS (ESI) *m/e* 323,1 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>15</sub>H<sub>13</sub>ClFN<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, 323,1]; Tiempo de retención de la LC/MS (Método B): t<sub>R</sub> = 0,91 min; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 8,21 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 8,10 (d, J = 13 Hz, 1H), 8,03 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,89 (s a, 1H), 7,59 (dd, J = 8,3, 2,3 Hz, 1H), 7,33 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 3,76 (s, 3H), 2,21 (s, 3H).



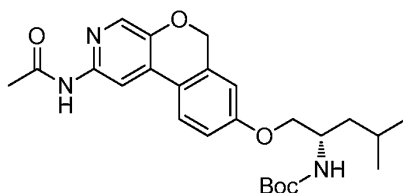
20 Parte B: N-(4-(4-cloro-2-(hidroximetil)fenil)-5-fluoropiridin-2-il)acetamida

- A una solución de 2-(2-acetamido-5-fluoropiridin-4-il)-5-clorobenzoato de metilo (300 mg, 0,930 mmol) y tetrahidrofurano (2,5 ml) enfriado a 0 °C se le añadió LAH (0,930 ml, 0,930 mmol) gota a gota durante un periodo de 5 min. La mezcla de reacción se agitó durante 1 h a 0 °C, después a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se inactivó cuidadosamente con cloruro de amonio acuoso saturado y se extrajo con acetato de etilo (2x15 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar N-(4-(4-cloro-2-(hidroximetil)fenil)-5-fluoropiridin-2-il)acetamida (100 mg, 0,339 mmol, 37 % de rendimiento) en forma de un aceite de color naranja. El material se llevó adelante sin purificación adicional. LC/MS (ESI) *m/e* 295,1 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>14</sub>H<sub>13</sub>ClFN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, 295,1]; Tiempo de retención de la LC/MS (Método B): t<sub>R</sub> = 0,80 min; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 8,18 (s, 1H), 8,16 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,65 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,36 (dd, J = 8,0, 2,0 Hz, 1H), 7,22 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 4,55 (d, J = 4,4 Hz, 2H), 2,21 (s, 3H).



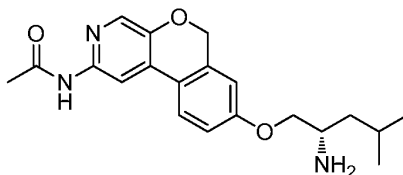
35 Parte C: N-(8-cloro-6H-isocromeno[3,4-c]piridin-2-il)acetamida

- A una solución de N-(4-(4-cloro-2-(hidroximetil)fenil)-5-fluoropiridin-2-il)acetamida (90 mg, 0,305 mmol) en DMF (1 ml) se le añadió K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (169 mg, 1,22 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 90 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua y se extrajo con DCM (3x5 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (5 ml), se secaron, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc en hexanos) para proporcionar N-(8-cloro-6H-isocromeno[3,4-c]piridin-2-il)acetamida (30 mg, 0,109 mmol, 36 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanquecino. LC/MS (ESI) *m/e* 275,1 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>14</sub>H<sub>12</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, 275,1]; Tiempo de retención de la LC/MS (Método B): t<sub>R</sub> = 0,88 min; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 9,52 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,85 (s a, 1H), 7,78 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,41 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,18 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 5,12 (s, 2H), 2,22 (s, 3H).



Parte D: (1-((2-acetamido-6H-isocromeno[3,4-c]piridin-8-il)oxi)-4-metilpentan-2-il)carbamato de (S)-*terc*-butilo

- 5 En un tubo de presión se añadió *N*-(8-cloro-6H-isocromeno[3,4-c]piridin-2-il)acetamida (400 mg, 1,03 mmol), carbonato de cesio (674 mg, 2,07 mmol), *di-terc*-butil(2',4',6'-triisopropil-3-metoxi-6-metil-[1,1'-bifenil]-2-il)fosfina (29,1 mg, 0,062 mmol), cloruro de alilpaladio dímero (11,4 mg, 0,031 mmol) y (1-hidroxi-4-metilpentan-2-il)carbamato (S)-*terc*-butilo (449 mg, 2,07 mmol) en tolueno (8 ml). Se burbujeó N<sub>2</sub> a través de la solución durante 10 min. El tubo de presión se cerró herméticamente y se calentó a 90 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró a través de tierra de diatomeas (Celite®) lavando con EtOAc. El filtrado se lavó con agua, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (éter de petróleo y acetato de etilo) para proporcionar (1-((2-acetamido-6H-isocromeno[3,4-c]piridin-8-il)oxi)-4-metilpentan-2-il)carbamato de (S)-*terc*-butilo (150 mg, 0,329 mmol, 32 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanquecino. LC/MS (ESI) *m/e* 456,4 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>25</sub>H<sub>34</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>, 456,3]; Tiempo de retención de la LC/MS (Método B): t<sub>R</sub> = 1,09 min.



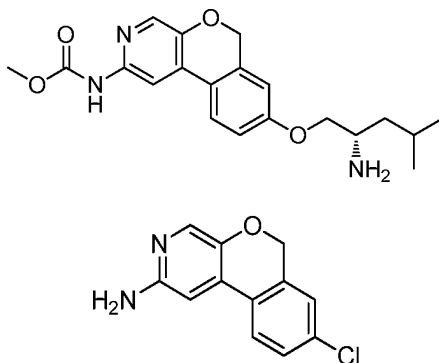
Parte E: (S)-*N*-(8-((2-amino-4-metilpentil)oxi)-6H-isocromeno[3,4-c]piridin-2-il)acetamida

- 20 A (1-((2-acetamido-6H-isocromeno[3,4-c]piridin-8-il)oxi)-4-metilpentan-2-il)carbamato de (S)-*terc*-butilo (21 mg, 0,046 mmol) en DCM (1 ml) enfriado a 0 °C se le añadió HCl 2 N en dioxano (1 ml, 4,00 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 15 min, después se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se recogió en agua y el pH de la capa acuosa se ajustó a pH=14 usando carbonato sódico y la solución extraída con DCM (2x10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC prep. (acetato amónico 10 mmol pH 4,5 ajustado con AcOH:ACN) para proporcionar (S)-*N*-(8-((2-amino-4-metilpentil)oxi)-6H-isocromeno[3,4-c]piridin-2-il)acetamida (6,33 mg, 0,017 mmol, 38 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanquecino. LC/MS (ESI) *m/e* 356,0 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>20</sub>H<sub>26</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>, 356,2]; tiempo de retención de la LC/MS (Método J): t<sub>R</sub> = 1,86 min; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, METANOL-d<sub>4</sub>) δ 8,37 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,79 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,07 (dd, J = 8,5, 2,5 Hz, 1H), 6,90 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 5,15 (s, 2H), 4,05 (dd, J = 9,5, 4,0 Hz, 1H), 3,87 (dd, J = 9,3, 7,3 Hz, 1H), 3,27 (dc, J = 9,6, 3,8 Hz, 1H), 2,20 (s, 3H), 1,89 - 1,72 (m, 1H), 1,55 - 1,35 (m, 2H), 1,01 (d, J = 6,5 Hz, 3H), 0,98 (d, J = 6,5 Hz, 3H), dos protones intercambiables no observados; Pureza por HPLC (Método A1): 97 % t<sub>R</sub> = 9,54 min; Pureza por HPLC (Método B1): 97 % t<sub>R</sub> = 10,04 min.

### Ejemplo 34

(8-((2-amino-4-metilpentil)oxi)-6H-isocromeno[3,4-c]piridin-2-il)carbamato de (S)-metilo

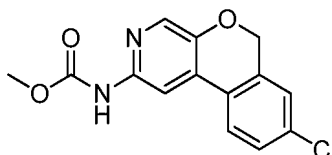
40



45 Parte A: 8-cloro-6H-isocromeno[3,4-c]piridin-2-amina

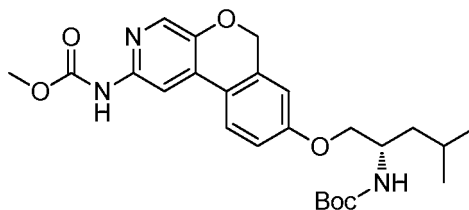


Una solución de matraz de *N*-(8-cloro-6H-isocromeno[3,4-c]piridin-2-il)acetamida (220 mg, 0,641 mmol) (preparada en el ejemplo 33, parte C) HCl, 50 % en agua (3 ml, 49,4 mmol) se calentó a 100 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se inactivó con NaOH al 10 % (4 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2x10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (5 ml), se secaron, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar 8-cloro-6H-isocromeno[3,4-c]piridin-2-amina (170 mg, 0,548 mmol, 86 % de rendimiento) en forma de un sólido de color pardo que se usó más adelante sin purificación adicional. LC/MS (ESI) *m/e* 233,0 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>12</sub>H<sub>10</sub>ClN<sub>2</sub>O, 233,1]; Tiempo de retención de la LC/MS (Método B): *t<sub>R</sub>* = 0,83 min; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 7,75 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,20 (s, 1H), 7,50 (dd, J = 8,4, 2,0 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 6,85 (s, 1H), 5,60 (s a, 2H), 5,03 (s, 2H).



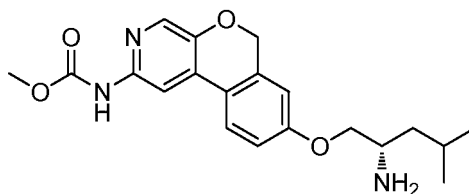
Parte B: (8-cloro-6H-isocromeno[3,4-c]piridin-2-il)carbamato de metilo

A una solución de 8-cloro-6H-isocromeno[3,4-c]piridin-2-amina (100 mg, 0,322 mmol) en CHCl<sub>3</sub> (5 ml) enfriado a 0 °C se le añadió piridina (0,16 ml, 1,93 mmol) y carbonocloridato de metilo (60,9 mg, 0,645 mmol) gota a gota seguido de DMAP (3,94 mg, 0,032 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua y se extrajo con DCM (3x5 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (5 ml), se secó, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar (8-cloro-6H-isocromeno[3,4-c]piridin-2-il)carbamato de metilo (120 mg, 0,268 mmol, 83 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanquecino. LC/MS (ESI) *m/e* 291,1 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>14</sub>H<sub>12</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, 291,1]; Tiempo de retención de la LC/MS (Método B): *t<sub>R</sub>* = 0,93 min.



Parte D: (8-((2-(Boc-amino)-4-metilpentil)oxi)-6H-isocromeno[3,4-c]piridin-2-il)carbamato de (S)-metilo

En un tubo de presión se añadió (8-cloro-6H-isocromeno[3,4-c]piridin-2-il)carbamato de metilo (80 mg, 0,275 mmol), carbonato de cesio (179 mg, 0,550 mmol), di-*tert*-butil(2',4',6'-triisopropil-3-metoxi-6-metil-[1,1'-bifenil]-2-il)fosfina (7,74 mg, 0,017 mmol), cloruro de alilpaladio dímero (3,02 mg, 8,26 μmol) y (1-hidroxi-4-metilpentan-2-il)carbamato de (S)-*tert*-butil (S)-*tert*-butilo (120 mg, 0,550 mmol) en tolueno (5 ml). Se burbujeó N<sub>2</sub> a través de la solución durante 10 min. El tubo de presión se cerró herméticamente y se calentó a 90 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró a través de tierra de diatomeas (Celite®) lavando con EtOAc. El filtrado se lavó con agua, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC de fase inversa (acetato amónico 10 mmol pH 4,5 ajustado con AcOH:ACN) para proporcionar (8-((2-(Boc-amino)-4-metil-pentil)oxi)-6H-isocromeno[3,4-c]piridin-2-il)carbamato de (S)-metilo (35 mg, 0,074 mmol, 27 % de rendimiento) en forma de un sólido de color pardo. LC/MS (ESI) *m/e* 472,3 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>25</sub>H<sub>34</sub>N<sub>3</sub>O<sub>6</sub>, 472,2]; tiempo de retención de la LC/MS (Método A2): *t<sub>R</sub>* = 1,12 min.



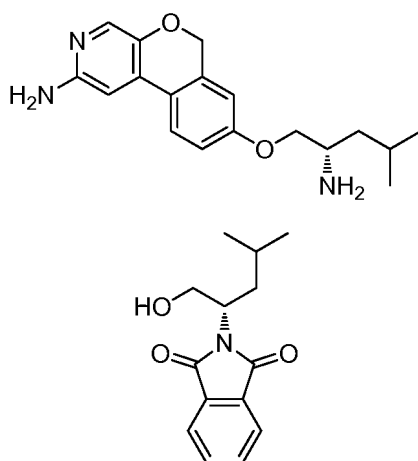
Parte E: (8-((2-amino-4-metilpentil)oxi)-6H-isocromeno[3,4-c]piridin-2-il)carbamato de (S)-metilo

A (8-((2-(Boc-amino)-4-metilpentil)oxi)-6H-isocromeno[3,4-c]piridin-2-il)carbamato de (S)-metilo (35 mg, 0,037 mmol) en DCM (2 ml) enfriado a 0 °C se le añadió HCl 2 N en dioxano (1 ml, 4,00 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 15 min, después se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 30 min. La mezcla de reacción se extrajo con DCM (3x10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con bicarbonato sódico acuoso saturado, agua, después salmuera. La solución orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró a

presión reducida. El residuo se purificó por HPLC prep. (10 mmol acetato amónico pH 4,5 ajustado con AcOH:ACN) para proporcionar (8-((2-amino-4-metilpentil)oxi)-6H-isocromeno[3,4-c]piridin-2-il)carbamato de (S)-metilo (4,0 mg, 10,45  $\mu$ mol, 28 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo claro. LC/MS (ESI)  $m/e$  372,0 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>20</sub>H<sub>26</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>, 372,2]; Tiempo de retención de LC/MS (Método M):  $t_R$  = 1,85 min; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, METANOL-d<sub>4</sub>)  $\delta$  8,17 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,83 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,11 (dd, J = 8,5, 3,0 Hz, 1H), 6,94 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 5,15 (s, 2H), 4,19 (dd, J = 10,0, 3,5 Hz, 1H), 4,00 (dd, J = 9,8, 6,8 Hz, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,56 - 3,43 (m, 1H), 1,83 (dqint., J = 13,6, 6,8 Hz, 1H), 1,55 (ct, J = 13,8, 7,0 Hz, 2H), 1,02 (app t, J = 6,5 Hz, 6H), tres protones intercambiables no observados; Pureza por HPLC (Método C1): 99 %  $t_R$  = 1,21 min.

### 10 Ejemplo 35

(S)-8-((2-amino-4-metilpentil)oxi)-6H-isocromeno[3,4-c]piridin-2-amina

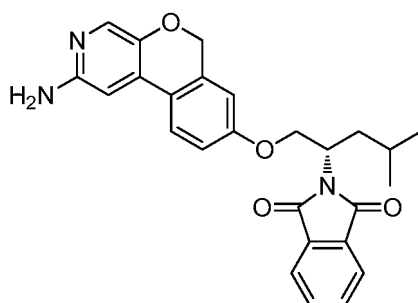


15

Parte A: (S)-2-(1-hidroxi-4-metilpentan-2-il)isoindolin-1,3-diona

20 A un matraz de fondo redondo de 250 ml se le añadió (S)-3-amino-5-metilhexan-1-ol (2,17 g, 16,51 mmol) e isobenzofuran-1,3-diona (2,45 g, 16,51 mmol) en tolueno (60 ml) para dar una suspensión incolora. La mezcla se calentó a 110 °C durante 16 h. Los volátiles se eliminaron a alto vacío para proporcionar (S)-2-(1-hidroxi-4-metilpentan-2-il)isoindolin-1,3-diona (4,08 g, 16,51 mmol, rendimiento cuantitativo) en forma de un aceite denso de color amarillo. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CLOROFORMO-d)  $\delta$  7,94 - 7,81 (m, 2H), 7,78 - 7,69 (m, 2H), 4,56 - 4,41 (m, 1H), 4,06 (dd, J = 11,8, 7,8 Hz, 1H), 3,88 (dd, J = 11,8, 3,8 Hz, 1H), 2,07 - 1,95 (m, 1H), 1,61 - 1,47 (m, 2H), 0,96 (d, J = 6,3 Hz, 3H), 0,94 (d, J = 6,3 Hz, 3H), un protón intercambiable no observado; LCMS (ESI)  $m/e$  246,2 [(M-H)<sup>+</sup>, calc. C<sub>14</sub>H<sub>16</sub>N<sub>1</sub>O<sub>3</sub>, 246,1]; Tiempo de retención de la LC/MS (Método K):  $t_R$  = 1,88 min; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CLOROFORMO-d)  $\delta$  7,88 - 7,79 (m, 2H), 7,76 - 7,70 (m, 2H), 4,54 - 4,42 (m, 1H), 4,05 (dd, J = 11,5, 7,8 Hz, 1H), 3,86 (dd, J = 11,5, 3,8 Hz, 1H), 2,06 - 1,96 (m, 1H), 1,60 - 1,50 (m, 2H), 0,95 (d, J = 6,0 Hz, 3H), 0,93 (d, J = 6,3 Hz, 3H).

30



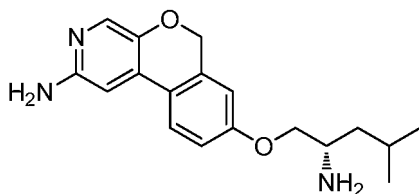
Parte B: (S)-2-(1-((2-amino-6H-isocromeno[3,4-c]piridin-8-il)oxi)-4-metilpentan-2-il)isoindolin-1,3-diona

35

En un matraz se añadió *N*-(8-cloro-6H-isocromeno[3,4-c]piridin-2-il)acetamida (220 mg, 0,801 mmol), carbonato de cesio (391 mg, 1,201 mmol), di-*tert*-butil(2',4',6'-trisisopropil-3-metoxi-6-metil-[1,1'-bifenil]-2-il)fosfina (15,01 mg, 0,032 mmol), cloruro de alilpaladio dímero (5,86 mg, 0,016 mmol) y (S)-2-(1-hidroxi-4-metilpentan-2-il)isoindolin-1,3-diona (495 mg, 2,00 mmol) en tolueno (1,5 ml). Se burbujeó N<sub>2</sub> a través de la solución durante 10 min. El tubo de presión se cerró herméticamente y se calentó a 90 °C durante 23 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró a través de tierra de diatomeas (Celite®) lavando con EtOAc. El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por TLC prep. para proporcionar (S)-*N*-(8-((2-(1,3-dioxisoindolin-2-il)-4-

40

metilpentil)oxi)-6H-iso-cromeno[3,4-c]piridin-2-il)acetamida (150 mg, 0,309 mmol, 39 % de rendimiento) en forma de un sólido incoloro. LC/MS (ESI) *m/e* 444,2 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>26</sub>H<sub>26</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>, 444,2]; tiempo de retención de la LC/MS (Método E): t<sub>R</sub> = 0,91 min; RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ 8,44 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,89-7,82 (m, 2H), 7,76 - 7,68 (m, 3H), 6,92 - 6,84 (m, 1H), 6,65 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 5,06 (s, 2H), 4,60 (t, J = 9,3 Hz, 2H), 4,26 - 4,19 (m, 1H), 1,63 - 1,56 (m, 3H), 1,00 (d, J = 6,0 Hz, 3H), 0,97 (d, J = 6,4 Hz, 3H).

