MODULADORES ALOSTÉRICOS POSITIVOS DEL RECEPTOR MUSCARÍNICO M2

La presente solicitud se refiere a moduladores alostéricos positivos del receptor muscarínico M2, especialmente al nuevo 1-arilnaftiridina-3-carboxamidas sustituido con 7, a procesos de preparación de estos, a los usos de estos, solos o en combinaciones, para el tratamiento y/o prevención de enfermedades, y al uso de estos para la producción de medicamentos para el tratamiento y/o prevención de enfermedades, particularmente para el tratamiento y/o prevención de trastornos cardiovasculares y/o trastornos renales.

Los receptores muscarinérgicos son receptores que se ubican en la membrana y, como los ligandos endógenos, pueden unir el neurotransmisor acetilcolina (ACh) (receptores de acetilcolina), pero también pueden activarse por muscarina. Existen cinco subtipos de estos receptores acoplados a proteínas G (M1-M5) que se expresan en casi todos los tipos de tejidos en el organismo humano. Se encuentran tanto en el sistema nervioso central como en el periférico, y en muchos órganos del sistema nervioso vegetativo.

El tipo M2 (M2R) se expresa predominantemente en el corazón. En el nivel celular, la estimulación M2R por el agonista acetilcolina logra la inhibición de adenilciclasa y activación del canal rectificador de potasio hacia adentro (canal IKACh, GIRK (canal K+ rectificador hacia adentro activado con proteína G; también Kir3.x). Esto aumenta la conductividad de potasio, lo que lleva a la hiperpolarización de las células musculares. Por consiguiente, las células se vuelven más difíciles de despolarizar, lo que lleva un efecto dromotrópico y cronotrópico adverso, y entonces la frecuencia cardíaca disminuye. El M2R es el mediador principal del control parasimpático de la función cardíaca, que se controla por el nervio vago. El nervio vago derecho reduce la frecuencia cardíaca a través de nódulo sinusal; el nervio vago izquierdo aumenta predominantemente el tiempo de conducción auriculoventricular a través del nódulo auriculoventricular (nódulo AV). En general, la influencia del nervio vago sobre la frecuencia cardíaca en reposo es predominante comparada con el nervio simpático. Los efectos de estimulación de M2R son por lo tanto opuestos a aquellos de estimulación beta-adrenérgica.

La activación del receptor M2 por el agonista de acetilcolina endógena, pero también por análogos sintéticos como carbacol, oxotremorin-M o iperoxo (Schrage *et al.*, *Biochem. Pharmacol.* **2014**, *90(3)*, 307-319), se realiza mediante la unión del agonista a lo que se llama el sitio de unión ortostérico del receptor y un cambio resultante en la conformación del receptor o estabilización de la confirmación del receptor activo. Los agonistas de los receptores muscarínicos convencionales que ocurren naturalmente incluyen, así como el agonista de acetilcolina endógena (ACh), varios alcaloides vegetales como arecolina, muscarina, y también pilocarpina (Neubig *et al.*, *Pharmacol Rev.*, **2003**, *55*, 597-606). El sitio de unión ortostérico de todos los receptores de acetilcolina muscarínicos está altamente conservado de forma evolutiva y tiene una alta secuencia y homología estructural entre los varios subtipos. Por lo tanto, muchos de los agonistas conocidos son no selectivos con respecto a los varios subtipos de los receptores de acetilcolina muscarínicos (Kruse *et al.*, *Mol Pharmacol.*, **2013**, *84(4)*, 528-540). El M2R tiene, aparte de un sitio de unión ortostérico, también un sitio de unión alostérico (Gregory *et al.*, *Current Neuropharmacol.*, **2007**, *5(3)*, 157-167). El más antiguo modulador alostérico conocido es galamina (Clark y Mitchelson, *Br. J. Pharmac.*, **1976**, *58*, 323-331).

Los moduladores alostéricos tienen distintas diferencias con los ligandos ortostéricos convencionales. El modulador alostérico en sí mismo no tiene una influencia directa en la activación de un receptor. Sin embargo, la unión alostérica resulta en modulación de la afinidad y/o eficacia de la unión del agonista ortostérico. El efecto de un modulador alostérico puede, por lo tanto mostrarse únicamente en presencia del ligando endógeno. Esto resulta en especificidad en términos de espacio y tiempo en el efecto alostérico (Conn *et al.*, *Nat. Rev. Drug Disc.*, **2009**, *8*, 41-54; Conn *et al*, *Nat. Rev. Drug. Disc.*, **2014**, *13*, 692-708). Además, el efecto de un modulador alostérico es autolimitante cuando estabiliza la unión del agonista en concentraciones altas. Esto en cambio tiene como resultado en principio, un perfil de seguridad farmacológica más favorable en comparación con agonistas, dado que los efectos tóxicos causados por la sobreactivación del receptor son limitados (Christopoulos, *Mol. Pharmacol.*, **2014**, *86*, 463-478).

La influencia mutua de ligandos alostéricos y ortostéricos en términos de afinidad y actividad intrínseca, que se denomina como cooperatividad, se determina por ambos ligandos. En el caso de un modulador alostérico positivo del M2R, los efectos de ACH (ligando ortostérico) se mejoran (cooperatividad positiva). Debido a su capacidad para modular las conformaciones del receptor en presencia de un ligando ortostérico, los ligandos alostéricos pueden generar un buen ajuste de efectos farmacológicos (Wang *et al.*, *J. Pharmacol. Exp. Therap.*, **2009**, *331*, 340-348). En el caso del modulador alostérico positivo del M2R, esto sugiere un perfil de efecto ventajoso, un riesgo reducido de efectos secundarios y un punto de partida para el desarrollo de más ligandos selectivos de subtipos en comparación con un agonista completo.

Se ha publicado la estructura cristalina del alostérico positivo del ligando M4R y M2R LY2119620 (3-amino-5-cloro-*N*-ciclopropil-4-metil-6-[2-(4-metilpiperazin-1-il)-2-oxoetoxi]tieno[2,3-b]piridina-2-carboxamida) en un complejo con M2R. El sitio de unión alostérico del M2R es espacialmente adyacente pero está delimitado de forma clara del sitio de unión ortostérico y, comparado con los otros subtipos de receptores muscarínicos, muestra menor conservación, es decir, tiene mayores diferencias en la secuencia (Kruse *et al.*, *Nature*, **2013**, *504*, 101-106). LY2119620 se describió como un modulador alostérico positivo no selectivo M2R/M4R (Croy *et al.*, *Molecular Pharmacology*, julio **2014** *86*, *1*, 106-115; Schober *et al.*, *Molecular Pharmacology*, julio **2014** *86*, *1*, 116-123).

El M2R como constituyente del sistema nervioso autonómico juega un papel importante en la patogénesis y la evolución de trastornos cardiovasculares. El desequilibrio autonómico caracterizado por debilitamiento vago (parasimpático) y dominio del sistema nervioso simpático está estrechamente correlacionado al aumento de morbilidad y mortalidad. La importancia clínica y pronóstica del desequilibrio autonómico está bien documentada en varios trastornos cardiovasculares, incluida la insuficiencia cardíaca (IC), trastornos del ritmo cardiaco, isquemia/reperfusión (I/R), hipertensión (He *et al., Br. J. Pharmacol.* **2014,** Epub) y enfermedad renal crónica (Ranpuria *et al.*, *Nephrol Dial Transplant.* **2008**, *23(2)*, 444-4499). Particularmente en el caso de pacientes que presentan comorbilidades como diabetes, el desequilibrio autonómico puede contribuir al aumento de morbilidad y mortalidad (Vinik *et al.*, *Diabet Med.,* **2011,** *28(6)*, 643-651). Las disfunciones del reflejo barorreceptor, como crisis hipertensiva o variabilidad de presión

sanguínea alta, como señales de un sistema nervioso autonómico disfuncional, generalmente acompañan la fase aguda de apoplejía isquémica o hemorrágica (Sykora *et al.*, *Stroke*, **2009**, *40(12)*, 678-682).

La observación frecuente de comorbilidad entre trastornos cardiovasculares y psicológicos, como entre la insuficiencia cardíaca y depresión, se basa probablemente en mecanismos patológicos habituales que acompañan el desequilibrio autonómico (Halaris et al., *Mod Trends Pharmacopsychiatri.,* **2013**, *28*, 144-161). El estrés crónico cambia el equilibrio homeostático del sistema nervioso autonómico. El tono vagal reducido contribuye a estado proinflamatorio, con deterioro de la regulación de neurotransmisores, especialmente la transmisión serotonérgica. Otros trastornos psicológicos también han sido conectados con la desregulación autonómica, por ejemplo trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH), que se caracteriza por la pérdida de inhibición, falta de autocontrol emocional, falta de atención e hiperactividad (Rash y Aguirre-Camacho*, Atten Defic Hyperact Disord.*, **2012**, 4*(4)*, 167-177).

Impulsar la actividad parasimpática mediante un modulador alostérico positivo, incluidos los efectos antiinflamatorios esperados, elevación de monóxido de nitrógeno (NO), regulación del estado redox, mejora de la función mitocondrial y de regulación de calcio, podría por lo tanto constituir un principio terapéutico nuevo, especialmente en el caso de trastornos cardiovasculares. Existen varios punteros que la modulación de actividad parasimpática puede considerarse como un objetivo terapéutico potencial en el caso de insuficiencia cardíaca crónica. La estimulación del nervio vago en perros que se han recuperado de infarto del miocardio disminuyó significativamente la incidencia de muerte cardíaca súbita, y la mortalidad en ratas que sufren de insuficiencia cardíaca crónica (De Ferrari, *J. Cardiovasc. Transl. Res.*, **2014**, *7(3)*, 310-320). En un modelo de perro con insuficiencia cardíaca (FEVI 35%) y un estimulador vagal implantado, se ha mostrado que, en el grupo de tratamiento comparado con el grupo de simulación, ocurrió una mejora significativa en la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) y reducción en los volúmenes de fin de sístole y de diástole (VFSVI, VFDVI), así como una reducción en la frecuencia cardíaca en 3 meses. El efecto de ENV descrito fue aditivo a la administración de beta bloqueador (De Ferrari, *J. Cardiovasc. Transl. Res.*, **2014**, *7(3)*, 310-320). El nivel de plasma para TNF-α e IL-6 y la expresión de la proteína de miocardio de estos disminuyó mediante estimulación vagal en este modelo de animal, lo que sugiere que el impulso del sistema nervioso parasimpático, así como los efectos sobre la remodelación del VI, también tiene efectos positivos sobre citocinas proinflamatorias.

Según datos preclínicos experimentales, ahora se ha llevado a cabo el primer estudio clínico sobre estimulación vagal en pacientes con insuficiencia cardíaca crónica, como ya se estableció en el tratamiento de epilepsia y depresión. El efecto de impulsar el sistema parasimpático a través de estimulación del nervio vago (ENV) directa se evaluó en un estudio de observación no aleatorizado con 32 pacientes con disfunción sistólica del ventrículo izquierdo (VI), y los resultados sugieren que la estimulación vagal tiene un efecto favorable sobre la calidad de vida, resistencia y remodelación del VI (De Ferrari GM *et al.*, *Eur. Heart J.*, **2011**, *32*, 847–855). En el estudio viable de etiqueta abierta multicéntrico ANTHEM-HF, se examinaron la seguridad, compatibilidad y eficacia de la estimulación vagal en pacientes con insuficiencia cardíaca

sintomática estable crónica con fracción de eyección reducida (ICFER) además del tratamiento estándar (Premchand RK *et al.*, *J. Card. Fail.*, **2014**, *20(11)*, 808-816). La estimulación continua del nervio vagal utilizada en este estudio llevó a una mejora en la fracción de eyección, variabilidad de frecuencia cardíaca, clase de NYHA y calidad de vida. Por el contrario, el primer estudio clínico NECTAR-HF controlado con placebo, no mostró ningún efecto significativo de la estimulación del nervio vagal sobre la función cardíaca en pacientes con insuficiencia cardíaca luego de 6 meses (Zannad *et al.*, *Eur. Heart J.*, **2015**, *36(7)*, 425-433). La única mejora fue en la calidad de vida. El estudio INOVATE-HF en 650 pacientes con insuficiencia cardíaca no fue capaz de mostrar ningún efecto de este tratamiento en relación a la mortalidad y hospitalización. (Gold *et al., J Am Coll Cardiol.*, **2016**, Mar 29. pii: S0735-1097(16)32404-4. doi: 10.1016/j.jacc.2016.03.525). La calidad de vida y distancia de caminata mejoraron significativamente.

Así como el riesgo de infección y los riesgos potenciales de una intervención quirúrgica, el tratamiento por medio de estimulación eléctrica del nervio vago está limitado por efectos segundarios como afonía, tos y dolor orofaríngeo (Premchand RK *et al.*, *J. Card. Fail.*, **2014**, *20(11)*, 808-816). El impulso del sistema nervioso parasimpático asistido con medicación por un efecto directo sobre el M2R podría constituir una nueva opción terapéutica.

La fibrilación auricular es el trastorno del ritmo cardíaco persistente más común, y la prevalencia de esta aumenta con la edad (Chen *et al.*, *Circ. Res.*, **2014**, *114(9)*, 1500-1515). La fibrilación auricular e insuficiencia cardíaca generalmente ocurren juntas en una relación mutuamente beneficiosa. Por lo tanto, la prevalencia de fibrilación auricular aumenta con la gravedad clínica de la insuficiencia cardíaca (Maisel y Stevenson, *Am. J. Cardiol.*, **2003**, *91*, (supl.) 2D-8D). Los datos clínicos muestran que los pacientes en los que la insuficiencia cardíaca está acompañada por fibrilación auricular tienen un pronóstico desfavorable. Tanto la letalidad (letalidad total, muerte súbita y falla de bomba) y morbilidad (hospitalización) mostraron aumentarse significativamente en este grupo de pacientes.

En el tratamiento de fibrilación auricular, hay dos estrategias de tratamiento diferentes: lo que se llama control de frecuencia con ajuste y si es posible en absoluto, normalización de la frecuencia ventricular, y lo que se llama control de ritmo, que comprende mediciones destinadas a establecer o mantener un ritmo sinusoidal. Un tratamiento eficaz consiste en una combinación de mediciones no asistidas con medicación y asistidas con medicación o intervención (Levalter T, *Fortbildungsprogramm Pharmazie*, **2011**, *5*, 106-127).

Para el control de ritmo asistido con medicación luego de cardioversión, betabloqueadores, antiarrítmicos de clase I y clase III se utilizan de acuerdo con el trastorno cardíaco subyacente y el alcance del deterioro de la función de bombeo del ventrículo izquierdo. En pacientes con fibrilación auricular permanente y en pacientes oligosintomáticos (generalmente mayores) que tienen fibrilación auricular persistente o paroxística, el control de frecuencia simple con retención o asignación de la fibrilación auricular es generalmente la terapia elegida. Se utilizan medicamentos principalmente que afectan el período refractario o la capacidad de conducción del nódulo AV. En principio, este efecto puede lograrse por estimulación del

M2R, que juega el papel fisiológico principal en este punto, por ejemplo, con la ayuda de un modulador alostérico positivo. Los fármacos disponibles a la fecha son betabloqueadores, digitálicos, antagonistas del calcio y, en casos individuales, amiodarona, que se utilizan con consideración del estilo de vida, trastorno cardíaco subyacente y cualquier trastorno secundario. Sin embargo, especialmente en pacientes que tienen función reducida de bombeo del ventrículo izquierdo ye insuficiencia cardíaca grave, las opciones de terapia asistida con medicación son inadecuadas. Los antagonistas del calcio están contraindicados para este grupo de pacientes. Como han mostrado los estudios más recientes, el tratamiento con digoxina conduce a un aumento de mortalidad en pacientes que tienen fibrilación auricular (Leong-Sit y Tang, *Curr. Opin. Cardiol.*, **2015**, Epub). Para los betabloqueadores, se mostró una falta de eficacia en pacientes que tienen fibrilación auricular e insuficiencia cardíaca en un meta-análisis. *Opin. Cardiol.*, **2015**, Epub). La demanda médica de tratamientos nuevos eficaces y seguros para el control de frecuencia es correspondientemente alta. Esto puede lograrse mediante estimulación del M2R asistida con medicación.

El problema abordado por la presente invención es el de identificar y proporcionar sustancias nuevas que constituyen moduladores alostéricos positivos potentes del receptor muscarínico M2, y por lo tanto que sean adecuados para el tratamiento y/o prevención de particularmente trastornos cardiovasculares y/o trastornos renales.

Los ácidos 4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílicos sustituidos con 1-bencilo han sido descritos como moduladores alostéricos del receptor muscarínico M1 para el tratamiento de trastornos neurodegenerativos como Alzheimer y esquizofrenia (Scammells *et al.*, *ACS Chem. Neurosci.*, **2013**, *4 (7)*, 1026–1048; Mistry *et al.*, *J. Med. Chem.* **2013**, *56*, 5151-5172). Entre otros documentos, EP 0945435 B1 describe derivados de ácido piridonacarboxílico que tiene actividad antibacteriana. WO 2002/085886-A2, WO 2003/050107-A1 y WO 2005/026145-A2 reivindican derivados de ácido quinolonacarboxílico sustituido con 7-piperidino, y WO 2005/026165-A1 y WO 2005/049602-A1 varios derivados de ácido quinolonacarboxílico sustituido con 7-pirrolidino y EP 1650192-A1 derivados específicos de ácido 7-acetidinilquinolonacarboxílico que tienen actividad antimicrobiana/antibacteriana. WO 2005/009971-A1 y JP 2005012561 describen derivados de quinolona que pueden utilizarse como inhibidores de agregación plaquetaria.

La presente invención se refiere a moduladores alostéricos positivos del receptor muscarínico M2 para el uso en el tratamiento y/o prevención de trastornos, especialmente trastornos cardiovasculares y/o trastornos renales.

Los inventores encontraron que, sorprendentemente, la modulación alostérica positiva del receptor muscarínico M2 es particularmente adecuada para el tratamiento de trastornos cardiovasculares, preferentemente de acuerdo con la lista de indicaciones antes mencionada.

El ligando positivo alostérico M4R y M2R LY2119620 está asociado predominantemente con trastornos neuronales y psicológicos (Croy *et al*., *Molecular Pharmacology,* julio **2014**, *86*, 1, 106-115). Las moléculas que tienen un perfil correspondiente o similar a aquel de LY2119620 son por lo tanto inadecuados para una modificación alostérica seleccionada del receptor muscarínico M2, y por lo tanto para el tratamiento de

trastornos cardiovasculares de acuerdo con la lista de indicaciones antes mencionada con un bajo nivel de efectos secundarios.

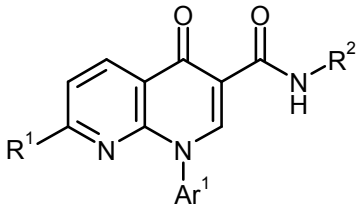
En una modalidad ventajosa de la presente invención, los moduladores alostéricos positivos de la invención del receptor muscarínico M2 tienen selectividad de subtipo para el receptor M2 con respecto al efecto alostérico positivo.

En una modalidad particular, estos tienen, dentro de un rango de concentración de 1μM-10 μM, una selectividad idéntica o mayor para el receptor muscarínico M2 que para el receptor muscarínico M4. Es adicionalmente preferible que la selectividad del modulador alostérico para el receptor muscarínico M2 sea al menos 1,1 veces, 1.2 veces, 1.3 veces o, más preferentemente, 1,4 veces mayor que aquella para el receptor muscarínico M4.

En una modalidad particular adicional, estos tienen, dentro de un rango de concentración de 5 μM-20 μM, una selectividad al menos 4 veces mayor para el receptor muscarínico M2 que para el receptor muscarínico M1. Es preferentemente el caso de que la selectividad del modulador alostérico para el receptor muscarínico M2 sea al menos 4,2 veces, 4,3 veces, 4,4 veces, 4,5 veces, 4,6 veces, 4,7 veces, 4,8 veces, 4,9 veces, 5 veces, 5,1 veces, 5,2 veces, 5,3 veces, 5,4 veces, 5,5 veces, 5,6 veces, 5,7 veces o, más preferentemente 5,8 veces más alto que para el receptor muscarínico M1.

La selectividad se determina en la presente como el cociente del cambio alostérico relacionado al modulador en el valor EC_{50} de la curva de respuesta de dosis ACh para el receptor M2 con respecto al otro tipo de receptor Mx respectivo. Para determinar dicho cociente, primero, el valor EC_{50} de la curva de respuesta de dosis ACh se determina para los receptores particulares ("EC_{50} ACh"). Posteriormente, el cambio alostérico en el valor EC_{50} de ACh ("cambio EC_{50}") se determina luego de la administración de 1 μM o 10 μM del modulador alostérico para evaluarse. El protocolo de la prueba de liberación funcional de Ca^{2+} de Eurofin descrita en las páginas 610-612, sección B-3 es especialmente adecuado para este propósito. (GPCRProfiler® "Services in agonistic and allosteric mode for Mx Receptors"). Finalmente, se forman los cocientes del cambio alostérico para el receptor M2 con relación al receptor Mx respectivo (p.ej. M1R, M4R), que funcionan en cambio como una medida de la selectividad respectiva.

La invención se refiere especialmente a compuestos de la fórmula general (I)



(I)

donde

R^1 es NR^4R^5,

donde

R^4 es hidrógeno, metilo, alquilo-(C_2-C_4) o cicloalquilo-(C_3-C_6),

donde alquilo-(C_2-C_4) puede sustituirse con hidroxilo o hasta trisustituirse con fluoro

y

R^5 es alquilo-(C_1-C_6), cicloalquilo-(C_3-C_6), heterociclilo saturado de 3 a 6 miembros o alquilsulfonilo-(C_1-C_4),

donde alquilo-(C_1-C_6), cicloalquilo-(C_3-C_6) y heterociclilo saturado de 3 a 6 miembros puede hasta trisustituirse, de forma idéntica o diferente, con metilo, difluorometilo, trifluorometilo, hidroxilo, hidroxicarbonilo, oxo, metoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi y ciano, y adicionalmente hasta tetrasustituirse con fluoro,

o

R^4 y R^5 junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un heterociclo monocíclico de 3 a 6 miembros o bicíclico de 6 a 10 miembros, saturado o parcialmente insaturado, que puede contener uno o dos heteroátomos adicionales, idénticos o diferentes, del grupo de N, O, S, SO y/o SO_2 como miembros del anillo,

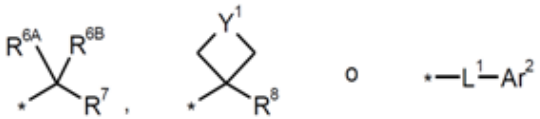
donde el heterociclo monocíclico de 3 a 6 miembros y bicíclico de 6 a 10 miembros puede cada uno sustituirse con 1 a 5 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo de alquilo-(C_1-C_4), difluorometilo, trifluorometilo, hidroxi, hidroxicarbonilo, oxo, alcoxi-(C_1-C_3), difluorometoxi, trifluorometoxi, ciano, alcoxicarbonilo-(C_1-C_3), aminocarbonilo, mono alquilaminocarboniloxi,-(C_1-C_3), -NHC(=O)R^{22A} y $CH_2NHC(=O)R^{22B}$, y adicionalmente hasta tetrasustituirse con fluoro, donde

R^{22A} y R^{22B} independientemente representan alquilo-(C_1-C_3) o ciclopropilo,

y

donde alquilo-(C_1-C_4) puede mono o disustituirse, de forma idéntica o diferente con hidroxilo y alcoxi-(C_1-C_3), y hasta tetrasustituirse con fluoro,

R^2 es un grupo de la fórmula



donde

* marca el sitio de unión al átomo de nitrógeno del resto de amida,

R^{6A} es hidrógeno o alquilo-(C_1-C_4)

R^{6B} es hidrógeno, alquilo-(C_1-C_4), ciclopropilo, trifluorometilo, metoximetilo o trifluorometoximetilo,

R^7 es alquilo-(C_1-C_4), ciclopropilo o ciclobutilo,

donde alquilo-(C_1-C_4) puede hasta pentasustituirse y ciclopropilo y ciclobutilo hasta tetrasustituirse con fluoro,

Y^1 es $-(CH_2)_k-$, $-CF_2-$, $-O-CH_2-$, $-CH_2-O-$ o $-CH_2-O-CH_2-$,

donde

k es 0, 1, 2 o 3,

R^8 es alquilo-(C_1-C_2) hasta pentasustituido con fluoro o trifluorometoximetilo,

L^1 es una unión o un grupo de la fórmula $-C(R^{9A}R^{9B})-(C(R^{10A}R^{10B}))_m-$,

donde

m representa 0 o 1,

R^{9A} representa hidrógeno o metilo,

R^{9B} representa hidrógeno, metilo, trifluorometilo, pentafluoroetilo o trifluorometoximetilo,

R^{10A} y R^{10B} independientemente representan hidrógeno y metilo,

Ar^2 es fenilo,

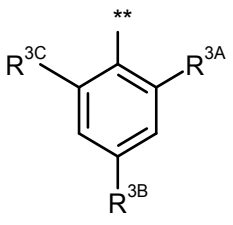
donde fenilo puede hasta mono trisustituirse, de forma idéntica o diferente con fluoro, cloro, alquilo,-(C_1-C_3), difluorometoximetilo, trifluorometoximetilo y/o trifluorometilo,

o

es un carbociclo bicíclico o tricíclico de 5 a 10 miembros,

donde el carbociclo bicíclico o tricíclico de 5 a 10 miembros puede hasta trisustituirse, de forma idéntica o diferente, con alquilo-(C_1-C_3) y trifluorometilo, y adicionalmente hasta tetrasustituirse con fluoro,

Ar^1 es un grupo de la fórmula



donde

** marca el sitio de unión al átomo de nitrógeno,

R^{3A} es fluoro, cloro o trifluorometilo,

R^{3B} es hidrógeno o fluoro,

y

R^{3C} es hidrógeno, fluoro o cloro

y los *N*-óxidos, sales, solvatos, sales de los *N*-óxidos, y solvatos de los *N*-óxidos o sales de estos.

Los compuestos de acuerdo con la invención son los compuestos de la fórmula (I) y las sales, solvatos y solvatos de las sales de estos, los compuestos abarcados en la fórmula (I) y son de las fórmulas mencionadas abajo y las sales, solvatos y solvatos de las sales de estos y los compuestos abarcados en la fórmula (I) y que están mencionados abajo como modalidades y las sales, solvatos y solvatos de las sales de estos si los compuestos que están abarcados en la fórmula (I) y que están mencionados abajo no son ya sales, solvatos y solvatos de las sales.

Los compuestos de acuerdo con la invención son de la misma forma *N*-óxidos de los compuestos de la fórmula (I) y las sales, solvatos y solvatos de las sales de estos.

Las sales preferidas en el contexto de la presente invención son sales fisiológicamente aceptables de los compuestos de acuerdo con la invención. También están abarcadas las sales que no son en sí mismas adecuadas para aplicaciones farmacéuticas pero que pueden utilizarse, por ejemplo, para el aislamiento, purificación o almacenamiento de los compuestos de acuerdo con la invención.

Las sales fisiológicamente aceptables de los compuestos de acuerdo con la invención incluyen sales de adición de ácidos minerales, ácidos carboxílicos y ácidos sulfónicos, por ejemplo sales de ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido toluenosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido naftalenodisulfónico, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido propiónico, ácido láctico, ácido tartárico, ácido málico, ácido cítrico, ácido fumárico, ácido maleico y ácido benzoico.

Las sales fisiológicamente inaceptables de los compuestos de acuerdo con la invención también incluyen sales de bases convencionales, a modo de ejemplo y con preferencia sales de metales alcalinos (p.ej. sales de sodio y potasio), sales de metales alcalinotérreos (p.ej. sales de calcio y magnesio) sales de zinc y sales de amonio derivadas de amoníaco o aminas orgánicas que tienen de 1 a 16 átomos de carbono, a modo de ejemplo y con preferencia a etilamina, dietilamina, trietilamina, DIPEA, monoetanolamina, dietanolamina, trietanolamina, dimetilaminoetanol, dietilaminoetanol, tris(hidroximetil)aminometano, colina, procaína, dicicloexilamina, dibencilamina, *N*-metilmorfolina, *N*-metilpiperidina, arginina, lisina y 1,2-etilendiamina.

Los solvatos en el contexto de la invención se describen como aquellas formas de los compuestos de acuerdo con la invención que forman un complejo en el estado sólido o líquido por coordinación con moléculas de solventes. Los hidratos son una forma específica de los solvatos en los que la coordinación es con agua. Los solvatos preferidos en el contexto de la presente invención son hidratos.

Los compuestos de acuerdo con la invención pueden, dependiendo de su estructura, existir en diferentes formas estereoisoméricas, es decir, en la forma de isómeros de configuración o de lo contrario, si corresponde, como isómeros conformacionales (enantiómeros y/o diastereómeros, incluidos aquellos en el caso de atropisómeros). La presente invención, por lo tanto comprende los enantiómeros y diastereómeros, y las mezclas respectivas de estos. Es posible aislar los constituyentes estereoisoméricamente homogéneos de estas mezclas de enantiómeros y/o diastereómeros en una forma conocida. Se da preferencia a utilizar métodos cromatográficos para este propósito, especialmente cromatografía HPLC en fases de separación aquirales o quirales. En el caso de ácidos carboxílicos como intermediarios o productos finales, la separación también es alternativamente posible mediante sales diastereoméricas utilizando bases aminas quirales.

En el contexto de la presente invención, el término "enantioméricamente puro" se entiende al efecto que el compuesto en cuestión con respecto a la configuración absoluta de los centros quirales está presente en un exceso enantiomérico de más de 95%, preferentemente más de 98%. El exceso enantiomérico, ee, se calcula en la presente al evaluar un cromatograma de análisis HPLC en una fase quiral utilizando la fórmula debajo:

$$ee = \left| \frac{\text{Enantiómero 1 (área por ciento)} - \text{Enantiómero 2 (área por ciento)}}{\text{Enantiómero 1 (área por ciento)} + \text{Enantiómero 2 (área por ciento)}} \right| \times 100\%.$$

Si los compuestos de acuerdo con la invención pueden ocurrir en formas tautoméricas, la presente invención comprende todas las formas tautoméricas.

La presente invención también comprende todas las variantes isotópicas adecuadas de los compuestos de acuerdo con la invención. Una variante isotópica de un compuesto de acuerdo con la invención se entiende en la presente para significar un compuesto en el que al menos un átomo en el compuesto de acuerdo con la invención se ha intercambiado por otro átomo del mismo número atómico, pero con una masa atómica diferente de la masa atómica que generalmente o predominantemente ocurre en la naturaleza ("fracción antinatural"). La expresión "fracción antinatural" se entiende por significar una fracción de un isótopo mayor que su frecuencia natural. Las frecuencias naturales de isótopos a utilizarse en esta conexión puede encontrarse en "Isotopic Compositions of the Elements 1997", Pura de solicitud Chem., 70(1), 217-235, 1998. Los ejemplos de isótopos que pueden incorporarse en un compuesto de acuerdo con la invención son aquellos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, azufre, fluoro, cloro, bromo y yodo, como ^{2}H (deuterio), ^{3}H (tritio), ^{13}C, ^{14}C, ^{15}N, ^{17}O, ^{18}O, ^{32}P, ^{33}P, ^{33}S, ^{34}S, ^{35}S, ^{36}S, ^{18}F, ^{36}Cl, ^{82}Br, ^{123}I, ^{124}I, ^{129}I y ^{131}I. Las variantes isotópicas particulares de un compuesto de acuerdo con la invención, especialmente aquellos en los que se han incorporado uno o más isótopos radioactivos, pueden ser beneficiosas, por ejemplo, para la exanimación del mecanismo de acción o de la distribución del fármaco en el cuerpo, debido a la preparación y detectabilidad comparativamente fácil, especialmente los compuestos etiquetados con isótopos ^{3}H o ^{14}C son adecuados para este propósito. Además, la incorporación de isótopos, por ejemplo de deuterio puede llevar a beneficios terapéuticos particulares como consecuencia de una mayor estabilidad metabólica del compuesto, por ejemplo una extensión de la semivida en el cuerpo o una reducción en la dosis

activa requerida; tales modificaciones de los compuestos de acuerdo con la invención pueden por lo tanto posiblemente también constituir una modalidad preferida de la presente invención. Con respecto al tratamiento y/o profilaxis de los trastornos especificados en la presente la o las variantes isotópicas de los compuestos de la fórmula general (I) preferentemente contienen deuterio ("compuestos de la fórmula general (I) que contienen deuterio"). Las variantes isotópicas de los compuestos de la fórmula general (I) en las que se han incorporado uno o más isótopos radioactivos como ^{3}H o ^{14}C son beneficiosos, por ejemplo, en medicamentos y/o estudios de distribución tisular de sustrato. Debido a su fácil capacidad de incorporación y detectabilidad, estos isótopos son particularmente preferidos. Es posible incorporar isótopos emisores de positrones como ^{18}F o ^{11}C en un compuesto de la fórmula general (I). Estas variantes isotópicas de los compuestos de la fórmula general (I) son adecuadas para uso en aplicaciones de imágenes in vivo. Los compuestos de la fórmula general (I) que contienen deuterio y ^{13}C pueden utilizarse dentro del alcance de estudios clínicos y preclínicos en análisis de espectrometría de masas (H. J. Leis *et al., Curr. Org. Chem.,* **1998**, *2*, 131). Las variante isotópica de los compuestos de acuerdo con la invención que pueden prepararse mediante procesos comúnmente utilizados conocidos por aquellos expertos en la técnica, por ejemplo mediante los métodos descritos más adelante y los procedimientos descritos en los ejemplos de trabajo, al utilizar modificaciones isotópicas correspondientes de los reactivos y/o compuestos de partida respectivos.

Las variantes isotópicas de los compuestos de la fórmula general (I) pueden prepararse mediante procesos conocidos por aquellos expertos en la técnica como se describe en los esquemas y/o ejemplos descritos en la presente, al reemplazar un reactivo con una variante isotópica del reactivo, preferentemente un reactivo que contiene deuterio. De acuerdo con los sitios de deuteración deseados, es posible en algunos casos incorporar deuterio directamente de D_2O en los compuestos o en los reactivos que pueden utilizarse para la síntesis de tales compuestos (Esaki *et al.*, *Tetrahedron*, **2006**, *62*, 10954; Esaki *et al.*, *Chem. Eur. J.* **2007**:134052. Otro reactivo útil para la incorporación de deuterio en moléculas es deuterio gaseoso. Una ruta rápida para la incorporación de deuterio es la deuteración catalítica de enlaces olefínicos (H. J. Leis *et al.*, *Curr. Org. Chem.*, **1998**, *2*, 131; J. R. Morandi *et al.*, *J. Org. Chem.*, **1969**, *34* (*6*), 1889) y enlaces acetilénicos (N. H. Khan, *J. Am. Chem. Soc.*, **1952**, *74* (*12*), 3018; S. Chandrasekhar *et al.*, *Tetrahedron*, **2011**, *52*, 3865). Para un intercambio directo de hidrógeno por deuterio en hidrocarburos que contienen grupos funcionales, también es posible utilizar catalizadores de metales (es decir, Pd, Pt y Rh) en presencia de deuterio gaseoso (J. G. Atkinson *et al.*, patente estadounidense 3966781). Varios reactivos deuterados y unidades de síntesis están disponibles comercialmente de compañías como, por ejemplo, C/D/N Isotopes, Quebec, Canadá; Cambridge Isotope Laboratories Inc., Andover, MA, EE.UU; y CombiPhos Catalysts, Inc., Princeton, NJ, EE.UU. Puede encontrarse información adicional relacionada a la técnica previa con respecto al intercambio de deuterio-hidrógeno, por ejemplo en Hanzlik *et al*., *J. Org. Chem.,* **1990**, *55*, 3992-3997; R. P. Hanzlik *et al*., *Biochem. Biophys. Res. Commun.,* **1989**, *160*, 844; P. J. Reider *et al*., *J. Org. Chem.,* **1987**, *52*, 3326-3334; M. Jarman *et al.*, *Carcinogenesis* ,**1993**, *16*(4), 683-688; J. Atzrodt *et al.*, *Angew.*

Chem., Int. Ed. **2007**, *46*, 7744; K. Matoishi *et al.*, **2000**, *J. Chem. Soc, Chem. Commun.*, 1519−1520; K. Kassahun *et al.*, WO 2012/112363.

El término "compuesto que contiene deuterio de la fórmula general (I)" se define como un compuesto de la fórmula general (I) en la que uno o más átomos de hidrógeno han sido reemplazados por uno o más átomos de deuterio y en la que la frecuencia de deuterio en cada posición deuterada en el compuesto de la fórmula general (I) es mayor que la frecuencia natural de deuterio, que es aproximadamente 0,015 %. Más particularmente, en un compuesto que contiene deuterio de la fórmula general (I), la frecuencia de deuterio en cada posición deuterada en el compuesto de la fórmula general (I) es mayor que 10 %, 20 %, 30 %, 40 %, 50 %, 60 %, 70 % o 80 %, preferentemente mayor que 90 %, 95 %, 96 % o 97 %, incluso más preferentemente mayor que 98 % o 99 %, en esta posición o estas posiciones. Será evidente que la frecuencia de deuterio en cada posición deuterada es independiente de la frecuencia de deuterio en otras posiciones deuteradas.

La incorporación selectiva de uno o más átomos de deuterio en un compuesto de la fórmula general (I) puede alterar las propiedades fisicoquímicas (por ejemplo acidez) [A. Streitwieser *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.,* **1963**, *85*, 2759; C. L. Perrin *et al., J. Am. Chem. Soc.,* **2007**, *129*, 4490], basicidad [C. L. Perrin, et al., J. Am. Chem. Soc., 2003, 125, 15008; C. L. Perrin in Advances in Physical Organic Chemistry, 44, 144; C. L. Perrin et al., J. Am. Chem. Soc., 2005, 127, 9641], lipofilicidad [B. Testa et al., Int. J. Pharm., 1984, 19(3), 271]) y/o el perfil metabólico de la molécula, y causar cambios en la relación de compuesto original a metabolitos o las cantidades de metabolitos formados. Dichos cambios pueden llevar a beneficios terapéuticos particulares y por lo tanto ser preferibles en circunstancias particulares. Se han reportados tasas reducidas de metabolismo e cambio metabólico, donde la relación de metabolitos se cambia (D. J. Kushner et al., Can. J. Physiol. Pharmacol., 1999, 77, 79; A. E. Mutlib et al., Toxicol. de solicitud. Pharmacol., 2000, 169, 102). Estos cambios en la exposición al fármaco original y metabolitos puede tener consecuencias importantes con respecto a la farmacodinámica, tolerabilidad y eficacia de un compuesto que contiene deuterio de la fórmula general (I). En algunos casos la sustitución de deuterio reduce o elimina la formación de un metabolito no deseado o tóxico y potencia la formación de un metabolito deseado (p.ej. Nevirapine: A. M. Sharma et al., Chem. Res. Toxicol., 2013, 26, 410; Uetrecht et al., Chemical Research in Toxicology, 2008, 21, 9, 1862; Efavirenz: A. E. Mutlib et al., Toxicol. de solicitud. Pharmacol., 2000, 169, 102). En otros casos, el efecto más importante de deuteración es reducir la tasa de depuración sistémica. Como resultado, aumenta la semivida biológica del compuesto. Los beneficios clínicos potenciales incluirían la capacidad para mantener exposición sistémica similar con niveles pico disminuidos y niveles valle aumentados. Esto podría resultar en menores efectos secundarios y eficacia potenciada, dependiendo de la relación farmacocinética/farmacodinámica del compuesto particular. Indiplon (A. J. Morales et al., Resumen 285, The 15th North American Meeting of the International Society of Xenobiotics, San Diego, CA, octubre 12-16, 2008), ML-337 (C. J. Wenthur et al., J. Med. Chem., 2013, 56, 5208), y Odanacatib (K. Kassahun et al., WO2012/112363) son ejemplos para este efecto de deuterio. Incluso se han reportado otros casos en los que las tasas reducidas de metabolismo resultan en un aumento de exposición del fármaco sin cambiar la

tasa de depuración sistémica (p.ej. Rofecoxib: F. Schneider et al., Arzneim. Forsch. Drug. Res., 2006, 56, 295; Telaprevir: F. Maltais et al., J. Med. Chem., 2009, 52, 7993). Los fármacos deuterados que muestran este efecto pueden tener requisitos de dosificación reducidos (p.ej. menor número de dosis o menor dosificación para lograr el efecto deseado) y/o puede producir menores cargas de metabolitos.

Un compuesto de la fórmula general (I) puede tener múltiples sitios de ataque potenciales para metabolismo. Para optimizar los efectos antes descritos sobre las propiedades fisicoquímicas y perfil metabólico, pueden seleccionarse compuestos que contienen deuterio de la fórmula general (I) que tengan un cierto patrón de uno o más intercambios de deuterio-hidrógeno Particularmente, el o los átomos de deuterio de el o los compuestos que contienen deuterio de la fórmula general (I) se unen a un átomo de carbono y/o se ubica en esas posiciones del compuesto de la fórmula general (I), que son sitios de ataque para enzimas metabolizadoras como p.ej. citocromo P_{450}.

En el contexto de la presente invención, salvo que se especifique lo contrario, los sustituyentes se definen de la siguiente manera:

Alquilo en sí mismo y "Alk" y "alquilo" en alcoxi, alquilsulfonilo, alquilaminocarboniloxi y alcoxicarbonilo son un radical alquilo lineal o ramificado que generalmente tiene 1 a 6 y preferentemente 1 a 4 átomos de carbono, a modo de ejemplo y con preferencia metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, terc-butilo, isobutilo, (2-metilprop-1-ilo), n-pentilo y n-hexilo.

Alcoxi es, a modo de ejemplo y con preferencia, metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, terc-butoxi, n-pentoxi y n-hexoxi.

Alquilaminocarboniloxi es un radical alquilaminocarboniloxi que tiene uno o dos sustituyentes alquilo (elegidos independientemente). Alquilaminocarboniloxi-(C_1-C_3) es, por ejemplo, un radical monoalquilaminocarboniloxi que tiene 1 a 3 átomos de carbono o un radical dialquilaminocarboniloxi que tiene 1 a 3 átomos de carbono en cada sustituyente alquilo. Los ejemplos preferidos incluyen: metilaminocarboniloxi, etilaminocarboniloxi, n-propilaminocarboniloxi, isopropilaminocarboniloxi, terc-butilaminocarboniloxi, n-pentilaminocarboniloxi, n-hexilaminocarboniloxi, *N,N*-dimetilaminocarboniloxi, *N,N*-dietilaminocarboniloxi, *N*-etil-*N*-metilaminocarboniloxi, *N*-metil-*N*-n-propilaminocarboniloxi, *N*-isopropil-*N*-n-propilaminocarboniloxi, *N*-terc-butil-*N*-metilaminocarbonilo, *N*-etil-*N*-n-pentilamino-carbonilo y *N*-n-hexil-*N*-metilaminocarboniloxi.

Alquilsulfonilo en el contexto de la invención es un radical alquilo de cadena ramificada o lineal que tiene 1 a 4 átomos de carbono y está unido mediante un grupo sulfonilo. Los ejemplos preferidos incluyen: metilsulfonilo, etilsulfonilo, n-propilsulfonilo, isopropilsulfonilo, n-butilsulfonilo y terc-butilsulfonilo.

Alcoxicarbonilo es, a modo de ejemplo y con preferencia, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, n-propoxicarbonilo, isopropoxicarbonilo, terc-butoxicarbonilo, n-pentoxicarbonilo y n-hexoxicarbonilo.

Carbociclo en el contexto de la invención es un ciclo de carbono mono-, bi-, tri- o espirocíclico, saturado o parcialmente insaturado que tiene un total de 3 a 10 átomos de anillo y hasta 2 enlaces dobles. Un carbociclo monocíclico saturado se denomina como sinónimo de cicloalquilo. Los ejemplos incluyen: ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo, ciclohexadienilo,

cicloheptenilo, cicloheptadienilo, espiro[2.3]hexilo, espiro[2.4]heptilo, espiro[2.5]octilo, biciclo[1.1.1]pentilo, biciclo[2.2.1]heptilo, biciclo[2.2.2]octilo, triciclo[3.3.1.1^{3,7}]decilo. Se le da preferencia a cicloalquilo monocíclico que tiene 3 a 6 átomos de carbono y carbociclilo bicíclico o tricíclico saturado que tiene 7 a 10 átomos de carbono. Los ejemplos preferidos incluyen: ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, biciclo[1.1.1]pentilo, espiro[2.5]octilo, biciclo[2.2.1]heptilo, biciclo[2.2.2]octilo, triciclo[3.3.1.1^{3,7}]decilo.

Cicloalquilo en el contexto de la invención es un grupo cicloalquilo monocíclico saturado que generalmente tiene 3 a 8 y preferentemente 3 a 6 átomos de carbono; los ejemplos preferidos son ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo.

Heterociclilo es un radical heterocíclico no aromático mono-, poli- o espirocíclico, preferentemente mono-, bi- o espirocíclico que tiene generalmente 3 a 10 átomos de anillo y hasta 3, preferentemente hasta 2 heteroátomos y/o heterogrupos del grupo de N, O, S, SO, SO_2. Los radicales heterociclilos pueden estar saturados o parcialmente insaturados. Se le da preferencia a los radicales heterociclilos monocíclicos saturados de 4 a 6 miembros que tienen un átomo de nitrógeno y a aquellos que tienen un heteroátomo adicional del grupo de N, O, S, SO y SO_2, y radicales heterociclilos bicíclicos saturados de 6 a 10 miembros que tienen un átomo de nitrógeno y aquellos que tienen un heteroátomo adicional del grupo de N, O, S, SO y SO_2. Los ejemplos preferidos incluyen: aziridinilo, azetidinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, oxazolidinilo, tiazolidinilo, tiadiazolidinilo, imidazolidinilo, imidazolidin-2-ilideno, morfolinilo, azaspiro[2.4]heptilo, azaspiro[3.3]heptilo, azabiciclo[3.1.0]hexilo, azabiciclo[3.2.1]octilo, perhidropirrolo[3,4-c]pirrolilo.

Halógeno es fluoro, cloro, bromo y yodo.

En el grupo de la fórmula que puede representar R^2, Ar^1 o Q, el punto de referencia de la línea marcada con $\#^1$, $\#^2$, $\#^2$; *, ** y *** no es un átomo de carbono o un grupo CH_2, pero es parte del enlace al átomo respectivo al que está unido R^2, Ar^1; Ar^2 o Q.

Cuando los radicales en los compuestos de acuerdo con la invención se sustituyen, los radicales pueden mono o polisustituirse, salvo que se especifique lo contrario. En el contexto de la presente invención, todos los radicales que ocurren más de una vez se definen independientemente entre sí. Cuando los radicales en los compuestos de acuerdo con la invención se sustituyen, los radicales pueden estar mono o polisustituirse, salvo que se especifique lo contrario. Se prefiere la sustitución con un sustituyente o con dos sustituyentes idénticos o diferentes.

En el contexto de la presente invención, el término "tratamiento" o "tratar" incluye inhibición, retraso, evaluar, aliviar, atenuar, restringir, reducir, suprimir, repeler, o curar una enfermedad, una condición, un trastorno, una lesión o un problema de salud, o el desarrollo, el curso o la evolución de dichos estados y/o los síntomas de dichos estados. El término "terapia" se entiende en la presente como sinónimo del término "tratamiento"

Los términos "prevención", "profilaxis", y "exclusión", se utilizan como sinónimos en el contexto de la presente invención y se refieren a evitar o reducir el riesgo de contraer, experimentar, sufrir o tener una enfermedad, una condición, un trastorno, una lesión, o un problema de salud, o un desarrollo o avance de dichos estados y/o los síntomas de dichos estados.

El tratamiento o prevención de una enfermedad, una condición, un trastorno, una lesión o un problema de salud puede ser parcial o total.

Se le da preferencia en el contexto de la presente invención a los compuestos de la fórmula (I) donde

R^1 es NR^4R^5 donde

R^4 es hidrógeno, metilo, alquilo-(C_2-C_4) hasta trisustituido con fluoro o cicloalquilo-(C_3-C_6),

y

R^5 es alquilo-(C_1-C_6), cicloalquilo-(C_3-C_6), heterociclilo saturado de 3 a 6 miembros o alquilsulfonilo-(C_1-C_4),

donde alquilo-(C_1-C_6), cicloalquilo-(C_3-C_6) y heterociclilo saturado de 3 a 6 miembros puede hasta trisustituirse, de forma idéntica o diferente, con metilo, difluorometilo, trifluorometilo, hidroxilo, oxo, metoxi, difluorometoxi y trifluorometoxi y adicionalmente estar hasta tetrasustituirse con fluoro,

o

R^4 y R^5 junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un heterociclo monocíclico de 3 a 6 miembros o bicíclico de 6 a 10 miembros, saturado o parcialmente insaturado, que puede contener uno o dos heteroátomos adicionales, idénticos o diferentes, del grupo de N, O, S, SO y/o SO_2 como miembros del anillo,

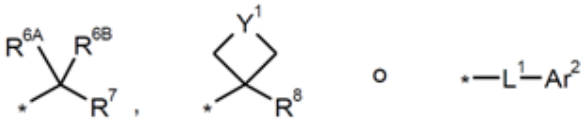
donde el heterociclo monocíclico de 3 a 6 miembros y bicíclico de 6 a 10 miembros puede cada uno sustituirse con 1 a 5 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo de alquilo-(C_1-C_4), difluorometilo, trifluorometilo, hidroxi, oxo, alcoxi-(C_1-C_3), difluorometoxi, trifluorometoxi, ciano, alcoxicarbonilo-(C_1-C_3), aminocarbonilo y mono-alquilaminocarboniloxi-(C_1-C_3), y adicionalmente hasta tetrasustituirse con fluoro,

donde alquilo-(C_1-C_4) puede mono o disustituirse, de forma idéntica o diferente con hidroxilo y alcoxi-(C_1-C_3), y hasta tetrasustituirse con fluoro,

R^2 es terc-butilo, 2-metilbutilo

o

es un grupo de la fórmula



donde

* marca el sitio de unión al átomo de nitrógeno del resto de amida,

R^{6A} es hidrógeno o alquilo-(C_1-C_4)

R^{6B} es hidrógeno, trifluorometilo o trifluorometoximetilo,

R^7 es alquilo-(C_1-C_4) o ciclopropilo,

donde alquilo-(C_1-C_4) puede hasta pentasustituirse y ciclopropilo hasta tetrasustituirse con fluoro,

Y^1 es $-(CH_2)_k-$, $-O-CH_2-$, $-CH_2-O-$ o $-CH_2-O-CH_2-$,

donde

k es 1, 2 o 3,

R^8 es alquilo-(C_1-C_2) hasta pentasustituido con fluoro,

L^1 es un enlace o un grupo de la fórmula $–CR^{9A}R^{9B}–(CR^{10A}R^{10B})_m–$,

donde

m representa 0 o 1,

R^{9A} representa hidrógeno o metilo,

R^{9B} representa hidrógeno, metilo, trifluorometilo, pentafluoroetilo o trifluorometoximetilo,

R^{10A} y R^{10B} independientemente representan hidrógeno o metilo,

Ar^2 es fenilo,

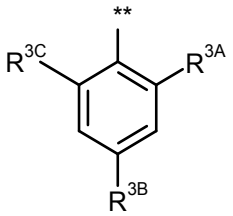
donde fenilo puede hasta mono trisustituirse, de forma idéntica o diferente con fluoro, cloro, alquilo,-(C_1-C_3), difluorometoximetilo, trifluorometoximetilo y/o trifluorometilo,

o

es un carbociclo bicíclico o tricíclico de 7 a 10 miembros,

donde el carbociclo bicíclico o tricíclicos de 7 a 10 miembros puede hasta trisustituirse, de forma idéntica o diferente, con alquilo-(C_1-C_3) y trifluorometilo, y adicionalmente hasta tetrasustituirse con fluoro,

Ar^1 es un grupo de la fórmula



donde

** marca el sitio de unión al átomo de nitrógeno,

R^{3A} es fluoro, cloro o trifluorometilo,

R^{3B} es hidrógeno o fluoro,

y

R^{3C} es hidrógeno, fluoro o cloro

y los N-óxidos, sales, solvatos, sales de los N-óxidos, y solvatos de los N-óxidos o sales de estos.

Se le da preferencia en el contexto de la presente invención a los compuestos de la fórmula (I)

donde

R^1 es NR^4R^5,

donde

R^4 es hidrógeno o metilo,

y

R^5 es alquilo-(C_1-C_4) o metilsulfonilo,

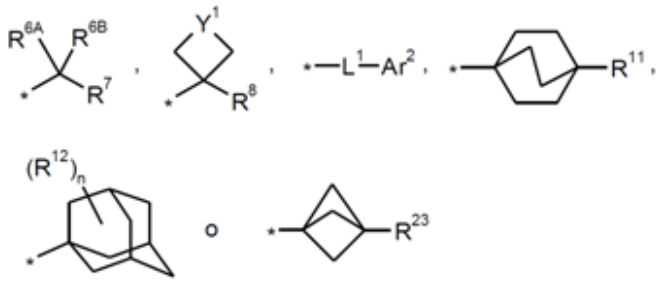
donde alquilo-(C_1-C_4) puede hasta disustituirse con hidroxilo y adicionalmente hasta trisustituirse con fluoro,

o

R^4 y R^5 junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un heterociclo monocíclico de 4 a 6 miembros o bicíclico de 6 a 10 miembros, saturado o parcialmente insaturado, que puede contener uno o dos heteroátomos adicionales del grupo de N, O, S, SO y SO_2 como miembro del anillo,

donde el heterociclo monocíclico de 4 a 6 miembros y bicíclico de 6 a 10 miembros puede cada sustituirse con 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo alquilo-(C_1-C_3), difluorometilo, trifluorometilo, hidroximetilo, hidroxietilo, hidroxilo, oxo, metoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, metoximetilo, ciano, metoxicarbonilo, aminocarbonilo y monometilaminocarboniloxi, y adicionalmente hasta tetrasustituirse con fluoro,

R^2 es un grupo de la fórmula



donde

* marca el sitio de unión al átomo de nitrógeno del resto de amida,

R^{6A} es hidrógeno o metilo,

R^{6B} es hidrógeno, alquilo-(C_1-C_4), ciclopropilo, trifluorometilo o trifluorometoximetilo,

R^7 es alquilo-(C_1-C_4), ciclopropilo o ciclobutilo,

donde alquilo-(C_1-C_4) puede hasta pentasustituirse con fluoro,

Y^1 es $-(CH_2)_k-$, $-CF_2-$, $-O-CH_2-$, $-CH_2-O-$ o $-CH_2-O-CH_2-$,

donde

k es 0, 1, 2 o 3,

R^8 es metilo, trifluorometilo o 2,2,2-trifluoroetilo,

L^1 es un enlace o un grupo de la fórmula $–CR^{9A}R^{9B}–$,

donde

R^{9A} representa hidrógeno o metilo,

R^{9B} representa hidrógeno, metilo, trifluorometilo o trifluorometoximetilo,

Ar^2 es fenilo,

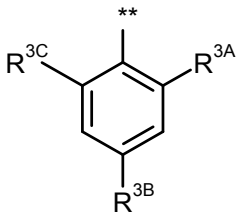
que puede mono o disustituirse de forma idéntica o diferente, con fluoro, cloro, metilo, y/o trifluorometilo,

R^{11}, R^{12} y R^{23} son cada uno independientemente hidrógeno, fluoro, metilo, etilo o trifluoroetilo

n es el número 1 o 2,

donde, si uno de los sustituyentes R^{11}, R^{12} o R^{23} ocurre dos veces en cada caso, sus definiciones pueden independientemente ser las mismas o diferentes,

Ar^1 es un grupo de la fórmula



donde

** marca el sitio de unión al átomo de nitrógeno,

R^{3A} es fluoro, cloro o trifluorometilo,

R^{3B} es hidrógeno o fluoro,

y

R^{3C} es hidrógeno, fluoro o cloro,

y las sales, solvatos y solvatos de las sales de estos.