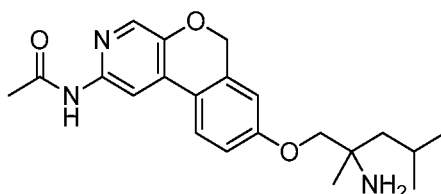


Parte C: (S)-8-((2-amino-4-metilpentil)oxi)-6H-isocromeno[3,4-c]piridin-2-amina

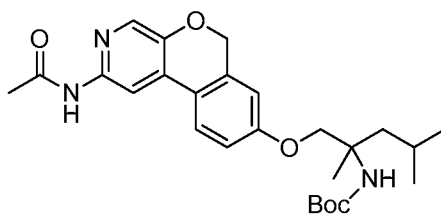
10 A una solución de (S)-N-(8-((2-(1,3-dioxoisindolin-2-il)-4-metilpentil)oxi)-6H-isocromeno[3,4-c]piridin-2-il)acetamida (30 mg, 0,062 mmol) en MeOH (0,3 ml) y agua (0,3 ml) se le añadió KOH (3,81 mg, 0,068 mmol). La mezcla se calentó a 70 °C durante 12 h. La LC/MS mostró apertura del ftalato a ácido (S)-2-((1-((2-amino-6H-isocromeno[3,4-c]piridin-8-il)oxi)-4-metilpentan-2-il)carbamoil)benzoico. Se añadió HCl 2 N en dioxano (2 ml, 65,8 mmol) y la mezcla se calentó a 90 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC prep. (TFA al 0,1 % en ACN: agua) para proporcionar (S)-8-((2-amino-4-metilpentil)oxi)-6H-isocromeno[3,4-c]piridin-2-amina, 2 TFA (6 mg, 10,31 μmol, 19 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanquecino. LC/MS (ESI) *m/e* 314,2 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>18</sub>H<sub>24</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>, 314,2]; tiempo de retención de la LC/MS (Método A2): t<sub>R</sub> = 2,04 min; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, METANOL-d<sub>4</sub>) δ 7,94 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,20 (dd, J = 8,8, 2,8 Hz, 1H), 7,04 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 5,19 (s, 2H), 4,36 (dd, J = 10,5, 3,5 Hz, 1H), 4,18 (dd, J = 10,8, 6,3 Hz, 1H), 3,73 (cd, J = 6,9, 3,0 Hz, 1H), 1,82 (dq, J = 13,7, 6,6 Hz, 1H), 1,76 - 1,56 (m, 2H), 1,05 (d, J = 4,5 Hz, 3H), 1,04 (d, J = 4,5 Hz, 3H), tres protones intercambiables no observados; Pureza por HPLC (Método A1): 97 % t<sub>R</sub> = 7,74 min, Pureza por HPLC (Método B1): 97 % t<sub>R</sub> = 7,95 min.

## 25 Ejemplo 36

N-(8-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-6H-isocromeno[3,4-c]piridin-2-il)acetamida



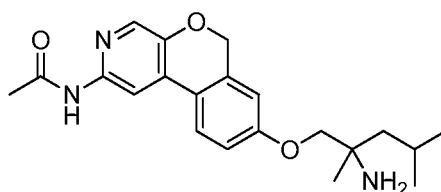
30



Parte A: (1-((2-acetamido-6H-isocromeno[3,4-c]piridin-8-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de *tert*-butilo

35 En un tubo de presión se añadió N-(8-cloro-6H-isocromeno[3,4-c]piridin-2-il)acetamida (100 mg, 0,255 mmol) (preparada en el ejemplo 33, parte C), carbonato de cesio (166 mg, 0,510 mmol), di-*tert*-butil(2',4',6'-triisopropil-3-metoxi-6-metil-[1,1'-bifenil]-2-il)fosfina (7,17 mg, 0,015 mmol), cloruro de alilpaladio dímico (2,80 mg, 7,64 μmol) y (1-hidroxi-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de *tert*-butilo (88 mg, 0,382 mmol) (preparado en el ejemplo 7, parte B) en tolueno (3,5 ml). Se burbujeó N<sub>2</sub> a través de la solución durante 10 min. El tubo de presión se cerró herméticamente y se calentó a 90 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró a través de tierra de diatomeas (Celite®) lavando con EtOAc. El filtrado se lavó con agua, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar (1-((2-acetamido-6H-isocromeno[3,4-c]piridin-8-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de *tert*-butilo (90 mg, 0,075 mmol, 39 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo. LC/MS (ESI) *m/e* 470,4 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>26</sub>H<sub>36</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>, 470,3]; Tiempo de retención de la LC/MS (Método B): t<sub>R</sub> = 1,16 min.

45



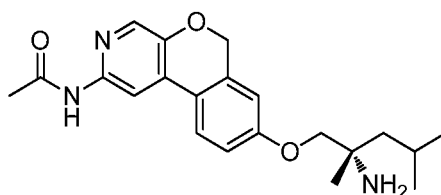
Parte B: N-(8-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-6H-isocromeno[3,4-c]piridin-2-il)acetamida

- 5 A (1-((2-acetamido-6H-isocromeno[3,4-c]piridin-8-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de *terc*-butilo (90 mg, 0,192 mmol) en DCM (3 ml) enfriado a 0 °C se le añadió HCl 2 N en dioxano (2 ml, 8,00 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 15 min, después se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 1 h. La mezcla de reacción se extrajo con DCM (3x10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con bicarbonato sódico acuoso saturado, agua, después salmuera. La solución orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC prep. (acetato amónico 10 mmol pH 4,5 ajustado con AcOH:ACN) para proporcionar N-(8-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-6H-isocromeno[3,4-c]piridin-2-il)acetamida (14 mg, 0,036 mmol, 19 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanquecino. LC/MS (ESI) *m/e* 370,3 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>21</sub>H<sub>28</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>, 370,2]; Tiempo de retención de la LC/MS (Método B): t<sub>R</sub> = 0,76 min; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, METANOL-d<sub>4</sub>) δ 8,39 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,81 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,09 (dd, J = 8,5, 2,5 Hz, 1H), 6,93 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 5,17 (s, 2H), 3,98 - 3,86 (m, 2H), 2,21 (s, 3H), 1,90 - 1,79 (m, 1H), 1,68 - 1,49 (m, 2H), 1,30 (s, 3H), 1,03 (d, J = 7,0 Hz, 3H), 1,00 (d, J = 7,0 Hz, 3H), tres protones intercambiables no observados; Pureza por HPLC (Método A1): 96 % t<sub>R</sub> = 9,86 min; Pureza por HPLC (Método B1): 96 % t<sub>R</sub> = 10,69 min.

**Ejemplo 37**

20

(S)-N-(8-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-6H-isocromeno[3,4-c]piridin-2-il)acetamida

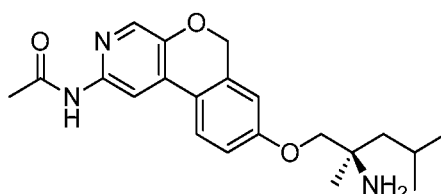


- 25 Se resolvió *N*-(8-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-6H-isocromeno[3,4-c]piridin-2-il)acetamida racémica (10 mg, 0,027 mmol) por SFC quiral (Columna: Chiralpak-IA (250x4,6 mm) 5 micrómetros; Codisolvente: DEA al 0,3 % en metanol (en CO<sub>2</sub>); Caudal total: 4 ml/min, caudal de CO<sub>2</sub> = 2,4 ml/min; caudal de codisolvente = 1,6 ml/min; % de codisolvente = 40 %; temp. de columna: 22,8 °C) para proporcionar (S)-*N*-(8-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-6H-isocromeno[3,4-c]piridin-2-il)acetamida (3,5 mg, 9,47 μmol, 35 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo claro. LC/MS (ESI) *m/e* 370,2 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>21</sub>H<sub>28</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>, 370,2]; Tiempo de retención de la LC/MS (Método A3): t<sub>R</sub> = 1,88 min; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, METANOL-d<sub>4</sub>) δ 8,38 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,79 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,07 (dd, J = 8,5, 2,5 Hz, 1H), 6,91 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 5,16 (s, 2H), 3,96 - 3,77 (m, 2H), 2,20 (s, 3H), 1,83 (dq, J = 12,7, 6,2 Hz, 1H), 1,68 - 1,44 (m, 2H), 1,26 (s, 3H), 1,01 (d, J = 7,0 Hz, 3H), 0,99 (d, J = 6,5 Hz, 3H), tres protones intercambiables no observados; Pureza por HPLC (Método A1): 95 % t<sub>R</sub> = 9,93 min; Pureza por HPLC (Método B1): 95 % t<sub>R</sub> = 10,79 min. HPLC quiral (condiciones prep.): t<sub>R</sub> = 3,59 min (el material racémico muestra HPLC quiral: t<sub>R</sub> = 3,59 y 8,47 min). *Estereoquímica absoluta supuesta basándose en la potencia del compuesto final con respecto a su enantiómero, mostrando el enantiómero (S) una mejor potencia que el enantiómero (R).*

**Ejemplo 38**

40

(R)-*N*-(8-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-6H-isocromeno[3,4-c]piridin-2-il)acetamida

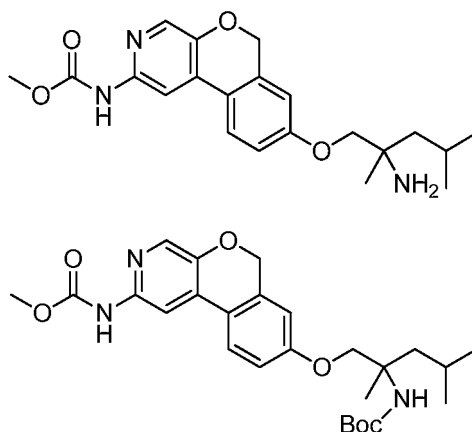


- 45 Se resolvió *N*-(8-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-6H-isocromeno[3,4-c]piridin-2-il)acetamida racémica (10 mg, 0,027 mmol) por SFC quiral (Columna: Chiralpak-IA (250x4,6 mm) 5 micrómetros; Codisolvente: DEA al 0,3 % en metanol (en CO<sub>2</sub>); Caudal total: 4 ml/min, caudal de CO<sub>2</sub> = 2,4 ml/min; caudal de codisolvente = 1,6 ml/min; % de codisolvente = 40 %; temp. de columna: 22,8 °C) para proporcionar (R)-*N*-(8-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-6H-

isocromeno[3,4-c]piridin-2-il)acetamida (4,5 mg, 0,012 mmol, 45 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo claro. LC/MS (ESI)  $m/e$  370,2 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>21</sub>H<sub>28</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>, 370,2]; Tiempo de retención de la LC/MS (Método A3):  $t_R$  = 1,87 min; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, METANOL-d<sub>4</sub>) δ 8,37 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,79 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,07 (dd, J = 8,5, 2,5 Hz, 1H), 6,90 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 5,16 (s, 2H), 3,90 - 3,81 (m, 2H), 2,20 (s, 3H), 1,88-1,75 (m, 1H), 1,62 - 1,47 (m, 2H), 1,24 (s, 3H), 1,01 (d, J = 6,5 Hz, 3H), 0,99 (d, J = 6,5 Hz, 3H), tres protones intercambiables no observados; Pureza por HPLC (Método A1): 94 %  $t_R$  = 9,93 min; Pureza por HPLC (Método B1): 95 %  $t_R$  = 10,77 min. HPLC quiral (condiciones de prep.):  $t_R$  = 8,47 min (el material racémico muestra HPLC quiral:  $t_R$  = 3,59 y 8,47 min). *Estereoquímica absoluta supuesta basándose en la potencia del compuesto final con respecto a su enantiómero, mostrando el enantiómero (S) una mejor potencia que el enantiómero (R).*

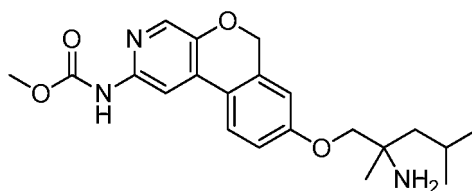
### Ejemplo 39

(8-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-6H-isocromeno[3,4-c]piridin-2-il)carbamato de metilo



Parte A: (8-((2-(Boc-amino)-2,4-dimetilpentil)oxi)-6H-isocromeno[3,4-c]piridin-2-il)carbamato de metilo

En un tubo de presión se añadió (8-cloro-6H-isocromeno[3,4-c]piridin-2-il)carbamato de metilo (200 mg, 0,482 mmol) (preparado en el ejemplo 34, parte B), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (314 mg, 0,963 mmol), di-*terc*-butil(2',4',6'-triisopropil-3-metoxi-6-metil-[1,1'-bifenil]-2-il)fosfina (13,54 mg, 0,029 mmol), cloruro de alilpaladio dímico (5,29 mg, 0,014 mmol) y (1-hidroxi-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de *terc*-butilo (167 mg, 0,722 mmol) (preparado en el ejemplo 7, parte B) en tolueno (5 ml). Se burbujeó N<sub>2</sub> a través de la solución durante 10 min. El tubo de presión se cerró herméticamente y se calentó a 90 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró a través de tierra de diatomeas (Celite®) lavando con EtOAc. El filtrado se lavó con agua, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar (8-((2-(Boc-amino)-2,4-dimetilpentil)oxi)-6H-isocromeno[3,4-c]piridin-2-il)carbamato de metilo (30 mg, 0,062 mmol, 13 % de rendimiento en bruto) en forma de un sólido de color blanquecino. LC/MS (ESI)  $m/e$  486,4 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>26</sub>H<sub>36</sub>N<sub>3</sub>O<sub>6</sub>, 486,3]; Tiempo de retención de la LC/MS (Método B):  $t_R$  = 1,28 min.



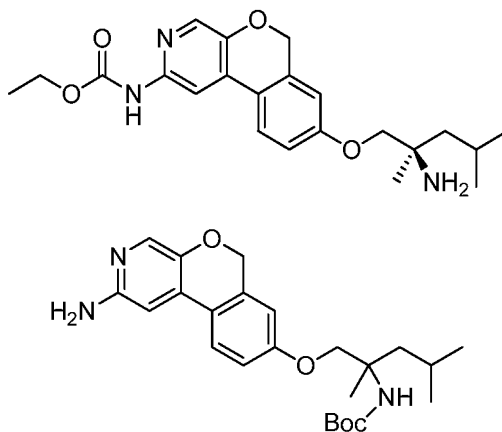
Parte B: (8-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-6H-isocromeno[3,4-c]piridin-2-il)carbamato de metilo

A (8-((2-(Boc-amino)-2,4-dimetilpentil)oxi)-6H-isocromeno[3,4-c]piridin-2-il)carbamato de metilo (30 mg, 0,062 mmol) en DCM (5 ml) enfriado a 0 °C se le añadió HCl 2 N en dioxano (1 ml, 4,00 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 15 min, después se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 30 min. La mezcla de reacción se extrajo con DCM (3x10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con bicarbonato sódico acuoso saturado, agua, después salmuera. La solución orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar (8-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-6H-isocromeno[3,4-c]piridin-2-il)carbamato de metilo (20 mg, 0,047 mmol, 76 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanquecino. LC/MS (ESI)  $m/e$  386,2 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>21</sub>H<sub>28</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>, 386,2]; Tiempo de retención de la LC/MS (Método A3):  $t_R$  = 1,97 min; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, METANOL-d<sub>4</sub>) δ 7,95 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,91 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,21 (dd, J = 8,4, 2,4 Hz, 1H), 7,05 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 5,23 (s, 2H), 4,22 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 4,13 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 3,87 (s, 3H), 1,89 - 1,68 (m, 3H), 1,50 (s, 3H), 1,06 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 1,01 (d, J = 6,4 Hz, 3H), tres protones intercambiables no observados; Pureza

por HPLC (Método A1): 92 %  $t_R$  = 10,95 min; Pureza por HPLC (Método B1): 92 %  $t_R$  = 11,68 min.

#### Ejemplo 40

5 (8-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-6H-isocromeno[3,4-c]piridin-2-il)carbamato de (R)-etilo



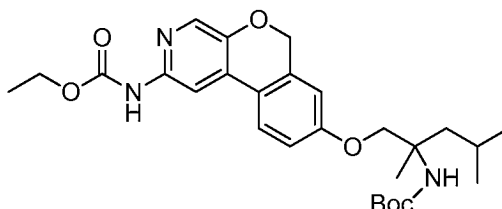
10

Parte A: (1-((2-amino-6H-isocromeno[3,4-c]piridin-8-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de *terc*-butilo

A una solución en agitación de (1-((2-acetamido-6H-isocromeno[3,4-c]piridin-8-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de *terc*-butilo (0,043 g, 0,086 mmol) (preparado en el ejemplo 36, parte A) en agua (0,400 ml) y etanol (1,2 ml) se le añadió KOH (0,072 g, 1,291 mmol) y la solución se agitó a 0 °C durante 5 min, después a 65 °C durante 14 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El residuo se recogió en DCM (2 ml) y se transfirió a un embudo de decantación que contenía agua (5 ml). Se extrajo con DCM (2x10 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar (1-((2-amino-6H-isocromeno[3,4-c]piridin-8-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de *terc*-butilo (0,034 g, 0,072 mmol, 83 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo. El material se llevó adelante sin purificación adicional. LC/MS (ESI)  $m/e$  428,4 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>24</sub>H<sub>34</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>, 428,3]; Tiempo de retención de la LC/MS (Método B):  $t_R$  = 1,18 min.

15

20



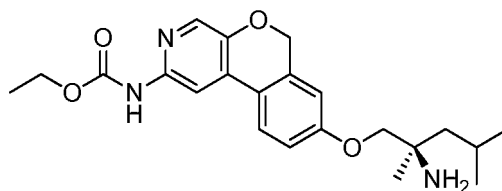
25

Parte B: (8-((2-(Boc-amino)-2,4-dimetilpentil)oxi)-6H-isocromeno[3,4-c]piridin-2-il)carbamato de etilo

A una solución de (1-((2-amino-6H-isocromeno[3,4-c]piridin-8-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de *terc*-butilo (0,034 g, 0,072 mmol) en CHCl<sub>3</sub> (1,5 ml) enfriado a 0 °C se le añadió piridina (0,035 ml, 0,429 mmol) y carbonocloridato de etilo (0,014 ml, 0,143 mmol) gota a gota seguido de DMAP (0,874 mg, 7,16 μmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La mezcla de reacción se inactivó con agua y se extrajo con DCM (2x10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (5 ml), se secaron, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar (8-((2-(Boc-amino)-2,4-dimetilpentil)oxi)-6H-isocromeno[3,4-c]piridin-2-il)carbamato de etilo (0,04 g, 0,054 mmol, 75 % de rendimiento) en forma de un semisólido de color amarillo. LC/MS (ESI)  $m/e$  500,1 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>27</sub>H<sub>38</sub>N<sub>3</sub>O<sub>6</sub>, 500,3]; tiempo de retención de la LC/MS (Método E):  $t_R$  = 1,05 min.

30

35



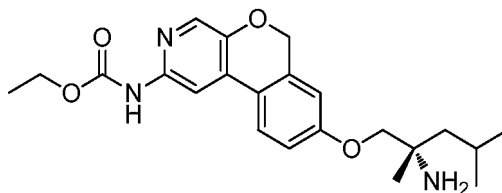
40 Parte C: (8-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-6H-isocromeno[3,4-c]piridin-2-il)carbamato de (R)-etilo

A (8-((2-(Boc-amino)-2,4-dimetilpentil)oxi)-6H-isocromeno[3,4-c]piridin-2-il)carbamato de etilo (0,04 g, 0,054 mmol) en DCM (1 ml) y MeOH (0,1 ml) enfriado a 0 °C se le añadió HCl 4 N en 1,4-dioxano (1 ml, 4,00 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 5 min, después se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 30 min. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC prep. (acetonitrilo:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM) para proporcionar (8-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-6H-isocromeno[3,4-c]piridin-2-il)carbamato de etilo (~40 mg) en forma de un sólido de color amarillo claro.