Se le da preferencia en el contexto de la presente invención a los compuestos de la fórmula (I) donde

R^1 es NR^4R^5,

donde

R^4 es hidrógeno o metilo,

y

R^5 es alquilo-(C_1-C_4) o metilsulfonilo,

donde alquilo-(C_1-C_4) puede sustituirse con hidroxilo y adicionalmente hasta trisustituirse con fluoro,

o

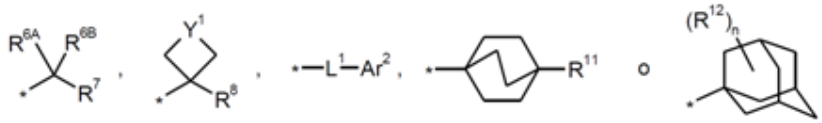
R^4 y R^5 junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un heterociclo monocíclico de 4 a 6 miembros o bicíclico de 6 a 10 miembros, saturado que puede contener uno heteroátomo adicional del grupo de N, O, S, SO y SO_2 como miembro del anillo,

donde el heterociclo monocíclico de 4 a 6 miembros y bicíclico de 6 a 10 miembros puede cada uno sustituirse con 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo de alquilo-(C_1-C_3), difluorometilo, trifluorometilo, hidroximetilo, hidroxietilo, hidroxilo, oxo, metoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, metoximetilo, ciano, metoxicarbonilo, aminocarbonilo y monometilaminocarboniloxi, y adicionalmente hasta tetrasustituirse con fluoro,

R^2 es terc-butilo

o

es un grupo de la fórmula



donde

* marca el sitio de unión al átomo de nitrógeno del resto de amida,

R^{6A} es hidrógeno o metilo,

R^{6B} es hidrógeno, trifluorometilo o trifluorometoximetilo,

R^{7} es alquilo-(C_1-C_4) o ciclopropilo,

donde alquilo-(C_1-C_4) puede hasta pentasustituirse con fluoro,

Y^{1} es -$(CH_2)_k$-, -O-CH_2-, -CH_2-O- o -CH_2-O-CH_2-,

donde

k es 1, 2 o 3,

R^{8} es metilo o trifluorometilo,

L^{1} es un enlace o un grupo de la fórmula –$CR^{9A}R^{9B}$–,

donde

R^{9A} representa hidrógeno o metilo,

R^{9B} representa hidrógeno, metilo, trifluorometilo o trifluorometoximetilo,

Ar^{2} es fenilo,

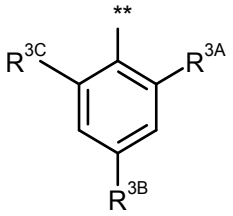
que puede mono o disustituirse de forma idéntica o diferente, con fluoro, cloro, metilo, y/o trifluorometilo,

R^{11} y R^{12} son independientemente hidrógeno, fluoro, metilo, etilo o trifluorometilo

n es el número 1 o 2,

donde, si el sustituyente R^{12} ocurre dos veces, sus definiciones pueden ser las mismas o diferentes,

Ar^{1} es un grupo de la fórmula



donde

** marca el sitio de unión al átomo de nitrógeno,

R^{3A} es fluoro, cloro o trifluorometilo,

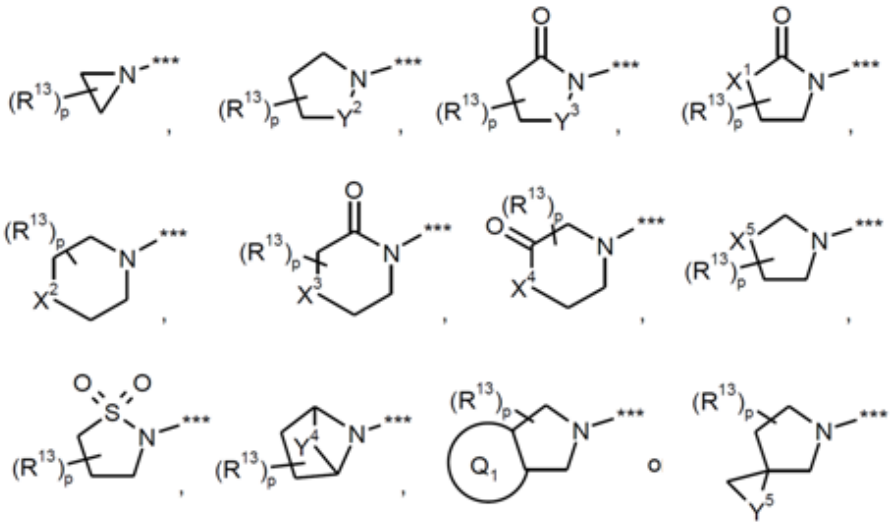
R^{3B} es hidrógeno o fluoro,

y

R^{3C} es hidrógeno, fluoro o cloro

y las sales, solvatos y solvatos de las sales de estos.

Una modalidad particular de la presente invención comprende compuestos de la fórmula (I) donde R^{1} es un grupo de la fórmula



donde

*** marca el sitio de unión al átomo de carbono del anillo de piridina,

Y^2 y Y^3 son independientemente un enlace, $-CH_2-$ o $-(CH_2)_2-$,

Y^4 es $-(CH_2)_2-$, $-(CH_2)_3-$ o $-CH_2-O-CH_2-$,

Y^5 es $-CF_2-$,

X^1, X^3 y X^4 son independientemente -O- o –NH-,

X^2 es -O- o $–NR^{14}-$,

donde

R^{14} es hidrógeno, alcoxicarbonilo-(C_1-C_3) o aminocarbonilo,

X^5 es $S(O)_t$,

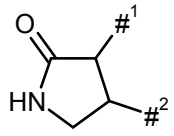
donde

t es 0, 1 o 2,

el anillo Q_1 junto con los átomos a los que está unido forma un carbociclo saturado de tres miembros

donde el carbociclo saturado de tres miembros puede monosustituirse con hidroxilo o hidroximetilo o hasta disustituirse con fluoro,

o es un grupo de la fórmula



donde

$#^1$ y $#^2$ marcan el sitio de unión al átomo de carbono del anillo de pirrolidina,

R^{13} es fluoro, alquilo-(C_1-C_3), difluorometilo, trifluorometilo, hidroxilo, hidroximetilo, hidroxietilo, metoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, metoximetilo, ciano, metoxicarbonilo o monometilaminocarboniloxi,

p es el número 0, 1, 2, 3 o 4,

donde, en el caso de que los sustituyentes R^{13D}, R^{13E} y R^{13F} ocurran más de una vez, las definiciones de estos pueden ser cada una las misma o diferentes.

Se le da preferencia en el contexto de la presente invención a los compuestos de la fórmula (I) donde

R^1 es NR^4R^5,

donde

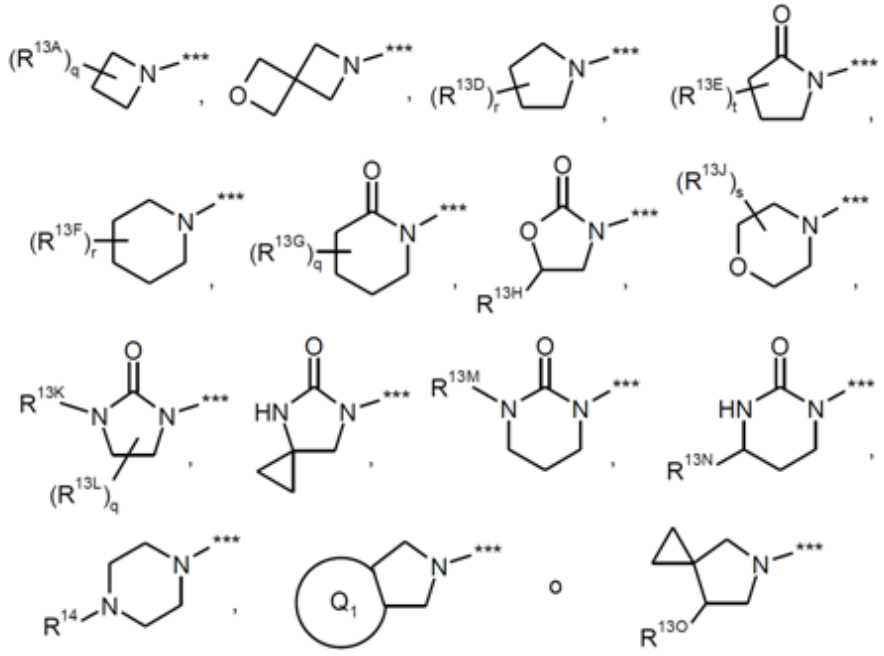
R^4 es hidrógeno o metilo,

y

R^5 es metilo, isopropilo, 2,2-difluoroetilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 2-hidroxietilo o 2-hidroxipropilo,

o

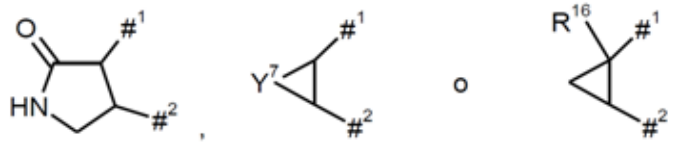
es un heterociclo monocíclico de 4 a 6 miembros o bicíclico de 6 a 8 miembros que está unido mediante un átomo de nitrógeno y es de la fórmula



donde

*** marca el sitio de unión al átomo de carbono del anillo de piridina,

el anillo Q_1 es un grupo de la fórmula



donde

#1 y #2 marcan el sitio de unión al átomo de carbono del anillo de pirrolidina,

y

Y^7 es $–CF_2-$ o $-CHR^{15}-$,

donde

R^{15} representa metoximetilo;

y

R^{16} es hidroxilo,

R^{13A} es fluoro, hidroxilo, hidroximetilo, metilo, trifluorometilo o metoxi,

R^{13D} es hidrógeno, fluoro, metilo, hidroxilo, hidroximetilo, metoxi o difluorometoxi,

R^{13E} es hidrógeno, fluoro, metilo, hidroxilo, hidroximetilo o metoxi,

R^{13F} es fluoro, metilo, hidroxilo, hidroximetilo o ciano,

R^{13G} es fluoro o hidroxilo,

R^{13H} es hidrógeno, metilo, hidroximetilo, aminocarbonilo o metoxicarbonilo,

R^{13J} es oxo, hidroximetilo o difluorometilo,

R^{13K} es hidrógeno, metilo o 2-hidroxietilo,

R^{13L} es hidrógeno o metilo,

R^{13M} es etilo, 2-hidroxietilo o ciano,

R^{13N} es hidrógeno o etilo,

R^{13O} es hidrógeno o hidroxilo,

R^{14} es metilo, metoxicarbonilo o aminocarbonilo,

q es el número 0, 1 o 2,

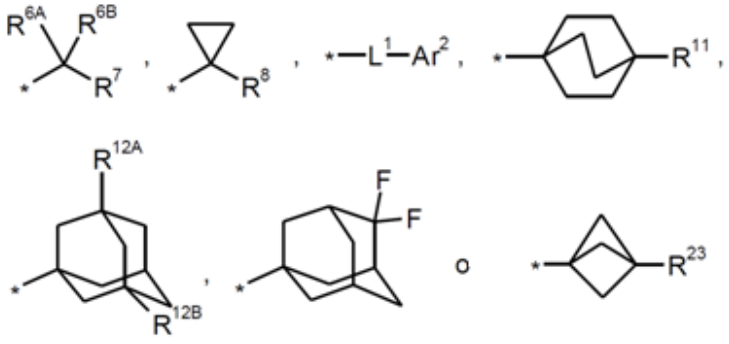
r es el número 0, 1, 2 o 3,

s es el número 0 o 1,

t es el número 0, 1, 2, 3 o 4,

donde, en el caso de que los sustituyentes R^{13A}, R^{13D}, R^{13E}, R^{13F}, R^{13G}, R^{13J} y R^{13L} ocurran más de una vez, las definiciones de estos pueden ser cada una las mismas o diferentes.

R^2 es un grupo de la fórmula



donde

* marca el sitio de unión al átomo de nitrógeno del resto de amida,

R^{6A} es hidrógeno o metilo,

R^{6B} es metilo, etilo, ciclopropilo, trifluorometilo o trifluorometoximetilo,

R^7 es metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, terc-butilo, 2-metilprop-1-ilo, trifluorometilo, difluorometilo, pentafluoroetilo, 2,2,2-trifluoroetilo o ciclopropilo,

R^8 es 2,2,2-trifluoroetilo,

L^1 es un enlace o un grupo de la fórmula $–CR^{9A}R^{9B}–$,

donde

R^{9A} representa hidrógeno o metilo,

R^{9B} representa hidrógeno, metilo, trifluorometilo o trifluorometoximetilo,

Ar^2 es fenilo,

que puede mono o disustituirse de forma idéntica o diferente, con fluoro, cloro, metilo, y/o trifluorometilo,

R^{11} es hidrógeno, fluoro o metilo,

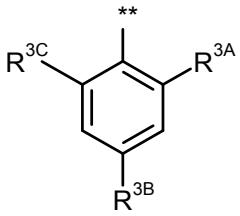
R^4 es hidrógeno, fluoro, metilo, etilo o trifluorometilo,

R^{12B} es hidrógeno o fluoro,

R^{23} es hidrógeno, fluoro o trifluorometilo,

y

Ar^1 es un grupo de la fórmula



donde

** marca el sitio de unión al átomo de nitrógeno,

R^{3A} es fluoro o cloro,

R^{3B} es hidrógeno o fluoro,

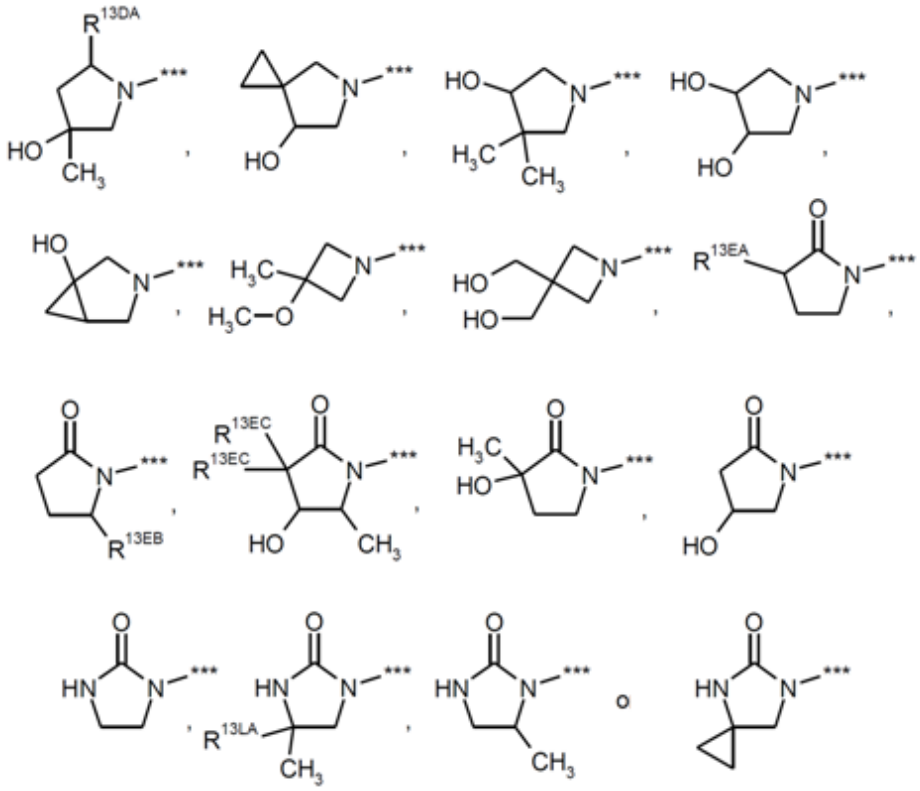
y

R^{3C} es hidrógeno, fluoro o cloro

y las sales, solvatos y solvatos de las sales de estos.

En el contexto de la presente invención, se le da particular preferencia a los compuestos de la fórmula (I) donde

R^1 es un grupo de la fórmula



donde

*** marca el sitio de unión al átomo de carbono del anillo de piridina,

R^{13DA} es hidrógeno o metilo,

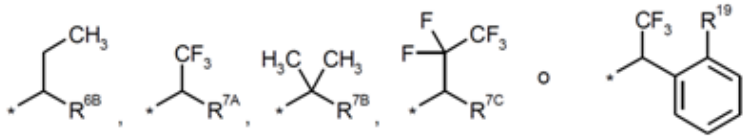
R^{13EA} es hidroxilo o hidroximetilo,

R^{13EB} es metilo o hidroximetilo,

R^{13EC} es hidrógeno o metilo,

R^{13LA} es hidrógeno o metilo,

R^2 es un grupo de la fórmula



donde

* marca el sitio de unión al átomo de nitrógeno del resto de amida,

R^{6B} es trifluorometoximetilo,

R^{7A} es metilo, etilo, trifluorometilo o ciclopropilo,

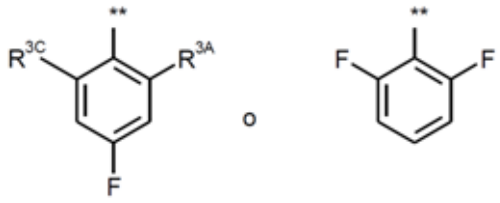
R^8 es trifluorometilo, difluorometilo o 2,2,2-trifluoroetilo,

R^{7C} es metilo o etilo,

R^{19} es cloro,

y

Ar^1 es un grupo de la fórmula



donde

** marca el sitio de unión al átomo de nitrógeno,

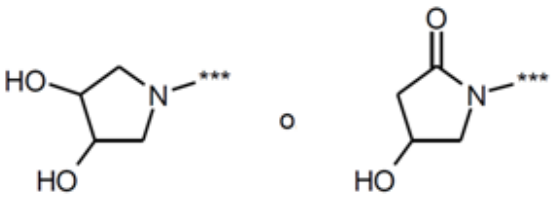
R^{3A} es fluoro o cloro, y

R^{3C} es hidrógeno o fluoro,

y las sales, solvatos y solvatos de las sales de estos.

En el contexto de la presente invención, se le da preferencia muy particular a los compuestos de la fórmula (I) donde

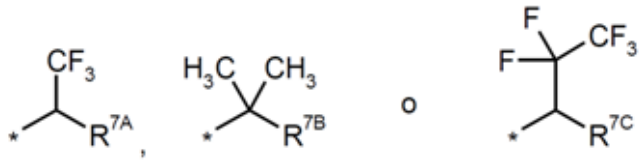
R^1 es un grupo de la fórmula



donde

*** marca el sitio de unión al átomo de carbono del anillo de piridina,

R^2 es un grupo de la fórmula



donde

* marca el sitio de unión al átomo de nitrógeno del resto de amida,

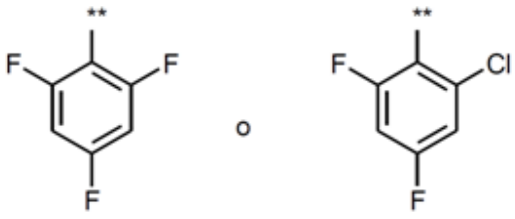
R^{7A} es etilo, trifluorometilo o ciclopropilo,

R^{7B} es trifluorometilo,

R^{7C} es metilo o etilo,

y

Ar^1 es un grupo de la fórmula



donde

** marca el sitio de unión al átomo de nitrógeno,

y las sales, solvatos y solvatos de las sales de estos.

Se le da preferencia en el contexto de la presente invención a los compuestos de la fórmula (I) donde

R^1 es NR^4R^5,

donde

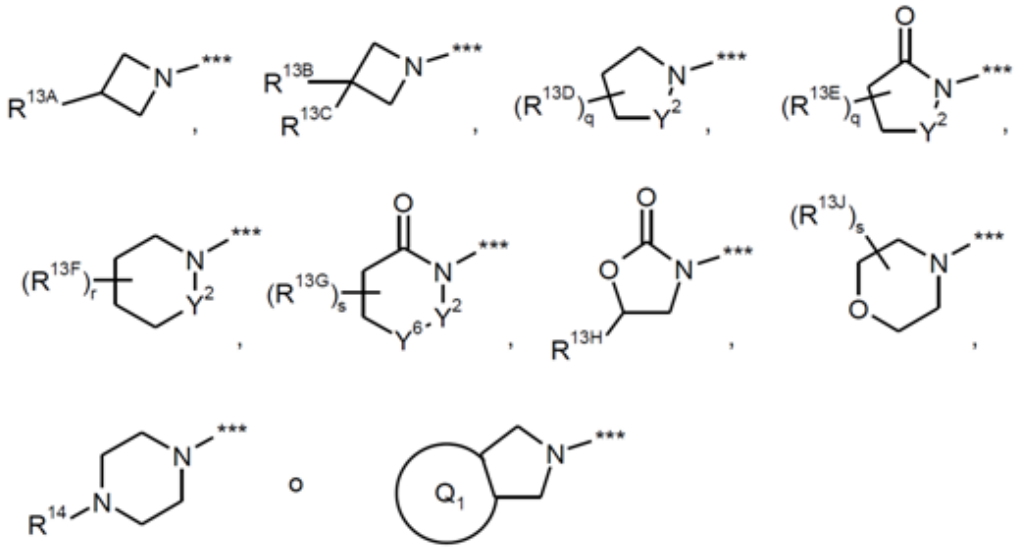
R^4 es hidrógeno o metilo,

y

R^5 es metilo, isopropilo, 2,2-difluoroetilo o 2,2,2-trifluoroetilo,

o

es un heterociclo monocíclico de 4 a 6 miembros o bicíclico de 6 a 8 miembros que está unido mediante un átomo de nitrógeno y es de la fórmula



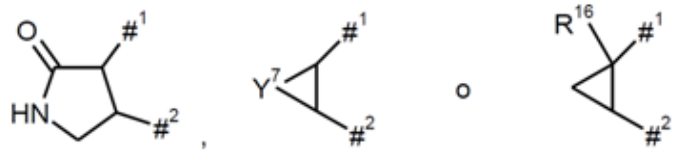
donde

*** marca el sitio de unión al átomo de carbono del anillo de piridina,

Y^2 es $-CH_2-$,

Y^6 es $-CH_2-$ o $-CF_2-$,

el anillo Q_1 es un grupo de la fórmula



donde

$\#^1$ y $\#^2$ marcan el sitio de unión al átomo de carbono del anillo de pirrolidina,

Y^7 es $-CH_2-$ o $-CHR^{15}-$,

donde

R^{15} representa metoximetilo;

y

R^{16} es hidroxilo,

R^{13A} es fluoro, hidroxilo o hidroximetilo,

R^{13B} es hidroxilo,

R^{13C} es trifluorometilo,

R^{13D} es fluoro, metilo, hidroxilo, hidroximetilo, metoxi o difluorometoxi,

R^{13E} es fluoro, metilo, hidroxilo o metoxi,

R^{13F} es fluoro, metilo, hidroxilo, hidroximetilo o ciano,

R^{13G} es hidroxilo,

R^{13H} es hidrógeno, metilo, hidroximetilo o metoxicarbonilo,

R^{13J} es hidroximetilo o difluorometilo,

R^{14} es metoxicarbonilo o aminocarbonilo,

q es el número 0, 1 o 2,

r es el número 0, 1, 2 o 3,

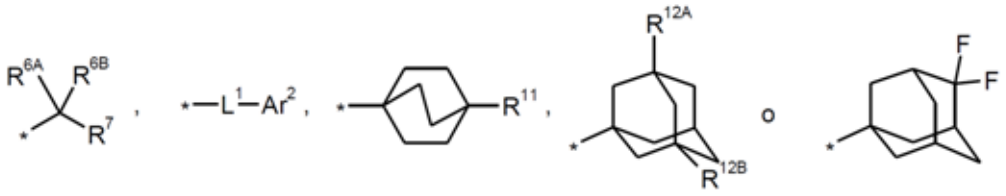
s es el número 0 o 1,

donde, en el caso de que los sustituyentes R^{13D}, R^{13E} y R^{13F} ocurran más de una vez, las definiciones de estos pueden ser cada una las mismas o diferentes,

R^2 es terc-butilo

o

es un grupo de la fórmula



donde

* marca el sitio de unión al átomo de nitrógeno del resto de amida,

R^{6A} es hidrógeno o metilo,

R^{6B} es trifluorometilo o trifluorometoximetilo,

R^7 es metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, terc-butilo, 2-metilprop-1-ilo, trifluorometilo o ciclopropilo,

L^1 es un enlace o un grupo de la fórmula $–CR^{9A}R^{9B}–$,

donde

R^{9A} representa hidrógeno o metilo,

R^{9B} representa hidrógeno, metilo, trifluorometilo o trifluorometoximetilo,

Ar^2 es fenilo,

que puede mono o disustituirse de forma idéntica o diferente, con fluoro, cloro, metilo, y/o trifluorometilo,

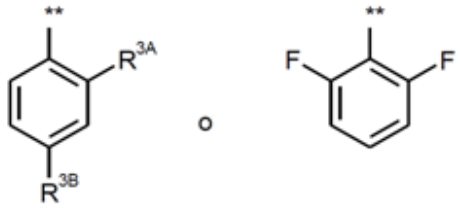
R^{11} es hidrógeno, fluoro o metilo,

R^{12A} es hidrógeno, fluoro, metilo, etilo o trifluorometilo,

R^{12B} es hidrógeno o fluoro,

y

Ar^1 es un grupo de la fórmula



donde

** marca el sitio de unión al átomo de nitrógeno,

R^{3A} es fluoro o cloro,

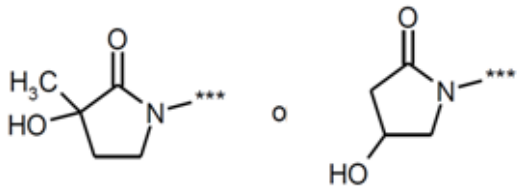
y

R^{3B} es hidrógeno o fluoro,

y las sales, solvatos y solvatos de las sales de estos.

Se le da preferencia en el contexto de la presente invención a los compuestos de la fórmula (I) donde

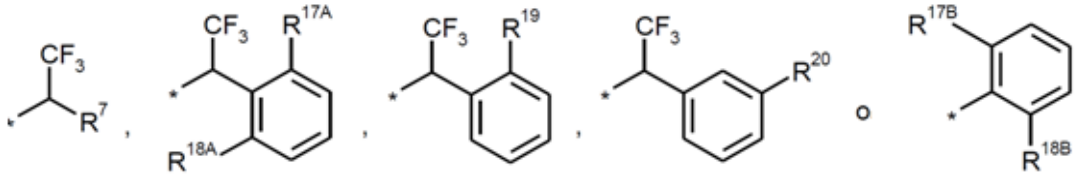
R^1 es un grupo de la fórmula



donde

*** marca el sitio de unión al átomo de carbono del anillo de piridina,

R^2 es un grupo de la fórmula



donde

* marca el sitio de unión al átomo de nitrógeno del resto de amida,

R^7 es etilo o ciclopropilo,

R^{17A} es fluoro o cloro,

R^{18A} es fluoro,

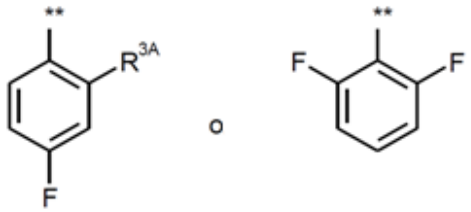
R^{17B} y R^{18B} son cada uno cloro,

R^{19} es fluoro o cloro,

R^{20} es fluoro,

y

Ar^1 es un grupo de la fórmula



donde

** marca el sitio de unión al átomo de nitrógeno,

R^{3A} es fluoro o cloro,

y las sales, solvatos y solvatos de las sales de estos.

Una modalidad particular adicional de la presente invención comprende compuestos de la fórmula (I) donde

R^2 es terc-butilo

o

es un grupo de la fórmula



donde

* marca el sitio de unión al átomo de nitrógeno del resto de amida,

R^{6A} es hidrógeno o metilo,

R^{6B} es trifluorometilo o trifluorometoximetilo,

R^7 es metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, terc-butilo, 2-metilprop-1-ilo, trifluorometilo o ciclopropilo,

L^1 es un enlace o un grupo de la fórmula $–CR^{9A}R^{9B}–$,

donde

R^{9A} representa hidrógeno o metilo,

R^{9B} representa hidrógeno, metilo, trifluorometilo o trifluorometoximetilo,

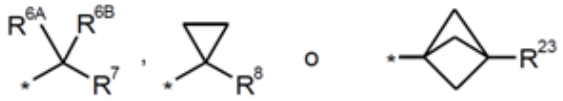
Ar^2 es fenilo,

que puede mono o disustituirse de forma idéntica o diferente, con fluoro, cloro, metilo, y/o trifluorometilo,

y las sales, solvatos y solvatos de las sales de estos.

Una modalidad particular adicional de la presente invención comprende compuestos de la fórmula (I) donde

R^2 es un grupo de la fórmula



donde

* marca el sitio de unión al átomo de nitrógeno del resto de amida,

R^{6A} es hidrógeno o metilo,

R^{6B} es metilo, etilo, ciclopropilo, trifluorometilo o trifluorometoximetilo,

R^{7} es metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, terc-butilo, 2-metilprop-1-ilo, trifluorometilo, difluorometilo, pentafluoroetilo, 2,2,2-trifluoroetilo o ciclopropilo,

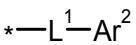
R^{8} es 2,2,2-trifluoroetilo,

R^{23} es hidrógeno, fluoro o trifluorometilo,

y las sales, solvatos y solvatos de las sales de estos.

Una modalidad particular adicional de la presente invención comprende compuestos de la fórmula (I) donde

R^{2} es un grupo de la fórmula



donde

* marca el sitio de unión al átomo de nitrógeno del resto de amida,

L^{1} es un enlace o un grupo de la fórmula $–CR^{9A}R^{9B}–$,

donde

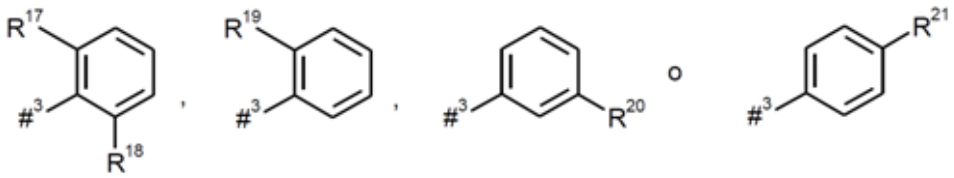
R^{9A} representa hidrógeno,

R^{9B} representa hidrógeno, metilo, trifluorometilo o trifluorometoximetilo,

Ar^{2} es fenilo

o

un grupo de la fórmula



donde

$\#^{3}$ marca el sitio de unión

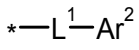
R^{17} y R^{19} independientemente representan fluoro, cloro, metilo o trifluorometilo,

R^{18}, R^{20} y R^{21} independientemente representan fluoro, cloro o metilo,

y las sales, solvatos y solvatos de las sales de estos.

Una modalidad particular adicional de la presente invención comprende compuestos de la fórmula (I) donde

R^{2} es un grupo de la fórmula



donde

* marca el sitio de unión al átomo de nitrógeno del resto de amida,

L^1 es un enlace o un grupo de la fórmula $–CR^{9A}R^{9B}–$,

donde

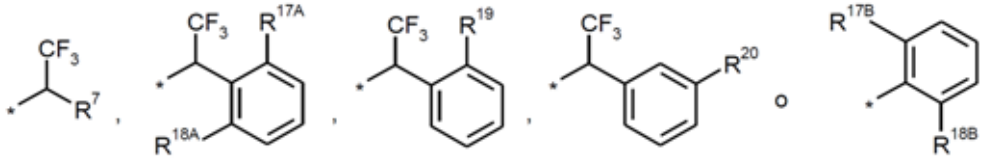
R^{9A} representa hidrógeno,

R^{9B} representa metilo, trifluorometilo o trifluorometoximetilo,

y las sales, solvatos y solvatos de las sales de estos.

Una modalidad particular adicional de la presente invención comprende compuestos de la fórmula (I) donde

R^2 es un grupo de la fórmula



donde

* marca el sitio de unión al átomo de nitrógeno del resto de amida,

R^7 es etilo o ciclopropilo,

R^{17A} es fluoro o cloro,

R^{18A} es fluoro,

R^{17B} y R^{18B} son cada uno cloro,

R^{19} es fluoro o cloro,

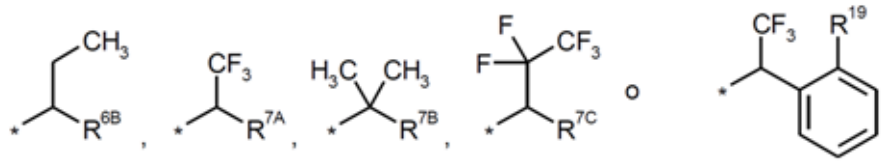
y

R^{20} es fluoro,

y las sales, solvatos y solvatos de las sales de estos.

Una modalidad particular adicional de la presente invención comprende compuestos de la fórmula (I) donde

R^2 es un grupo de la fórmula



donde

* marca el sitio de unión al átomo de nitrógeno del resto de amida,

R^{6B} es trifluorometoximetilo,

R^{7A} es metilo, etilo, trifluorometilo o ciclopropilo,

R^8 es trifluorometilo, difluorometilo o 2,2,2-trifluoroetilo,

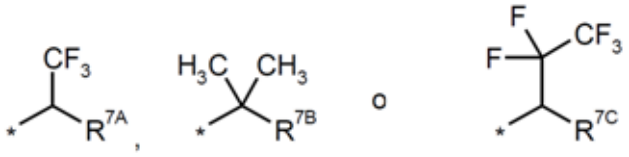
R^{7C} es metilo o etilo,

R^{19} es cloro,

y las sales, solvatos y solvatos de las sales de estos.

Una modalidad particular adicional de la presente invención comprende compuestos de la fórmula (I) donde

R^2 es un grupo de la fórmula



donde

* marca el sitio de unión al átomo de nitrógeno del resto de amida,

R^{7A} es etilo, trifluorometilo o ciclopropilo,

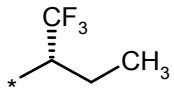
R^{7B} es trifluorometilo,

R^{7C} es metilo o etilo,

y las sales, solvatos y solvatos de las sales de estos.

Una modalidad particular adicional de la presente invención comprende compuestos de la fórmula (I) donde

R^2 es (2*S*)-1,1,1-trifluorobutan-2-ilo de la fórmula



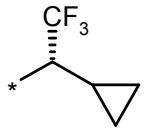
donde

* marca el sitio de unión al átomo de nitrógeno del resto de amida,

y las sales, solvatos y solvatos de las sales de estos.

Una modalidad particular adicional de la presente invención comprende compuestos de la fórmula (I) donde

R^2 es (1*S*)-1-ciclopropil-2,2,2-trifluoroetilo



donde

* marca el sitio de unión al átomo de nitrógeno del resto de amida,

y las sales, solvatos y solvatos de las sales de estos.

Una modalidad particular adicional de la presente invención comprende compuestos de la fórmula (I) donde

R^2 es 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo,

y las sales, solvatos y solvatos de las sales de estos.

Una modalidad particular adicional de la presente invención comprende compuestos de la fórmula (I) donde

R^2 es 3,3,4,4,4-pentafluorobutan-2-ilo,

y las sales, solvatos y solvatos de las sales de estos.

Una modalidad particular adicional de la presente invención comprende compuestos de la fórmula (I) donde

R^2 es 1,1,1,2,2-pentafluoropentan-3-ilo,

y las sales, solvatos y solvatos de las sales de estos.

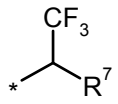
Una modalidad particular adicional de la presente invención comprende compuestos de la fórmula (I) donde

R^2 es 1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-ilo,

y las sales, solvatos y solvatos de las sales de estos.

Una modalidad particular adicional de la presente invención comprende compuestos de la fórmula (I) donde

R^2 es un grupo de la fórmula



donde

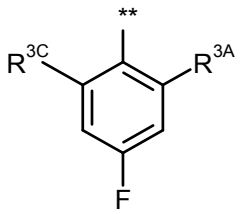
* marca el sitio de unión al átomo de nitrógeno del resto de amida,

R^7 es etilo o ciclopropilo,

y las sales, solvatos y solvatos de las sales de estos.

Una modalidad particular adicional de la presente invención comprende compuestos de la fórmula (I) donde

Ar^1 es un grupo de la fórmula



donde

** marca el sitio de unión al átomo de nitrógeno,

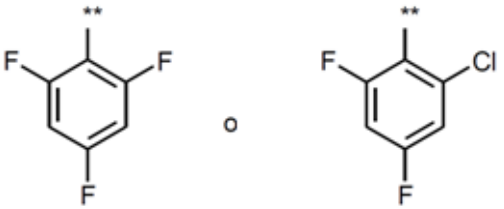
R^{3A} es fluoro o cloro, y

R^{3C} es hidrógeno o fluoro,

y las sales, solvatos y solvatos de las sales de estos.

Una modalidad particular adicional de la presente invención comprende compuestos de la fórmula (I) donde

Ar^1 es un grupo de la fórmula



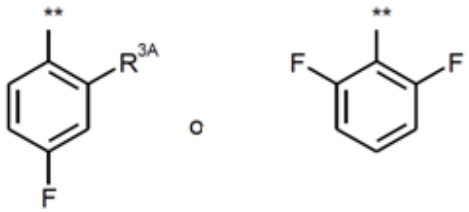
donde

** marca el sitio de unión al átomo de nitrógeno,

y las sales, solvatos y solvatos de las sales de estos.

Una modalidad particular adicional de la presente invención comprende compuestos de la fórmula (I) donde

Ar^1 es un grupo de la fórmula



donde

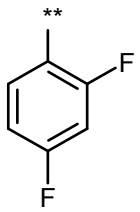
** marca el sitio de unión al átomo de nitrógeno,

R^{3A} es fluoro o cloro,

y las sales, solvatos y solvatos de las sales de estos.

Una modalidad particular adicional de la presente invención comprende compuestos de la fórmula (I) donde

Ar^1 es un grupo de la fórmula



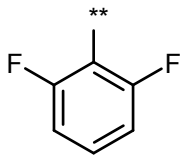
donde

** marca el sitio de unión al átomo de nitrógeno,

y las sales, solvatos y solvatos de las sales de estos.

Una modalidad particular adicional de la presente invención comprende compuestos de la fórmula (I) donde

Ar^1 es un grupo de la fórmula



donde

** marca el sitio de unión al átomo de nitrógeno,

y las sales, solvatos y solvatos de las sales de estos.

Una modalidad particular adicional de la presente invención comprende compuestos de la fórmula (I) donde

R^1 es NR^4R^5,

donde

R^4 es hidrógeno o metilo,

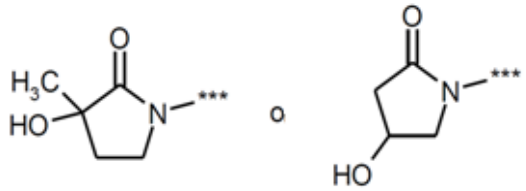
y

R^5 es metilo, isopropilo, 2,2-difluoroetilo o 2,2,2-trifluoroetilo,

y las sales, solvatos y solvatos de las sales de estos.

Una modalidad particular adicional de la presente invención comprende compuestos de la fórmula (I) donde

R^1 es un grupo de la fórmula



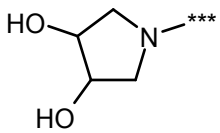
donde

*** marca el sitio de unión al átomo de carbono del anillo de piridina,

y las sales, solvatos y solvatos de las sales de estos.

Una modalidad particular adicional de la presente invención comprende compuestos de la fórmula (I) donde

R^1 es un grupo de la fórmula



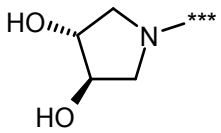
donde

*** marca el sitio de unión al átomo de carbono del anillo de piridina,

y las sales, solvatos y solvatos de las sales de estos.

Una modalidad particular adicional de la presente invención comprende compuestos de la fórmula (I) donde

R^1 es *trans*-(3*R*,4*R*)-3,4-dihidroxipirrolidin-1-ilo de la fórmula



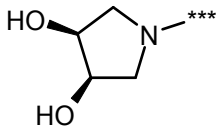
donde

*** marca el sitio de unión al átomo de carbono del anillo de piridina,

y las sales, solvatos y solvatos de las sales de estos.

Una modalidad particular adicional de la presente invención comprende compuestos de la fórmula (I) donde

R^1 es *cis*-(*R*,*S*)-3,4-dihidroxipirrolidin-1-ilo de la fórmula



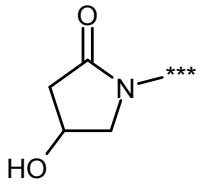
donde

*** marca el sitio de unión al átomo de carbono del anillo de piridina,

y las sales, solvatos y solvatos de las sales de estos.

Una modalidad particular adicional de la presente invención comprende compuestos de la fórmula (I) donde

R^1 es un grupo de la fórmula



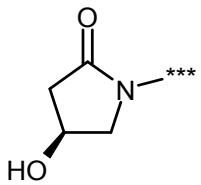
donde

*** marca el sitio de unión al átomo de carbono del anillo de piridina,

y las sales, solvatos y solvatos de las sales de estos.

Una modalidad particular adicional de la presente invención comprende compuestos de la fórmula (I) donde

R^1 es (4*S*)-4-hidroxi-2-oxopirrolidin-1-ilo de la fórmula



donde

*** marca el sitio de unión al átomo de carbono del anillo de piridina,

y las sales, solvatos y solvatos de las sales de estos.

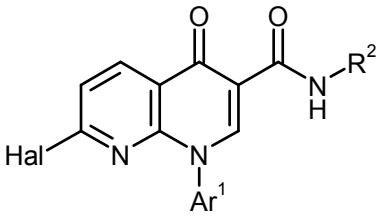
Independientemente de las combinaciones particulares de los radicales especificados, las definiciones de los radicales individuales especificadas en las combinaciones particulares o combinaciones preferidas de radicales también se remplazan según se desee por definiciones de radicales de otras combinaciones.

Se le da preferencia muy particular a las combinaciones de dos o más intervalos y modalidades preferidas mencionadas anteriormente.

Las definiciones de radicales especificadas como preferidas, particularmente preferidas y muy particularmente preferidas se aplican tanto para los compuestos de la fórmula (I) y correspondientemente hacia todos los intermediarios.

La invención además proporciona un procesos para preparar compuestos de la fórmula (I) de acuerdo con la invención, que se caracteriza por

[A] un compuesto de fórmula (II)



(II)

donde R^2 y Ar^1 tienen las definiciones proporcionadas anteriormente

y

Hal es fluoro, cloro, bromo o yodo, preferentemente cloro,

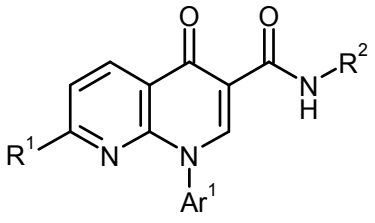
se reacciona con un compuesto de la fórmula (III)



(III)

donde R^1 tiene la definición proporcionada anteriormente

para proporcionar la carboxamida de la invención de la fórmula (I)

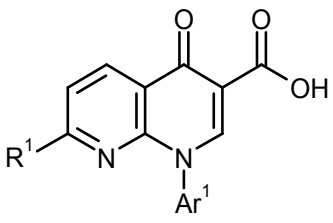


(I)

donde R^1, R^2 y Ar^1 tienen las definiciones proporcionadas anteriormente,

o

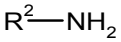
[B] un compuesto de fórmula (IV)



(IV)

donde R^1 y Ar^1 tienen las definiciones proporcionadas anteriormente,

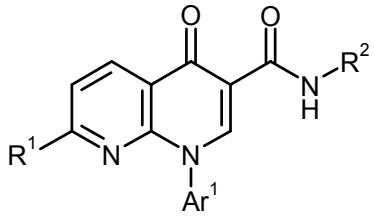
se reacciona con un compuesto de la fórmula (V)



(V),

donde R^2 tiene la definición proporcionada anteriormente,

para proporcionar la carboxamida de la invención de la fórmula (I)



(I),

donde R^1, R^2 y Ar^1 tienen las definiciones proporcionadas anteriormente,

y, si corresponde, los compuestos de la fórmula (I) así obtenidos se separan en sus enantiómeros y/o diastereómeros y/o se convierten con los (*i*) solventes y/o (*ii*) bases o ácidos a sus solvatos, sales y/o solvatos de las sales apropiados.

La reacción (II) + (III) → (I) puede realizarse mediante una reacción de sustitución nucleofílica o mediante una reacción de acoplamiento mediada por metal de transición.

La reacción de sustitución nucleofílica se lleva a cabo preferentemente en presencia de una base. Las bases adecuadas para el paso (II) + (III) → (I) del proceso son las bases orgánicas o inorgánicas habituales. Estas preferentemente incluyen hidróxidos de metales alcalinos, por ejemplo, hidróxido de litio, hidróxido de sodio o hidróxido de potasio, carbonatos de metal alcalino o metal alcalinotérreo como carbonato de litio, carbonato de sodio, carbonato de potasio o carbonato de cesio, alcóxidos de metales alcalinos como metóxido de sodio o metóxido de potasio, etóxido de sodio o etóxido de potasio o terc-butóxido de litio, terc-butóxido de sodio o butóxido de potasio, hidruros de metales alcalinos, como hidruro de sodio o hidruro de potasio, amidas como amida de sodio, bis(trimetilsilil)amida de litio o bis(trimetilsilil)amida de potasio o diisopropilamida de litio o aminas orgánicas como *N,N*-diisopropiletilamina (DIPEA), 1,5-diazabiciclo[4.3.0]non-5-eno (DBN) y 1,8-diazabiciclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU). Se prefiere el uso de *N,N*-diisopropiletilamina (DIPEA). La reacción generalmente se realiza en un intervalo de temperatura de 0 °C a +100 °C, preferentemente a +23 °C a +80 °C.

Los solventes inertes para el paso (II) + (III) → (I) del proceso son, por ejemplo, éteres como dietiléter, dioxano, tetrahidrofurano, glicol dimetiléter o dietilenglicol dimetiléter, hidrocarburos como benceno, tolueno, xileno, hexano, ciclohexano o fracciones de aceite mineral, halohidrocarburos como diclorometano, triclorometano, tetraclorometano, 1,2-dicloroetano, tricloroetileno o clorobenceno, u otros solventes como acetona, acetato de etilo, acetonitrilo, piridina, dimetil sulfóxido, *N,N*-dimetilformamida (DMF), *N,N'*-

dimetilpropilenourea (DMPU) o *N*-metilpirrolidona (NMP). Asimismo, es posible utilizar mezclas de los solventes mencionados. Se prefiere el uso de dimetilformamida (DMF) o N-metilpirrolidona (NMP).

La reacción de acoplamiento mediada por metales de transición para el paso (II) + (III) → (I) del proceso, en una modalidad preferida, se lleva a cabo en presencia de un catalizador de paladio. Los catalizadores de paladio son, por ejemplo, acetato de paladio(II), cloruro de paladio(II), cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II), cloruro de bis(acetonitrilo)paladio(II), tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0), bis(dibencilidenoacetona)paladio(0), tris(dibencilidenoacetona)paladio(0) o cloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio(II), opcionalmente en combinación con un ligando fosfina adecuado, por ejemplo trifenilfosfina, tri-*terc*-butilfosfina, 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropilbifenilo (X-Phos), 2-diciclohexilfosfino-2',6'-dimetoxibifenilo (S-Phos), 1,2,3,4,5-pentafenil-1'-(di-*terc*-butilfosfino)ferroceno (Q-Phos), 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (Xantphos), 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo (BINAP), 2-diciclohexilfosfino-2'-(*N,N*-dimetilamino)bifenilo o 2-di-*terc*-butilfosfino-2'-(*N,N*-dimetilamino)bifenilo.

La reacción de acoplamiento catalizada por paladio (II) + (III) → (I) generalmente se lleva a cabo en presencia de una base. Las bases adecuadas son especialmente carbonatos de metales alcalinos como carbonato de sodio, carbonato de potasio, o carbonato de cesio, fosfatos de metales alcalinos como fosfato de sodio o fosfato de potasio, fluoruros de metales alcalinos como fluoruro de potasio o cloruro de cesio, o *terc*-butóxidos de metales alcalinos como *terc*-butóxido de sodio o *terc*-butóxido de potasio. La reacción se realiza en un solvente inerte, por ejemplo tolueno, 1,2-dimetoxietano, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, dimetil sulfóxido (DMSO), *N,N*-dimetilformamida (DMF), *N,N*-dimetilacetamida (DMA) o mezclas de estos, dentro de un intervalo de temperatura de +80 °C a +200 °C, preferentemente a +80 °C a +150 °C, donde puede ser ventajoso calentar mediante un aparato de microondas.

Se prefiere el uso de un sistema catalizador ligando/base que consiste en acetato de paladio (II), 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (Xantphos) y carbonato de cesio o carbonato de potasio y 1,4-dioxano como solvente.

La reacción de acoplamiento (II) + (III) → (I) puede, en una modalidad preferida adicional, también llevarse a cabo con la ayuda de un catalizador de cobre (I), como óxido, bromuro o yoduro de cobre (I), en presencia de un ligando de cobre como trans-*N,N'*-dimetil-1,2-ciclohexanodiamina, 8-hidroxiquinolina o 1,10-fenantfrolina, y de una base de carbonato inorgánica u orgánica, como carbonato de potasio, carbonato de cesio o carbonato de bis(tetraetilamonio). Los solventes inertes adecuados para esta reacción son especialmente tolueno, xileno, 1,4-dioxano, acetonitrilo, dimetil sulfóxido (DMSO), *N,N*-dimetilformamida (DMF) o mezclas de estos, opcionalmente con adición de agua. Se prefiere el uso de un sistema que consiste en yoduro de cobre (I), trans-*N,N'*-dimetil-1,2-ciclohexanodiamina y carbonato de potasio en dimetilformamida. La reacción generalmente se realiza en un intervalo de temperatura de +50 °C a +200 °C, preferentemente a +60 °C a +150 °C.

La reacción de acoplamiento (IV) + (V) → (I) [formación de amida] puede realizarse tanto por una ruta directa con la ayuda de un agente de condensación o de activación o mediante la etapa intermedia de un cloruro carbonilo, éster carboxílico o carbonilo imidazolida que puede obtenerse a partir de (IV).

Los agentes de condensación o de activación adecuados son, por ejemplo, carbodiimidas como *N,N'*-dietil-, *N,N'*-dipropil-, *N,N'*-diisopropil-, *N,N'*-diciclohexilcarbodiimida (DCC) o clorhidrato de *N*-(3-dimetilaminopropil)-*N'*-etilcarbodiimida (EDC), derivados de fosgeno como *N,N'*-carbonildiimidazol (CDI), cloroformato de isopropilo o cloroformato de isobutilo, compuestos 1,2-oxazolio como 3-sulfato de 2-etil-5-fenil-1,2-oxazolio o perclorato de 2-*terc*-butil-5-metilisoxazolio o compuestos acilamino como 2-etoxi-1-etoxicarbonil-1,2-dihidroquinolina, α-cloroenaminas como 1-cloro-*N,N*,2-trimetilprop-1-en-1-amina, derivados de 1,3,5-triazina como cloruro de 4-(4,6-dimetoxi-1,3,5-triazin-2-il)-4-metilmorfolinio, compuestos de fósforo como anhídrido *n*-propanofosfónico (PPA), cianofosfonato de dietilo, difenil fosforilazida (DPPA), cloruro de bis(2-oxo-3-oxazolidinil)fosforilo, hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris(dimetilamino)fosfonio o hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris(pirrolidino)fosfonio (PyBOP), o compuestos de uranio como tetrafluoroborato de *O*-(benzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio (TBTU), hexafluorofosfato de *O*-(benzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio (HBTU), tetrafluoroborato de *O*-(1*H*-6-clorobenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (TCTU), hexafluorofosfato de *O*-(7-azabenzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio (HATU), o tetrafluoroborato de 2-(2-oxo-1-(2*H*)-piridil)-1,1,3,3-tetrametiluronio (TPTU), opcionalmente en combinación con auxiliares adicionales como 1-hidroxibenzotriazol (HOBt) o *N*-hidroxisuccinimida (HOSu), y también, como bases, carbonatos de metales alcalinos, p.ej. carbonato de sodio o carbonato de potasio, o bases aminas terciarias como trietilamina, *N*-metilmorfolina (NMM), *N*-metilpiperidina, (NMP), *N,N*-diisopropiletilamina (DIPEA).

Piridina o 4-*N,N*-dimetilaminopiridina (DMAP). Los agentes de condensación o de activación utilizados con preferencia son hexafluorofosfato de *O*-(7-azabenzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio (HATU) en combinación con *N,N*-diisopropiletilamina (DIPEA), y cloroformato de isopropilo en combinación con *N*-metilmorfolina (NMM) y hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris(pirrolidino)fosfonio (PyBOP) en combinación con *N,N*-diisopropiletilamina (DIPEA).

En el caso de un régimen de reacción de dos etapas a través de cloruros de carbonilo o imidazolidas de carbonilo que pueden obtenerse a partir de (IV), el acoplamiento con el compuesto amina (V) se lleva a cabo en presencia de una base habitual, por ejemplo carbonato de sodio o carbonato de potasio, trietilamina, DIPEA, *N*-metilmorfolina (NMM), *N*-metilpiperidina (NMP), piridina, 2,6-dimetilpiridina, 4-*N,N*-dimetilaminopiridina (DMAP), 1,8-diazabiciclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU), 1,5-diazabiciclo[4.3.0]non-5-eno (DBN), metóxido de sodio o metóxido de potasio, etóxido de sodio o etóxido de potasio, terc-butóxido de sodio o terc-butóxido de potasio, o hidruro de sodio o hidruro de potasio.

Las imidazolidas de carbonilo en sí mismas pueden obtenerse mediante métodos conocidos por reacción de (II) con N,N'-carbonildiimidazol (CDI) a temperatura elevada (+60 °C a +150 °C) en un solvente de alta ebullición correspondientemente relativa como N,N-dimetilformamida (DMF). La preparación de los

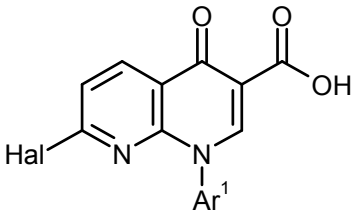
cloruros de carbonilo se logra de una forma habitual al tratar (II) con cloruro de tionilo o cloruro de oxalilo en un solvente inerte como diclorometano o THF.

Los solventes inertes de la reacción de acoplamiento mencionados son - de acuerdo con el método utilizado, - por ejemplo éteres como dietiléter, diisopropil éter, metil terc-butil éter, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano o bis(2-metoxietil) éter, hidrocarburos como benceno, tolueno, xileno, pentano, hexano o ciclohexano, halohidrocarburos como diclorometano, triclorometano, tetracloruro de carbono, 1,2-dicloroetano, tricloroetileno o clorobenceno, o solventes polares apróticos como acetona, metiletilcetona, acetato de etilo, acetonitrilo, butironitrilo, piridina, dimetil sulfóxido (DMSO), *N,N*-dimetilformamida (DMF), *N,N'*-dimetilpropilenourea (DMPU) o *N*-metilpirrolidinona (NMP). También es posible utilizar mezclas de dichos solventes. Se prefiere el uso de N,N-dimetilformamida (DMF). Los acoplamientos generalmente se llevan a cabo en un intervalo de temperatura de 0 °C a +130 °C, preferentemente a +20 °C a +30 °C.

El método de acoplamiento preferido es la reacción directa de (II) con el compuesto amina (III) con la ayuda de un agente de condensación o de activación.

En el caso de un régimen de reacción de dos etapas mediante ésteres carboxílicos que pueden obtenerse a partir de (IV), el acoplamiento puede llevarse a cabo con un compuesto amina activado (V). El compuesto amina (V) se activa preferentemente por la reacción con trimetilaluminio (cf. *Tetrahedron Lett*. **1977**, *18*, 4171-4174). Se prefiere el uso de diclorometano (DCM) como solvente inerte. Los acoplamientos generalmente se realizan en un intervalo de temperatura de 0 °C a +130 °C, preferentemente a temperatura ambiente.

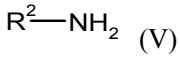
Los compuestos de la fórmula (II) pueden prepararse al reaccionar un compuesto de ácido carboxílico de la fórmula (VI)



(VI)

donde Hal y Ar^1 tienen las definiciones proporcionadas anteriormente

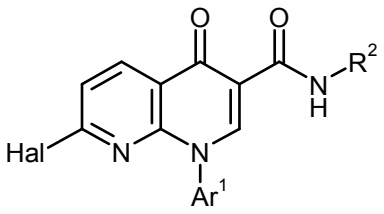
con un compuesto de la fórmula (V)



(V)

donde R^2 tiene la definición proporcionada anteriormente

para proporcionar la carboxamida de la invención de la fórmula (II)



(II)

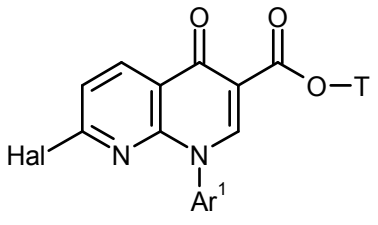
donde Hal, R^1, R^2 y Ar^1 tienen las definiciones proporcionadas anteriormente.

La reacción de acoplamiento (VI) + (V) → (I) [formación de amida] puede realizarse tanto por una ruta directa con la ayuda de un agente de condensación o de activación o mediante la etapa intermedia de un cloruro carbonilo, éster carboxílico o imidazolida carbonilo que puede obtenerse a partir de (IV), análogamente a las condiciones y reactivos ya descritos para la reacción (IV) + (V) → (I).

Si se utiliza HATU como un agente de activación en la reacción de acoplamiento para proporcionar (II), es posible que se obtenga tanto un producto individual definido de la fórmula general (II), o de lo contrario una mezcla con un "aducto HATU". El "aducto HATU" en el presente contexto se refiere a un compuesto pseudohaluro donde el sustituyente Hal en la fórmula general (II) se remplaza con el grupo 3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-ol, también denominado 1-hidroxi-7-azabenzotriazol. Dicha mezcla de un compuesto halógeno de la fórmula general (II) y un "aducto HATU", puede asimismo utilizarse, análogamente a la reacción descrita, como reactivo para la reacción adicional (después de (I) o (VIII)).