El (8-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-6H-isocromeno[3,4-c]piridin-2-il)carbamato de etilo racémico (~40 mg) se resolvió por SFC quiral (Columna: Chiralpak-IC (250x4,6 mm) 5 micrómetros; Codisolvente: DEA al 0,3 % en metanol (en CO<sub>2</sub>); Caudal total: 4 ml/min, caudal de CO<sub>2</sub> = 2,4 ml/min; caudal de codisolvente = 1,6 ml/min; % de codisolvente = 40 %; temp. de columna: 22,8 °C). Se obtuvo el *enantiómero 1*: (8-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-6H-isocromeno[3,4-c]piridin-2-il)carbamato de (R)-etilo (12 mg, 0,023 mmol, 43 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo claro; Pureza por HPLC quiral (condiciones de SFC prep.): 100 % t<sub>R</sub> = 6,08 min (el racemato muestra picos a t<sub>R</sub> = 6,08 y 8,16 min). *Estereoquímica absoluta supuesta basándose en la potencia del compuesto final con respecto a su enantiómero, mostrando el enantiómero (S) una mejor potencia que el enantiómero (R)*. LC/MS (ESI) m/e 400,0 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>22</sub>H<sub>30</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>, 400,2]; tiempo de retención de la LC/MS (Método J): t<sub>R</sub> = 1,37 min; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, METANOL-d<sub>4</sub>) δ 8,06 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,90 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,19 (dd, J = 8,8, 2,8 Hz, 1H), 7,02 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 5,22 (s, 2H), 4,30 (c, J = 7,4 Hz, 2H), 4,22 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 4,12 (d, J = 10,5 Hz, 1H), 1,99 - 1,82 (m, 2H), 1,77 - 1,64 (m, 1H), 1,51 (s, 3H), 1,43 - 1,34 (m, 3H), 1,09 (d, J = 6,5 Hz, 3H), 1,04 (d, J = 6,0 Hz, 3H), tres protones intercambiables no observados; Pureza por HPLC (Método C1): 98 % t<sub>R</sub> = 1,35 min.

#### Ejemplo 41

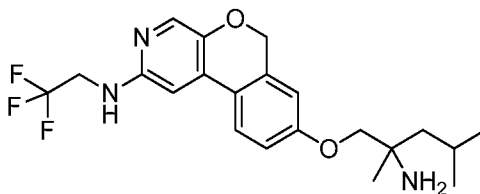
25 (8-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-6H-isocromeno[3,4-c]piridin-2-il)carbamato de (S)-etilo

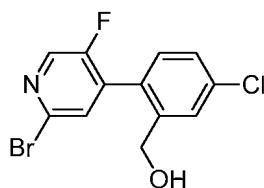


30 (8-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-6H-isocromeno[3,4-c]piridin-2-il)carbamato de etilo racémico (~40 mg, preparado en el ejemplo 40, parte C) se resolvió por SFC quiral (Columna: Chiralpak-IC (250x4,6 mm) 5 micrómetros; Codisolvente: DEA al 0,3 % en metanol (en CO<sub>2</sub>); Caudal total: 4 ml/min, caudal de CO<sub>2</sub> = 2,4 ml/min; caudal de codisolvente = 1,6 ml/min; % de codisolvente = 40 %; temp. de columna: 22,8 °C). Se obtuvo el *enantiómero 2*: (8-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-6H-isocromeno[3,4-c]piridin-2-il)carbamato de (S)-etilo (9 mg, 0,022 mmol, 28 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo claro; Pureza por HPLC quiral (condiciones de SFC prep.): 97 % t<sub>R</sub> = 8,16 min (el racemato muestra picos a t<sub>R</sub> = 6,08 y 8,16 min). *Estereoquímica absoluta supuesta basándose en la potencia del compuesto final con respecto a su enantiómero, mostrando el enantiómero (S) una mejor potencia que el enantiómero (R)*. LC/MS (ESI) m/e 400,0 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>22</sub>H<sub>30</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>, 400,2]; tiempo de retención de la LC/MS (Método J): t<sub>R</sub> = 1,37 min RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, METANOL-d<sub>4</sub>) δ 8,02 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,91 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,20 (dd, J = 8,8, 2,8 Hz, 1H), 7,03 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 5,23 (s, 2H), 4,31 (c, J = 7,0 Hz, 2H), 4,25 - 4,19 (m, 1H), 4,12 (d, J = 10,5 Hz, 1H), 1,99 - 1,80 (m, 2H), 1,76 - 1,63 (m, 1H), 1,51 (s, 3H), 1,38 (t, J = 7,3 Hz, 3H), 1,09 (d, J = 6,5 Hz, 3H), 1,04 (d, J = 6,0 Hz, 3H), tres protones intercambiables no observados; Pureza por HPLC (Método A2): 98 % t<sub>R</sub> = 5,58 min; Pureza por HPLC (Método B3): 99 % t<sub>R</sub> = 6,91 min.

#### Ejemplo 42

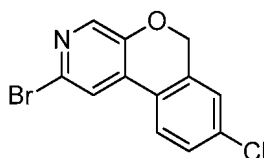
45 8-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-N-(2,2,2-trifluoroetil)-6H-isocromeno[3,4-c]piridin-2-amina





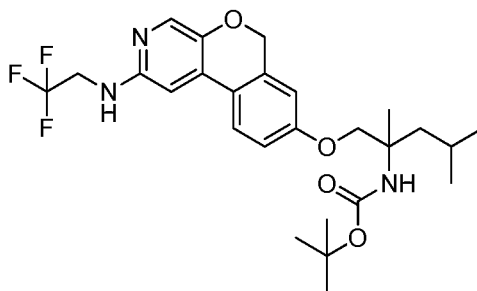
Parte A: (2-(2-bromo-5-fluoropiridin-4-il)-5-clorofenil)metanol

- 5 A una solución de 2-(2-bromo-5-fluoropiridin-4-il)-5-clorobenzoato de metilo (2,4 g, 6,97 mmol) (preparado en el ejemplo 14, parte G) en tetrahidrofurano (15 ml) enfriado a  $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$  se le añadió  $\text{LiAlH}_4$ , 2,4 M en THF (2,90 ml, 6,97 mmol) gota a gota durante un periodo de 5 min. La mezcla de reacción se agitó durante 15 min a  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ , después a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se inactivó con cloruro de amonio acuoso saturado y se extrajo con acetato de etilo (3x15 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar (2-(2-bromo-5-fluoropiridin-4-il)-5-clorofenil)metanol (2,2 g, 5,77 mmol, 83 % de rendimiento) en forma de un semisólido. LC/MS (ESI)  $m/e$  315,9 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para  $\text{C}_{12}\text{H}_9\text{BrFNO}$ , 316,0]; Tiempo de retención de LC/MS (Método M):  $t_R = 2,31$  min; RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz, CLOROFORMO-d)  $\delta$  8,34 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,46 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 7,41 (dd, J = 8,3, 2,3 Hz, 1H), 7,19 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 4,56 (d, J = 4,2 Hz, 2H), 1,79 (s a, 1H).



Parte B: 2-bromo-8-cloro-6H-isocromeno[3,4-c]piridina

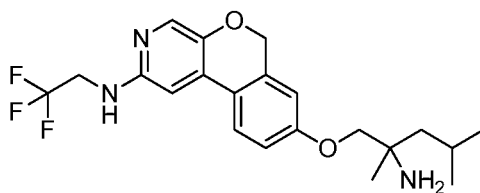
- 20 A una solución de (2-(2-bromo-5-fluoropiridin-4-il)-5-clorofenil)metanol (2,2 g, 6,95 mmol) en tetrahidrofurano (30 ml) enfriado a  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$  se le añadió NaH (0,556 g, 13,90 mmol). La mezcla de reacción se agitó a  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$  durante 15 min, después a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se inactivó con hielo y se extrajo con acetato de etilo (2x5 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (5 ml), se secaron, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc al 20 % en éter de petróleo) para proporcionar 2-bromo-8-cloro-6H-iso-cromeno[3,4-c]piridina (2,0 g, 4,86 mmol, 70 % de rendimiento) en forma de un sólido de color pardo. LC/MS (ESI)  $m/e$  296,3 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para  $\text{C}_{12}\text{H}_8\text{BrNO}$ , 296,0]; Tiempo de retención de la LC/MS (Método B):  $t_R = 1,15$  min; RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz, CLOROFORMO-d)  $\delta$  8,13 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,66 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,43 (dd, J = 8,3, 2,3 Hz, 1H), 7,24 - 7,19 (m, 1H), 5,18 (s, 2H).



Parte C: (2,4-dimetil-1-((2-(2,2,2-trifluoroetil)amino)-6H-isocromeno[3,4-c]piridin-8-il)oxi)pentan-2-il)carbamato de terc-butilo

- 35 A una solución en agitación de 8-cloro-N-(2,2,2-trifluoroetil)-6H-isocromeno[3,4-c]piridin-2-amina (0,16 g, 0,508 mmol) en tolueno (10 ml) se le añadió (1-hidroxi-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de terc-butilo (0,235 g, 1,02 mmol) seguido de cloruro de alilpaladio dímero (5,58 mg, 0,015 mmol) y  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (0,248 g, 0,763 mmol) y 2-(di-*tert*-butil-fosfino)-3-metoxi-6-metil-2'-4'-6'-tri-*iso*-propil-1,1'-bifenilo (0,014 g, 0,031 mmol). Se burbujeó gas argón a través de la solución durante un periodo de 20 min, después la mezcla se calentó a  $100\text{ }^{\circ}\text{C}$  durante 21 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo al 10 % en éter de petróleo) para proporcionar (2,4-dimetil-1-((2-(2,2,2-trifluoroetil)amino)-6H-isocromeno[3,4-c]piridin-8-il)oxi)pentan-2-il)carbamato de terc-butilo (0,30 g, 0,253 mmol, 50 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo. LC/MS (ESI)  $m/e$  510,4 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para  $\text{C}_{26}\text{H}_{35}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_4$ , 510,3]; Tiempo de retención de la LC/MS (Método A3):  $t_R = 2,54$  min.





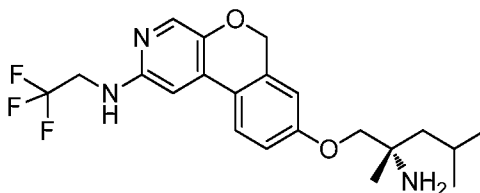
Parte C: 8-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-N-(2,2,2-trifluoroetil)-6H-isocromeno[3,4-c]piridin-2-amina

- 5 A (2,4-dimetil-1-((2-((2,2,2-trifluoroetil)amino)-6H-isocromeno[3,4-c]piridin-8-il)oxi)pentan-2-il)carbamato de *terc*-butilo (0,3 g, 0,241 mmol) en MeOH (3 ml) enfriado a 0 °C se le añadió HCl 4 N en 1,4-dioxano (3 ml, 12,00 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 5 min, después se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con bicarbonato sódico acuoso saturado (50 ml) y se extrajo con DCM (2x100 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC prep. (acetonitrilo:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM) para proporcionar 8-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-N-(2,2,2-trifluoroetil)-6H-isocromeno[3,4-c]piridin-2-amina (0,03 g, 0,073 mmol, 30 % de rendimiento) en forma de un sólido incoloro. LC/MS (ESI) *m/e* 410,2 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>21</sub>H<sub>27</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>, 412,2]; Tiempo de retención de la LC/MS (Método A3): *t<sub>R</sub>* = 1,93 min; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, METANOL-*d*<sub>4</sub>) δ 7,76 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,04 (dd, J = 8,8, 2,8 Hz, 1H), 6,94 (s, 1H), 6,89 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 5,05 (s, 2H), 4,08 (c, J = 9,5 Hz, 2H), 3,87 (c, J = 9,0 Hz, 2H), 1,89 - 1,76 (m, 1H), 1,67 - 1,45 (m, 2H), 1,26 (s, 3H), 1,01 (d, J = 7,0 Hz, 3H), 0,99 (d, J = 6,5 Hz, 3H), tres protones intercambiables no observados; Pureza por HPLC (Método A1): 98 % *t<sub>R</sub>* = 10,68 min; Pureza por HPLC (Método B3): 98 % *t<sub>R</sub>* = 6,59 min.

#### Ejemplo 43

20

(S)-8-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-N-(2,2,2-trifluoroetil)-6H-isocromeno[3,4-c]piridin-2-amina

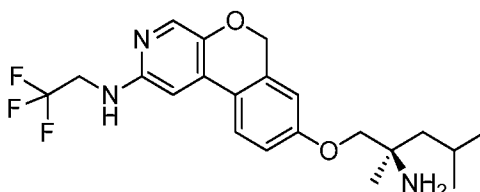


- 25 8-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-N-(2,2,2-trifluoroetil)-6H-isocromeno[3,4-c]piridin-2-amina racémica (0,03 g, 0,073 mmol) se resolvió por SFC quiral (Columna: Chiralpak AD-H (250x4,6 mm), 5 micrómetros; Codisolvente: 30 % (DEA al 0,3 % en metanol):70 % CO<sub>2</sub>); Caudal total: 3 g/min, temp. de columna: 23 °C; UV: 223 nm; Tiempo de ejecución = 10 min). Se obtuvo el *enantiómero 1*: (S)-8-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-N-(2,2,2-trifluoroetil)-6H-isocromeno[3,4-c]piridin-2-amina (0,01 g, 0,024 mmol, 10 % de rendimiento) en forma de un sólido incoloro; Pureza por HPLC quiral (condiciones de SFC prep.): 100 % *t<sub>R</sub>* = 2,98 min (el racemato muestra picos a *t<sub>R</sub>* = 2,98 y 4,52 min). *Estereoquímica absoluta supuesta basándose en la potencia del compuesto final con respecto a su enantiómero, mostrando el enantiómero (S) una mejor potencia que el enantiómero (R)*. LC/MS (ESI) *m/e* 410,0 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>21</sub>H<sub>27</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>, 412,2]; Tiempo de retención de la LC/MS (Método A3): *t<sub>R</sub>* = 2,00 min; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, METANOL-*d*<sub>4</sub>) δ 7,76 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,04 (dd, J = 8,5, 2,5 Hz, 1H), 6,94 (s, 1H), 6,89 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 5,05 (s, 2H), 4,08 (c, J = 9,5 Hz, 2H), 3,94 - 3,79 (m, 2H), 1,89 - 1,77 (m, 1H), 1,54 (cd, J = 14,6, 5,5 Hz, 2H), 1,25 (s, 3H), 1,01 (d, J = 6,5 Hz, 3H), 0,99 (d, J = 7,0 Hz, 3H), tres protones intercambiables no observados; Pureza por HPLC (Método A2): 99 % *t<sub>R</sub>* = 5,31 min; Pureza por HPLC (Método B1): 99 % *t<sub>R</sub>* = 12,26 min.

#### Ejemplo 44

40

(R)-8-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-N-(2,2,2-trifluoroetil)-6H-isocromeno[3,4-c]piridin-2-amina

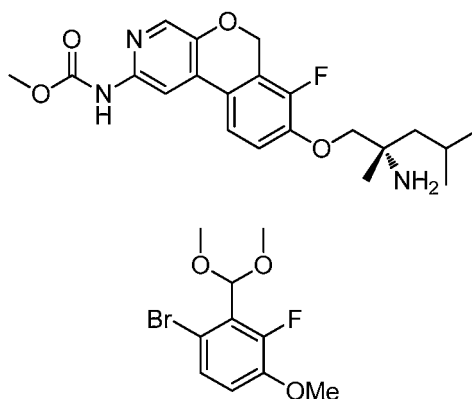


- 45 8-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-N-(2,2,2-trifluoroetil)-6H-isocromeno[3,4-c]piridin-2-amina racémica (0,03 g, 0,073 mmol) se resolvió por SFC quiral (Columna: Chiralpak AD-H (250x4,6 mm), 5 micrómetros; Codisolvente: 30 % (DEA al 0,3 % en metanol):70 % CO<sub>2</sub>); Caudal total: 3 g/min, temp. de columna: 23 °C; UV: 223 nm; Tiempo de ejecución = 10 min). Se obtuvo el *enantiómero 2*: (R)-8-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-N-(2,2,2-trifluoroetil)-6H-

isocromeno[3,4-c]piridin-2-amina (0,01 g, 0,024 mmol, 10 % de rendimiento) en forma de un sólido incoloro; Pureza por HPLC quiral (condiciones de SFC prep.): 100 %  $t_R = 4,52$  min (el racemato muestra picos a  $t_R = 2,98$  y  $4,52$  min). *Estereoquímica absoluta supuesta basándose en la potencia del compuesto final con respecto a su enantiómero, mostrando el enantiómero (S) una mejor potencia que el enantiómero (R)*. LC/MS (ESI)  $m/e$  410,0 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>21</sub>H<sub>27</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>, 412,2]; Tiempo de retención de la LC/MS (Método A3):  $t_R = 2,00$  min; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, METANOL-d<sub>4</sub>)  $\delta$  7,76 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,04 (dd, J = 8,8, 2,8 Hz, 1H), 6,94 (s, 1H), 6,89 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 5,05 (s, 2H), 4,08 (c, J = 9,5 Hz, 2H), 3,94 - 3,80 (m, 2H), 1,89 - 1,76 (m, 1H), 1,64 - 1,45 (m, 2H), 1,25 (s, 3H), 1,01 (d, J = 6,5 Hz, 3H), 0,99 (d, J = 7,0 Hz, 3H), tres protones intercambiables no observados; Pureza por HPLC (Método A2): 97 %  $t_R = 5,33$  min; Pureza por HPLC (Método B1): 98 %  $t_R = 12,29$  min.

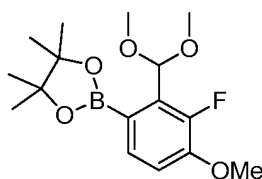
### Ejemplo 45

(8-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-7-fluoro-6H-isocromeno[3,4-c]piridin-2-il)carbamato de (S)-metilo



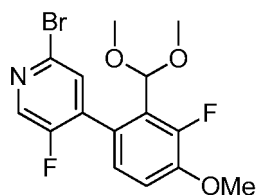
Parte A: 1-bromo-2-(dimetoximetil)-3-fluoro-4-metoxibenceno

A una solución de 6-bromo-2-fluoro-3-metoxibenzaldehído (4 g, 17,16 mmol) y ortoformiato de trimetilo (1,90 ml, 17,16 mmol) en MeOH (40 ml) se le añadió p-TsOH (3,27 g, 17,16 mmol) y la mezcla se calentó a 75 °C durante 5 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se recogió en acetato de etilo (250 ml). La capa de acetato de etilo se lavó con agua (100 ml). La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (90:10 éter de petróleo: acetato de etilo) para dar 1-bromo-2-(dimetoximetil)-3-fluoro-4-metoxibenceno (3,0 g, 10,75 mmol, 63 % de rendimiento) en forma de un aceite de color amarillo. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CLOROFORMO-d)  $\delta$  7,32 - 7,27 (m, 1H), 6,82 (t, J = 8,5 Hz, 1H), 5,73 - 5,63 (m, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,48 (s, 6H).



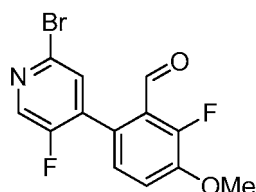
Parte B: 2-(2-(dimetoximetil)-3-fluoro-4-metoxifenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano

Una solución de 1-bromo-2-(dimetoximetil)-3-fluoro-4-metoxibenceno (2 g, 7,17 mmol), bis(pinacolato)diboro (2,37 g, 9,32 mmol) y acetato sódico (1,76 g, 21,50 mmol) en 1,4-dioxano (20 ml) se agitó mientras se burbujeaba con gas argón a través de la solución durante 20 min. Se añadió PdCl<sub>2</sub>(dppf) (0,262 g, 0,358 mmol) y la mezcla se calentó a 90 °C durante 8 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró a través de tierra de diatomeas (Celite®), lavando con acetato de etilo. El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo en éter de petróleo) para proporcionar 2-(2-(dimetoximetil)-3-fluoro-4-metoxifenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (1,5 g, 4,14 mmol, 58 % de rendimiento) en forma de un aceite de color amarillo claro. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CLOROFORMO-d)  $\delta$  7,16 - 7,10 (m, 1H), 6,98 - 6,92 (m, 1H), 5,80 (s, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,40 (s, 6H), 1,36 (s, 12H).



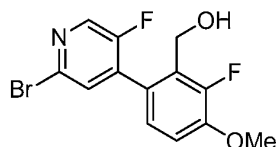
Parte C: 2-bromo-4-(2-(dimetoximetil)-3-fluoro-4-metoxifenil)-5-fluoropiridina

- 5 A una mezcla de 2-bromo-5-fluoro-4-yodopiridina (1 g, 3,31 mmol) (preparada en el ejemplo 14, parte F), 2-(2-(dimetoximetil)-3-fluoro-4-metoxifenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (1,080 g, 3,31 mmol) en DME (20 ml) y agua (2 ml), se le añadió carbonato de cesio (2,159 g, 6,63 mmol). Se burbujeó gas argón a través de la suspensión en agitación durante 5 min. Se añadió tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,191 g, 0,166 mmol) y se burbujeó gas argón a través de la suspensión en agitación durante 5 min. La mezcla de reacción se agitó en un microondas a 80 °C durante 8 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se filtró a través de tierra de diatomeas (Celite®), lavando con acetato de etilo. El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (éter de petróleo y acetato de etilo) para proporcionar 2-bromo-4-(2-(dimetoximetil)-3-fluoro-4-metoxifenil)-5-fluoropiridina (600 mg, 1,44 mmol, 44 % de rendimiento) en forma de un aceite de color amarillo claro. LC/MS (ESI) *m/e* 374,2 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>15</sub>H<sub>15</sub>BrF<sub>2</sub>NO<sub>3</sub>, 374,0]; Tiempo de retención de la LC/MS (Método B): *t<sub>R</sub>* = 1,14 min; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ 8,24 (s, 1H), 7,48 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,03 - 6,90 (m, 2H), 5,37 (s, 2H), 3,94 (s, 3H), 3,29 (s, 6H).



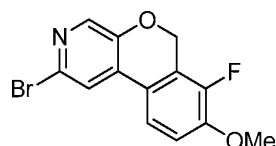
20 Parte D: 6-(2-bromo-5-fluoropiridin-4-il)-2-fluoro-3-metoxibenzaldehído

- A una solución en agitación de 2-bromo-4-(2-(dimetoximetil)-3-fluoro-4-metoxifenil)-5-fluoropiridina (600 mg, 1,604 mmol) en THF (6 ml) a 0 °C se le añadió HCl concentrado (0,49 ml, 16,04 mmol). La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 6 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se recogió en acetato de etilo (50 ml). La capa de acetato de etilo se lavó con salmuera (20 ml) y se separaron las capas. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar 6-(2-bromo-5-fluoropiridin-4-il)-2-fluoro-3-metoxibenzaldehído (500 mg, 1,43 mmol, 89 % rendimiento en bruto) en forma de un semisólido de color amarillo. LC/MS (ESI) *m/e* 328,2 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>13</sub>H<sub>9</sub>BrF<sub>2</sub>NO<sub>2</sub>, 328,0]; Tiempo de retención de la LC/MS (Método B): *t<sub>R</sub>* = 0,99 min.



Parte E: (6-(2-bromo-5-fluoropiridin-4-il)-2-fluoro-3-metoxifenil)metanol

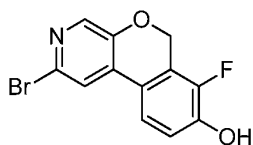
- 35 A una solución de metil 6-(2-bromo-5-fluoropiridin-4-il)-2-fluoro-3-metoxibenzaldehído (500 mg, 1,52 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml) y MeOH (1 ml) enfriado a 0 °C se le añadió NaBH<sub>4</sub> (57,7 mg, 1,52 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1,5 h. La mezcla de reacción se inactivó con cloruro de amonio acuoso saturado (10 ml). La suspensión resultante se concentró a presión reducida y el residuo obtenido se recogió en acetato de etilo (200 ml). La capa de acetato de etilo se lavó con salmuera (25 ml) y se separaron las capas. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar (6-(2-bromo-5-fluoropiridin-4-il)-2-fluoro-3-metoxifenil)metanol (400 mg, 1,04 mmol, 68 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo oscuro. LC/MS (ESI) *m/e* 330,0 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>13</sub>H<sub>11</sub>BrF<sub>2</sub>NO<sub>2</sub>, 330,0]; Tiempo de retención de la LC/MS (Método A3): *t<sub>R</sub>* = 2,03 min.



45

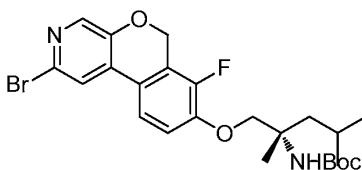
## Parte F: 2-bromo-7-fluoro-8-metoxi-6H-isocromeno[3,4-c]piridina

A una solución de (6-(2-bromo-5-fluoropiridin-4-il)-2-fluoro-3-metoxifenil)metanol (300 mg, 0,909 mmol) en tetrahidrofurano (6 ml) enfriado a 0 °C se le añadió hidruro sódico (43,6 mg, 1,817 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 10 min, después a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua enfriada con hielo y se extrajo con acetato de etilo (2x5 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (5 ml), se secaron, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar 2-bromo-7-fluoro-8-metoxi-6H-isocromeno[3,4-c]piridina (200 mg, 0,580 mmol, 64 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo que se usó más adelante sin purificación adicional. LC/MS (ESI) *m/e* 310,0 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>13</sub>H<sub>10</sub>BrFNO<sub>2</sub>, 310,0]; Tiempo de retención de la LC/MS (Método A3): t<sub>R</sub> = 2,16 min; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, METANOL-d<sub>4</sub>) δ 8,02 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,70 (dd, J = 8,5, 1,5 Hz, 1H), 7,22 (t, J = 8,8 Hz, 1H), 5,33 (d, J = 1,0 Hz, 2H), 3,96 (s, 3H).



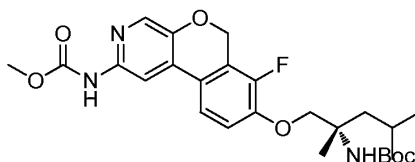
## 15 Parte G: 2-bromo-7-fluoro-6H-isocromeno[3,4-c]piridin-8-ol

A una solución de 2-bromo-7-fluoro-8-metoxi-6H-isocromeno[3,4-c]piridina (250 mg, 0,806 mmol) en diclorometano (3 ml) a 0 °C se le añadió tribromoborano, 1 M en diclorometano (4,03 ml, 4,03 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 5 h. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se añadió bicarbonato sódico acuoso saturado (25 ml) gota a gota. Precipitó un sólido de color amarillo claro y se recogió por filtración al vacío y se secó al aire. Se obtuvo 2-bromo-7-fluoro-6H-isocromeno[3,4-c]piridin-8-ol (160 mg, 0,486 mmol, 60 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo claro. LC/MS (ESI) *m/e* 296,0 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>12</sub>H<sub>8</sub>BrFNO<sub>2</sub>, 296,0]; Tiempo de retención de la LC/MS (Método A3): t<sub>R</sub> = 1,95 min; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 8,08 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,42 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,11 - 7,03 (m, 2H), 5,28 (s, 2H), un protón intercambiable no observado.



## 30 Parte H: (1-((2-bromo-7-fluoro-6H-isocromeno[3,4-c]piridin-8-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo

Una solución de 2-bromo-7-fluoro-6H-isocromeno[3,4-c]piridin-8-ol (130 mg, 0,439 mmol) y carbonato potásico (121 mg, 0,878 mmol) en DMF (2 ml) se agitó en atmósfera de nitrógeno durante 10 min. Se añadió 2,2-dióxido de 4-isobutil-4-metil-1,2,3-oxatiazolidin-3-carboxilato de (S)-terc-butilo (155 mg, 0,527 mmol) y la mezcla se calentó a 85 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. Se añadió agua (10 ml) al residuo y la solución se extrajo con acetato de etilo (50 ml). La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar (1-((2-bromo-7-fluoro-6H-isocromeno[3,4-c]piridin-8-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo. (200 mg, 0,345 mmol, 79 % de rendimiento) e forma de un sólido de color pardo oscuro. LC/MS (ESI) *m/e* 509,2 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>24</sub>H<sub>31</sub>BrFN<sub>2</sub>O<sub>4</sub>, 509,2]; Tiempo de retención de la LC/MS (Método A3): t<sub>R</sub> = 2,69 min.

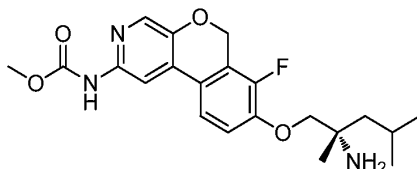


## 45 Parte I: (S)-8-((2-((terc-butoxicarbonil)amino)-2,4-dimetilpentil)oxi)-7-fluoro-6H-isocromeno[3,4-c]piridin-2-il)carbamato de metilo

Se recogió XANTPHOS (4,54 mg, 7,85 μmol) en 1,4-dioxano (4 ml) y la solución se purgó con argón durante 10 min. Se añadió PdOAc<sub>2</sub> (0,881 mg, 3,93 μmol) y el purgado se continuó durante 5 min. Se añadieron sucesivamente (1-((2-bromo-7-fluoro-6H-isocromeno[3,4-c]piridin-8-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo (200 mg, 0,393 mmol), carbamato de metilo (35,4 mg, 0,471 mmol) y carbonato de cesio (384 mg, 1,18 mmol) sucesivamente y la solución se purgó con argón durante 5 min. La mezcla de reacción se calentó a 70 °C en un baño de aceite durante 8 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (25 ml) y se filtró a través de tierra de diatomeas

(Celite®). El lecho se lavó con acetato de etilo (20 ml) y el filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar un residuo de color pardo. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (hexano: acetato de etilo) para proporcionar

- 5 (S)-(8-((2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-2,4-dimetilpentil)oxi)-7-fluoro-6H-isocromeno[3,4-c]piridin-2-il)carbamato de metilo (100 mg, 0,195 mmol, 50 % de rendimiento) en forma de un semisólido de color amarillo claro. LC/MS (ESI) *m/e* 504,2 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>26</sub>H<sub>35</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>6</sub>, 504,3]; Tiempo de retención de la LC/MS (Método C3): t<sub>R</sub> = 3,56 min.

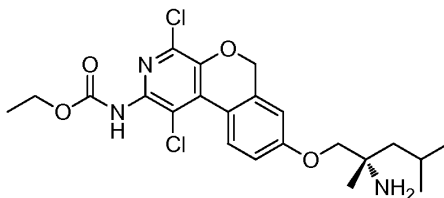


- 10 Parte J: (8-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-7-fluoro-6H-isocromeno[3,4-c]piridin-2-il)carbamato de (S)-metilo

A una solución en agitación de (1-((2-acetamido-5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de (S)-*tert*-butilo (1,2 g, 2,56 mmol) en DCM (20 ml) enfriado a 0 °C, se le añadió TFA (3,94 ml, 51,1 mmol) gota a gota durante 5 min. Después, la solución se agitó a 0 °C durante 4 h. La mezcla de reacción se inactivó con bicarbonato sódico acuoso saturado (250 ml) (añadido lentamente durante 30 min). La capa bifásico resultante se extrajo con acetato de etilo (2x250 ml). La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar un sólido de color amarillo claro. El sólido se lavó con éter dietílico (100 ml). El sólido obtenido se liofilizó para proporcionar (8-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-7-fluoro-6H-isocromeno[3,4-c]piridin-2-il)carbamato de (S)-metilo (650 mg, 1,76 mmol, 69 % de rendimiento) en forma de un polvo de color amarillo. LC/MS (ESI) *m/e* 404,2 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>21</sub>H<sub>27</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>4</sub>, 404,2]; Tiempo de retención de la LC/MS (Método A3): t<sub>R</sub> = 1,96 min; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, METANOL-d<sub>4</sub>) δ 8,04 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,84 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,41 (t, J = 8,3 Hz, 1H), 5,43 (s, 2H), 4,32 (d, J = 10,5 Hz, 1H), 4,28 - 4,21 (m, 1H), 3,91 (s, 3H), 1,98 - 1,83 (m, 2H), 1,78 - 1,68 (m, 1H), 1,53 (s, 3H), 1,09 (d, J = 6,5 Hz, 3H), 1,05 (d, J = 6,0 Hz, 3H), tres protones intercambiables no observados; Pureza por HPLC (Método A2): 93 % t<sub>R</sub> = 5,93 min; Pureza por HPLC (Método B3): 91 % t<sub>R</sub> = 6,95 min.

#### Ejemplo 46

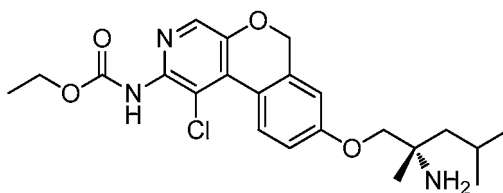
30 (8-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-1,4-dicloro-6H-isocromeno[3,4-c]piridin-2-il)carbamato de (S)-etilo



Una solución de (8-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-6H-isocromeno[3,4-c]piridin-2-il)carbamato de (S)-etilo (0,03 g, 0,075 mmol) (preparado en el ejemplo 41) en acetonitrilo (3 ml) se calentó a reflujo durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. La LC/MS sugiere formación de un producto mono y dicloro. El residuo se purificó por LC/MS prep. (acetonitrilo:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM) para proporcionar (8-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-1,4-dicloro-6H-isocromeno[3,4-c]piridin-2-il)carbamato de (S)-etilo (6 mg, 0,012 mmol, 16 % de rendimiento) en forma de un polvo amarillo claro. LC/MS (ESI) *m/e* 468,2 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>22</sub>H<sub>28</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>, 468,2]; tiempo de retención de la LC/MS (Método E): t<sub>R</sub> = 0,85 min; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, METANOL-d<sub>4</sub>) δ 8,53 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,15 (dd, J = 9,0, 2,5 Hz, 1H), 7,08 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 5,18 (s, 2H), 4,24 (c, J = 7,0 Hz, 2H), 4,16 - 4,08 (m, 1H), 4,06 - 3,97 (m, 1H), 1,90 - 1,80 (m, 1H), 1,79 - 1,70 (m, 1H), 1,68 - 1,57 (m, 1H), 1,41 (s, 3H), 1,34 (t, J = 7,3 Hz, 3H), 1,06 (d, J = 6,5 Hz, 3H), 1,02 (d, J = 6,5 Hz, 3H), tres protones intercambiables no observados; Pureza por HPLC (Método C1): 97 % t<sub>R</sub> = 1,95 min; Pureza por HPLC (Método D): 85 % t<sub>R</sub> = 1,32 min.

#### Ejemplo 47

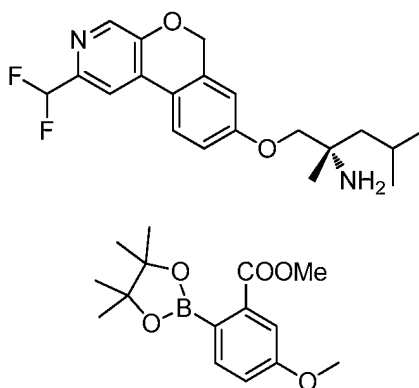
(8-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-1-cloro-6H-isocromeno[3,4-c]piridin-2-il)carbamato de (S)-etilo



Una solución de (8-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-6H-isocromeno[3,4-c]piridin-2-il)carbamato de (S)-etilo (0,03 g, 0,075 mmol) (preparado en el ejemplo 41) en acetonitrilo (3 ml) se calentó a reflujo durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. La LC/MS sugiere formación de un producto mono y dicloro. El residuo se purificó por LC/MS prep. (acetonitrilo:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM) para proporcionar (8-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-1-cloro-6H-isocromeno[3,4-c]piridin-2-il)carbamato de (S)-etilo (4 mg, 8,67 μmol, 12 % de rendimiento) en forma de un polvo amarillo claro. LC/MS (ESI) *m/e* 434,2 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>22</sub>H<sub>29</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>4</sub>, 434,2]; tiempo de retención de la LC/MS (Método E): *t<sub>R</sub>* = 0,78 min; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, METANOL-d<sub>4</sub>) δ 8,56 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,16 (dd, J = 9,0, 3,0 Hz, 1H), 7,06 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 5,10 (s, 2H), 4,24 (c, J = 7,0 Hz, 2H), 4,17 - 4,10 (m, 1H), 4,09 - 4,02 (m, 1H), 1,86 (dc, J = 12,4, 6,4 Hz, 1H), 1,81 - 1,73 (m, 1H), 1,70 - 1,61 (m, 1H), 1,44 (s, 3H), 1,39 - 1,31 (m, 3H), 1,06 (d, J = 6,5 Hz, 3H), 1,03 (d, J = 6,5 Hz, 3H), tres protones intercambiables no observados; Pureza por HPLC (Método C1): 95 % *t<sub>R</sub>* = 1,36 min; Pureza por HPLC (Método D): 94 % *t<sub>R</sub>* = 1,14 min.

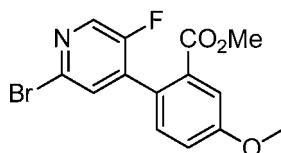
#### Ejemplo 48

(S)-1-((2-(difluorometil)-6H-isocromeno[3,4-c]piridin-8-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina



Parte A: 5-metoxi-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzoato de metilo

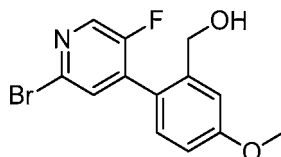
Una suspensión de 2-bromo-5-metoxibenzoato de metilo (2 g, 8,16 mmol), aducto de PdCl<sub>2</sub>(dppf)-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0,333 g, 0,408 mmol), bis(pinacolato)diboro (2,280 g, 8,98 mmol) y acetato potásico (2,403 g, 24,48 mmol) en 1,4-dioxano (20 ml) se desgasificó con nitrógeno y se calentó a 80 °C durante una noche. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró a través de tierra de diatomeas (Celite®), lavando con EtOAc (200 ml). El filtrado recogido se lavó con H<sub>2</sub>O (2x20 ml), y salmuera (1x20 ml). La capa orgánica se separó, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc al 15 % en éter de petróleo) para proporcionar 5-metoxi-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzoato de metilo (1,4 g, 4,79 mmol, 59 % de rendimiento) en forma de un aceite incoloro. LC/MS (ESI) *m/e* 293,2 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>15</sub>H<sub>22</sub>BO<sub>5</sub>, 293,2]; Tiempo de retención de la LC/MS (Método A3): *t<sub>R</sub>* = 2,18 min; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 7,50 - 7,40 (m, 2H), 7,09 - 7,02 (m, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,83 (s, 3H), 1,40 (s, 12H).