Dependiendo de su patrón de sustitución respectivo, los compuestos de la fórmula (IV) pueden prepararse al reaccionar tanto

[C] un compuesto de la fórmula (VII)



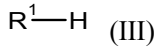
(VII)

donde Hal y Ar^1 tienen las definiciones proporcionadas anteriormente,

y

T es alquilo-(C_1-C_4) o bencilo,

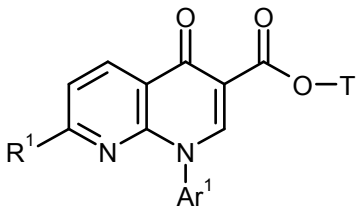
en un primer paso con un compuesto de la fórmula (III)



(III)

donde R^1 tiene la definición proporcionada anteriormente

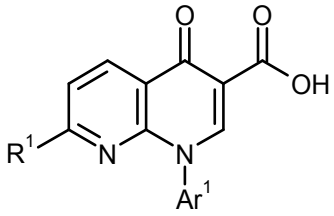
para proporcionar un compuesto de la fórmula (VIII)



(VIII)

donde T, R^1 y Ar^1 tienen las definiciones proporcionadas anteriormente,

y opcionalmente, en un segundo paso, separar el radical éster T para proporcionar el ácido carboxílico de la invención de la fórmula (IV)

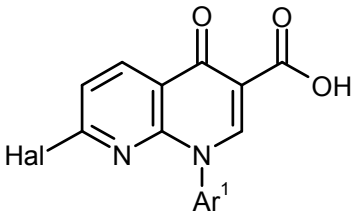


(IV)

donde R^1 y Ar^1 tienen las definiciones proporcionadas anteriormente

o

[D] un compuesto de la fórmula (VI)



(VI)

donde Hal y Ar^1 tienen las definiciones proporcionadas anteriormente

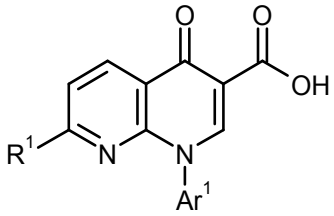
con un compuesto de la fórmula (III)



(III)

donde R^1 tiene la definición proporcionada anteriormente

para proporcionar el ácidos carboxílico de la invención de la fórmula (IV)



(IV)

donde R^1 y Ar^1 tienen las definiciones proporcionadas anteriormente.

La reacción (VII) + (III) → (VIII) [ruta C] o la reacción (VI) + (III) → (IV) [ruta D] puede realizarse mediante una reacción se sustitución nucleofílica o reacción de acoplamiento mediada por metales de transición análogamente a las condiciones ya descritas para la reacción (II) + (III) → (I).

En una modalidad preferida, la reacción se lleva a cabo de acuerdo con la ruta C como reacción de sustitución nucleofílica en presencia de una base, se prefiere el uso de *N,N*-diisopropiletilamina (DIPEA). Se prefiere el uso de dimetilformamida (DMF), N-metilpirrolidona (NMP).o un acetonitrilo como solvente.

En una modalidad preferida la reacción se realiza de acuerdo con la ruta D como una reacción de acoplamiento mediada por metales de transición en presencia de un catalizador de paladio o catalizador de cobre (I) adecuado. Se prefiere el uso de un sistema que consiste en acetato de paladio (II) en combinación con 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (Xantphos), carbonato de cesio o carbonato de potasio y 1,4-dioxano como solvente, o asimismo se prefiere el uso de un sistema que consiste en yoduro de cobre (I), trans-*N,N'*-dimetil-1,2-ciclohexanodiamina y carbonato de potasio en dimetilformamida como solvente.

La separación del grupo éster T en el paso (VIII) → (IV) del proceso se realiza por métodos habituales, al tratar el éster en un solvente inerte con un ácido o una base, con conversión de la sal del ácido carboxílico inicialmente formado en la última variante para el ácido carboxílico libre por tratamiento con ácido posterior. En el caso de los ésteres de terc-butilo, la escisión del éster se realiza preferentemente con un ácido. Los ésteres de bencilo también pueden alternativamente escindirse por hidrogenación (hidrogenólisis) en presencia de un catalizador adecuado, por ejemplo paladio en carbono activado.

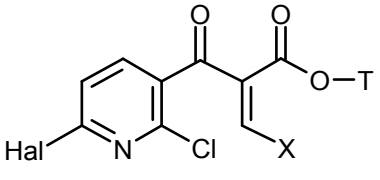
Los solventes adecuados para estas reacciones son agua y los solventes orgánicos habituales para la escisión de ésteres. Estos especialmente incluyen alcoholes como metanol, etanol, *n*-propanol, isopropanol, *n*-butanol o *terc*-butanol, éteres como dietiléter, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano o 1,2-dimetoxietano, u otros solventes como diclorometano, acetonitrilo, *N,N*-dimetilformamida o dimetil sulfóxido. Es igualmente posible utilizar mezclas de estos solventes. En el caso de hidrólisis de un éster básica, se prefiere el uso de mezclas de agua con tetrahidrofurano.

Las bases adecuadas para una reacción de hidrólisis son las bases inorgánicas habituales. Estas especialmente incluyen hidróxidos de metales alcalinos o metales alcalinotérreos, por ejemplo, hidróxido de litio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio o hidróxido de bario, o carbonatos de metales alcalinos o metales alcalinotérreos, como carbonato de sodio, carbonato de potasio o carbonato de calcio. Se prefiere el uso de solución acuosa de hidróxido de litio o hidróxido de sodio en una mezcla con THF como cosolvente.

Los ácidos adecuados para la escisión de ésteres son generalmente ácido sulfúrico, cloruro de hidrógeno/ácido clorhídrico, bromuro de hidrógeno/ácido bromhídrico, ácido fosfórico, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido toluenosulfónico, ácido metanosulfónico o ácido trifluorometanosulfónico, o mezclas de estos, opcionalmente con adición de agua. Se prefiere el uso de de ácido clorhídrico acuoso (18 por ciento) en una mezcla de agua/tetrahidrofurano.

La escisión de éster generalmente se lleva a cabo en un intervalo de temperatura de -20 °C a +100 °C, preferentemente a 23 °C a +120 °C.

Dependiendo del patrón de sustitución particular, los compuestos de la fórmula (VI) y de la fórmula (VIIIL) pueden prepararse, en analogía a procesos conocidos (ver, por ejemplo, EP 0607825 A1, p. 25-26), al reaccionar un derivado de 2,6-dicloronicotinoilacrilato de la fórmula (IX)



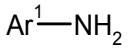
(IX)

donde Hal y T tienen las definiciones proporcionadas anteriormente

y

X es un grupo saliente como dimetilamino, metoxi o etoxi, y

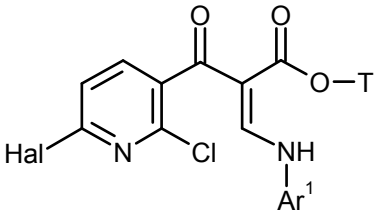
en una primera etapa, preferentemente en presencia de una base adecuada, con un compuesto anilina de la fórmula (X)



(X)

donde Ar^1 tiene las definiciones proporcionadas anteriormente

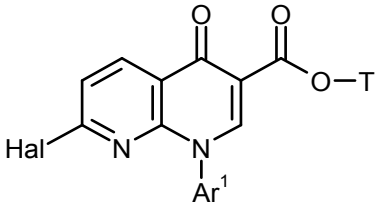
para proporcionar un intermediario de la fórmula (XI)



(XI)

donde Hal, Ar^1 y T tienen las definiciones proporcionadas anteriormente,

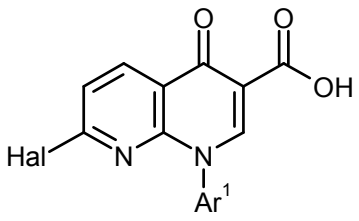
y luego reaccionar el último en presencia de una base adecuada para proporcionar el compuesto de éster de la fórmula (VII)



(VII)

donde Hal, Ar^1 y T tienen la definición proporcionada anteriormente,

y luego opcionalmente convertir el compuesto de éster (VII) en condiciones de hidrólisis en un paso adicional al compuesto ácido carboxílico (VI)



(VI)

donde Hal y Ar^1 tienen las definiciones proporcionadas anteriormente

en condiciones de reacción conocidas en la literatura.

Los compuestos de la fórmula (IX) son conocidos de la literatura (ver, por ejemplo EP 0607825 A1) o pueden prepararse en analogía a los procesos conocidos de la literatura.

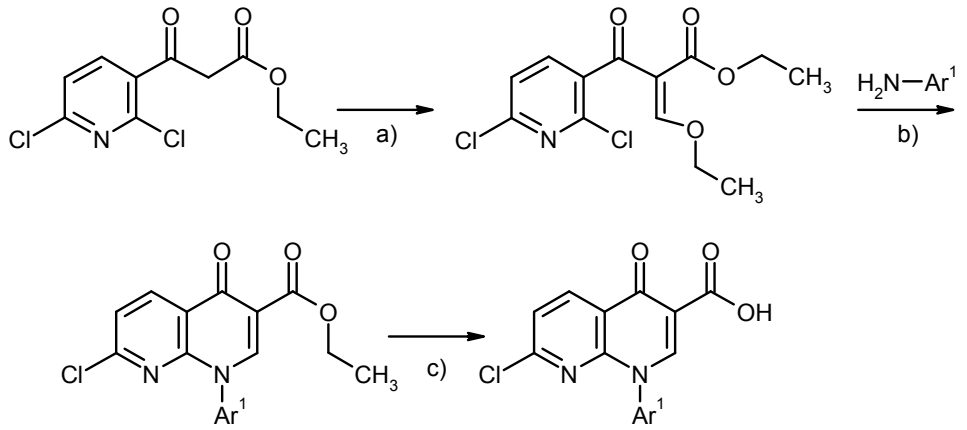
Los compuestos de la fórmula (III), (V) y (X) están disponibles comercialmente o descritos como en la literatura, o pueden prepararse en una manera obvia para aquellos expertos en la técnica, en analogía a los métodos publicados en la literatura. También pueden encontrarse varios métodos detallados y datos de la literatura para la preparación de los materiales de partida respectivos en la Parte Experimental en la sección relacionada a la preparación de los compuestos de partida e intermediarios.

La separación de estereoisómeros (enantiómeros y/o diastereómeros) de los compuestos de la invención de la fórmula (I) puede lograrse mediante métodos habituales conocidos por aquellos expertos en la técnica. Se prefiere el uso de métodos cromatográficos en fases de separación aquirales o quirales para este propósito.

La separación de los compuestos de acuerdo con la invención en enantiómeros y/o diastereómeros correspondientes, puede, si corresponde, también llevarse a cabo en la etapa temprana de los intermediarios (II), (IV) o (VIII), que luego se reaccionan más adelante en forma separada de acuerdo con la secuencia de reacción descrita anteriormente. Para dicha separación de los estereoisómeros de intermediarios, se prefiere asimismo el uso de métodos cromatográficos en fases de separación aquirales o quirales. Alternativamente, la separación también puede realizarse mediante sales diastereoméricas de los ácidos carboxílicos de la fórmula (IV) con bases aminas quirales.

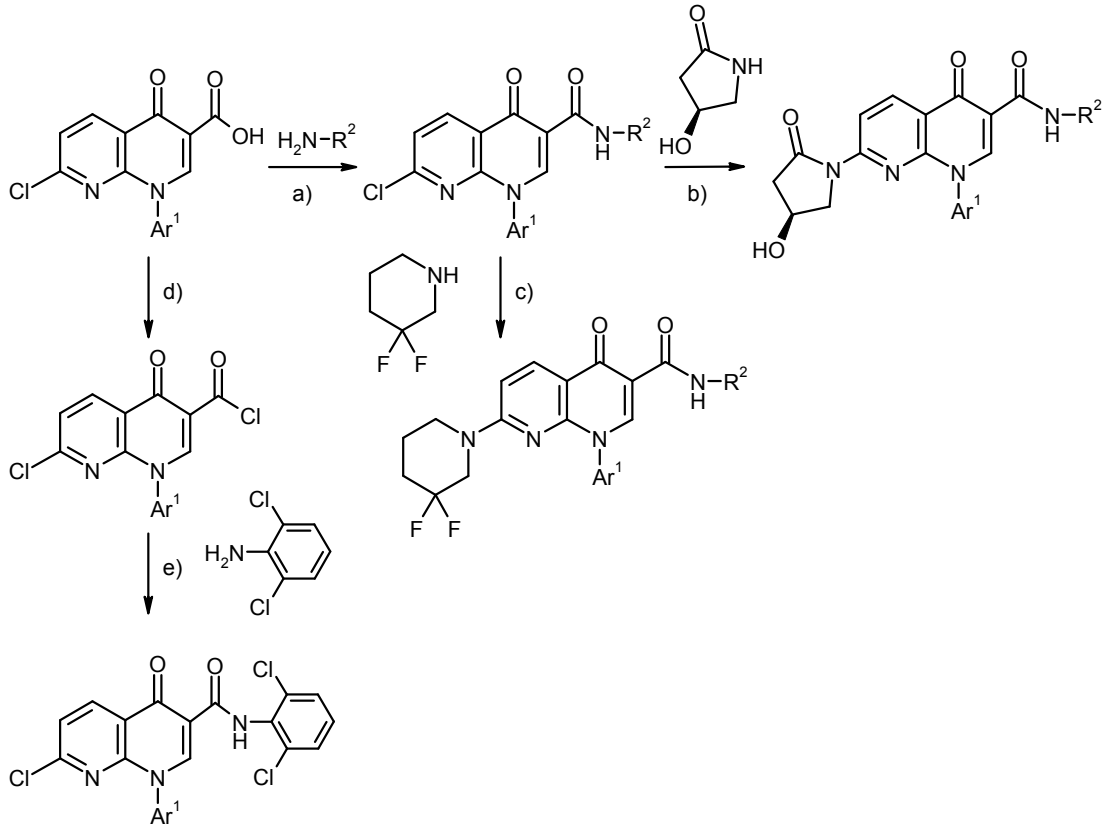
La preparación de los compuestos de la invención puede ilustrarse a modo de ejemplo mediante los siguientes esquemas de reacción:

Esquema 1



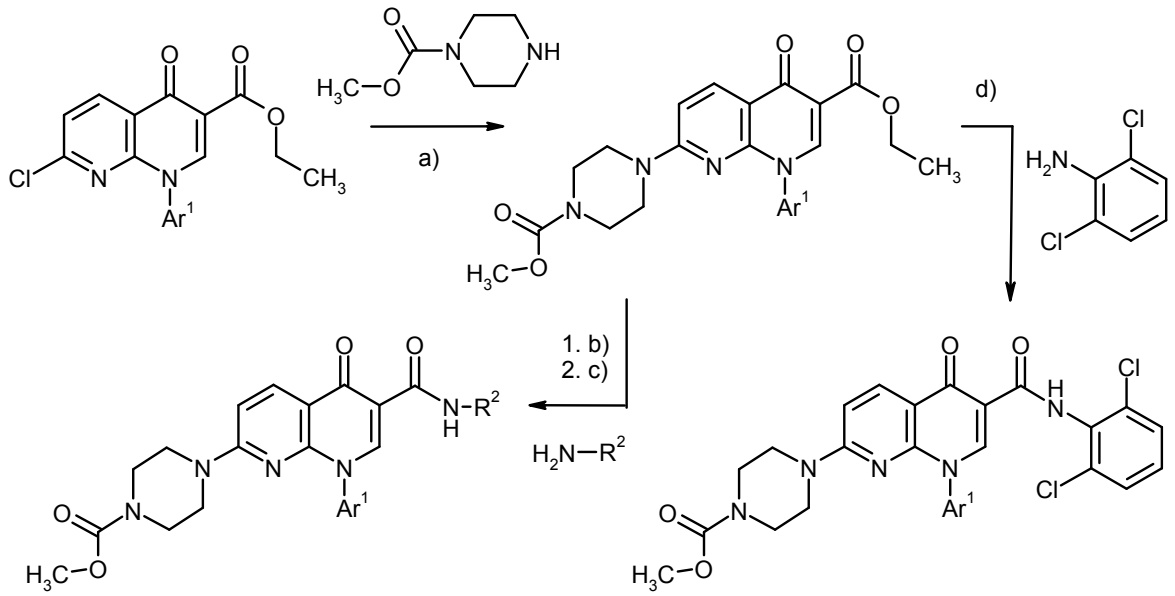
[a): ortoformiato de trietilo, anhídrido acético ; b): DIPEA, DCM, luego K_2CO_3; c): ac. LiOH, THF o ácido clorhídrico 18 por ciento, THF, agua].

Esquema 2



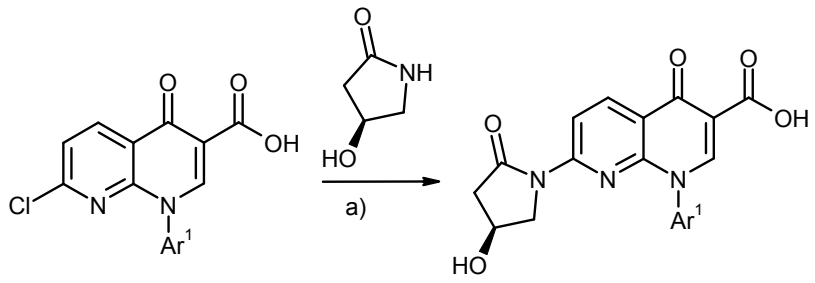
[a): $ClCO_2iPr$, NMM, NMP o HATU, DIPEA, DMF o PyBOP, DIPEA, DMF; b): $Pd(OAc)_2$, Xantphos, Cs_2CO_3, 1,4-dioxano; c): DIPEA, DMF; d): $(COCl)_2$, cat. DMF, THF; e): NaH, DMF o NEt_3, DCM].

Esquema 3



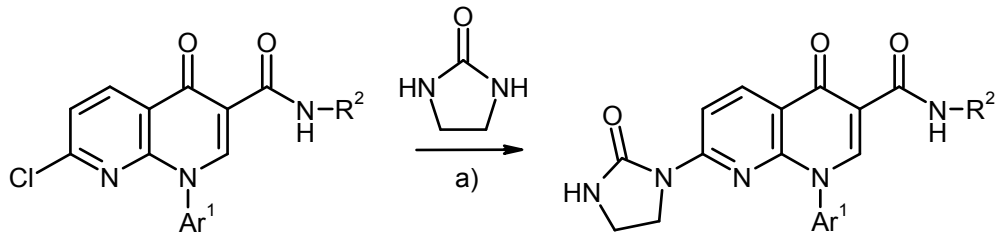
[a): DIPEA, DMF; b): ac. LiOH, THF o ácido clorhídrico 18 por ciento, THF, agua; c): $ClCO_2iPr$, NMM, NMP o HATU, DIPEA, DMF o PyBOP, DIPEA, DMF; d): $AlMe_3$, DCM].

Esquema 4



[a): $Pd(OAc)_2$, Xantphos, Cs_2CO_3, 1,4-dioxano].

Esquema 5

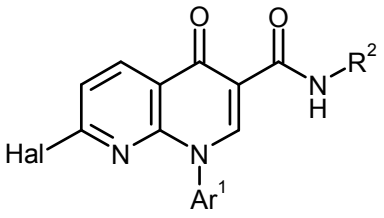


[a): CuI, K_2CO_3, trans-*N,N'*-dimetil-1,2-ciclohexanodiamina, DMF].

Los compuestos adicionales de la fórmula (I) de la invención, también pueden prepararse, si corresponde, mediante transformaciones de grupos funcionales de radicales individuales o sustituyentes, especialmente aquellos enumerados en R^1 y R^2, procedentes de otros compuestos de la fórmula (I) o precursores de estos obtenidos mediante los procesos antes mencionados. Estas transformaciones se llevan a cabo mediante métodos habituales conocidos por aquellos expertos en la técnica e incluyen, por ejemplo, reacciones como reacciones de sustitución nucleofílicas o electrofílicas, reacciones de acoplamiento mediadas por metales de transición,

reacciones de preparación y adición de organilos de metales (p.ej. compuestos de Grignard u organilos de litio), reacciones de oxidación y de reducción, hidrogenación, halogenación (p.ej. fluorinacion, brominación), deshalogenación, aminación, alquilación y acilación, la formación de ésteres carboxílicos, carboxamidas y sulfonamidas, escisión de éster e hidrólisis, y la introducción y extracción de grupos protectores temporales.

La invención se refiere, en un aspecto adicional, a intermediarios de la fórmula general (II)



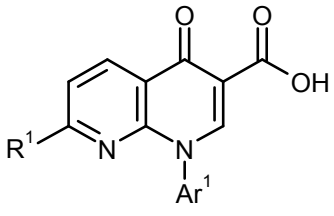
(II)

donde R^2 y Ar^1 tienen las definiciones proporcionadas anteriormente para los compuestos de la fórmula (I)

y

Hal es fluoro, cloro, bromo o yodo, preferentemente cloro.

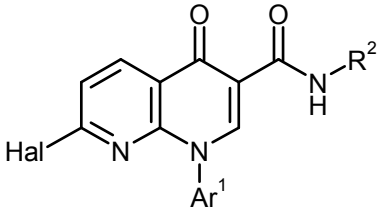
La invención se refiere, en un aspecto adicional, a intermediarios de la fórmula general (IV)



(IV)

donde R^1 y Ar^1 tienen las definiciones proporcionadas anteriormente para los compuestos de la fórmula (I).

La invención se refiere, en un aspecto adicional, al uso de un compuesto de la fórmula general (II)



(II)

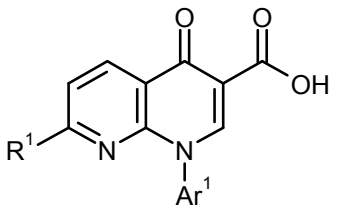
donde R^2 y Ar^1 tienen las definiciones proporcionadas anteriormente para los compuestos de la fórmula (I)

y

Hal es fluoro, cloro, bromo o yodo, preferentemente cloro.

o

un compuesto de fórmula general (IV)



(IV)

donde R^1 y Ar^1 tienen las definiciones proporcionadas anteriormente para los compuestos de la fórmula (I)

para la preparación de un compuesto de la fórmula general (I) como se definió anteriormente.

Los compuestos de acuerdo con la invención tienen un espectro útil imprevisible de actividad farmacológica y farmacocinética.

Por lo tanto son adecuados para uso como medicamentos para el tratamiento y/o profilaxis de enfermedades en humanos y animales. Los compuestos de acuerdo con la invención tienen propiedades farmacológicas valiosas y pueden utilizarse para tratamiento y/o profilaxis de trastornos en humanos y animales.

Los compuestos de acuerdo con la invención son moduladores alostéricos positivos del receptor muscarínico M2 y por lo tanto son adecuados para el tratamiento y/o prevención de trastornos y procesos patológicos, especialmente trastornos cardiovasculares y/o trastornos renales, donde el receptor M2 está involucrado en la desregulación del sistema nervioso autonómico o un desequilibrio entre la actividad de la porción simpática y parasimpática del sistema nervioso autonómico.

La presente invención proporciona moduladores alostéricos positivos del receptor muscarínico M2 Los moduladores alostéricos tienen distintas diferencias con los ligandos ortostéricos convencionales. El efecto de un modulador alostérico es autolimitante cuando estabiliza el enlace del agonista en concentraciones altas. Además, el efecto de un modulador alostérico puede mostrarse solo en presencia del ligando endógeno. El modulador alostérico en sí mismo no tiene una influencia directa en la activación de un receptor. Esto puede producir especificidad del efecto alostérico en términos de espacio y tiempo. La influencia mutua de ligandos alostéricos y ortostéricos en términos de afinidad y actividad intrínseca, que se denomina como cooperatividad, se determina por ambos ligandos. En el caso de un modulador alostérico positivo los efectos del ligando ortostérico se mejoran (cooperatividad positiva). Debido a su capacidad para modular las combinaciones del receptor en presencia de un ligando ortostérico, los ligandos alostéricos pueden generar un buen ajuste de efectos farmacológicos.

En el contexto de la presente invención, se entiende que los trastornos del sistema cardiovascular o trastornos cardiovasculares son, por ejemplo, los siguientes trastornos: insuficiencia cardíaca aguda o crónica, hipertensión arterial, cardiopatía coronaria, angina de pecho estable e inestable, isquemia miocárdica, infarto del miocardio, choque, aterosclerosis, hipertrofia cardíaca, fibrosis cardíaca, arritmias auriculares y ventriculares, taquicardia, ataque isquémico y transitorio, apoplejía, preeclampsia, trastornos cardiovasculares inflamatorios, trastornos vasculares periféricos y cardíacos, trastornos de perfusión periférica, hipertensión arterial pulmonar, espasmos de las arterias coronarias y arterias periféricas,

trombosis, trastornos tromboembólicos, desarrollo de edema, por ejemplo edema pulmonar, edema cerebral, edema renal o insuficiencia cardíaca relacionada a edema, y reestenosis como luego de tratamientos de trombólisis, angioplastia transluminal percutanea (ATP), angioplastia coronaria transluminal (ACT), operaciones de trasplantes de corazón y bypass, y daño micro y macrovascular (vasculitis), daño por reperfusión, trombosis arterial y venosa, microalbuminuria, insuficiencia miocárdica, disfunción endotélica, trastornos vasculares periféricos y cardíacos, trastornos de perfusión periférica, insuficiencia cardíaca relacionada a edemas, niveles elevados de fibrinógeno y de baja densidad de LDL y concentraciones elevadas de activador/inhibidor 1 (PAI 1) de plasminógeno.

En el contexto de la presente invención, el término "insuficiencia cardíaca" también incluye tipos enfermedades más específicos o relacionados, como insuficiencia cardíaca aguda descompensada, insuficiencia cardíaca derecha, insuficiencia cardíaca izquierda, insuficiencia global, miocardiopatía isquémica, miocardiopatía dilatada, defectos cardíacos congénitos, defectos valvulares cardiacos, insuficiencia cardíaca asociada con defectos valvulares cardiacos, estenosis de la válvula mitral, insuficiencia de la válvula mitral, estenosis de la válvula aórtica, insuficiencia de la válvula aórtica, estenosis tricúspide, insuficiencia tricúspide, estenosis de la válvula pulmonar, insuficiencia de la válvula pulmonar, defectos valvulares cardiacos combinados, inflamación miocárdica (miocarditis), miocarditis crónica, miocarditis aguda, miocarditis viral, insuficiencia cardíaca diabética, miocardiopatía alcohólica, trastornos de almacenamiento cardíaco, e insuficiencia cardíaca diastólica y sistólica.

En el contexto de la presente invención, el término arritmias auriculares y ventriculares también incluye tipos enfermedades más específicos o relacionados, como: fibrilación auricular, fibrilación auricular paroxística, fibrilación auricular intermitente, fibrilación auricular permanente, aleteo auricular, arritmia sinusoidal, taquicardia sinusoidal, heterotopía pasiva, heterotopía activa, sístoles de escape, extrasístole, trastornos en la conducción de impulsos, síndrome del nodo enfermo, hipersensibilidad del nodo carotídeo, taquicardias, taquicardia de reentrada del nódulo AV, taquicardia de reentrada atrioventricular, síndrome de WPW (Wolff-Parkinson-White), taquicardia de Mahaim, vía de conducción accesoria oculta, taquicardia permanente por reentrada de la unión, taquicardia auricular focal, taquicardia ectópica de la unión, taquicardia auricular por reentrada, taquicardia ventricular, aleteo ventricular, fibrilación ventricular, muerte cardíaca súbita.

En el contexto de la presente invención, el término cardiopatía coronaria también comprende tipos de enfermedades más específicos o relacionados, como: cardiopatía isquémica, angina de pecho estable, síndrome coronario agudo, angina de pecho inestable, NSTEMI (infarto agudo del miocardio sin elevación del segmento ST), STEMI (infarto agudo del miocardio con elevación del segmento ST), daño del musculo cardíaco isquémico, disfunciones del ritmo cardíaco e infarto del miocardio.

Los compuestos de acuerdo con la invención son además adecuados para el tratamiento y/o profilaxis de enfermedad poliquística renal (PCKD) y del síndrome de secreción inadecuada de ADH (SIADH).

Los compuestos de acuerdo con la invención también son adecuados para el tratamiento y/o profilaxis de trastornos renales, particularmente de insuficiencia renal aguda y crónica y fallo renal agudo y crónico.

En el contexto de la presente invención, el término "insuficiencia renal aguda" comprende manifestaciones agudas de enfermedad renal, de fallo renal y/o insuficiencia renal con o sin la necesidad de diálisis, y también trastornos renales relacionados o subyacentes como hipoperfusión renal, hipotensión intradialítica, déficit de volumen (p.ej. deshidratación, pérdida de sangre), choque, glomerulonefritis aguda, síndrome urémico hemolítico (SUH), catástrofe vascular (trombosis o embolia arterial o venosa), embolismo de colesterol, riñón Bence-Jones agudo en el caso de plasmacitoma, obstrucciones de eflujo supravesicular o subvesicular agudas, trastornos renales inmunológicos como rechazo de trasplante de riñón, trastornos renales con complejos inmunes inducidos, dilatación tubular, hiperfosfatemia y/o trastornos renales agudos caracterizados por la necesidad de diálisis, incluyendo en el caso de resección parcial del riñón, deshidratación mediante diuresis forzada, aumento descontrolado de la presión sanguínea con hipertensión maligna, obstrucción del tracto urinario e infección y amiloidosis, y trastornos sistémicos con factores glomerulares, como trastornos sistémicos reumatológicos inmunológicos, por ejemplo lupus eritematoso, trombosis de la arteria renal, trombosis de la vena renal, nefropatía por analgésicos y acidosis tubular renal, y trastornos renales intersticiales agudos inducidos por medicamentos y agentes de contraste de rayos X.