Parte B: 2-(2-bromo-5-fluoropiridin-4-il)-5-metoxibenzoato de metilo

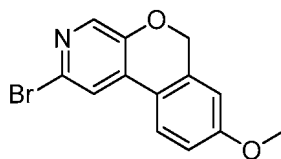
A una mezcla de 2-bromo-5-fluoro-4-yodopiridina (1,400 g, 4,64 mmol) y 5-metoxi-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzoato de metilo (1,355 g, 4,64 mmol) en DME (30 ml) y agua (1 ml), se le añadió Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (4,53 g, 13,91 mmol). Se burbujeó gas nitrógeno a través de la suspensión en agitación durante 5 min. Se añadió tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,268 g, 0,232 mmol) y se burbujeó gas nitrógeno a través de la suspensión en

agitación durante 5 min. La mezcla de reacción se agitó en un microondas a 80 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró a través de tierra de diatomeas (Celite®), lavando con EtOAc (200 ml). El filtrado recogido se lavó con H<sub>2</sub>O (2x20 ml), y salmuera (1x20 ml). La capa orgánica se separó, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc al 15 % en éter de petróleo) para proporcionar 2-(2-bromo-5-fluoropiridin-4-il)-5-metoxibenzoato de metilo (900 mg, 2,95 mmol, 56 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanquecino. LC/MS (ESI) *m/e* 340,2 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>14</sub>H<sub>12</sub>BrFNO<sub>3</sub>, 340,0]; Tiempo de retención de la LC/MS (Método B): *t<sub>R</sub>* = 1,04 min.



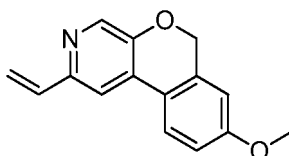
10 Parte C: (2-(2-bromo-5-fluoropiridin-4-il)-5-metoxifenil)metanol

A una solución de 2-(2-bromo-5-fluoropiridin-4-il)-5-metoxibenzoato de metilo (800 mg, 2,35 mmol) en tetrahidrofurano (20 ml) enfriado a -10 °C se le añadió LAH, 2 M en THF (1,18 ml, 2,35 mmol) gota a gota durante un periodo de 5 min. La mezcla de reacción se agitó a -10 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se inactivó con cloruro de amonio acuoso saturado y se extrajo con acetato de etilo (3x5 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar (2-(2-bromo-5-fluoropiridin-4-il)-5-metoxifenil)metanol (600 mg, 1,81 mmol, 77 % de rendimiento) en forma de un sólido de color pardo. LC/MS (ESI) *m/e* 312,3 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>13</sub>H<sub>12</sub>BrFNO, 312,0]; Tiempo de retención de la LC/MS (Método B): *t<sub>R</sub>* = 0,86 min.



25 Parte D: 2-bromo-8-metoxi-6H-isocromeno[3,4-c]piridina

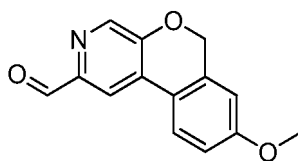
A una solución de (2-(2-bromo-5-fluoropiridin-4-il)-5-metoxifenil)metanol (600 mg, 1,92 mmol) en tetrahidrofurano (30 ml) enfriado a 0 °C se le añadió NaH (231 mg, 5,77 mmol) en dos porciones durante un periodo de 5 min. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 5 min, después a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua enfriada con hielo (10 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2x50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar 2-bromo-8-metoxi-6H-isocromeno[3,4-c]piridina (500 mg, 1,660 mmol, 86 % de rendimiento) en forma de un sólido de color rojo anaranjado. LC/MS (ESI) *m/e* 292,3 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>13</sub>H<sub>11</sub>BrNO<sub>2</sub>, 292,0]; Tiempo de retención de la LC/MS (Método B): *t<sub>R</sub>* = 3,32 min; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, METANOL-d<sub>4</sub>) δ 7,98 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,84 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,04 (dd, J = 8,5, 2,5 Hz, 1H), 6,88 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 5,22 (s, 2H), 3,89 (s, 3H).



Parte E: 8-metoxi-2-vinil-6H-isocromeno[3,4-c]piridina

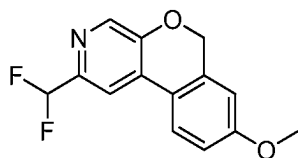
40 Una suspensión de 2-bromo-8-metoxi-6H-isocromeno[3,4-c]piridina (700 mg, 2,40 mmol), Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (762 mg, 7,19 mmol), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (138 mg, 0,120 mmol) y complejo de 2,4,6-trivinilciclotriboroxano y piridina (634 mg, 2,64 mmol) en tolueno (10 ml), etanol (3 ml) y agua (0,4 ml) se desgasificó con nitrógeno durante 10 min, después se calentó a 90 °C durante una noche. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró a través de tierra de diatomeas (Celite®). El lecho se lavó con EtOAc (100 ml). El filtrado se lavó con H<sub>2</sub>O (2x20 ml), y salmuera (1x20 ml). La capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc al 30 % en éter de petróleo) para obtener 8-metoxi-2-vinil-6H-isocromeno[3,4-c]piridina (250 mg, 0,648 mmol, 27 % de rendimiento) en forma de un sólido gomoso de color rojo anaranjado. LC/MS (ESI) *m/e* 240,2 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>15</sub>H<sub>14</sub>NO<sub>2</sub>, 240,1]; tiempo de retención de la LC/MS (Método E): *t<sub>R</sub>* = 0,69 min.

50



Parte F: 8-metoxi-6H-isocromeno[3,4-c]piridin-2-carbaldehído

- 5 A una solución de 8-metoxi-2-vinil-6H-isocromeno[3,4-c]piridina (260 mg, 0,674 mmol) en 1,4-dioxano (5 ml) y agua (5 ml) enfriada a 0 °C se le añadió 2,6-lutidina (0,157 ml, 1,347 mmol) y tetraóxido de osmio en *tert*-butanol (0,846 ml, 0,067 mmol). La solución se agitó a 0 °C durante 10 min, después se añadió peryodato sódico (576 mg, 2,69 mmol). La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (100 ml). La capa de DCM se lavó con H<sub>2</sub>O (2 x 20 ml), y salmuera (1x 20 ml). La capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró a presión reducida. El 8-metoxi-6H-isocromeno[3,4-c]piridin-2-carbaldehído (250 mg, 0,601 mmol, 89 % de rendimiento) obtenido era un sólido gomoso de color pardo que se usó más adelante sin purificación adicional. LC/MS (ESI) *m/e* 242,3 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>14</sub>H<sub>12</sub>NO<sub>3</sub>, 242,1]; tiempo de retención de la LC/MS (Método E): t<sub>R</sub> = 0,89 min.

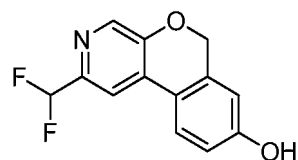


15

Parte G: 2-(difluorometil)-8-metoxi-6H-isocromeno[3,4-c]piridina

- 20 Una solución de 8-metoxi-6H-isocromeno[3,4-c]piridin-2-carbaldehído (200 mg, 0,829 mmol) en DCM (10 ml) se enfrió a -70 °C. Se añadió trifluoruro de dimetilaminoazufre (334 mg, 2,073 mmol) a -70 °C. La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 1 h. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se inactivó con NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado (10 ml). La mezcla de reacción se extrajo con DCM (2x50 ml). Las capas de DCM combinadas se lavaron con agua (2x15 ml), se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron a presión reducida. Se obtuvo 2-(difluorometil)-8-metoxi-6H-isocromeno[3,4-c]piridina (170 mg, 0,646 mmol, 78 % de rendimiento) en forma de un sólido de color pardo que se usó tal cual sin purificación adicional. LC/MS (ESI) *m/e* 264,4 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>14</sub>H<sub>12</sub>F<sub>2</sub>NO<sub>2</sub>, 264,1]; Tiempo de retención de la LC/MS (Método B): t<sub>R</sub> = 0,98 min.

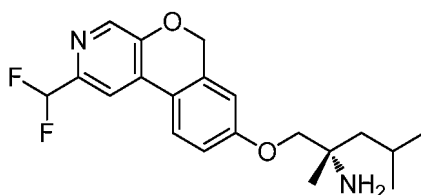
25



30 Parte H: 2-(difluorometil)-6H-isocromeno[3,4-c]piridin-8-ol

- 35 Una solución de 2-(difluorometil)-8-metoxi-6H-isocromeno[3,4-c]piridina (150 mg, 0,570 mmol) en DCM se enfrió a -70 °C. Se añadió BBr<sub>3</sub> (0,269 ml, 2,85 mmol) a -70 °C. La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 1 h. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y después se inactivo con NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado (10 ml). La mezcla de reacción se extrajo con DCM (2x50 ml). Las capas de DCM combinadas se lavaron con agua (2x15 ml), se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron a presión reducida. Se obtuvo 2-(difluorometil)-6H-isocromeno[3,4-c]piridin-8-ol (150 mg, 0,289 mmol, 51 % de rendimiento) en forma de un sólido gomoso de color pardo que se usó más adelante sin purificación adicional. LC/MS (ESI) *m/e* 250,3 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>13</sub>H<sub>10</sub>F<sub>2</sub>NO<sub>2</sub>, 250,1]; Tiempo de retención de la LC/MS (Método B): t<sub>R</sub> = 0,80 min.

40



Parte I: (S)-1-((2-(difluorometil)-6H-isocromeno[3,4-c]piridin-8-ilo)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina

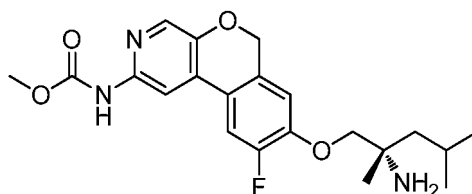
- 45 Preparado como se describe en el ejemplo 45, partes H y J, usando 2-(difluorometil)-6H-isocromeno[3,4-c]piridin-8-ol (50 mg, 0,094 mmol) y 2,2-dióxido de 4-isobutil-4-metil-1,2,3-oxatiazolidin-3-carboxilato de (S)-*tert*-butilo (36,0 mg,



0,123 mmol) como reactivos de acoplamiento. Se obtuvo (S)-1-((2-(difluorometil)-6H-isocromeno[3,4-c]piridin-8-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina (8,0 mg, 0,021 mmol, 23 % de rendimiento en dos etapas) en forma de un sólido de color amarillo claro. LC/MS (ESI) *m/e* 363,0 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>20</sub>H<sub>25</sub>F<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, 363,2]; tiempo de retención de la LC/MS (Método J): *t<sub>R</sub>* = 1,48 min; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, METANOL-*d*<sub>4</sub>) δ 8,25 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,93 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,14 (dd, J = 8,5, 2,5 Hz, 1H), 6,97 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 6,89 - 6,53 (m, 1H), 5,29 (s, 2H), 4,09 - 4,03 (m, 1H), 4,01 - 3,95 (m, 1H), 1,91 - 1,79 (m, 1H), 1,76 - 1,68 (m, 1H), 1,65 - 1,57 (m, 1H), 1,39 (s, 3H), 1,05 (d, J = 6,5 Hz, 3H), 1,01 (d, J = 6,5 Hz, 3H), dos protones intercambiables no observados; Pureza por HPLC (Método D): 97 % *t<sub>R</sub>* = 1,48 min.

#### 10 Ejemplo 49

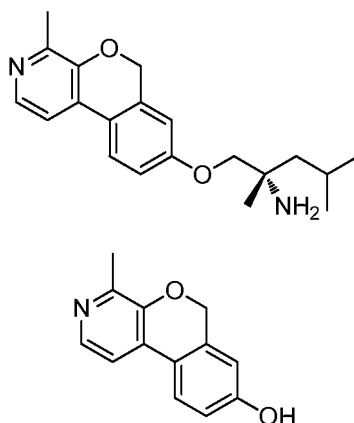
(8-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-9-fluoro-6H-isocromeno[3,4-c]piridin-2-il)carbamato de (S)-metilo



15 Preparado como se describe en el ejemplo 45. Se obtuvo (8-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-9-fluoro-6H-isocromeno[3,4-c]piridin-2-il)carbamato de (S)-metilo (75 mg, 0,182 mmol, 71 % de rendimiento en la etapa final) en forma de un sólido de color amarillo claro. LC/MS (ESI) *m/e* 404,2 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>21</sub>H<sub>27</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>4</sub>, 404,2]; Tiempo de retención de la LC/MS (Método A3): *t<sub>R</sub>* = 1,90 min; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, METANOL-*d*<sub>4</sub>) δ 8,09 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,64 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 7,09 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 5,14 (s, 2H), 3,99 - 3,88 (m, 2H), 3,82 (s, 3H), 1,93 - 1,76 (m, 1H), 1,63 - 1,49 (m, 2H), 1,27 (s, 3H), 1,01 (app t, J = 6,8 Hz, 6H), tres protones intercambiables no observados; Pureza por HPLC (Método A2): 99 % *t<sub>R</sub>* = 5,97 min; Pureza por HPLC (Método B3): 99 % *t<sub>R</sub>* = 6,74 min.

#### 25 Ejemplo 50

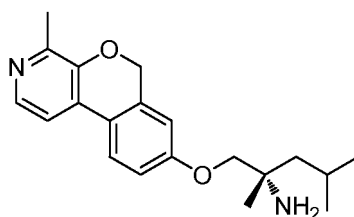
(S)-2,4-dimetil-1-((4-metil-6H-isocromeno[3,4-c]piridin-8-il)oxi)pentan-2-amina



30

Parte A: 4-metil-6H-isocromeno[3,4-c]piridin-8-ol

35 Preparado como se describe en el ejemplo 29, partes A-C. Se obtuvo 4-metil-6H-isocromeno[3,4-c]piridin-8-ol (128 mg, 0,548 mmol, 83 % de rendimiento en la etapa final) en forma de un sólido de color amarillo. LC/MS (ESI) *m/e* 214,2 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>13</sub>H<sub>12</sub>NO<sub>2</sub>, 214,1]; tiempo de retención de la LC/MS (Método E): *t<sub>R</sub>* = 0,51 min.

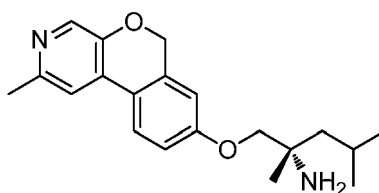


40 Parte B: (S)-2,4-dimetil-1-((4-metil-6H-isocromeno[3,4-c]piridin-8-il)oxi)pentan-2-amina

Preparado como se describe en el ejemplo 45, partes H y J, usando 4-metil-6H-isocromeno[3,4-c]piridin-8-ol (0,05 g, 0,234 mmol) y 2,2-dióxido de 4-isobutil-4-metil-1,2,3-oxatiazolidin-3-carboxilato de (S)-*terc*-butilo (0,083 g, 0,281 mmol) como los reactivos de acoplamiento. Se obtuvo (S)-2,4-dimetil-1-((4-metil-6H-isocromeno[3,4-c]piridin-8-il)oxi)pentan-2-amina (64 mg, 0,186 mmol, 91 % de rendimiento en dos etapas) en forma de un sólido de color amarillo claro. LC/MS (ESI) *m/e* 327,3 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>22</sub>H<sub>27</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, 327,2]; tiempo de retención de la LC/MS (Método E): t<sub>R</sub> = 0,60 min; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, METANOL-d<sub>4</sub>) δ 8,12 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,93 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,18 (dd, J = 8,8, 2,8 Hz, 1H), 7,04 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 5,32 (s, 2H), 4,22 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 4,17 - 4,05 (m, 1H), 2,53 (s, 3H), 1,94 - 1,81 (m, 2H), 1,77 - 1,65 (m, 1H), 1,52 (s, 3H), 1,08 (d, J = 6,5 Hz, 3H), 1,04 (d, J = 6,5 Hz, 3H), dos protones intercambiables no observados; Pureza por HPLC (Método C1): 95% t<sub>R</sub> = 1,25 min; Pureza por HPLC (Método D): 96 % t<sub>R</sub> = 0,79 min.

### Ejemplo 51

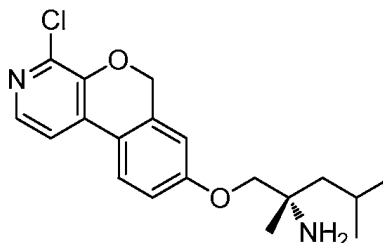
(S)-2,4-dimetil-1-((2-metil-6H-isocromeno[3,4-c]piridin-8-il)oxi)pentan-2-amina



Preparado como se describe en el ejemplo 50. Se obtuvo (S)-2,4-dimetil-1-((2-metil-6H-isocromeno[3,4-c]piridin-8-il)oxi)pentan-2-amina (4,4 mg, 0,013 mmol, 9 % de rendimiento en las dos últimas etapas) en forma de un sólido de color amarillo claro. LC/MS (ESI) *m/e* 327,2 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>20</sub>H<sub>27</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, 327,2]; Tiempo de retención de LC/MS (Método M): t<sub>R</sub> = 1,24 min; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, METANOL-d<sub>4</sub>) δ 8,07 (s, 1H), 7,89 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,14 (dd, J = 8,5, 2,5 Hz, 1H), 6,98 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 5,19 (s, 2H), 4,20 - 4,11 (m, 1H), 4,09 - 4,02 (m, 1H), 2,53 (s, 3H), 1,88 (dt, J = 12,0, 6,0 Hz, 1H), 1,84 - 1,77 (m, 1H), 1,72 - 1,63 (m, 1H), 1,47 (s, 3H), 1,07 (d, J = 6,5 Hz, 3H), 1,03 (d, J = 6,5 Hz, 3H), dos protones intercambiables no observados; Pureza por HPLC (Método C1): 96 % t<sub>R</sub> = 1,24 min.

### Ejemplo 52

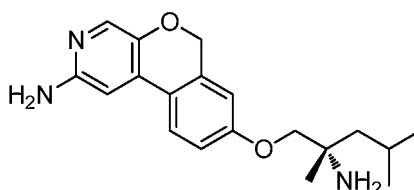
(S)-1-((4-cloro-6H-isocromeno[3,4-c]piridin-8-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina

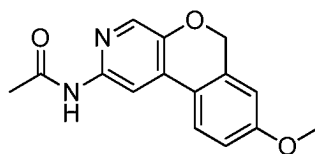


Preparado como se describe en el ejemplo 50. Se obtuvo (S)-1-((4-cloro-6H-isocromeno[3,4-c]piridin-8-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina (23 mg, 0,064 mmol, 37 % de rendimiento en las dos últimas etapas) en forma de un sólido de color amarillo claro. LC/MS (ESI) *m/e* 347,2 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>19</sub>H<sub>24</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, 347,2]; tiempo de retención de la LC/MS (Método E): t<sub>R</sub> = 0,76 min; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, METANOL-d<sub>4</sub>) δ 8,03 - 7,98 (m, 1H), 7,89 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,77 - 7,68 (m, 1H), 7,15 (dd, J = 8,5, 2,5 Hz, 1H), 7,01 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 5,33 (s, 2H), 4,20 - 4,12 (m, 1H), 4,11 - 4,04 (m, 1H), 1,92 - 1,77 (m, 2H), 1,71 - 1,63 (m, 1H), 1,47 (s, 3H), 1,07 (d, J = 6,5 Hz, 3H), 1,03 (d, J = 6,5 Hz, 3H), dos protones intercambiables no observados; Pureza por HPLC (Método D): 97 % t<sub>R</sub> = 1,24 min.

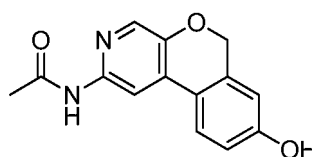
### Ejemplo 53

(S)-8-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-6H-isocromeno[3,4-c]piridin-2-amina



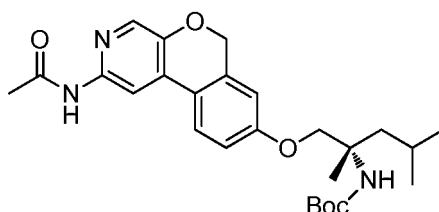


5 Parte A: *N*-(8-metoxi-6H-isocromeno[3,4-c]piridin-2-il)acetamida Una suspensión de 2-bromo-8-metoxi-6H-isocromeno[3,4-c]piridina (2,0 g, 5,55 mmol), acetamida (0,655 g, 11,09 mmol), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (3,61 g, 11,09 mmol), XANTPHOS (0,321 g, 0,555 mmol) y PdOAc<sub>2</sub> (0,125 g, 0,555 mmol) en 1,4-dioxano (40 ml) se desgasificó con nitrógeno durante 10 min, después se calentó a 80 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró a través de tierra de diatomeas (Celite®). El lecho se lavó con EtOAc (100 ml). El filtrado se lavó con H<sub>2</sub>O (2x30 ml) y salmuera (1x30 ml). La capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró a presión reducida. El compuesto en bruto se trituró con éter dietílico (50 ml) y la capa de éter dietílico se eliminó por decantación para proporcionar *N*-(8-metoxi-6H-isocromeno[3,4-c]piridin-2-il)acetamida (1,2 g, 3,20 mmol, 58 % de rendimiento) en forma de un sólido de color pardo. LC/MS (ESI) *m/e* 271,4 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>15</sub>H<sub>15</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, 271,1]; Tiempo de retención de la LC/MS (Método B): t<sub>R</sub> = 0,78 min.



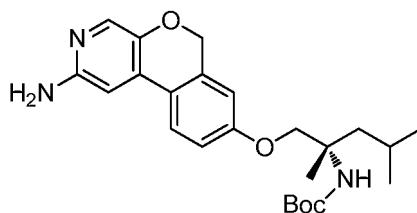
15 Parte B: *N*-(8-hidroxi-6H-isocromeno[3,4-c]piridin-2-il)acetamida

20 Una solución de *N*-(8-metoxi-6H-isocromeno[3,4-c]piridin-2-il)acetamida (1,1 g, 4,07 mmol) en DCM (20 ml) se enfrió a -70 °C. Se añadió BBr<sub>3</sub> (1,924 ml, 20,35 mmol) a -70 °C. La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 1 h. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se inactivó con NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado (30 ml). El sólido que se formó se recogió por filtración al vacío. El sólido se lavó con éter de petróleo (50 ml) y se secó al aire para obtener *N*-(8-hidroxi-6H-isocromeno[3,4-c]piridin-2-il)acetamida (1,0 g, 2,97 mmol, 73 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo. LC/MS (ESI) *m/e* 257,4 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>14</sub>H<sub>13</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, 257,1]; Tiempo de retención de la LC/MS (Método B): t<sub>R</sub> = 0,61 min.



30 Parte C: (1-((2-acetamido-6H-isocromeno[3,4-c]piridin-8-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo

35 Se acoplan tal como se describe en el ejemplo 45, la parte H que usa *N*-(8-hidroxi-6H-isocromeno[3,4-c]piridin-2-il)acetamida (1,10 g, 4,29 mmol) y 2,2-dióxido de 4-isobutil-4-metil-1,2,3-oxatiazolidin-3-carboxilato de (S)-terc-butilo (2,015 g, 6,87 mmol) como los reactivos de acoplamiento. Se obtuvo (1-((2-acetamido-6H-isocromeno[3,4-c]piridin-8-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo (1,3 g, 1,66 mmol, 39 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo. LC/MS (ESI) *m/e* 470,4 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>26</sub>H<sub>36</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>, 470,3]; tiempo de retención de la LC/MS (Método E): t<sub>R</sub> = 0,95 min.

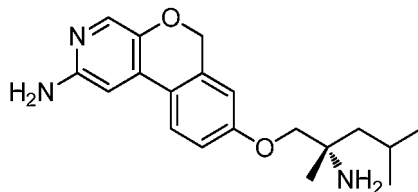


40 Parte D: (1-((2-amino-6H-isocromeno[3,4-c]piridin-8-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo

A una solución en agitación de (1-((2-acetamido-6H-isocromeno[3,4-c]piridin-8-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo (1,3 g, 2,77 mmol) en EtOH (30 ml) y agua (30 ml) se le añadió KOH (6,21 g, 111 mmol) y la mezcla se calentó a 80 °C durante 5 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente se concentró a presión reducida. El residuo se recogió en acetato de etilo (100 ml) y se lavó con agua (1x20 ml) y

salmuera (1x25 ml). La capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró a presión reducida. Se obtuvo (1-((2-amino-6H-isocromeno[3,4-c]piridin-8-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de (S)-*tert*-butilo (1 g, 2,04 mmol, 74 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo. LC/MS (ESI) *m/e* 428,2 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>24</sub>H<sub>34</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>, 428,3]; Tiempo de retención de la LC/MS (Método A3): t<sub>R</sub> = 1,89 min.

5

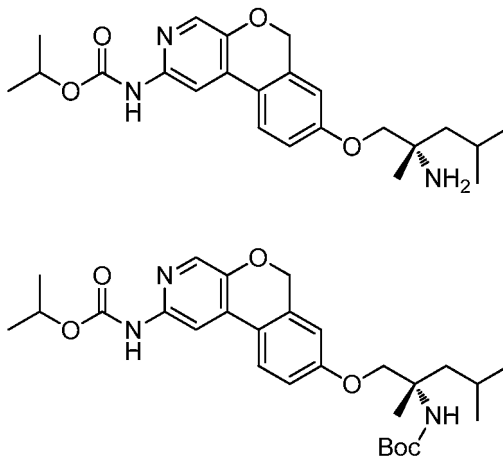


Parte E: (S)-8-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-6H-isocromeno[3,4-c]piridin-2-amina

- 10 A una solución en agitación de (1-((2-amino-6H-isocromeno[3,4-c]piridin-8-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de (S)-*tert*-butilo (80 mg, 0,131 mmol) en DCM (2 ml) enfriada a 0 °C, se le añadió HCl, 4 M en 1,4-dioxano (5 ml, 165 mmol). La solución se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 30 min. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (50 ml) y se lavó con bicarbonato sódico acuoso saturado (1x20 ml), después agua (1x20 ml). La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar un sólido de color amarillo claro. El residuo se purificó por LC/MS prep. (acetonitrilo:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM) para proporcionar (S)-8-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-6H-isocromeno[3,4-c]piridin-2-amina (8,6 mg, 0,026 mmol, 20 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo claro. LC/MS (ESI) *m/e* 328,0 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>19</sub>H<sub>26</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>, 328,2]; Tiempo de retención de LC/MS (Método M): t<sub>R</sub> = 0,99 min; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,65 (t, J = 4,3 Hz, 2H), 7,02 (dd, J = 8,5, 2,5 Hz, 1H), 6,92 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 6,78 (s, 1H), 5,49 (s, 2H), 4,99 (s, 2H), 1,80 (dq, J = 12,9, 6,2 Hz, 1H), 1,47 - 1,30 (m, 2H), 1,12 (s, 3H), 0,93 (app t, J = 7,0 Hz, 6H), cuatro protones intercambiables no observados; Pureza por HPLC (Método C1): 99 % t<sub>R</sub> = 0,99 min.
- 15
- 20

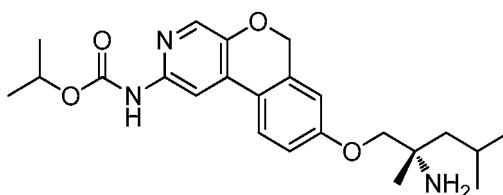
#### Ejemplo 54

- 25 (8-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-6H-isocromeno[3,4-c]piridin-2-il)carbamato de (S)-isopropilo



Parte A: (8-((2-(Boc-amino)-2,4-dimetilpentil)oxi)-6H-isocromeno[3,4-c]piridin-2-il)carbamato de (S)-isopropilo

- 30 A una solución en agitación de (1-((2-amino-6H-isocromeno[3,4-c]piridin-8-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de (S)-*tert*-butilo (100 mg, 0,234 mmol) (preparado en el ejemplo 43, parte D) en piridina (4 ml) a 0 °C se le añadió DMAP (2,86 mg, 0,023 mmol). La mezcla se agitó durante 5 min. Se añadió cloroformiato de isopropilo, 1 M en tolueno (0,234 ml, 0,234 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se recogió en DCM (50 ml). La capa de DCM se lavó con agua (1x20 ml) y salmuera (1x25 ml). La capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró a presión reducida. Se obtuvo (8-((2-(Boc-amino)-2,4-dimetilpentil)oxi)-6H-isocromeno[3,4-c]piridin-2-il)carbamato de (S)-isopropilo (100 mg, 0,152 mmol, 65 % de rendimiento) en forma de un sólido gomoso de color amarillo. LC/MS (ESI) *m/e* 514,2 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>28</sub>H<sub>40</sub>N<sub>3</sub>O<sub>6</sub>, 514,3]; Tiempo de retención de la LC/MS (Método C3): t<sub>R</sub> = 2,53 min.
- 35
- 40



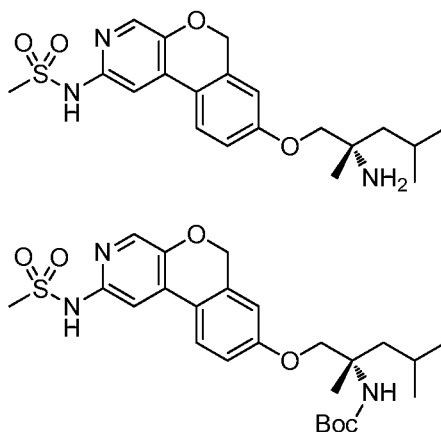
Parte B: (S)-8-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-6H-isocromeno[3,4-c]piridin-2-amina

- 5 A una solución en agitación de (8-((2-(Boc-amino)-2,4-dimetilpentil)oxi)-6H-isocromeno[3,4-c]piridin-2-il)carbamato de (S)-isopropilo (100 mg, 0,195 mmol) en DCM (2 ml) enfriada a 0 °C, se le añadió HCl 4 M en 1,4-dioxano (5 ml, 165 mmol). La solución se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 30 min. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (50 ml) y se lavó con bicarbonato sódico acuoso saturado (1x20 ml), después agua (1x20 ml). La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar un sólido de color amarillo claro. El residuo se purificó por LC/MS prep. (acetonitrilo:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM) para proporcionar (S)-8-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-6H-isocromeno[3,4-c]piridin-2-amina (27,6 mg, 0,066 mmol, 34 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo claro. LC/MS (ESI) *m/e* 414,2 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>23</sub>H<sub>32</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>, 414,2]; Tiempo de retención de LC/MS (Método M): t<sub>R</sub> = 1,56 min; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, METANOL-d<sub>4</sub>) δ 8,19 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,85 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,14 (dd, J = 8,5, 2,5 Hz, 1H), 6,97 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 5,16 (s, 2H), 5,04 (dt, J = 12,5, 6,3 Hz, 1H), 4,22 - 4,09 (m, 1H), 4,07 - 3,99 (m, 1H), 1,87 (dc, J = 12,5, 6,2 Hz, 1H), 1,82 - 1,73 (m, 1H), 1,70 - 1,60 (m, 1H), 1,44 (s, 3H), 1,36 (d, J = 6,0 Hz, 6H), 1,07 (d, J = 6,5 Hz, 3H), 1,03 (d, J = 6,5 Hz, 3H), tres protones intercambiables no observados; Pureza por HPLC (Método C1): 99 % t<sub>R</sub> = 1,56 min.

### Ejemplo 55

20

(S)-N-(8-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-6H-isocromeno[3,4-c]piridin-2-il)metanosulfonamida

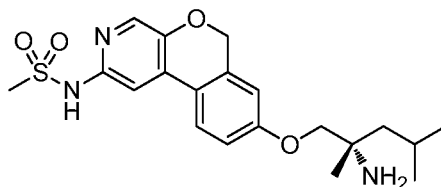


25

Parte A: (2,4-dimetil-1-((2-(metilsulfonamido)-6H-isocromeno[3,4-c]piridin-8-il)oxi)pentan-2-il)carbamato de (S)-*terc*-butilo

- 30 A una solución en agitación de (1-((2-amino-6H-isocromeno[3,4-c]piridin-8-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de (S)-*terc*-butilo (100 mg, 0,234 mmol) (preparado en el ejemplo 43, parte D) en piridina (4 ml) a 0 °C se le añadió DMAP (2,86 mg, 0,023 mmol). La mezcla se agitó durante 5 min, después se añadió cloruro de metanosulfonilo (0,018 ml, 0,234 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se recogió en DCM (50 ml). La capa de DCM se lavó con agua (1x20 ml) y salmuera (1x25 ml). La capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró a presión reducida. Se obtuvo (2,4-dimetil-1-((2-(metilsulfonamido)-6H-isocromeno[3,4-c]piridin-8-il)oxi)pentan-2-il)carbamato de (S)-*terc*-butilo (100 mg, 0,138 mmol, 52 % de rendimiento) en forma de un sólido gomoso de color pardo. LC/MS (ESI) *m/e* 506,2 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>25</sub>H<sub>36</sub>N<sub>3</sub>O<sub>6</sub>S, 506,2]; Tiempo de retención de la LC/MS (Método A3): t<sub>R</sub> = 2,28 min.

40

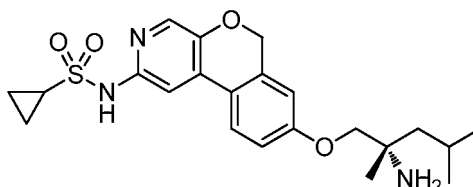


Parte B: (S)-N-(8-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-6H-isocromeno[3,4-c]piridin-2-il)metanosulfonamida

A una solución en agitación de (2,4-dimetil-1-((2-(metilsulfonamido)-6H-isocromeno[3,4-c]piridin-8-il)oxi)pentan-2-il)carbamato de (S)-*tert*-butilo (80 mg, 0,158 mmol) en DCM (2 ml) enfriado a 0 °C, se le añadió HCl 4 M en 1,4-dioxano (5 ml, 165 mmol). La solución se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 30 min. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (50 ml) y se lavó con bicarbonato sódico acuoso saturado (1x20 ml), después agua (1x20 ml). La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar un sólido de color amarillo claro. El residuo se purificó por LC/MS prep. (acetonitrilo:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM) para proporcionar (S)-N-(8-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-6H-isocromeno[3,4-c]piridin-2-il)metanosulfonamida (29,9 mg, 0,072 mmol, 46 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo claro. LC/MS (ESI) *m/e* 406,0 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>20</sub>H<sub>28</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>S, 406,2]; Tiempo de retención de LC/MS (Método M): t<sub>R</sub> = 1,07 min; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, METANOL-d<sub>4</sub>) δ 7,98 (s, 1H), 7,82 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,14 (dd, J = 8,8, 2,8 Hz, 1H), 6,98 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 5,17 (s, 2H), 4,17 - 4,09 (m, 1H), 4,08 - 3,97 (m, 1H), 3,33 (s, 3H), 1,87 (dt, J = 12,2, 6,2 Hz, 1H), 1,82 - 1,74 (m, 1H), 1,66 (dd, J = 14,3, 5,3 Hz, 1H), 1,45 (s, 3H), 1,07 (d, J = 6,5 Hz, 3H), 1,03 (d, J = 6,5 Hz, 3H), tres protones intercambiables no observados; Pureza por HPLC (Método C1): 98 % t<sub>R</sub> = 1,07 min.

**Ejemplo 56**

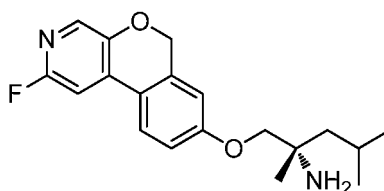
(S)-N-(8-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-6H-isocromeno[3,4-c]piridin-2-il)ciclopropanosulfonamida



Preparada como en el ejemplo 55 usando cloruro de ciclopropanosulfonilo (99 mg, 0,702 mmol) como el agente de acoplamiento. Se obtuvo (S)-N-(8-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-6H-isocromeno[3,4-c]piridin-2-il)ciclopropanosulfonamida (70 mg, 0,156 mmol, 33 % de rendimiento) en forma de un sólido de color rojo anaranjado. LC/MS (ESI) *m/e* 432,2 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>22</sub>H<sub>30</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>S, 432,2]; Tiempo de retención de LC/MS (Método A1): t<sub>R</sub> = 1,99 min; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, METANOL-d<sub>4</sub>) δ 7,96 (s, 1H), 7,81 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,13 (dd, J = 8,8, 2,8 Hz, 1H), 6,97 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 5,17 (s, 2H), 4,18 - 4,06 (m, 1H), 4,05 - 3,94 (m, 1H), 2,95 - 2,81 (m, 1H), 1,91 - 1,80 (m, 1H), 1,80 - 1,71 (m, 1H), 1,68 - 1,58 (m, 1H), 1,42 (s, 3H), 1,20 - 1,11 (m, 2H), 1,06 (d, J = 6,5 Hz, 3H), 1,02 (d, J = 6,5 Hz, 3H), 1,04 - 0,99 (m, 2H), tres protones intercambiables no observados; Pureza por HPLC (Método A2): 98 % t<sub>R</sub> = 6,09 min, Pureza por HPLC (Método B3): 97 % t<sub>R</sub> = 7,34 min.

**Ejemplo 57**

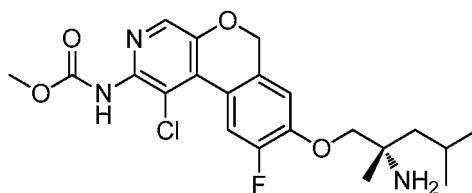
(S)-1-((2-fluoro-6H-isocromeno[3,4-c]piridin-8-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina



Preparada como en el ejemplo 50. Se obtuvo (S)-1-((2-fluoro-6H-isocromeno[3,4-c]piridin-8-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina (35 mg, 0,102 mmol, 44 % de rendimiento) en forma de un sólido gomoso de color naranja. LC/MS (ESI) *m/e* 331,2 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>19</sub>H<sub>24</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, 331,2]; Tiempo de retención de LC/MS (Método A1): t<sub>R</sub> = 1,92 min; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, METANOL-d<sub>4</sub>) δ 7,91 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,83 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,42 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,14 (dd, J = 8,5, 2,5 Hz, 1H), 7,00 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 5,21 (s, 2H), 4,18 - 4,10 (m, 1H), 4,09 - 3,99 (m, 1H), 1,92 - 1,82 (m, 1H), 1,82 - 1,73 (m, 1H), 1,69 - 1,61 (m, 1H), 1,45 (s, 3H), 1,07 (d, J = 6,5 Hz, 3H), 1,03 (d, J = 6,5 Hz, 3H), dos protones intercambiables no observados; Pureza por HPLC (Método A2): 96 % t<sub>R</sub> = 6,97 min, Pureza por HPLC (Método B3): 97 % t<sub>R</sub> = 8,01 min.