En el contexto de la presente invención, el término "insuficiencia renal crónica" comprende manifestaciones crónicas de enfermedad renal, de falla renal y/o insuficiencia renal con y sin la necesidad de diálisis, y también relacionados o subyacentes como hipoperfusión renal, hipotensión intradialítica, uropatía obstructiva, glomerulopatía, proteinuria glomerular y tubular, edema renal, hematuria, glomerulonefritis primaria, secundaria y crónica, glomerulonefritis membranosa y membranoproliferativa, síndrome de Alport, glomeruloesclerosis, trastornos tubulointersticiales, trastornos nefropáticos como enfermedad renal primaria o congénita, inflamación renal, trastornos renales inmunológicos como rechazo de trasplante de riñón, trastornos renales con complejos inmunes inducidos, nefropatía diabética y no diabética, pielonefritis, quistes renales, nefroesclerosis renal, síndrome nefrótico y nefroesclerosis hipertensiva, que pueden caracterizarse mediante diagnóstico, por ejemplo, por creatinina reducida de forma anormal y/o excreción de agua, concentraciones de sangre elevadas de urea, nitrógeno, potasio y/o creatinina elevadas de forma anormal, actividad alterada de enzimas renales, por ejemplo, glutamina sintasa, osmolaridad urinaria o volumen urinario alterado, microalbuminúria elevada, macroalbuminuria, lesiones arteriales y glomerulares, dilatación tubular, hiperfosfatemia y/o la necesidad de diálisis, en el caso de carcinoma de células renales, resecciones parciales posteriores del riñón, deshidratación mediante diuresis forzada, aumento descontrolado de la presión sanguínea con hipertensión maligna, obstrucción del tracto urinario e infección y amiloidosis, y trastornos sistémicos con factores glomerulares, trastornos sistémicos reumatológicos inmunológicos, por ejemplo lupus eritematoso, y también estenosis de la arteria renal, trombosis de la arteria renal, trombosis de la vena renal, nefropatía por analgésicos y acidosis tubular renal. Además, trastornos renales intersticiales crónicos inducidos por medicamentos y agentes de contraste de rayos X, síndrome metabólico y dislipidemia. La presente invención también comprende el uso de compuestos de acuerdo con

la invención para el tratamiento y/o profilaxis de secuelas de insuficiencia renal, por ejemplo edema pulmonar, insuficiencia cardíaca, uremia, anemia, trastornos electrolíticos (por ejemplo, hipercalemia, hiponatremia) y trastornos en el metabolismo óseo y metabolismo de los carbohidratos.

Además, los compuestos de acuerdo con la invención también son adecuados para el tratamiento y/o profilaxis de hipertensión arterial pulmonar (HAP) y otras formas de hipertensión pulmonar (HTP), de enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), de síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA), de daño pulmonar agudo (ALI), de deficiencia de alfa-1 antitripsina (DAAT), de fibrosis pulmonar, de enfisema pulmonar (por ejemplo enfisema pulmonar causada por humo de cigarrillo), de fibrosis quística (FQ), de síndrome coronario agudo (SCA), inflamaciones del músculo cardíaco (miocarditis) y otros trastornos cardíacos autoinmunes (pericarditis, endocarditis, valvulitis, aortitis, miocardiopatías), choque cardiogénico, aneurisma, sepsis (SRIS), fallo multiorgánico (SDMO, FMO), trastornos inflamatorios renales, trastornos intestinales crónicos (EII, enfermedad de Crohn, CU), pancreatitis, peritonitis, enfermedad reumatoide, enfermedades inflamatorias de la piel, y trastornos inflamatorios oculares.

Los compuestos de acuerdo con la invención también pueden utilizarse para el tratamiento y/o profilaxis de trastornos asmáticos de severidad variante con características intermitentes o persistentes (asma refractaria, asma bronquial, asma alérgica, asma intrínseca, asma extrínseca, asma inducida por medicamentos o polvo), de varias formas de bronquitis (bronquitis crónica, bronquitis infecciosa, bronquitis eosinofílica), de bronquiolitis obliterante, bronquiectasia, neumonía, neumonías intersticiales idiopáticas, enfermedad del pulmón del granjero y enfermedades relacionadas, de tos y resfríos (tos inflamatoria crónica, tos iatrogénica), inflamación de la mucosa nasal, (incluyendo rinitis relacionada a medicamentos, rinitis vasomotora y rinitis alérgica estacional, por ejemplo fiebre del heno) y de pólipos.

Los compuestos descritos en la presente invención también son ingredientes activos para el control de trastornos del sistema nervioso central caracterizado por perturbaciones del sistema NO/cGMP. Particularmente, son adecuados para mejorar la percepción, concentración, aprendizaje, o memoria luego de deterioros cognitivos como aquellos que ocurren particularmente en relación a situaciones/enfermedades/síndromes como deterioro cognitivo leve, deterioro de la memoria y aprendizaje relacionado a la edad, pérdida de memoria relacionada a la edad, demencia vascular, traumatismo craneoencefálico, apoplejía, demencia causada por apoplejía, (demencia postapoplejía), traumatismo craneoencefálico postraumático, deterioros de la concentración general, deterioros de la concentración en niños con problemas de aprendizaje y de memoria, enfermedad de Alzheimer, demencia de cuerpos de Lewy, demencia con degeneración de los lóbulos frontales incluyendo síndrome de Pick, enfermedad de Parkinson, parálisis nuclear progresiva, demencia con degeneración cortical basal, esclerosis lateral amiotrófica (ELA), enfermedad de Huntington, desmielinización, esclerosis múltiple, degeneración talámica, demencia de Creutzfeld-Jacob, demencia asociada a SIDA, esquizofrenia con demencia o psicosis de Korsakoff. También son adecuados para el tratamiento y/o prevención de trastornos del sistema nervioso central como estados de ansiedad, tensión y depresión, disfunciones sexuales relacionadas al SNC y

perturbaciones del sueño, y para controlar perturbaciones patológicas de la ingesta de comida, estimulantes y sustancias adictivas.

Debido a su perfil de propiedades bioquímicas y farmacológicas, los compuestos de acuerdo con la invención también son especialmente adecuados para el tratamiento y/o prevención de insuficiencia cardíaca, cardiopatía coronaria, arritmia auricular y ventricular, falla renal y nefropatía.

Los compuestos de acuerdo con la invención también pueden utilizarse para el tratamiento y/o profilaxis del fenómeno de Raynaud primario y secundario, deterioro de la microcirculación, claudicación, neuropatías periféricas y autonómicas, microangiopatías diabéticas, retinopatía diabética, úlceras diabéticas en las extremidades, gangrena, síndrome de CREST, eritematosis, onicomicosis, trastornos reumáticos y para promover la curación de heridas.

Los compuestos de acuerdo con la invención son adicionalmente adecuados para el tratamiento y/o prevención de trastornos oftalmológicos, por ejemplo, glaucoma, degeneración macular relacionada con la edad (DMRE), de DMRE seca (no exudativa), DMRE húmeda (exudativa, neovascular), neovascularización coroidea (NVC), retinopatía diabética, cambios atróficos en el epitelio pigmentario retinal (EPR), cambios hipertróficos en el epitelio pigmentario retinal, edema macular, edema macular diabético, obstrucción venosa retiniana, obstrucción venosa retiniana coroidea, edema macular debido a obstrucción venosa retiniana, angiogénesis en la parte frontal del ojo, por ejemplo, angiogénesis corneal, por ejemplo seguida de queratitis, trasplante de córnea o queratoplastia, angiogénesis corneal debido a hipoxia (como resultado del uso extensivo de lentes de contacto) pterigión conjuntiva, edema subretinal y edema intraretinal. Además, los compuestos de acuerdo con la invención son adecuados para el tratamiento y/o prevención de presión intraocular alta y elevada como resultado de hifema traumático, edema periorbital, retención viscoelástica postoperatoria o inflamación intraocular.

Además, los compuestos de acuerdo con la invención son adecuados para el tratamiento y/o profilaxis de hepatitis, neoplasmas, osteoporosis, glaucoma y gastroparesis.

Además, los compuestos de acuerdo con la invención también son adecuados para controlar el flujo sanguíneo cerebral y por lo tanto son agentes eficaces para controlar migrañas. También son adecuados para la profilaxis y control de secuelas de infartos cerebrales (apoplejía cerebral), como apoplejía, isquemia cerebral y traumatismo craneoencefálico. Los compuestos de acuerdo con la invención pueden asimismo utilizarse para controlar estados de dolor y acúfenos.

Las enfermedades en humanos bien caracterizadas antes mencionadas también pueden ocurrir con etiología en otros mamíferos y pueden asimismo tratarse en estos con los compuestos de la presente invención.

En el contexto de la presente invención, el término "tratamiento" o "tratar" incluye inhibición, retraso, evaluar, aliviar, atenuar, restringir, reducir, suprimir, repeler, o curar una enfermedad, una condición, un trastorno, una lesión o un problema de salud, o el desarrollo, el curso o la evolución de dichos estados y/o los síntomas de dichos estados. El término "terapia" se entiende en la presente como sinónimo del término "tratamiento".

Los términos “prevención”, “profilaxis” y “preclusión” se usan como sinónimos en el contexto de la presente invención y se refieren a evitar o reducir el riesgo de contraer, experimentar, sufrir o tener una enfermedad, una afección, un trastorno, una lesión o un problema de salud o el desarrollo o avance de tales estados y/o los síntomas de tales estados.

El tratamiento o prevención de una enfermedad, una afección, un trastorno, una lesión o un problema de salud puede ser parcial o completo.

Por lo tanto la presente invención también prevé el uso de los compuestos de acuerdo con la invención para el tratamiento y/o la prevención de trastornos, especialmente de los trastornos antemencionados.

La presente invención también prevé el uso de los compuestos de acuerdo con la invención para producir un medicamento para el tratamiento y/o la prevención de trastornos, especialmente de los trastornos antemencionados.

La presente invención también provee un medicamento que comprende al menos uno de los compuestos de la invención para el tratamiento y/o la prevención de trastornos, especialmente de los trastornos antemencionados.

La presente invención también prevé el uso de los compuestos de acuerdo con la invención en un método para el tratamiento y/o la prevención de trastornos, especialmente de los trastornos antemencionados.

La presente invención también provee un método para el tratamiento y/o la prevención de trastornos, especialmente de los trastornos antemencionados, usando una cantidad eficaz de al menos uno de los compuestos de acuerdo con la invención.

La presente invención también provee los compuestos de acuerdo con la invención para usarse en un método de tratamiento y/o prevención de trastornos, especialmente de los trastornos antemencionados.

Los compuestos de acuerdo con la invención se pueden usar solos o, de ser necesario, en combinación con una o más sustancias farmacológicamente activas adicionales, con la condición de que esta combinación non lleva a efectos secundarios indeseables e inaceptables. Por lo tanto, la presente invención también provee medicamentos que comprenden al menos uno de los compuestos de acuerdo con la invención y uno o más ingredientes activos adicionales, especialmente para el tratamiento y/o la prevención de los trastornos antemencionados. Los ejemplos preferidos de ingredientes activos de combinación adecuados a estos efectos incluyen:

- ☐ Ingredientes hipotensivos activos, a modo de ejemplo y preferentemente del grupo de antagonistas de calcio, antagonistas de angiotensina AII, inhibidores de ACE, inhibidores de NEP, inhibidores de vasopeptidasa, antagonistas de endotelina, inhibidores de renina, bloqueadores del receptor alfa, bloqueadores del receptor beta, antagonistas del receptor de mineralocorticoides e inhibidores de cinasa rho y los diuréticos;
- ☐ ingredientes activos antiarrítmicos, a modo de ejemplo y preferentemente del grupo de bloqueadores del

canal de sodio, bloqueadores del receptor beta, bloqueadores del canal de potasio, antagonistas de calcio, bloqueadores del canal de If, digitalis, parasimpatolíticos (vagolíticos), simpatomiméticos y otros antiarrítmicos como adenosina, agonistas del receptor de adenosina y vernakalant.

- Antagonistas del receptor de vasopresina, a modo de ejemplo y preferentemente conivaptan, tolvaptan, lixivaptan, mozavaptan, satavaptan, SR-121463, RWJ 676070 o BAY 86-8050;
- los compuestos que afectan el metabolismo de energía del corazón, a modo de ejemplo y preferentemente etomoxir, dicloroacetato, ranolazina o trimetazidina;
- compuestos que inhiben la degradación de guanosina monofosfato cíclico (cGMP) y/o adenosina monofosfato cíclico (cAMP), por ejemplo inhibidores de fosfodiesterasas (PDE) 1, 2, 3, 4 y/o 5, especialmente inhibidores de PDE 5 como sildenafil, vardenafil y tadalafil;
- agentes antitrombóticos, a modo de ejemplo y preferentemente del grupo de inhibidores de la agregación plaquetaria, los anticoagulantes o las sustancias profibrinolíticas;
- agentes broncodilatadores, a modo de ejemplo y preferentemente del grupo de los agonistas del receptor beta-adrenérgico, como especialmente albuterol, isoproterenol, metaproterenol, terbutalina, formoterol o salmeterol, o del grupo de anticolinérgicos, como especialmente bromuro de ipratropio;
- agentes antiinflamatorios, a modo de ejemplo y preferentemente del grupo de los glucocorticoides, como especialmente prednisona, prednisolona, metilprednisolona, triamcinolona, dexametasona, beclometasona, betametasona, flunisolida, budesonida o fluticasona;
- ingredientes activos que modulan el metabolismo de lípidos, a modo de ejemplo y preferentemente del grupo de agonistas del receptor tiroideo, inhibidores de la síntesis de colesterol como, a modo de ejemplo y preferentemente, inhibidores de HMG-CoA reductasa o inhibidores de la síntesis de escualeno, los inhibidores de ACAT, inhibidores de CETP, inhibidores de MTP, agonistas de PPAR-alfa, PPAR-gamma y/o PPAR-δ, inhibidores de absorción de colesterol, inhibidores de lipasa, adsorbentes de ácido biliar polimérico, inhibidores de reabsorción de ácido biliar y antagonistas de lipoproteína(a).
- compuestos que inhiben la cascada de traducción de señal, a modo de ejemplo y preferentemente del grupo de los inhibidores de cinasa, especialmente del grupo de tirosina cinasa y/o inhibidores de serina/treonina cinasa;
- compuestos que inhiben la degradación y alteración de la matriz extracelular, a modo de ejemplo y preferentemente inhibidores de las metaloproteasas de matriz (MMP), especialmente inhibidores de quimasa, estromelisina, colagenasas, gelatinasas y agrecanasas (en este contexto particularmente de MMP-1, MMP-3, MMP-8, MMP-9, MMP-10, MMP-11 y MMP-13) y de metaloelastasa (MMP-12);

- ☐ compuestos que bloquean la unión d serotonina a su receptor, a modo de ejemplo y preferentemente antagonistas del receptor de 5-HT_{2b};
- ☐ nitratos orgánicos y donantes de NO, por ejemplo nitroprusiato de sodio, nitroglicerina, mononitrato de isosorbida, dinitrato de isosorbida, molsidomina o SIN-1 y NO inhalado;
- ☐ estimuladores independientes de NO pero dependientes de haem de guanilato ciclasa soluble, como especialmente los compuestos descritos en WO 00/06568, WO 00/06569, WO 02/42301 y WO 03/095451;
- ☐ activadores independientes de NO y haem de guanilato ciclasa soluble, como especialmente los compuestos descritos en WO 01/19355, WO 01/19776, WO 01/19778, WO 01/19780, WO 02/070462 y WO 02/070510;
- ☐ compuestos que aumentan la síntesis de cGMP, por ejemplo moduladores de sGC como, a modo de ejemplo y preferentemente, riociguat, cinaciguat, vericiguat o BAY 1101042
- ☐ análogos de prostaciclina, a modo de ejemplo y preferentemente iloprost, beraprost, treprostinil o epoprostenol;
- ☐ compuestos que inhiben epóxido hidrolasa soluble (sEH), por ejemplo *N,N'*-diciclohexilurea, ácido 12-(3-adamantan-1-ilureido)dodecanoico o 1-adamantan-1-il-3-{5-[2-(2-etoxietoxi)etoxi]pentil}urea;
- ☐ Ingredientes activos que modulan el metabolismo de glucosa, por ejemplo insulinas, sulfonilureas, acarbosa, inhibidores de DPP4, análogos de GLP-1 o inhibidores de SGLT-1.

En una modalidad preferida de la invención, los compuestos de acuerdo con la invención se usan en combinación con un inhibidor de cinasa, a modo de ejemplo y preferentemente bortezomib, canertinib, erlotinib, gefitinib, imatinib, lapatinib, lestaurtinib, lonafarnib, pegaptinib, pelitinib, semaxanib, sorafenib, regorafenib, sunitinib, tandutinib, tipifarnib, vatalanib, fasudil, lonidamina, leflunomida, BMS-3354825 o Y-27632.

En una modalidad preferida de la invención, los compuestos de acuerdo con la invención se usan en combinación con un antagonista del receptor de serotonina, a modo de ejemplo y preferentemente PRX-08066.

Se entiende que los agentes antitrombóticos preferentemente se refieren a compuestos del grupo de inhibidores de la agregación plaquetaria, los anticoagulantes o las sustancias profibrinolíticas.

En una modalidad preferida de la invención, los compuestos de acuerdo con la invención se administran en combinación con un inhibidor de la agregación plaquetaria, a modo de ejemplo y preferentemente aspirina, clopidogrel, ticlopidina o dipiridamol.

En una modalidad preferida de la invención, los compuestos de acuerdo con la invención se administran en combinación con un inhibidor de trombina, a modo de ejemplo y preferentemente ximelagatran, melagatran, bivalirudina o clexane.

En una modalidad preferida de la invención, los compuestos de acuerdo con la invención se administran en combinación con un antagonista de GPIIb/IIIa, a modo de ejemplo y preferentemente tirofiban o abciximab.

En una modalidad preferida de la invención, los compuestos de acuerdo con la invención se administran en combinación con un inhibidor del factor Xa, a modo de ejemplo y preferentemente rivaroxaban, DU-176b, fidexaban, razaxaban, fondaparinux, idraparinux, PMD-3112, Y*N*-150, KFA-1982, EMD-503982, MC*N*-17, mLN-1021, DX 9065a, DPC 906, JTV 803, SSR-126512 o SSR-128428.

En una modalidad preferida de la invención, los compuestos de acuerdo con la invención se administran en combinación con heparina o un derivado de heparina de bajo peso molecular (LMW).

En una modalidad preferida de la invención, los compuestos de acuerdo con la invención se administran en combinación con un antagonista de la vitamina K, a modo de ejemplo y preferentemente coumarina.

Preferentemente se entiende que agentes hipotensivos se refieren a compuestos del grupo de antagonistas de calcio, antagonistas de angiotensina AII, inhibidores de ACE, antagonistas de endotelina, inhibidores de renina, bloqueadores del receptor alfa, bloqueadores del receptor beta, antagonistas del receptor de mineralocorticoides, inhibidores de cinasa rho y los diuréticos.

En una modalidad preferida de la invención, los compuestos de acuerdo con la invención se administran en combinación con un antagonista de calcio, a modo de ejemplo y preferentemente nifedipina, amlodipina, verapamil o diltiazem.

En una modalidad preferida de la invención, los compuestos de acuerdo con la invención se administran en combinación con un bloqueador del receptor de alfa-1, a modo de ejemplo y preferentemente prazosina.

En una modalidad preferida de la invención, los compuestos de acuerdo con la invención se administran en combinación con un bloqueador del receptor beta, a modo de ejemplo y preferentemente propranolol, atenolol, timolol, pindolol, alprenolol, oxprenolol, penbutolol, bupranolol, metipranolol, nadolol, mepindolol, carazalol, sotalol, metoprolol, betaxolol, celiprolol, bisoprolol, carteolol, esmolol, labetalol, carvedilol, adaprolol, landiolol, nebivolol, epanolol o bucindolol.

En una modalidad preferida de la invención, los compuestos de acuerdo con la invención se administran en combinación con un antagonista de angiotensina AII, a modo de ejemplo y preferentemente losartán, candesartán, valsartán, telmisartán o embursatán, irbesartán, olmesartán, eprosartán o azilsartán o un antagonista de angiotensina AII/inhibidor de NEP doble, por ejemplo y preferentemente Entresto (LCZ696, valsartán/sacubitril).

En una modalidad preferida de la invención, los compuestos de acuerdo con la invención se administran en combinación con un inhibidor de ACE, a modo de ejemplo y preferentemente enalapril, captopril, lisinopril, ramipril, delapril, fosinopril, quinopril, perindopril o trandopril.

En una modalidad preferida de la invención, los compuestos de acuerdo con la invención se administran en combinación con un antagonista de endotelina, a modo de ejemplo y preferentemente bosentán, darusentán, ambrisentán o sitaxsentán.

En una modalidad preferida de la invención, los compuestos de acuerdo con la invención se administran en combinación con un inhibidor de renina, a modo de ejemplo y preferentemente aliskiren, SPP-600 o SPP-800.

En una modalidad preferida de la invención, los compuestos de acuerdo con la invención se administran en combinación con un antagonista del receptor de mineralocorticoides, a modo de ejemplo y preferentemente espironolactona o eplerenona, finerenona.

En una modalidad preferida de la invención, los compuestos de acuerdo con la invención se administran en combinación con un inhibidor de cinasa rho, a modo de ejemplo y preferentemente fasudil, Y-27632, SLx-2119, BF-66851, BF-66852, BF-66853, KI-23095, SB-772077, GSK-269962A o BA-1049.

En una modalidad preferida de la invención, los compuestos de acuerdo con la invención se administran en combinación con un diurético, a modo de ejemplo y preferentemente furosemida.

Preferentemente se entiende que modificadores de metabolismo de lípidos se refieren al grupo de los inhibidores de CETP, agonistas del receptor tiroideo, inhibidores de la síntesis de colesterol como inhibidores de reductasa HMG-CoA o inhibidores de la síntesis de escualeno, los inhibidores de ACAT, inhibidores de MTP, agonistas de PPAR-alfa, PPAR-gamma y/o PPAR-δ, inhibidores de absorción de colesterol, adsorbentes de ácido biliar polimérico, inhibidores de reabsorción de ácido biliar, inhibidores de lipasa y los antagonistas de lipoproteína(a).

En una modalidad preferida de la invención, los compuestos de acuerdo con la invención se administran en combinación con un inhibidor de CETP, a modo de ejemplo y preferentemente torcetrapib (CP-529 414), JJT-705 o vacuna CETP (Avant).

En una modalidad preferida de la invención, los compuestos de acuerdo con la invención se administran en combinación con un agonista del receptor de tiroides, a modo de ejemplo y preferentemente D-tiroxina, 3,5,3'-triyodotironina (T3), CGS 23425 o axitiroma (CGS 26214).

En una modalidad preferida de la invención, los compuestos de acuerdo con la invención se administran en combinación con un inhibidor de HMG-CoA reductasa de la clase de estatinas, a modo de ejemplo y preferentemente lovastatina, simvastatina, pravastatina, fluvastatina, atorvastatina, rosuvastatina o pitavastatina.

En una modalidad preferida de la invención, los compuestos de acuerdo con la invención se administran en combinación con un inhibidor de la síntesis de escualeno, a modo de ejemplo y preferentemente BMS-188494 o TAK-475.

En una modalidad preferida de la invención, los compuestos de acuerdo con la invención se administran en combinación con un inhibidor de ACAT, a modo de ejemplo y preferentemente avasimiba, melinamida, pactimiba, eflucimiba o SMP-797.

En una modalidad preferida de la invención, los compuestos de acuerdo con la invención se administran en combinación con un inhibidor de MTP, a modo de ejemplo y preferentemente implitapida, BMS-201038, R-103757 o JTT-130.

En una modalidad preferida de la invención, los compuestos de acuerdo con la invención se administran en combinación con un agonista de PPAR-gamma, a modo de ejemplo y preferentemente pioglitazona o rosiglitazona.

En una modalidad preferida de la invención, los compuestos de acuerdo con la invención se administran en combinación con un agonista de PPAR-δ, a modo de ejemplo y preferentemente GW 501516 o BAY 68-5042.

En una modalidad preferida de la invención, los compuestos de acuerdo con la invención se administran en combinación con un inhibidor de la absorción de colesterol, a modo de ejemplo y preferentemente ezetimiba, tiquesida o pamaquesida.

En una modalidad preferida de la invención, los compuestos de acuerdo con la invención se administran en combinación con un inhibidor de lipasa, a modo de ejemplo y preferentemente orlistat.

En una modalidad preferida de la invención, los compuestos de acuerdo con la invención se administran en combinación con un absorbente de ácido biliar polimérico, a modo de ejemplo y preferentemente colestiramina, colestipol, colesolvam, CholestaGel o colestimida.

En una modalidad preferida de la invención, los compuestos de acuerdo con la invención se administran en combinación con un inhibidor de reabsorción de ácido biliar, a modo de ejemplo y preferentemente inhibidores de ASBT (= IBAT), por ejemplo AZD-7806, S-8921, AK-105, BARI-1741, SC-435 o SC-635.

En una modalidad preferida de la invención, los compuestos de acuerdo con la invención se administran en combinación con un antagonistas de lipoproteína(a), a modo de ejemplo y preferentemente gemcabeno calcio (CI-1027) o ácido nicotínico.

En una modalidad preferida de la invención, los compuestos de acuerdo con la invención se administran en combinación con moduladores de sGC, a modo de ejemplo y preferentemente riociguat, cinaciguat, vericiguat o BAY 1101042.

En una modalidad preferida de la invención, los compuestos de acuerdo con la invención se administran en combinación con un ingrediente activo que modula el metabolismo de glucosa, a modo de ejemplo y

preferentemente insulina, una sulfonilurea, acarbosa, inhibidores de DPP4, análogos de GLP-1 o inhibidor de SGLT-1.

Se da preferencia particular a las combinaciones de los compuestos de acuerdo con la invención con uno o más ingredientes activos adicionales del grupo que consiste en ingredientes hipotensivos activos, ingredientes antiarrítmicos activos, antagonistas del receptor de vasopresina, inhibidores de PDE 5, inhibidores de la agregación plaquetaria, activadores de sGC y estimuladores de sGC.

La presente invención provee además medicamentos que comprenden al menos un compuesto de acuerdo con la invención, típicamente junto con uno o más excipientes inertes, no tóxicos, farmacéuticamente aceptables, y su uso a los efectos antes mencionados.

Los compuestos de acuerdo con la invención pueden actuar sistémica y/o localmente. A estos efectos, se pueden administrar de forma adecuada, por ejemplo por la vía oral, parenteral, pulmonar, nasal, sublingual, lingual, bucal, rectal, dérmica, transdérmica, conjuntival u ótica o como un implante o stent.

Los compuestos de acuerdo con la invención se pueden administrar en formas de administración adecuadas para estas vías de administración.

Las formas de administración adecuadas para la administración oral son las que funcionan de acuerdo con la técnica previa y liberan los compuestos de acuerdo con la invención rápidamente y/o de forma modificada y que contienen los compuestos de acuerdo con la invención en forma cristalina y/o amorfa y/o disuelta, por ejemplo comprimidos (comprimidos recubiertos o no recubiertos, por ejemplo con recubrimientos resistentes a los jugos gástricos o de disolución retardada o insolubles que controlan la liberación del compuesto de acuerdo con la invención), comprimidos o películas/obleas que se desintegran rápidamente en la cavidad oral, películas/liofilizados, cápsulas (por ejemplo cápsulas de gelatina dura o blanda), comprimidos recubiertos con azúcar, gránulos, pellets, polvos, emulsiones, suspensiones, aerosoles o soluciones.

La administración parenteral puede desviar un paso de absorción (por ejemplo, llevarse a cabo por vía intravenosa, intraarterial, intracardíaca, intraespinal o intralumbar) o incluir una absorción (por ejemplo, llevarse a cabo por inhalación, vía intramuscular, subcutánea, intracutánea, percutánea o intraperitoneal). Las formas de administración adecuadas para la administración parenteral incluyen preparaciones para inyección e infusión en forma de soluciones, suspensiones, emulsiones, liofilizados o polvos estériles.

Para las otras vías de administración, los ejemplos adecuados son formas de medicamento inhalable (incluyendo inhaladores en polvo, nebulizadores, aerosoles medidos), gotas nasales, soluciones o sprays, comprimidos, películas/obleas o cápsulas para administración lingual, sublingual o bucal, supositorios, preparaciones para oídos u ojos, cápsulas vaginales, suspensiones acuosas (lociones, mezclas de agitación), suspensiones lipofílicas, ungüentos, cremas, sistemas terapéuticos transdémicos (por ejemplo, parches), leches, pastas, espumas, polvos para rociar, implantes o stents.