**Ejemplo 58**

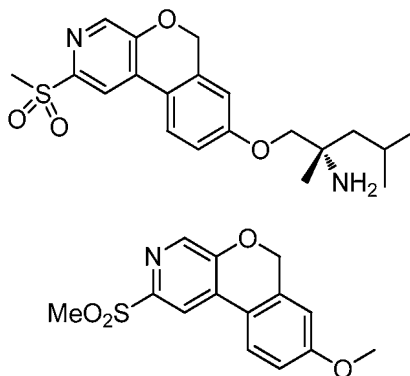
(8-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-1-cloro-9-fluoro-6H-isocromeno[3,4-c]piridin-2-il)carbamato de (S)-metilo



Preparado como se describe en los ejemplos 45 y 47. Se obtuvo (8-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-1-cloro-9-fluoro-6H-isocromeno[3,4-c]piridin-2-il)carbamato de (S)-metilo, HCl (12 mg, 0,025 mmol, 67 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanquecino. LC/MS (ESI) *m/e* 438,0 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>21</sub>H<sub>26</sub>ClFN<sub>3</sub>O<sub>4</sub>, 438,2]; Tiempo de retención de la LC/MS (Método B): t<sub>R</sub> = 1,27 min; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, METANOL-d<sub>4</sub>) δ 8,13 (s, 1H), 7,70 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 7,20 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 5,23 (s, 2H), 4,32 - 4,23 (m, 1H), 4,21 - 4,14 (m, 1H), 3,81 (s, 3H), 1,95 - 1,81 (m, 2H), 1,77 - 1,65 (m, 1H), 1,52 (s, 3H), 1,08 (d, J = 6,5 Hz, 3H), 1,05 (d, J = 6,5 Hz, 3H), tres protones intercambiables no observados; Pureza por HPLC (Método A2): 95 % t<sub>R</sub> = 7,35 min, Pureza por HPLC (Método B3): 98 % t<sub>R</sub> = 8,46 min.

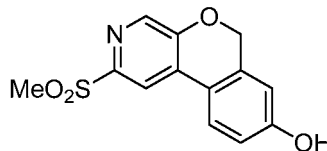
### Ejemplo 59

(S)-2,4-dimetil-1-((2-(metilsulfonil)-6H-isocromeno[3,4-c]piridin-8-il)oxi)pentan-2-amina



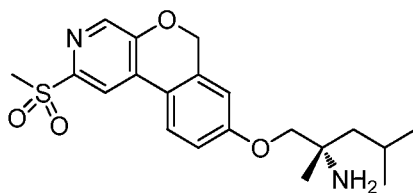
Parte A: 8-metoxi-2-(metilsulfonil)-6H-isocromeno[3,4-c]piridina

Una suspensión de 2-bromo-8-metoxi-6H-isocromeno[3,4-c]piridina (380 mg, 1,30 mmol), metanosulfonato sódico (1328 mg, 13,0 mmol), yoduro de cobre (I) (248 mg, 1,30 mmol), NaOH (83 mg, 2,081 mmol), y L-prolina (150 mg, 1,30 mmol) en DMSO (4 ml) se desgasificó con nitrógeno y se calentó a 120 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se filtró a través de tierra de diatomeas (Celite®) y el lecho se lavó con EtOAc (50 ml). El filtrado se lavó con agua (3x20 ml). La capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar 8-metoxi-2-(metilsulfonil)-6H-isocromeno[3,4-c]piridina (250 mg, 0,601 mmol, 46 % de rendimiento) en forma de un sólido gomoso de color pardo que se usó más adelante sin purificación adicional. LC/MS (ESI) *m/e* 292,2 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>14</sub>H<sub>14</sub>NO<sub>4</sub>S, 292,1]; Tiempo de retención de la LC/MS (Método A3): t<sub>R</sub> = 1,93 min.



Parte B: 2-(metilsulfonil)-6H-isocromeno[3,4-c]piridin-8-ol

A una solución de 8-metoxi-2-(metilsulfonil)-6H-isocromeno[3,4-c]piridina (150 mg, 0,360 mmol) en DCM enfriado a -30 °C se le añadió BBr<sub>3</sub> (0,27 ml, 2,85 mmol). La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 30 min. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y después se inactivó con NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado (10 ml). La mezcla de reacción se extrajo en DCM (2x50 ml). Las capas de DCM combinadas se lavaron con agua (1x10 ml) y salmuera (1x10 ml), se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron a presión reducida. Se obtuvo 2-(metilsulfonil)-6H-isocromeno[3,4-c]piridin-8-ol (120 mg, 0,325 mmol, 90 % de rendimiento) en forma de un sólido gomoso de color pardo que se usó más adelante sin purificación adicional. LC/MS (ESI) *m/e* 278,0 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>13</sub>H<sub>12</sub>NO<sub>4</sub>S, 278,1]; Tiempo de retención de la LC/MS (Método B): t<sub>R</sub> = 0,63 min.



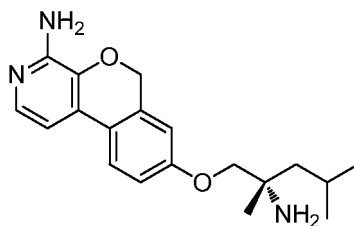
Parte C: (S)-2,4-dimetil-1-((2-(metilsulfonil)-6H-isocromeno[3,4-c]piridin-8-il)oxi)pentan-2-amina

- 5 Preparado como se describe en el ejemplo 45, partes H y J, usando 2-(metilsulfonil)-6H-isocromeno[3,4-c]piridin-8-ol (100 mg, 0,270 mmol) y 2,2-dióxido de 4-isobutil-4-metil-1,2,3-oxatiazolidin-3-carboxilato de (S)-*terc*-butilo (127 mg, 0,433 mmol) como el reactivo de acoplamiento. Se obtuvo (S)-2,4-dimetil-1-((2-(metilsulfonil)-6H-isocromeno[3,4-c]piridin-8-il)oxi)pentan-2-amina (10 mg, 0,024 mmol, 16 % de rendimiento en dos etapas) en forma de un sólido de color blanquecino. LC/MS (ESI) *m/e* 391,2 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>20</sub>H<sub>27</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S, 391,2]; Tiempo de retención de la LC/MS (Método A3): t<sub>R</sub> = 1,64 min; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, METANOL-d<sub>4</sub>) δ 8,40 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,97 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,19 (d, J = 11,5 Hz, 1H), 7,01 (s, 1H), 5,37 (s, 2H), 4,15 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 4,10 - 4,00 (m, 1H), 3,25 (s, 3H), 1,91 - 1,61 (m, 3H), 1,46 (s, 3H), 1,07 (d, J = 7,0 Hz, 3H), 1,03 (d, J = 6,5 Hz, 3H), dos protones intercambiables no observados; Pureza por HPLC (Método A2): 96 % t<sub>R</sub> = 6,06 min, Pureza por HPLC (Método B3): 96 % t<sub>R</sub> = 7,31 min.

15

### Ejemplo 60

(S)-8-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-6H-isocromeno[3,4-c]piridin-4-amina



20

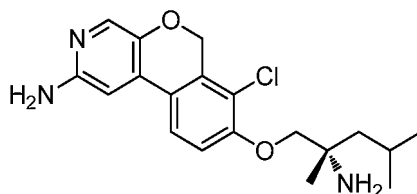
- Preparada como se describe en el ejemplo 53. Se obtuvo (S)-8-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-6H-isocromeno[3,4-c]piridin-4-amina (11 mg, 0,031 mmol, 42 % de rendimiento en las dos etapas finales) en forma de un sólido de color amarillo claro. LC/MS (ESI) *m/e* 328,0 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>19</sub>H<sub>26</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>, 328,2]; tiempo de retención de la LC/MS (Método J): t<sub>R</sub> = 0,78 min; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, METANOL-d<sub>4</sub>) δ 7,73 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,60 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,08 (dd, J = 8,5, 2,5 Hz, 1H), 7,02 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 6,94 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 5,21 (s, 2H), 4,10 - 4,02 (m, 1H), 4,02 - 3,94 (m, 1H), 1,91 - 1,80 (m, 1H), 1,76 - 1,68 (m, 1H), 1,66 - 1,56 (m, 1H), 1,40 (s, 3H), 1,05 (d, J = 6,5 Hz, 3H), 1,02 (d, J = 6,5 Hz, 3H), cuatro protones intercambiables no observados; Pureza por HPLC (Método D): 93 % t<sub>R</sub> = 0,78 min.

25

30

### Ejemplo 61

(S)-8-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-7-cloro-6H-isocromeno[3,4-c]piridin-2-amina



35

- Preparada como se describe en el ejemplo 53. Se obtuvo (S)-8-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-7-cloro-6H-isocromeno[3,4-c]piridin-2-amina (1,01 mg, 2,76 μmol, 16 % de rendimiento durante las dos etapas finales) en forma de un sólido de color amarillo claro. LC/MS (ESI) *m/e* 362,0 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>19</sub>H<sub>25</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>2</sub>, 362,2]; tiempo de retención de la LC/MS (Método J): t<sub>R</sub> = 0,87 min; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, METANOL-d<sub>4</sub>) δ 7,81 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,24 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 6,97 (s, 1H), 5,23 (s, 2H), 4,15 (c, J = 10,0 Hz, 2H), 1,93 - 1,81 (m, 2H), 1,74 - 1,62 (m, 1H), 1,48 (s, 3H), 1,07 (d, J = 6,5 Hz, 3H), 1,03 (d, J = 6,0 Hz, 3H), cuatro protones intercambiables no observados; Pureza por HPLC (Método D): 99 % t<sub>R</sub> = 0,87 min.

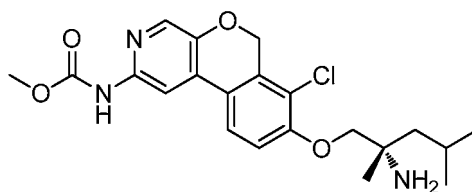
40

45

### Ejemplo 62

(8-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-7-cloro-6H-isocromeno[3,4-c]piridin-2-il)carbamato de (S)-metilo

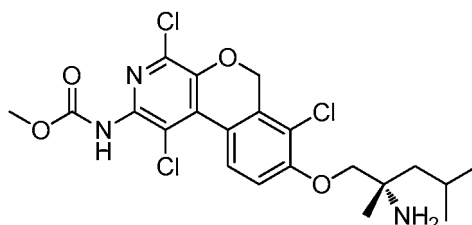




- Preparado como se describe en el ejemplo 45. Se obtuvo (8-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-7-cloro-6H-isocromeno[3,4-c]piridin-2-il)carbamato de (S)-metilo, HCl (7 mg, 0,014 mmol, 92 % de rendimiento durante la etapa final) en forma de un sólido de color blanquecino. LC/MS (ESI) *m/e* 420,2 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>21</sub>H<sub>27</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>4</sub>, 420,2]; Tiempo de retención de la LC/MS (Método A3): t<sub>R</sub> = 1,94 min; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, METANOL-d<sub>4</sub>) δ 8,08 - 8,01 (m, 2H), 7,94 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,35 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 5,40 (s, 2H), 4,32 - 4,23 (m, 2H), 3,86 (s, 3H), 2,01 - 1,84 (m, 2H), 1,74 (dd, J = 14,1, 5,0 Hz, 1H), 1,56 (s, 3H), 1,09 (d, J = 6,5 Hz, 3H), 1,04 (d, J = 6,5 Hz, 3H), tres protones intercambiables no observados; Pureza por HPLC (Método A2): 93 % t<sub>R</sub> = 6,27 min; Pureza por HPLC (Método B3): 94 % t<sub>R</sub> = 7,34 min.

### Ejemplo 63

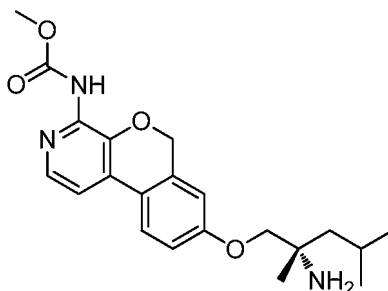
- 15 (8-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-1,4,7-tricloro-6H-isocromeno[3,4-c]piridin-2-il)carbamato de (S)-metilo



- Preparado como se describe en los ejemplos 46 y 53. Se obtuvo (8-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-1,4,7-tricloro-6H-isocromeno[3,4-c]piridin-2-il)carbamato de (S)-metilo (3,0 mg, 5,83 μmol, 22 % de rendimiento en las dos etapas finales) en forma de un sólido de color blanquecino. LC/MS (ESI) *m/e* 488,2 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>21</sub>H<sub>25</sub>Cl<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>, 488,2]; Tiempo de retención de LC/MS (Método M): t<sub>R</sub> = 1,72 min; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, METANOL-d<sub>4</sub>) δ 8,52 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,28 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 5,37 (s, 2H), 4,23 - 4,04 (m, 2H), 3,80 (s, 3H), 1,86 (dc, J = 12,4, 6,3 Hz, 1H), 1,82 - 1,74 (m, 1H), 1,69 - 1,59 (m, 1H), 1,42 (s, 3H), 1,05 (d, J = 6,5 Hz, 3H), 1,02 (d, J = 6,5 Hz, 3H), tres protones intercambiables no observados; Pureza por HPLC (Método C1): 95 % t<sub>R</sub> = 1,72 min.

### Ejemplo 64

- 30 ((8-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-6H-isocromeno[3,4-c]piridin-4-il)carbamato de S)-metilo



- Preparado como se describe en el ejemplo 45. Se obtuvo (8-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-6H-isocromeno[3,4-c]piridin-4-il)carbamato (S)-metilo (10,0 mg, 0,026 mmol, 5 % de rendimiento en las dos últimas etapas) en forma de un sólido de color amarillo claro. LC/MS (ESI) *m/e* 386,2 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>21</sub>H<sub>28</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>, 386,2]; Tiempo de retención de la LC/MS (Método B): t<sub>R</sub> = 0,73 min; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, METANOL-d<sub>4</sub>) δ 7,99 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,86 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,54 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,15 (dd, J = 8,5, 2,5 Hz, 1H), 7,00 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 5,25 (s, 2H), 4,20 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 4,10 (d, J = 10,5 Hz, 1H), 3,80 (s, 3H), 1,95 - 1,79 (m, 2H), 1,78 - 1,62 (m, 1H), 1,51 (s, 3H), 1,08 (d, J = 6,5 Hz, 3H), 1,04 (d, J = 6,5 Hz, 3H), tres protones intercambiables no observados; Pureza por HPLC (Método C1): 99 % t<sub>R</sub> = 1,00 min, Pureza por HPLC (Método D): 90 % t<sub>R</sub> = 0,76 min.

### Métodos

*Ensayo de cinasa AAK1*

Los ensayos se llevaron a cabo en placas de 384 pocillos de fondo en U. El volumen final del ensayo fue de 30  $\mu$ l preparado a partir de adiciones de 15  $\mu$ l de enzima y sustratos (péptido fluoresceinado (5-FAM)-Aha-KEEQSQITSQVTGQIGWR-NH<sub>2</sub> y ATP) y compuestos de prueba en tampón de ensayo (Tris-HCl 10 mM, pH 7,4, MgCl<sub>2</sub> 10 mM, Tween-20 al 0,01 % y DTT 1,0 mM). Las reacciones se iniciaron por la combinación de GST-Xa-hAAK1 expresada en bacterias con los sustratos y los compuestos de prueba. Se incubaron las reacciones a temperatura ambiente durante 3 horas y se finalizaron añadiendo 60  $\mu$ l de tampón de EDTA 35 mM a cada muestra. Las reacciones se analizaron en el dispositivo Caliper LabChip 3000 (Caliper, Hopkinton, MA) mediante separación electroforética del sustrato fluorescente y del producto fosforilado. Los datos de inhibición se calcularon mediante comparación con reacciones de control inactivadas con EDTA para una inhibición del 100 % y reacciones con solo vehículo para una inhibición del 0 %. La concentración final de los reactivos en los ensayos son ATP, 22  $\mu$ M; (5-FAM)-Aha-KEEQSQITSQVTGQIGWR-NH<sub>2</sub>, 1,5  $\mu$ M; GST-Xa-hAAK1, 3,5 nM; y DMSO, al 1,6 %. Se generaron curvas de respuesta a la dosis para determinar la concentración necesaria que inhibe el 50 % de la actividad de la quinasa (CI<sub>50</sub>). Los compuestos se disolvieron a 10 mM en dimetilsulfóxido (DMSO) y se evaluaron a once concentraciones. Los valores de CI<sub>50</sub> se obtuvieron mediante análisis por regresión no lineal.

*Ensayos basados en células HEK281*

Se cultivaron células HEK293F en medio que contenía DMEM (Gibco, n.º de cat. 11965), SFB al 10 % (SAFC Biosciences, n.º de cat. 12103C), GPS 1X (glutamina, penicilina y estreptomocina). En el día uno, se sembraron las células en una placa de 10 cm, de tal forma que alcanzaron una confluencia de ~80 % en el momento de la transfección. Había aproximadamente 12 millones de células en una placa de 10 cm en el momento de la transfección. En el día dos, se transfectó cada placa con 48  $\mu$ g de ADN y 144  $\mu$ l de Lipofectamine 2000 (Invitrogen, n.º de cat. 11668-019). El ADN estaba compuesto por una mezcla (por cada placa de 10 cm) que contenía 3  $\mu$ g de AAK1/HA/pIRES (humano de longitud completa, n.º de referencia del NCBI NP\_055726.2), 45  $\mu$ g de Flag/AP2MI/pcDNA (humano de longitud completa) y 1,5 ml de OPTI-MEM. La Lipofectamine 2000 está formada por una mezcla (por cada placa de 10 cm) que contiene 144  $\mu$ l de Lipofectamine 2000 y 1,5 ml de OPTI-MEM. Cada mezcla se transfirió a tubos individuales de 15 ml y se incubó a TA durante 5 minutos y después, se combinaron las dos mezclas y se incubaron a TA durante 20 minutos. Después, se aspiró el medio de cultivo de cada placa de 10 cm y se reemplazó por 10 ml de DMEM+SFB al 10 % (sin GPS). Finalmente, se añadieron 3 ml de mezcla de ADN/Lipofectamine a cada placa de 10 cm y se mezcló suavemente, seguido de la incubación de la placa durante una noche a 37 °C y CO<sub>2</sub> al 5 %.

En el día tres, se diluyeron los compuestos en DMSO al 100 % a una concentración final de 1000X, seguido de diluciones seriadas de factor 3 para obtener un total de 5 concentraciones analizadas. Se probaron cuatro compuestos por placa de 10 cm. Después, se pipeteó un  $\mu$ l de cada dilución de compuesto en una placa de 96 pocillos, de pocillos profundos, seguido de la adición de 500  $\mu$ l de DMEM + SFB al 0,5 % en cada pocillo, hasta una concentración final de 2X de cada compuesto. Las células se resuspendieron en una placa de 10 cm mediante simple pipeteo (las células HEK293 se desprenden de la placa fácilmente en este punto) y después se transfirieron a un tubo cónico de 50 ml y se sedimentaron por centrifugación a 1000 rpm durante 5 min. Después, se resuspendieron los sedimentos celulares en 2,75 ml de DMEM + SFB al 0,5 % por cada placa de 10 cm, y se transfirieron 100  $\mu$ l de suspensión de células a cada pocillo de una placa TC de 96 pocillos. Finalmente, se añadieron 100  $\mu$ l de compuesto diluido a 2X en DMEM + SFB al 0,5 % en pocillos que contenían suspensión de células, para obtener una concentración final de 1X. Después, las placas se incubaron a 37 °C y CO<sub>2</sub> al 5 % durante 3 horas, seguido de la transferencia de las suspensiones de células de cada pocillo a tiras para PCR de 12 tubos. Las tiras para PCR se centrifugaron en una gradilla para puntas a 1000 rpm durante 5 minutos para sedimentar las células y después se retiró el medio pipeteando sin alterar el sedimento celular.

Para preparar el análisis por transferencia de Western, se resuspendieron los sedimentos celulares en 40  $\mu$ l de tampón de muestra de LDS-PAGE 1X (Invitrogen, n.º de cat. NP0008) + fosfatasa Halt 2X y cóctel inhibidor de proteasas (Thermo Scientific, n.º de cat. 1861284), seguido de tratamiento con ultrasonidos con un emisor de ultrasonidos de micropunta ajustado a 5 durante 8-10 segundos. Se añadieron cinco  $\mu$ l de agente reductor de muestras NuPage 10X (con TDT 50 mM) a cada muestra, seguido de desnaturalización térmica a 70 °C durante 10 min en la máquina de PCR. Se cargaron un total de 10  $\mu$ l por muestra en cada carril de un gel de 26 pocillos Criterion de Tris-glicina al 4-20 % (Biorad, n.º de cat. 345-0034) para la transferencia de fosfo-mu2 y 10  $\mu$ l por carril en un gel de 26 pocillos NuPAGE de Bis-Tris al 4-12 % (+ tampón MES) (Invitrogen, n.º de cat. WG1403BX10) para la transferencia de mu2. Para los controles, se cargaron 2 ng de fosfo-mu2 o 20 ng de proteínas mu2/Flag en el último pocillo de cada gel. Después de la SDS-PAGE, se transfirieron las muestras en cada gel a una membrana de PVDF usando un iBlot y se bloquearon las membranas durante una hora en TBST + leche al 5 %, seguido de lavado 3X durante 5-10 min con TBST. Los geles Criterion se sondaron con anti-fosfo-mu2 (1:5000; un anticuerpo policlonal de conejo producido por New England Peptide y purificado por afinidad en Lexicon) en TBST + BSA al 5 %, mientras tanto, los geles NuPAGE se sondaron con anti-Flag de ratón (1:500; Sigma, n.º de cat. F1804) en TBST + leche al 5 % y estos anticuerpos primarios se incubaron durante una noche a 4 °C en un agitador.

En el día cuatro, se lavaron las transferencias de Western 3X durante 5-10 minutos con TBST, se sondaron con anti-

conejo-HRP (1:2000; BioRad, n.º de cat. 170-6515) o anti-ratón-HRP (1:2000; Biorad, n.º de cat. 170-6516) en TBST + leche al 5 % durante 1 hora a TA, se lavaron 3X durante 10 minutos con TBST y se revelaron con reactivo ECL (GE Healthcare, n.º de cat. RPN2132) en un Versadoc. Finalmente, se configuró la cámara para tomar una fotografía cada 30 segundos durante 10 minutos y se conservó la mejor imagen con señal no saturada (cuando se satura la señal, las bandas se resaltarán en rojo) para cada transferencia. Se llevó a cabo un análisis de volumen en cada banda para obtener valores de densidad. Se calculó el porcentaje de inhibición para cada muestra normalizando en primer lugar con respecto a los niveles totales de expresión de Mu2 y después, se comparó con los controles del 0 % y 100 %. Después, se calcularon los valores de  $CI_{50}$  usando el programa informático de ajuste Excel.

#### 10 *Ratones genosuprimidos para AAK1*

Se prepararon ratones homocigóticos (-/-) para la alteración del gen AAK1 mediante dos métodos; atrapamiento génico y recombinación homóloga.

15 El atrapamiento génico es un método de mutagénesis insercional aleatoria que utiliza un fragmento de ADN que codifica un gen indicador o marcador de selección como mutágeno. Los vectores de atrapamiento génico se han diseñado para integrarse en intrones o genes de una manera que permita que la maquinaria de corte y empalme celular corte y empalme los exones codificados en los vectores con ARNm celulares. De manera habitual, los vectores de atrapamiento génico contienen secuencias de marcadores de selección que están precedidas por secuencias aceptoras de corte empalme fuertes y no están precedidas por un promotor. Por lo tanto, cuando tales vectores se integran en un gen, la maquinaria de corte y empalme celular corta y empalma los exones del gen atrapado en el extremo 5' de la secuencia del marcador de selección. Normalmente, tales genes marcadores de selección solo pueden expresarse si el vector que codifica el gen se ha integrado en un intrón. Los sucesos de atrapamiento génico resultantes se identifican posteriormente mediante la selección de células que pueden sobrevivir en el cultivo de selección.

30 Se mutaron células madre embrionarias (células Lex-1 de la cepa obtenida de murino A129) mediante un proceso que implica la inserción de al menos una parte de una secuencia de vector genéticamente modificada en el gen de interés, las células madre embrionarias mutadas se microinyectaron en blastocistos que se introdujeron posteriormente en hospedadoras pseudopreñadas y se llevaron a término utilizando métodos establecidos. Véase, por ejemplo, "Mouse Mutagenesis", 1998, Zambrowicz *et al.*, eds., Lexicon Press, The Woodlands, TX. Los animales quiméricos resultantes se criaron posteriormente para producir descendientes capaces de la transmisión por la estirpe germinal de un alelo que contiene la mutación técnicamente diseñada en el gen de interés.

35 También se prepararon ratones con alteración del gen AAK1 por recombinación homóloga. En este caso, el segundo exón codificante del gen AAK1 murino (véase número de referencia del GenBank NM\_177762) se eliminó por métodos conocidos en la técnica. Véanse, por ejemplo, las patentes de Estados Unidos n.º 5.487.992, 5.627.059 y 5.789.215.

40 Se estudiaron los ratones homocigóticos (-/-) para la alteración del gen AAK1 junto con los ratones heterocigóticos (+/-) para la alteración del gen AAK1, y sus compañeros de camada de tipo silvestre (+/+). Durante este análisis, los ratones se sometieron a pruebas complementarias médicas utilizando un conjunto integrado de procedimientos de diagnóstico médico diseñados para evaluar la función de los principales aparatos y sistemas en un sujeto mamífero. Se estudiaron los ratones homocigóticos (-/-) "genosuprimidos" junto con sus compañeros de camada heterocigóticos (+/-) y de tipo silvestres (+/+). La alteración del gen AAK1 fue confirmada por análisis de Southern. La expresión del homólogo murino de AAK1 se detectó por RT-PCR en cerebro; médula espinal; ojo; timo; bazo; pulmón; riñón; hígado; músculo esquelético; hueso; estómago, intestino delgado y colon; corazón; tejido adiposo; pulmón asmático; hígado de LPS; sangre; corazón con bandas; árbol aórtico; próstata; y glándula mamaria murinos (virgen de 5 semanas, virgen adulta, 12 DPC, 3 días posparto (lactancia), 3 días posdestete (involución temprana), y 7 días posdestete (involución tardía).

55 Los homocigóticos para AAK1 (-/-) y sus compañeros de camada de tipo silvestre (+/+) se analizaron utilizando la prueba de la pata con formalina para evaluar sus respuestas nocisensibles agudas y tónicas. Para estas pruebas, se utilizaron analizadores automáticos de nocicepción (comprados en el laboratorio Ozaki de la Universidad de California, San Diego). Se colocó una banda de metal alrededor de la pata trasera izquierda de cada ratón 30 minutos antes de la prueba. Después de un período de aclimatación de 30 minutos, se inyectan por vía subcutánea 20 µl de formalina al 5 % en la superficie dorsal de la pata trasera izquierda. Los ratones se alojaron individualmente en cámaras cilíndricas durante 45 minutos. Se preparó una solución recién preparada de formalina al 5 % diluyendo formaldehído (Formalde-fresh al 20 %, Fisher Scientific, Fair Lawn, NJ) con agua destilada. Los compuestos de investigación se administraron 30 minutos antes de la inyección de formalina.

65 Una computadora grabó los retraimientos por minuto, retraimientos totales para la fase I (fase aguda = primeros 8 minutos), y retraimientos totales para la fase II (fase tónica = tiempo entre los minutos 20 - 40) a través de un campo electromagnético. Véase Yaksh TL, Ozaki G, McCumber D, Rathbun M, Svensson C, Malkmus S, Yaksh MC. An automated flinch detecting system for use in the formalin nociceptive bioassay. *J Appl Physiol.*, 2001; 90:2386-402.

## ES 2 740 224 T3

La potencia funcional de AAK1 para compuestos seleccionados se enumeran en la Tabla 3 como  $CI_{50}$ .

*Tabla 3*

Ejemplo	$CI_{50}$ de AAK1 (nM)
1	9,5
2	37
3	3,2
4	14
5	87
6	3,7
7	31
8	2,6
9	49
10	35
11	92
12	30
13	117
14	8,1
15	59
16	24
17	
18	3,0
19	1335
20	4,1
21	1129
22	3,2
23	46
24	69
25	227
26	5,4
27	1,7
28	611
29	13
30	17
31	235
32	3,2
33	2,1
34	3,8
35	11
36	2,6
37	2,4
38	7,7
39	8,1
40	1,3
41	0,62
42	88
43	56
44	181
45	0,91
46	45

(continuación)

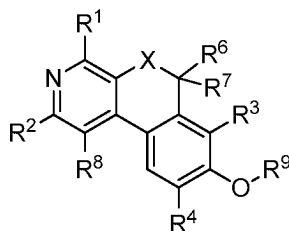
Ejemplo	CI <sub>50</sub> de AAK1 (nM)
47	26
48	13
49	5,4
50	11
51	121
52	2,2
53	4,4
54	2,1
55	123
56	37
57	34
58	18
59	184
60	0,74
61	0,41
62	0,81
63	15
64	7,8

LISTADO DE SECUENCIAS

5 <110> BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY  
 <120> PIRIDINAS FUSIONADAS COMO INHIBIDORES DE CINASA  
 <130> 12400-WO-PCT  
 10 <150> US 62/145.727  
 <151> 10-04-2015  
 <160> 1  
 15 <170> PatentIn versión 3.5  
 <210> 1  
 <211> 26  
 20 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial  
 <220>  
 <223> Polipéptido sintético  
 25 <400> 1  
  
 Phe Ala Met Ala His Ala Lys Glu Glu Gln Ser Gln Ile Thr Ser Gln  
 1 5 10 15  
  
 Val Thr Gly Gln Ile Gly Trp Arg Asn His  
 20 25

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I)



(I),

5

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

X se selecciona entre O y NR<sup>5</sup>;

10 R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, alcoxycarbonilamino C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, alquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, alquilcarbonilamino C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, alquilsulfonilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, amino, arilamino, arilcarbonilamino, cicloalquilamino C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilcarbonilamino C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquiloxi C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, halo, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, haloalquilamino C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>, haloalquilcarbonilamino C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>, hidroxilo, alquilsulfonilamino C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> y cicloalquilsulfonilamino C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>;

15 R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, ciano, -CH<sub>2</sub>OH, -CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, CH(CH<sub>3</sub>)OH, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>OH, cicloalquilo C<sub>3</sub>, halo y haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>;

R<sup>5</sup> se selecciona entre hidrógeno, -CD<sub>3</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, hidroxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;

R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> se seleccionan independientemente entre hidrógeno y alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> o, R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup>, junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un grupo carbonilo;

20 R<sup>8</sup> se selecciona entre hidrógeno, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, ciano y halo; y

R<sup>9</sup> es alquilo C<sub>5</sub>-C<sub>7</sub> sustituido con uno, dos o tres grupos seleccionados independientemente entre amino, deuterio y halo.

25 2. Un compuesto de la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde X es NR<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup>, junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un grupo carbonilo.

3. Un compuesto de la reivindicación 2 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde cada uno de R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> se selecciona independientemente entre hidrógeno, ciano, halo y alquilo C<sub>1</sub>.

30 4. Un compuesto de la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde X es O y R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> se seleccionan independientemente entre hidrógeno y alquilo C<sub>1</sub>.

5. Un compuesto de la reivindicación 4 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

35 R<sup>1</sup> se selecciona entre hidrógeno, alcoxycarbonilamino C<sub>1</sub>, alquilo C<sub>1</sub>, amino y halo;

R<sup>2</sup> se selecciona entre hidrógeno, alcoxycarbonilamino C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, alquilo C<sub>1</sub>, alquilcarbonilamino C<sub>1</sub>, alquilsulfonilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, amino, halo, haloalquilo C<sub>1</sub>, haloalquilamino C<sub>2</sub>, alquilsulfonilamino C<sub>1</sub> y cicloalquilsulfonilamino C<sub>3</sub>;

R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub> y halo.

40 6. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 seleccionado entre:

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

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

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

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

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

8-((2-amino-5,5,5-trifluoropentil)oxi)-5,9-dimetilbenzo[c][1,7]naftiridin-6(5H)-ona;

8-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-5-metilbenzo[c][1,7]naftiridin-6(5H)-ona;

50 8-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)benzo[c][1,7]naftiridin-6(5H)-ona;

8-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-4,5-dimetilbenzo[c][1,7]naftiridin-6(5H)-ona;

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

(R)-8-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-4,5-dimetilbenzo[c][1,7]naftiridin-6(5H)-ona;

8-((2-amino-1,1-dideutero-2,4-dimetilpentil)oxi)-9-cloro-5-etil-4-metilbenzo[c][1,7]naftiridin-6(5H)-ona;

8-((2-amino-1,1-dideutero-2,4-dimetilpentil)oxi)-4,5-dimetilbenzo[c][1,7]naftiridin-6(5H)-ona;

55 (S)-8-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-2,5-dimetilbenzo[c][1,7]naftiridin-6(5H)-ona;

(S)-8-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-7-cloro-4,5-dimetilbenzo[c][1,7]naftiridin-6(5H)-ona;

(S)-8-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-9-cloro-5-etil-4-metilbenzo[c][1,7]naftiridin-6(5H)-ona;

- (S)-8-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-9-cloro-2,5-dimetilbenzo[c][1,7]naftiridin-6(5H)-ona;  
 (S)-8-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-7-cloro-2,5-dimetilbenzo[c][1,7]naftiridin-6(5H)-ona;  
 (S)-8-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-5-etil-4-metilbenzo[c][1,7]naftiridin-6(5H)-ona;  
 (S)-8-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-2,5,7-trimetilbenzo[c][1,7]naftiridin-6(5H)-ona;  
 5 (S)-8-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-5-(2-hidroxietil)-4-metilbenzo[c][1,7]naftiridin-6(5H)-ona;  
 (S)-8-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-9-cloro-4-metil-5-(trideuterometil)benzo[c][1,7]naftiridin-6(5H)-ona;  
 (S)-8-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-4-metil-5-(trideuterometil)benzo[c][1,7]naftiridin-6(5H)-ona;  
 (S)-8-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-5-ciclopropil-4-metil-6-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][1,7]naftiridin-9-carbonitrilo;  
 (S)-8-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-9-cloro-5-isopropil-4-metilbenzo[c][1,7]naftiridin-6(5H)-ona;  
 10 (S)-8-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-4,5,9-trimetilbenzo[c][1,7]naftiridin-6(5H)-ona;  
 (S)-8-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-9-cloro-4,5-dimetilbenzo[c][1,7]naftiridin-6(5H)-ona;  
 (S)-8-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-9-cloro-4-metilbenzo[c][1,7]naftiridin-6(5H)-ona;  
 (S)-1-((6H-isocromeno[3,4-c]piridin-8-il)oxi)-4-metilpentan-2-amina;  
 (2S)-4-metil-1-((6-metil-6H-isocromeno[3,4-c]piridin-8-il)oxi)pentan-2-amina;  
 15 (S)-1-((6,6-dimetil-6H-isocromeno[3,4-c]piridin-8-il)oxi)-4-metilpentan-2-amina;  
 (S)-4-metil-1-((9-metil-6H-isocromeno[3,4-c]piridin-8-il)oxi)pentan-2-amina;  
 (S)-N-(8-((2-amino-4-metilpentil)oxi)-6H-isocromeno[3,4-c]piridin-2-il)acetamida; (8-((2-amino-4-metilpentil)oxi)-  
 6H-isocromeno[3,4-c]piridin-2-il)carbamato de (S)-metilo;  
 (S)-8-((2-amino-4-metilpentil)oxi)-6H-isocromeno[3,4-c]piridin-2-amina;  
 20 N-(8-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-6H-isocromeno[3,4-c]piridin-2-il)acetamida;  
 (S)-N-(8-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-6H-isocromeno[3,4-c]piridin-2-il)acetamida;  
 (R)-N-(8-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-6H-isocromeno[3,4-c]piridin-2-il)acetamida;  
 (8-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-6H-isocromeno[3,4-c]piridin-2-il)carbamato de metilo;  
 (8-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-6H-isocromeno[3,4-c]piridin-2-il)carbamato de (R)-etilo;  
 25 (8-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-6H-isocromeno[3,4-c]piridin-2-il)carbamato de (S)-etilo;  
 8-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-N-(2,2,2-trifluoroetil)-6H-isocromeno[3,4-c]piridin-2-amina;  
 (S)-8-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-N-(2,2,2-trifluoroetil)-6H-isocromeno[3,4-c]piridin-2-amina;  
 (R)-8-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-N-(2,2,2-trifluoroetil)-6H-isocromeno[3,4-c]piridin-2-amina;  
 (8-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-7-fluoro-6H-isocromeno[3,4-c]piridin-2-il)carbamato de (S)-metilo;  
 30 (8-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-1,4-dicloro-6H-isocromeno[3,4-c]piridin-2-il)carbamato de (S)-etilo;  
 (8-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-1-cloro-6H-isocromeno[3,4-c]piridin-2-il)carbamato de (S)-etilo;  
 (S)-1-((2-(difluorometil)-6H-isocromeno[3,4-c]piridin-8-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina;  
 (8-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-9-fluoro-6H-isocromeno[3,4-c]piridin-2-il)carbamato de (S)-metilo;  
 (S)-2,4-dimetil-1-((4-metil-6H-isocromeno[3,4-c]piridin-8-il)oxi)pentan-2-amina;  
 35 (S)-2,4-dimetil-1-((2-metil-6H-isocromeno[3,4-c]piridin-8-il)oxi)pentan-2-amina;  
 (S)-1-((4-cloro-6H-isocromeno[3,4-c]piridin-8-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina;  
 (S)-8-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-6H-isocromeno[3,4-c]piridin-2-amina;  
 (8-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-6H-isocromeno[3,4-c]piridin-2-il)carbamato de (S)-isopropilo;  
 (S)-N-(8-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-6H-isocromeno[3,4-c]piridin-2-il)metanosulfonamida;  
 40 (S)-N-(8-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-6H-isocromeno[3,4-c]piridin-2-il)ciclopropanosulfonamida;  
 (S)-1-((2-fluoro-6H-isocromeno[3,4-c]piridin-8-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina;  
 (8-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-1-cloro-9-fluoro-6H-isocromeno[3,4-c]piridin-2-il)carbamato de (S)-metilo;  
 (S)-2,4-dimetil-1-((2-(metilsulfonil)-6H-isocromeno[3,4-c]piridin-8-il)oxi)pentan-2-amina;  
 (S)-8-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-6H-isocromeno[3,4-c]piridin-4-amina;  
 45 (S)-8-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-7-cloro-6H-isocromeno[3,4-c]piridin-2-amina;  
 (8-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-7-cloro-6H-isocromeno[3,4-c]piridin-2-il)carbamato de (S)-metilo;  
 (8-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-1,4,7-tricloro-6H-isocromeno[3,4-c]piridin-2-il)carbamato de (S)-metilo y  
 (8-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-6H-isocromeno[3,4-c]piridin-4-il)carbamato de (S)-metilo  
 o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

50 7. Una composición que comprende una cantidad farmacéuticamente aceptable de un compuesto de la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

8. Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con una cualquiera de las  
 55 reivindicaciones 1 a 6 para su uso como medicamento.

9. Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con una cualquiera de las  
 60 reivindicaciones 1 a 6 para su uso en el tratamiento o el manejo de una enfermedad o un trastorno mediados por la actividad de AAK1, en donde la enfermedad o el trastorno se seleccionan entre enfermedad de Alzheimer, trastorno bipolar, dolor, enfermedad de Parkinson y esquizofrenia.

10. El compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 9 en donde el dolor es dolor neuropático.

65 11. El compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 10 en donde el dolor neuropático es fibromialgia o neuropatía periférica.