Se prefiere la administración oral y parenteral, especialmente oral, intravenosa e intrapulmonar (por inhalación).

Los compuestos de acuerdo con la invención se pueden convertir en las formas de administración mencionadas. Esto se puede lograr de forma conocida en sí misma mezclando con auxiliares inertes, no tóxicos, farmacéuticamente aceptables. Estos auxiliares incluyen portadores (por ejemplo, celulosa microcristalina, lactosa, manitol), solventes (por ejemplo, polietilenglicoles líquidos), emulsionantes y agentes dispersantes o humectantes (por ejemplo, dodecilsulfato de sodio, polioxisorbitán oleato), aglutinantes (por ejemplo polivinilpirrolidona), polímeros sintéticos y naturales (por ejemplo albúmina), estabilizadores (por ejemplo antioxidantes, por ejemplo ácido ascórbico), colorantes (por ejemplo, pigmentos inorgánicos, por ejemplo óxidos de hierro) y correctores de gusto y/u olor.

En general, se ha encontrado que es ventajoso en el caso de administración parenteral administrar cantidades de alrededor de 0,001 a 1 mg/kg, preferentemente alrededor de 0,01 a 0,5 mg/kg de peso corporal para lograr resultados eficaces. En el caso de administración oral la dosificación es de alrededor de 0,01 a 100 mg/kg, preferentemente alrededor de 0,01 a 20 mg/kg y más preferentemente 0,1 a 10 mg/kg de peso corporal.

No obstante será necesario, en algunos casos, desviarse de las cantidades establecidas, específicamente en función de peso corporal, vía de administración, respuesta individual al fármaco, naturaleza de la preparación y tiempo o intervalo durante el cual tiene lugar la administración. Por lo tanto, en algunos casos, menos de la cantidad mínima antes mencionada puede ser suficiente mientras que en otros casos el límite superior mencionado se debe exceder. En el caso de administración de mayores cantidades, puede ser aconsejable dividirlas en varias dosis individuales durante el día.

Los ejemplos de trabajo que siguen ilustran la invención. La invención no se limita a los ejemplos.

A. Ejemplos

Abreviaturas y acrónimos:

GP	Procedimiento General
abs.	absoluto
ac.	acuoso, solución acuosa
br.	amplio (en señal NMR)
Ej.	Ejemplo
Bu	butilo
c	concentración
aprox.	circa, aproximadamente
cat.	catalítico
CI	ionización química (en MS)
d	doblete (en NMR)
d	día(s)

DAST	*N,N*-dietilaminoazufre trifluoruro
DCI	ionización química directa (en MS)
DCM	diclorometano
dd	doblete de dobletes (en NMR)
de	exceso diastereomérico
dest.	destilado
DIPEA	*N,N*-diisopropiletilamina
DMAP	4-*N,N*-dimetilaminopiridina
DMF	*N,N*-dimetilformamida
DMSO	dimetil sulfóxido
dt	doblete de triplete (en NMR)
de t.	de teoría (en rendimiento químico)
ee	exceso enantiomérico
EI	ionización de impacto de electrones (en MS)
ent	enantioméricamente puro, enantiómero
eq.	equivalente(s)
ESI	ionización por electrospray (en MS)
Et	etilo
GC	cromatografía de gases
GC/MS	cromatografía de gases - espectrometría de masas acoplada
h	hora(s)
HATU	hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio
HPLC	cromatografía líquida de alto rendimiento y alta presión
conc.	concentrada (en el caso de una solución)
LC	cromatografía líquida
LC/MS	cromatografía líquida - espectrometría de masas acoplada
Bib.	Bibliografía (referencia)
m	multiplete (en NMR)
M	molar (en solución)
Me	metilo
min	minuto(s)
MS	espectrometría de masa
NMP	*N*-metil-2-pirrolidona
NMR	espectrometría de resonancia magnética nuclear
OXONE®	peroxomonosulfato de potasio (2 $KHSO_5$*$KHSO_4$* K_2SO_4)
PyBOP	hexafluorofosfato de 1-*H*-benzotriazol-1-iloxitris(pirrolidino)fosfonio
q (o cuart)	cuarteto (en NMR)

qd	cuarteto de dobletes (en NMR)
cuant.	cuantitativo (en rendimiento químico)
quint	quinteto (en NMR)
rac	racémico, racemato
RP	fase inversa (en HPLC)
TA	temperatura ambiente
R_t	tiempo de retención (en HPLC, LC/MS)
s	singlete (en NMR)
sept	septeto (en NMR)
SFC	cromatografía de fluidos supercríticos
t	triplete (en NMR)
tBu	terc-butilo
td	triplete de dobletes (en NMR)
THF	tetrahidrofurano
UV	espectrometría ultravioleta
cf.	véase
v/v	relación volumen a volumen (de una solución)
Xantphos	9,9-dimetil-4,5-bis(difenilfosfino)xanteno
jun.	junto

Métodos HPLC y LC-MS:

Método 1 (LC/MS):

Instrumento: Waters Acquity SQD UPLC System; columna: Waters Acquity UPLC HSS T3 1,8 µm 50 x 1 mm; eluyente A: 1 l de agua + 0,25 ml 99% de ácido fórmico, eluyente B: 1 l de acetonitrilo + 0,25 ml 99% de ácido fórmico; gradiente: 0,0 min 90% A → 1,2 min 5% A → 2,0 min 5% A; horno: 50°C; velocidad de flujo: 0,40 ml/min; detección UV: 210-400 nm.

Método 2 (LC/MS):

Instrumento de MS: Waters (Micromass) QM; instrumento de HPLC: Agilent 1100 series; columna: Agilent ZORBAX Extend-C18 3,0 x 50mm 3,5 µm; eluyente A: 1 l de agua + 0,01 mol de carbonato de amonio, eluyente B: 1 l de acetonitrilo; gradiente: 0,0 min 98% de A → 0,2 min 98% de A → 3,0 min 5% de A→ 4,5 min 5% de A; horno: 40°C; velocidad de flujo: 1,75 ml/min; detección UV: 210 nm

Método 3 (LC/MS):

Instrumento de MS tipo Thermo Scientific FT-MS; UHPLC+ instrumento tipo Thermo Scientific UltiMate 3000; columna Waters, HSST3, 2,1 x 75 mm, C18 1,8 µm; eluyente A 1 l de agua + 0,01% de ácido fórmico; eluyente B 1 l de acetonitrilo + 0,01% de ácido fórmico; gradiente 0,0 min 10% de B → 2,5 min 95% de B

→ 3,5 min 95% de B; horno 50 °C; velocidad de flujo 0,90 ml/min; detección UV 210 nm/vía de integración óptima 210-300 nm

Método 4 (LC/MS):

Instrumento: Sistema ACQUITY SQD UPLC; columna: Waters Acquity UPLC HSS T3 1,8 µm 50 x 1 mm; eluyente A: 1 l de agua + 0,25 ml 99% de ácido fórmico, eluyente B: 1 l de acetonitrilo + 0,25 ml 99% de ácido fórmico; gradiente: 0,0 min 95% A → 6,0 min 5% A → 7,5 min 5% A; horno: 50°C; velocidad de flujo: 0,35 ml/min; detección UV: 210-400 nm.

Método 5 (LC/MS):

Instrumento: Agilent MS Quad 6150; HPLC: Agilent 1290; columna: Waters Acquity UPLC HSS T3 1,8 µ 50 x 2,1 mm; eluyente A: 1 l de agua + 0,25 ml 99% de ácido fórmico, eluyente B: 1 l de acetonitrilo + 0,25 ml 99% de ácido fórmico; gradiente: 0,0 min 90% de A → 0,3 min 90% de A → 1,7 min 5% de A→ 3,0 min 5% de A; horno: 50°C; velocidad de flujo: 1,20 ml/min; detección UV: 205 – 305 nm.

Método 6 (GC-MS):

Instrumento: Thermo DFS, Trace GC Ultra; columna: Restek RTX-35, 15 m x 200 µm x 0,33 µm; velocidad de flujo constante de helio: 1,20 ml/min; horno: 60 °C; entrada: 220 °C; gradiente: 60 °C, 30 °C/min → 300 °C (mantener por 3,33 min).

Método 7 (HPLC preparativa):

Columna: Chromatorex C18, 250 x 30 mm; eluyente A: agua + 0,1% de ácido fórmico, eluyente B: acetonitrilo; inyección de muestra a 3,0 min, gradiente: 0,0 min 10% de B → 5,0 min 10% de B → 25 min 80% de B → 30 min 95% de B → 35 min 10% de B; velocidad de flujo: 50 ml/min; detección UV: 210 nm.

Otros detalles:

Los porcentajes en la descripción de ejemplo y prueba que siguen son, a menos que se indique otra cosa, porcentajes en peso; las partes son partes en peso. Las relaciones de solvente, las relaciones de dilución y los datos de concentración para las soluciones líquido/líquido se basan en cada caso en volumen.

En el caso de purificaciones de los compuestos de acuerdo con la invención por HPLC preparativa por los métodos descritos anteriormente donde los eluyentes contienen aditivos, por ejemplo ácido trifluoroacético, ácido fórmico o amoníaco, los compuestos de acuerdo con la invención se pueden obtener en forma de sal, por ejemplo, como trifluoroacetato, formato o sal de amonio, si los compuestos de acuerdo con la invención contienen una funcionalidad suficientemente básica o ácida. Tal sal se puede convertir a la base o ácido libre correspondiente por diversos métodos conocidos por el experto en la técnica.

Las cifras de pureza se basan generalmente en integraciones de pico correspondientes en el cromatograma LC/MS, pero adicionalmente también se pueden haber determinado con la ayuda del espectro ^{1}H NMR. Sin no se indica pureza, la pureza es generalmente 100% de acuerdo con la integración de picos automática en el cromatograma LC/MS, o la pureza no se determinó explícitamente.

Los rendimientos establecidos en % de teoría generalmente están corregidos para la pureza si se indica una pureza de < 100%. En lotes que contienen solvente o contaminados, el rendimiento formal puede ser "> 100%"; en estos casos el rendimiento no está corregido para solvente o pureza.

Las descripciones de los patrones de acoplamiento de las señales ^{1}H NMR que siguen se tomaron directamente, en algunos casos, de las sugerencias de ACD SpecManager (ACD/Labs Release 12,00, versión del producto 12,5) y no fueron analizados estrictamente. En algunos casos, las sugerencias de SpecManager se ajustaron manualmente. Las descripciones ajustadas manualmente o asignadas se basan generalmente en la apariencia óptica de las señales en cuestión y no necesariamente corresponden a una interpretación estricta, físicamente correcta. En general, el cambio químico establecido se refiere al centro de la señal en cuestión. En el caso de multipletes amplios, se da un intervalo. Las señales oscurecidas por solvente o agua se asignaron provisoriamente o no se enumeraron. Las señales ampliadas considerablemente, provocado por ejemplo por rotación rápida de restos moleculares o debido al intercambio de protones, igualmente se asignaron provisoriamente (frecuentemente denominado multiplete amplio o singlete amplio) o no se enumeran.

Los datos ^{1}H NMR de los ejemplos seleccionados se informan en la forma de listas de picos ^{1}H NMR. Para cada pico de señal, se menciona primero el valor δ en ppm y luego la intensidad de señal entre paréntesis curvos. El par de números de valor δ/intensidad de señal para diferentes picos de señal se mencionan con una separación entre sí por coma. Por lo tanto, la lista de picos para un ejemplo adopta la siguiente forma: δ_1 (intensidad$_1$), δ_2 (intensidad$_2$), ... , δ_i (intensidad$_i$), ... , δ_n (intensidad$_n$).

La intensidad de las señales agudas se correlaciona con la altura de las señales en un ejemplo impreso de un espectro NMR en cm y muestra las relaciones reales de intensidades de señal en comparación con otras señales. En el caso de señales amplias, se pueden mostrar varios picos o el medio de la señal y su intensidad relativa en comparación con la señal más intensa en el espectro. Las listas de los picos ^{1}H NMR son similares a los listados de ^{1}H-NMR convencionales y por lo tanto en general contienen todos los picos enumerados en una interpretación convencional de NMR. Además, al igual que los listados convencionales de ^{1}H NMR, estos pueden mostrar señales de solvente, señales de estereoisómeros de los compuestos objetivo, que a la vez forman parte de la materia de la invención y/o picos de impurezas. Los picos de estereoisómeros de los compuestos diana y/o picos de impurezas tienen normalmente una menor intensidad en promedio que los picos de los compuestos diana (por ejemplo con una pureza >90%). Dichos estereoisómeros y/o impurezas pueden ser típicos para el proceso de preparación particular. Por lo tanto sus picos pueden ayudar a identificar la reproducción de nuestro proceso de preparación con referencia a “huellas de subproductos”. Un experto que calcula los picos de los compuestos deseados con métodos conocidos (MestreC, simulación ACD o usando valores esperados evaluados empíricamente) puede, si se le solicita, aislar los picos de los compuestos deseados usando opcionalmente filtros de intensidad adicionales. Este aislamiento sería similar a la recolección de pico en cuestión en una interpretación de ^{1}H-NMR convencional. Una descripción detallada de la presentación de datos NMR en forma de listas de pico se pueden encontrar en la publicación

"Citation of NMR Peaklist Data within Patent Applications" (cf. Research Disclosure Database Number 605005, 2014, 1 de agosto de 2014 o http://www.researchdisclosure.com/searching-disclosures). En la rutina de recolección de picos descrita en Research Disclosure Database Number 605005, el parámetro "AlturaMínima" se puede establecer entre 1% y 4%. Dependiendo del tipo de estructura química y/o dependiendo de la concentración del compuesto a ser analizado, puede ser aconsejado establecer los parámetros "AlturaMínima" de valores < 1%.

Los puntos de fusión y rangos de punto de fusión, si se establecen, no están corregidos.

Todos los reactivos cuya preparación no se describe explícitamente a continuación en la presente se compraron comercialmente de fuentes generalmente accesibles. Para todos los otros reactivos cuya preparación no se describe igualmente a continuación en la presente y que no se obtuvieron comercialmente o se obtuvieron de fuentes que no son generalmente accesibles, se proporciona una referencia a la bibliografía publicada donde se describe su preparación.

Procedimientos Generales

GP1

A una solución del ácido carboxílico correspondiente (1-2 eq.) en DMF (0,08-0,12M) se agregó *N*,*N*-diisopropiletilamina (1,4-1,5 eq., o 2,4-3,0 eq. cuando la amina se usó en forma de clorhidrato) y HATU (1,0-1,65 eq.) y la mezcla se agitó a TA durante 30 min. Posteriormente, se agregó la amina apropiada (1,04-1,5 eq.) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por otras 0,25-2 h. Luego la reacción se finalizó por la adición de agua y ácido clorhídrico acuoso 1 M. El precipitado se filtró, se absorbió en DCM, se secó en sulfato de magnesio y se filtró, y el solvente se retiró a presión reducida. De manera alternativa, la acidificación fue seguido de extracción con acetato de etilo, secado de las fases orgánicas combinadas en sulfato de magnesio, filtración y remoción del solvente a presión reducida. El producto bruto se purificó luego con cromatografía en fase normal (eluyente: mezclas de ciclohexano/acetato de etilo o mezclas de diclorometano/metanol) o RP-HPLC preparativa (gradiente de agua/acetonitrilo).

GP2

Se hornearon carbonato de potasio o carbonato de cesio (1,5-2,5 eq.) en un recipiente de reacción a presión reducida. Se enfrió hasta TA y se enjuagó con argón. Se agregaron acetato de paladio (0,1-0,36 eq.), 9,9-dimetil-4,5-bis(difenilfosfino)xanteno (Xantphos, 0,18-0,36 eq.) y dioxano (0,04-0,12M) y la suspensión se desgasificó en una corriente de argón a temperatura ambiente durante 10 min. Posteriormente, se agregó la amida apropiada (1,0-1,2 eq.) y la 7-cloro-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina apropiada (1,0 eq.). La mezcla se agitó a 80-110 °C durante 1 h (o hasta que se completó la conversión por HPLC analítica o cromatografía de capa fina con mezclas de eluyentes apropiadas). La mezcla se enfrió hasta TA y todos los componentes volátiles se retiraron a presión reducida o alternativamente la mezcla de reacción se vertió sobre agua, el pH se ajustó hasta pH 1 con ácido clorhídrico acuoso 1M, la mezcla se extrajo con acetato de etilo, las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución saturada acuosa de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de magnesio y se filtraron y el solvente se retiró a presión reducida. El producto bruto se purificó luego con

cromatografía en fase normal (eluyente: mezclas de ciclohexano/acetato de etilo o mezclas de diclorometano/metanol) o RP-HPLC preparativa (gradiente de agua/acetonitrilo).

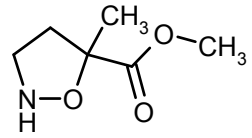
GP3

A una solución de la 7-cloro-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina apropiada en DMF (0,10-0,22 M) se agregó sucesivamente la amina apropiada (1,2 eq.) y DIPEA (1,5-3,5 eq.). Se agitó la solución de reacción a TA durante la noche. El producto bruto se purificó luego con cromatografía en fase normal (eluyente: mezclas de ciclohexano/acetato de etilo o mezclas de diclorometano/metanol) o RP-HPLC preparativa (gradiente de agua/acetonitrilo).

Compuestos de partida e intermedios:

Ejemplo 1A

5-metil-1,2-oxazolidina-5-carboxilato de *rac*-metilo



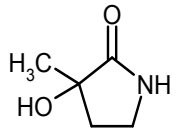
A una solución de 20,0 g (288 mmol) de clorhidrato de hidroxilamina y 11,5 g (288 mmol) de hidróxido de sodio en 20 ml de metanol y 40 ml de agua se agregó gota a gota 21,7 ml (290 mmol) de paraformaldehído (37% en agua), a una velocidad suficientemente lenta que la temperatura no excedió los 35 °C. Posteriormente, se agregaron 31,0 ml (288 mmol) de metacrilato de metilo y, al terminar la adición, la mezcla se agitó a 70 °C durante 2 h. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se extrajo con DCM. Las fases orgánicas combinadas se secaron en sulfato de sodio y se filtraron, y el solvente se retiró a presión reducida. Se obtuvieron 3,70 g (8,5% de teoría, 96% pureza) del compuesto del título se obtuvieron después de la destilación al vacío (0,7 mbar, 78-84 °C).

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 6,05 (br. s, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,27-3,36 (m, 1H), 3,12-3,24 (m, 1H), 2,45-2,57 (m, 1H), 2,07-2,17 (m, 1H), 1,55 (s, 3H).

GC/MS [Método 6]: R_t = 3,51 min; MS: m/z = 115.

Ejemplo 2A

rac-3-hidroxi-3-metilpirrolidin-2-ona



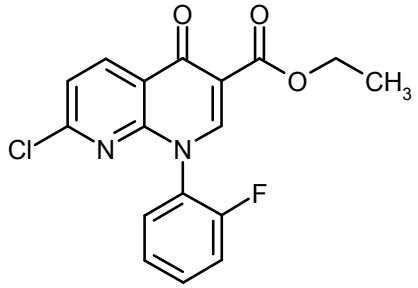
A una solución de 3,70 g (25,5 mmol) del compuesto del Ejemplo 1A en 300 ml de etanol se agregaron 3,80 g (3,57 mmol) de paladio (10% en carbón) y la mezcla se agitó en una atmósfera de hidrógeno (presión estándar) durante la noche. Luego la mezcla se filtró a través de Celite y el solvente se retiró a presión reducida. El sólido obtenido se agitó luego con acetonitrilo y el precipitado se filtró con succión, se lavó dos veces con 1 ml de acetonitrilo y se secó a alto vacío. Se obtuvieron 1,97 g (55% de teoría, 82% pureza) del compuesto del título.

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 5,71 (br. s, 1H), 3,37-3,43 (m, 1H), 3,24-3,31 (m, 1H), 2,64 (s, 1H), 2,24-2,33 (m, 1H), 2,13-2,21 (m, 1H), 1,40 (s, 3H).

GC/MS [Método 6]: R_t = 3.14 min; MS: m/z = 145.

Ejemplo 3A

7-cloro-1-(2-fluorofenil)-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxilato de etilo



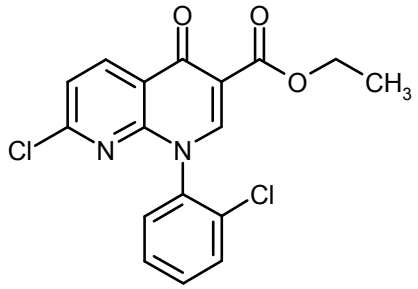
A una solución de 11,1 g (35,0 mmol) de 2-[(2,6-dicloropiridin-3-il)carbonil]-3-(dimetilamino)acrilato de etilo (CAS 635309-52-3) en 80 ml de etanol se agregaron 4,67 g (42,0 mmol) de 2-fluoroanilina en 21 ml de THF y la mezcla se agitó a TA durante la noche. Posteriormente, el solvente se retiró a presión reducida, el residuo se absorbió en 110 ml de DMF y se agregaron 7,26 g (52,5 mmol) de carbonato de potasio. Luego la suspensión se agitó a 100 °C durante 3 h, luego se enfrió a TA y se agregó a 200 ml de agua. El precipitado se filtró con succión, se lavó con agua, luego se disolvió en 300 ml de acetato de etilo, se lavó tres veces con 50 ml de agua, se secó sobre sulfato de sodio y se filtró y el solvente se retiró a presión reducida. El residuo se absorbió en un poco de DCM y se purificó por medio de cromatografía ultrarrápida (gradiente de acetato de etilo-ciclohexano, luego metanol-DCM, 5/95). Se obtuvieron 1,53 g (12% de teoría, 99% pureza) del compuesto del título. Además, se obtuvieron 1,33 g (11% de teoría, 99% pureza) del compuesto del título del Ejemplo 32A (por el análisis véase Ejemplo 32A).

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 8,71 (s, 1H), 8,62 (d, 1H), 7,73-7,78 (m, 1H), 7,65-7,69 (m, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,50-7,56 (m, 1H), 7,43-7,48 (m, 1H), 4,24 (q, 2H), 1,27 (t, 3H).

LC-MS (Método 1): R_t = 0,94 min; 347 $[M+H]^+$.

Ejemplo 4A

7-cloro-1-(2-clorofenil)-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxilato de etilo



A una solución de 6,05 g (19,0 mmol) de 2-[(2,6-dicloropiridin-3-il)carbonil]-3-etoxiacrilato de etilo (CAS 157373-27-8) y 3,39 g (26,6 mmol) de 2-cloroanilina en 30,2 ml de DCM se agregaron 23,2 ml (133 mmol) de DIPEA y la mezcla se agitó a TA durante 4 h. Posteriormente, se agregaron 2,63 g (19,0 mmol) de carbonato de potasio y la mezcla se calentó a reflujo durante la noche. La mezcla se diluyó con 200 ml de

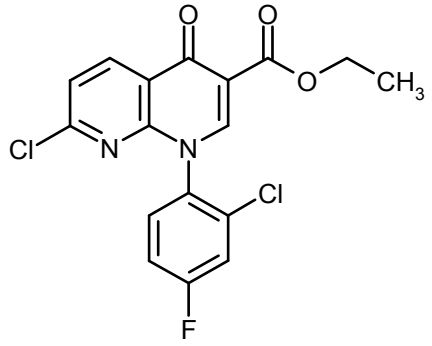
DCM y se lavó dos veces con 75 ml de ácido clorhídrico acuoso 1 M. La fase orgánica se secó en sulfato de sodio y se filtró, y el solvente se retiró a presión reducida. La suspensión obtenida se agitó con 40 ml de metil de *terc*-butil éter y el precipitado se filtró con succión, se lavó con 10 ml de metil de *terc*-butil éter y se secó a alto vacío. Se obtuvieron 3,71 g (53% de teoría, 99% pureza) del compuesto del título.

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 8,65 (s, 1H), 8,63 (d, 1H), 7,82-7,75 (m, 2H), 7,59-7,68 (m, 3H), 4,24 (q, 2H), 1,27 (t, 3H).

LC-MS (Método 3): R_t = 1.81 min; 363 $[M+H]^+$.

Ejemplo 5A

7-cloro-1-(2-cloro-4-fluorofenil)-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxilato de etilo

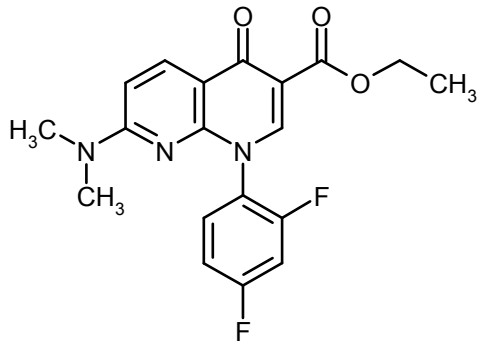


Una mezcla de 5 g (13,4 mmol) de 2-[(2,6-dicloropiridin-3-il)carbonil]-3-etoxiacrilato de etilo (CAS 157373-27-8), 10,36 g (80,2 mmol) de DIPEA y 2,92 g (20,1 mmol) de 2-cloro-4-fluoroanilina en 50 ml de diclorometano se agitó a 20 °C durante 20 horas. Posteriormente, la mezcla se concentró a presión reducida, luego se absorbió en acetato de etilo y se lavó tres veces con agua y una vez con solución saturada de cloruro de sodio. La fase orgánica se concentró a presión reducida y se secó a alto vacío. Luego el residuo se disolvió en 80 ml de dioxano, se agregó una solución de 1 g (9,3 mmol) de terc-butóxido de potasio en 20 ml de dioxano mientras se enfriaba con hielo y la mezcla se agitó a 23 °C durante 15 h. La solución se agregó luego a agua helada y el sólido precipitado se filtró con succión, se lavó con agua y se secó a alto vacío. Se obtuvieron 3,3 g (56% de teoría, 87% pureza) del compuesto del título.

LC-MS (Método 1): R_t = 1,04 min; m/z = 381,1 $[M+H]^+$.

Ejemplo 6A

1-(2,4-difluorofenil)-7-(dimetilamino)-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxilato de etilo



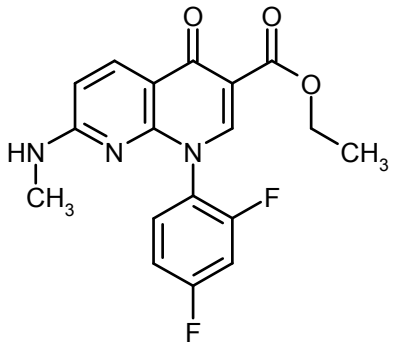
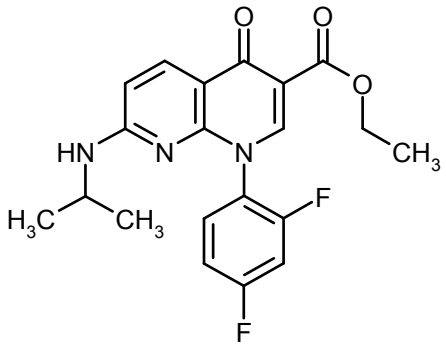
Una mezcla de 2 g (5,5 mmol) de 7-cloro-1-(2,4-difluorofenil)-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxilato de etilo (preparación descrita en DE 4301246, Ejemplo U, S,26), 894 mg (11 mmol) de

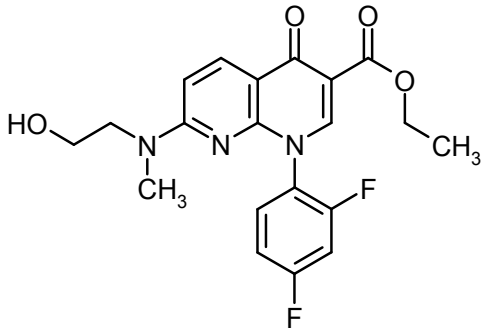
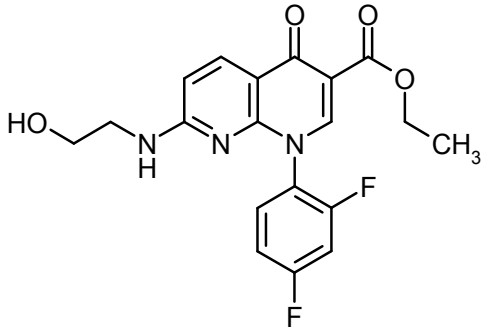
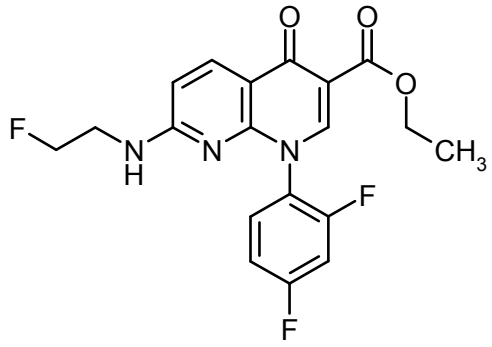
clorhidrato de dimetilamina y 2,48 g (19,2 mmol) de DIPEA en 50 ml de acetonitrilo se agitó a 23 °C durante 18 horas. Posteriormente, la mezcla se concentró a presión reducida, se agregó agua y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución saturada de cloruro de sodio, se secaron con sulfato de magnesio y se concentraron a presión reducida. Esto proporcionó 1,92 g (94% de teoría) del compuesto del título.

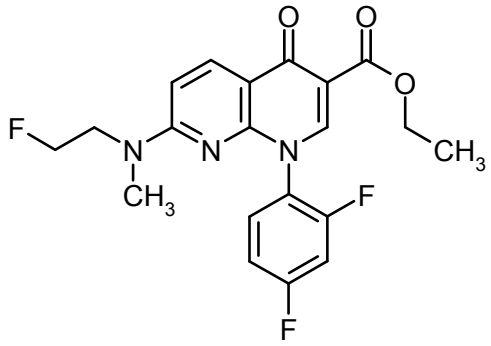
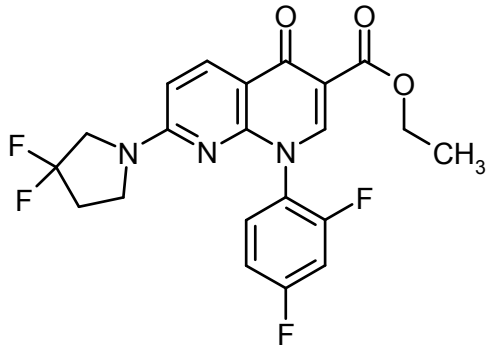
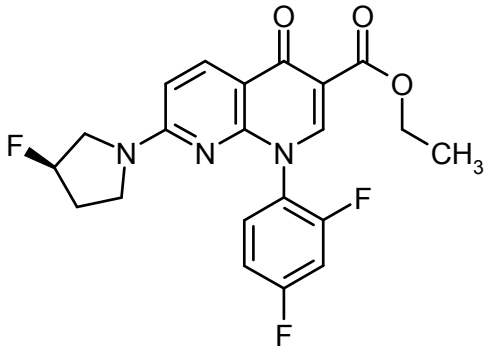
LC-MS (Método 1): R_t = 0.95 min; m/z = 374.1 $[M+H]^+$.

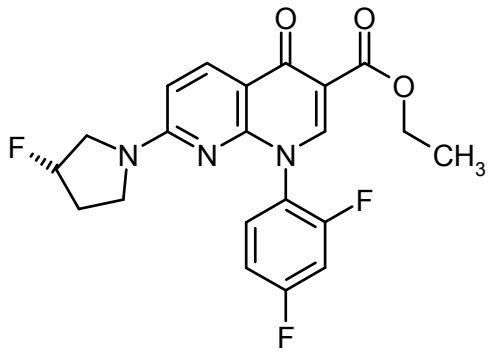
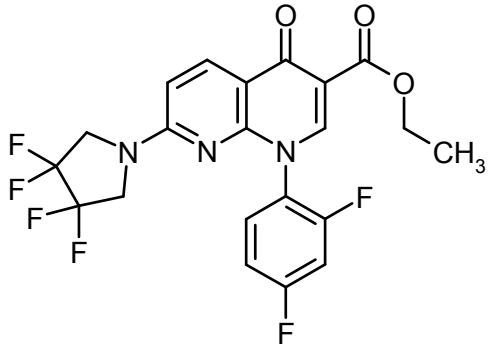
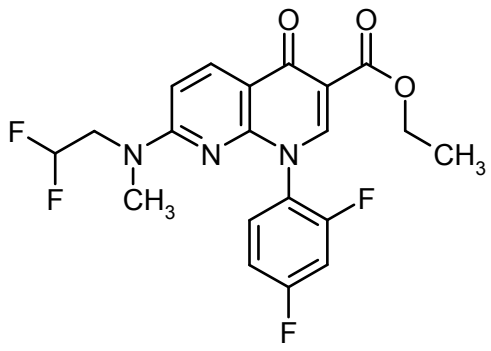
En analogía al Ejemplo 6A, los compuestos de ejemplo que se muestran en la Tabla 1A se prepararon mediante la reacción de 7-cloro-1-(2,4-difluorofenil)-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxilato de etilo o el compuesto del Ejemplo 5A con las aminas apropiadas (o sales de estas) y DIPEA en las condiciones de reacción descritas. Las diferencias se especifican en los ejemplos respectivos.

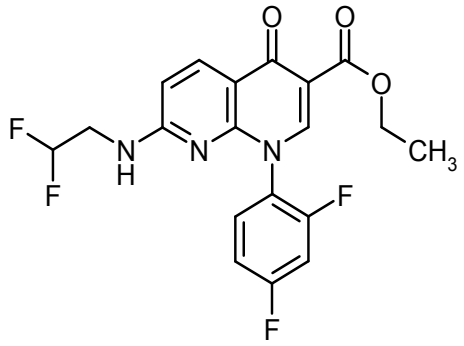
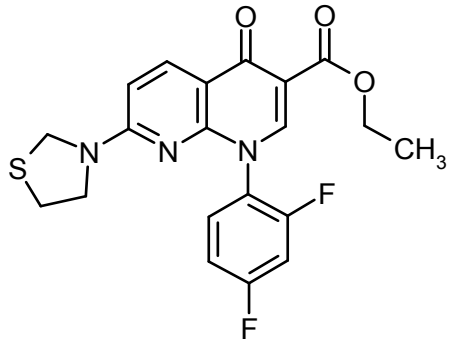
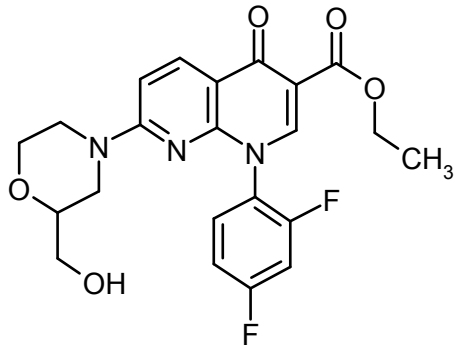
Tabla 1A:

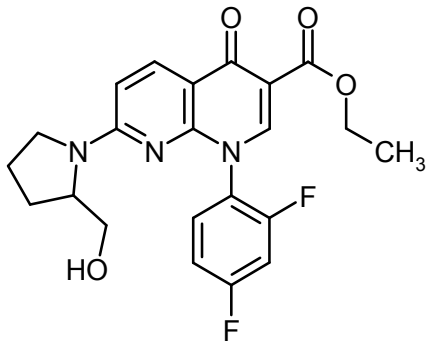
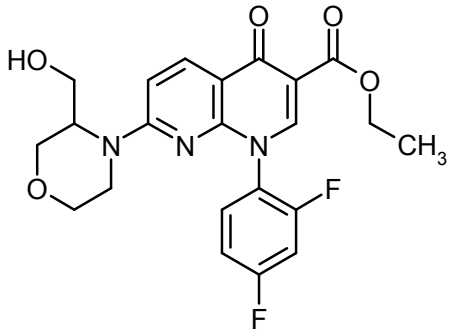
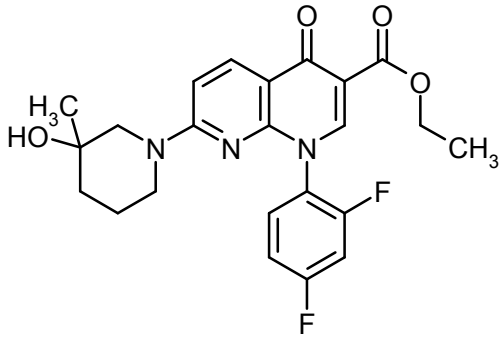
Ej.	**Nombre IUPAC / estructura / (rendimiento)**	**Datos analíticos**
7A	1-(2,4-difluorofenil)-7-(metilamino)-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxilato de etilo  Solvente: THF / MeCN / NMP; 4 eq. Metilamina (2 M en THF); 3,5 eq. DIPEA; 23 °C durante 17 h, luego 40 °C durante 8 h (61% de teoría)	LC-MS (Método 1): R_t = 0,89 min MS (ESpos): m/z = 360,2 $[M+H]^+$
8A	1-(2,4-difluorofenil)-4-oxo-7-(propan-2-ilamino)-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxilato de etilo  (68% de teoría)	LC-MS (Método 1): R_t = 0.99 min MS (ESpos): m/z = 388,3 $[M+H]^+$

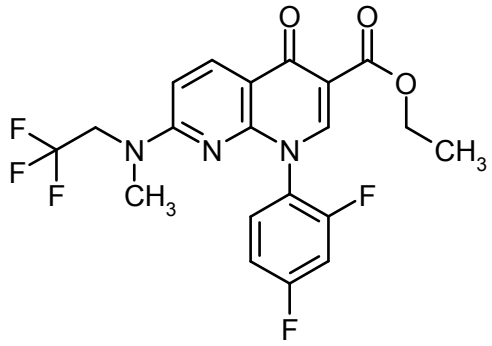
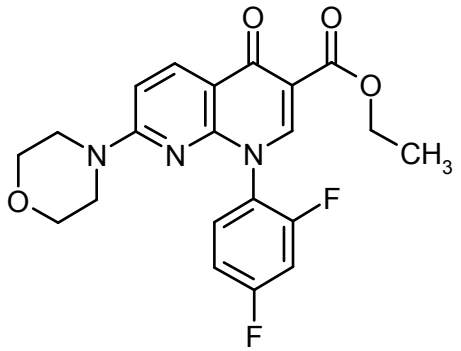
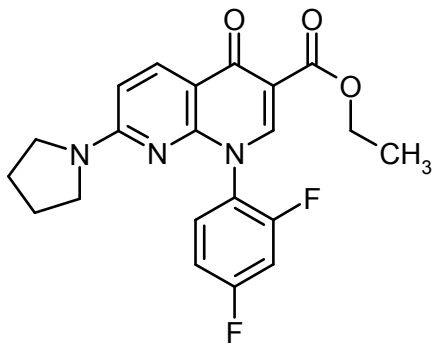
Ej.	Nombre IUPAC / estructura / (rendimiento)	Datos analíticos
9A	1-(2,4-difluorofenil)-7-[(2-hidroxietil)(metil)amino]-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxilato de etilo  (93% de teoría)	LC-MS (Método 1): R_t = 0.85 min MS (ESpos): m/z = 404,2. $[M+H]^+$
10A	1-(2,4-difluorofenil)-7-[(2-hidroxietil)amino]-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxilato de etilo  (63% de teoría)	LC-MS (Método 1): R_t = 0.80 min MS (ESpos): m/z = 390.2 $[M+H]^+$
11A	1-(2,4-difluorofenil)-7-[(2-fluoroetil)amino]-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxilato de etilo  (38% de teoría)	LC-MS (Método 1): R_t = 0,90 min MS (ESpos): m/z = 392,1 $[M+H]^+$

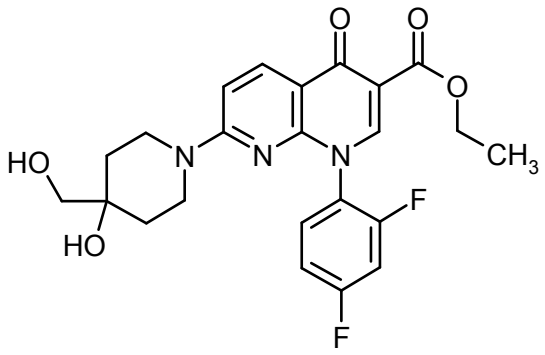
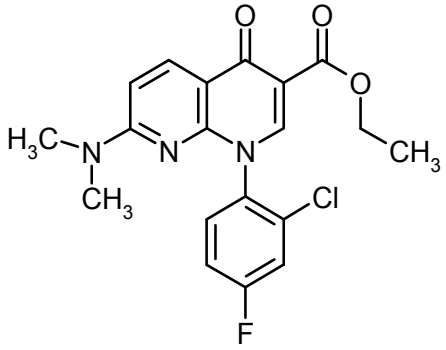
Ej.	Nombre IUPAC / estructura / (rendimiento)	Datos analíticos
12A	1-(2,4-difluorofenil)-7-[(2-fluoroetil)(metil)amino]-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxilato de etilo  (64% de teoría)	LC-MS (Método 1): R_t = 0,96 min MS (ESpos): m/z = 406,1 $[M+H]^+$
13A	1-(2,4-difluorofenil)-7-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxilato de etilo  (83% de teoría)	LC-MS (Método 1): R_t = 1,02 min MS (ESpos): m/z = 436,1 $[M+H]^+$
14A	1-(2,4-difluorofenil)-7-[(3*R*)-3-fluoropirrolidin-1-il]-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxilato  de etilo (72% de teoría)	LC-MS (Método 1): R_t = 0,97 min MS (ESpos): m/z = 417,9 $[M+H]^+$

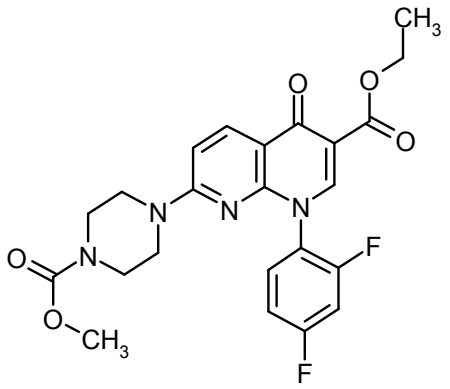
Ej.	Nombre IUPAC / estructura / (rendimiento)	Datos analíticos
15A	1-(2,4-difluorofenil)-7-[(3*S*)-3-fluoropirrolidin-1-il]-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxilato de etilo  (90% de teoría)	LC-MS (Método 1): R_t = 0,97 min MS (ESpos): m/z = 418,1 $[M+H]^+$
16A	1-(2,4-difluorofenil)-4-oxo-7-(3,3,4,4-tetrafluoropirrolidin-1-il)-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxilato de etilo  (50% de teoría)	LC-MS (Método 1): R_t = 1,05 min MS (ESpos): m/z = 472,2 $[M+H]^+$
17A	7-[(2,2-difluoroetil)(metil)amino]-1-(2,4-difluorofenil)-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxilato de etilo  4 días a 23 °C (84% de teoría)	LC-MS (Método 1): R_t = 0,98 min MS (ESpos): m/z = 424,1 $[M+H]^+$

Ej.	Nombre IUPAC / estructura / (rendimiento)	Datos analíticos
18A	7-[(2,2-difluoroetil)amino]-1-(2,4-difluorofenil)-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxilato de etilo  (47% de teoría)	LC-MS (Método 1): R_t = 0,93 min MS (ESpos): m/z = 409,9 $[M+H]^+$
19A	1-(2,4-difluorofenil)-4-oxo-7-(1,3-tiazolidin-3-il)-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxilato de etilo  Solvente: DMF; 23 °C durante 2 días; luego 50 °C durante 18 h; luego 70 °C durante 18 h; (65% de teoría)	LC-MS (Método 2): R_t = 1,01 min MS (ESpos): m/z = 418,2 $[M+H]^+$
20A	1-(2,4-difluorofenil)-7-[2-(hidroximetil)morfolin-4-il]-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxilato  de *rac*-etilo (20% de teoría)	LC-MS (Método 1): R_t = 0,79 min MS (ESpos): m/z = 446,3 $[M+H]^+$

Ej.	Nombre IUPAC / estructura / (rendimiento)	Datos analíticos
21A	1-(2,4-difluorofenil)-7-[2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il]-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxilato de *rac*-etilo  (76% de teoría)	LC-MS (Método 1): R_t = 0,87 min MS (ESpos): m/z = 430,2 $[M+H]^+$
22A	1-(2,4-difluorofenil)-7-[3-(hidroximetil)morfolin-4-il]-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxilato de *rac*-etilo  (30% de teoría)	LC-MS (Método 1): R_t = 0,81 min MS (ESpos): m/z = 446,2 $[M+H]^+$
23A	1-(2,4-difluorofenil)-7-(3-hidroxi-3-metilpiperidin-1-il)-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxilato de *rac*-etilo  (37% de teoría)	LC-MS (Método 1): R_t = 0,91 min MS (ESpos): m/z = 444,3 $[M+H]^+$

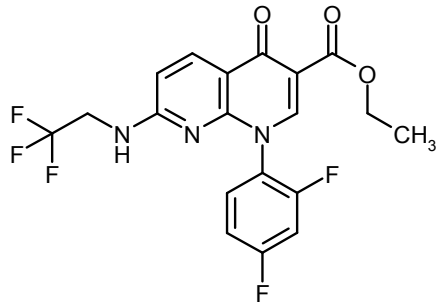
Ej.	Nombre IUPAC / estructura / (rendimiento)	Datos analíticos
24A	1-(2,4-difluorofenil)-7-[metil(2,2,2-trifluoroetil)amino]-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxilato de etilo  3,5 eq. Clorhidrato de 2,2,2-trifluoro-*N*-metiletilamina y 5,5 eq. DIPEA / 60-70 °C/4 días (75% de teoría)	LC-MS (Método 1): R_t = 1,02 min MS (ESpos): m/z = 442,2 $[M+H]^+$
25A	1-(2,4-difluorofenil)-7-(morfolin-4-il)-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxilato de etilo  50% / 4 h en acetonitrilo (82% de teoría)	LC-MS (Método 1): R_t = 0,93 min MS (ESpos): m/z = 416,2 $[M+H]^+$
26A	1-(2,4-difluorofenil)-4-oxo-7-(pirrolidin-1-il)-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxilato de etilo  Solvente: DMF (96% de teoría)	LC-MS (Método 1): R_t = 1,06 min MS (ESpos): m/z = 400,2 $[M+H]^+$

Ej.	Nombre IUPAC / estructura / (rendimiento)	Datos analíticos
27A	1-(2,4-difluorofenil)-7-[4-hidroxi-4-(hidroximetil)piperidin-1-il]-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxilato de etilo  Solvente: NMP (17% de teoría)	LC-MS (Método 1): Rt = 0,76 min MS (ESpos): m/z = 460,3 $[M+H]^+$
28A	1-(2-cloro-4-fluorofenil)-7-(dimetilamino)-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxilato de etilo  procedente del compuesto del Ejemplo 5A y clorhidrato de dimetilamina: solvente: DMF; 17 h a 23 °C (82% de teoría)	LC-MS (Método 1): R_t = 1,01 min MS (ESpos): m/z = 390,2 $[M+H]^+$

Ej.	Nombre IUPAC / estructura / (rendimiento)	Datos analíticos
29A	1-(2,4-difluorofenil)-7-[4-(metoxicarbonil)piperazin-1-il]-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxilato de etilo  Solvente: NMP; 4,5 días a 23°C (58% de teoría)	LC-MS (Método 1): R_t = 0,91 min MS (ESpos): m/z = 473,3 $[M+H]^+$

Ejemplo 30A

1-(2,4-difluorofenil)-4-oxo-7-[(2,2,2-trifluoroetil)amino]-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxilato de etilo



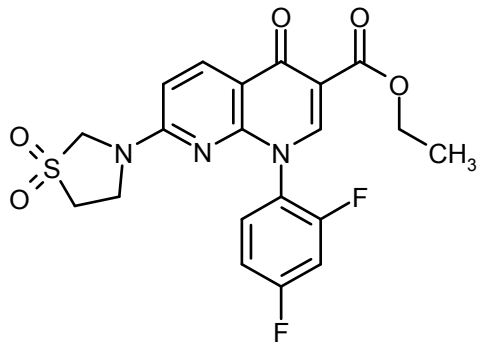
Una mezcla de 1 g (2,7 mmol) de 7-cloro-1-(2,4-difluorofenil)-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxilato de etilo (preparación descrita en DE 4301246, Ejemplo U, S,26) y 1,9 g (19 mmol) de 2,2,2-trifluoroetilamina en 3,5 ml de acetonitrilo se agitó en un microondas a 160 °C durante una hora. Posteriormente, la muestra se llevó hasta pH 3 con ácido clorhídrico acuoso 1 M, se agregó agua y el sólido precipitado se filtró con succión, se lavó con agua y éter de petróleo y se secó a alto vacío. Esto proporcionó 1,2 g (66% de teoría) del compuesto del título.

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): [ppm] = 2,40 (s, 3H), 7,49-7,56 (m, 3H), 7,61-7,63 (m, 2H), 7,90-7,94 (m, 2H), 8,01 (d, 1H), 14,39 (br. s, 1H).

LC-MS (Método 1): R_t = 0,91 min; MS (ESpos): m/z = 428,1 $[M+H]^+$

Ejemplo 31A

1-(2,4-difluorofenil)-7-(1,1-dióxido-1,3-tiazolidin-3-il)-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxilato de etilo

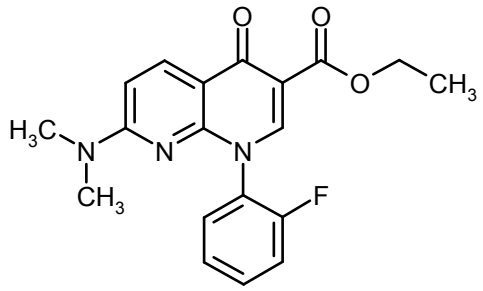


Una mezcla de 6,1 g (11,5 mmol; 79% pureza) del compuesto del Ejemplo 19A, 28,3 g (46 mmol) de OXONE® y 8 g (46 mmol) de hidrogenofosfato de dipotasio en 88 ml de dioxano y 44 ml de agua se agitó a 23 °C durante 8 horas y se dejó reposar por 13 h. Posteriormente, se agregó 1 ml de ácido clorhídrico acuoso 1 M y 100 ml de agua y el sólido precipitado se filtró con succión, se lavó con agua y éter de petróleo y se secó a alto vacío. Esto proporcionó 3,72 g (58% de teoría) del compuesto del título.

LC-MS (Método 1): Rt = 0,83 min; m/z = 450,2 $[M+H]^+$.

Ejemplo 32A

7-(dimetilamino)-1-(2-fluorofenil)-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxilato de etilo



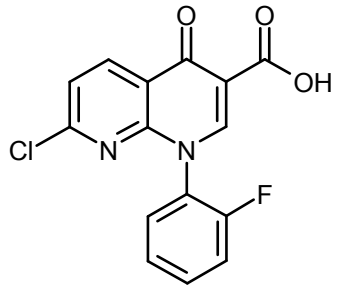
Como se describe en la preparación del compuesto del Ejemplo 3A, 11,1 g (35,0 mmol) de 2-[(2,6-dicloropiridin-3-il)carbonil]-3-(dimetilamino)acrilato de etilo se usaron para obtener 1,33 g (11% de teoría, 99% pureza) del compuesto del título.

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 8,43 (s, 1H), 8,21 (d, 1H), 7,70-7,65 (m, 1H), 7,64-7,57 (m, 1H), 7,50-7,44 (m, 1H), 7,43-7,38 (m, 1H), 6,82 (d, 1H), 4,20 (q, 2H), 2,90 (br. s, 6H), 1,25 (t, 3H).

LC-MS (Método 3): R_t = 1.64 min; 356 $[M+H]^+$.

Ejemplo 33A

Ácido 7-cloro-1-(2-fluorofenil)-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxílico



A una suspensión de 1,52 g (4,38 mmol)del compuesto del Ejemplo 3A en 21,7 ml de THF se agregó 8,8 ml de una solución acuosa de hidróxido de sodio (1 M, 8,8 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a

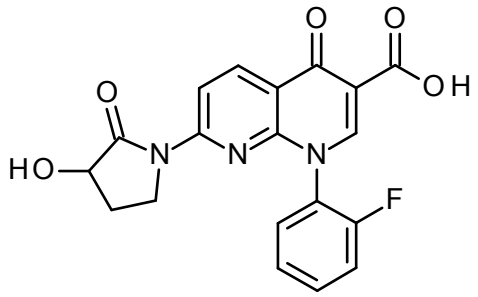
temperatura ambiente durante 3 h. Luego la mezcla se diluyó con 100 ml de agua y el pH se ajustó a pH 1 con ácido clorhídrico acuoso 1 M. El precipitado se filtró con succión, se lavó con agua y se secó en una vitrina de secado al vacío a 40 °C durante la noche. Se obtuvieron 1,22 g (86% de teoría, 99% pureza) del compuesto del título.

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 14,1 (br. s, 1H), 9,02 (s, 1H), 8,80 (d, 1H), 7,81 (d, 1H), 7,79-7,74 (m, 1H), 7,72-7,66 (m, 1H), 7,58-7,52 (m, 1H), 7,50-7,44 (m, 1H).

LC-MS (Método 3): R_t = 1.66 min; 319 $[M+H]^+$.

Ejemplo 33B

Ácido *rac*-1-(2-fluorofenil)-7-(3-hidroxi-2-oxopirrolidin-1-il)-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxílico



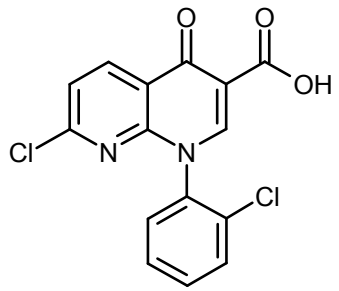
De acuerdo con GP2, 260 mg (816 µmol) del compuesto del Ejemplo 33A se hizo reaccionar con 82,5 mg (816 µmol) de 3-hidroxipirrolidin-2-ona (CAS: 15166-68-4) en presencia de 282 mg (2,04 mmol) de carbonato de potasio, 33,0 mg (147 µmol) de acetato de paladio(II) y 170 mg (294 µmol) de Xantphos en 8,24 ml de 1,4-dioxane a 80°C. La mezcla de reacción se vertió en 30 ml de agua y se ajustó hasta pH 1 con ácido clorhídrico acuoso 1 M. La mezcla se extrajo con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secaron en sulfato de sodio y se filtraron, y el solvente se retiró a presión reducida. El producto bruto se purificó en dos ejecuciones por medio de HPLC preparativa (columna: Chromatorex C18, 10 µm, 125 x 30 mm, solvente: acetonitrilo / 0,05% gradiente de ácido fórmico; (0 a 3 min. 10% acetonitrilo hasta 35 min. 90% acetonitrilo y otros 3 min. 90% acetonitrilo), y se obtuvo 161,5 mg (50% de teoría, 97,6% pureza) del compuesto del título.

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 14,63 (s, 1H), 8,99 (s, 1H), 8,78 (d, 1H), 8,58 (dd, 1H), 7,81-7,73 (m, 1H), 7,72-7,65 (m, 1H), 7,58-7,50 (m, 1H), 7,49-7,42 (m, 1H), 5,92 (d, 1H), 4,46-4,32 (m, 1H), 3,60-3,45 (m, 1H), 3,34-3,20 (m, 1H, parcialmente bajo la señal de agua), 2,34-2,24 (m, 1H), 1,84-1,66 (m, 1H).

LC-MS (Método 3): R_t = 1.28 min; 384 $[M+H]^+$.

Ejemplo 34A

Ácido 7-cloro-1-(2-clorofenil)-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxílico



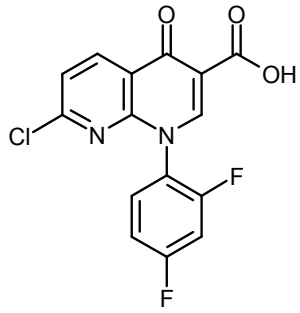
A una suspensión de 3,70 g (10,2 mmol) del compuesto del Ejemplo 4A en 50,5 ml de THF se agregó 20,4 ml de una solución acuosa de hidróxido de sodio (1 M, 20,4 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Luego la mezcla se diluyó con 100 ml de agua y el pH se ajustó a pH 1 con ácido clorhídrico acuoso 1N. El precipitado se filtró con succión, se lavó con agua y se secó en una vitrina de secado al vacío a 40 °C durante la noche. Se obtuvieron 3,18 g (92% de teoría, 99% pureza) del compuesto del título.

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 14,1 (br. s, 1H), 8,92 (s, 1H), 8,79 (d, 1H), 7,83-7,74 (m, 3H), 7,70-7,59 (m, 2H).

LC-MS (Método 3): R_t = 1.79 min; 335 $[M+H]^+$.

Ejemplo 35A

Ácido 7-cloro-1-(2,4-difluorofenil)-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxílico

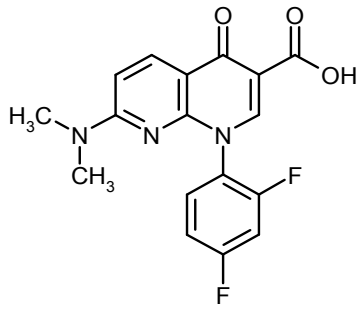


A 3 g (8,2 mmol) de 7-cloro-1-(2,4-difluorofenil)-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxilato de etilo (preparación descrita en DE 4301246, Ejemplo U, S,26) en 60 ml de THF se agregaron 16,5 ml (16,4 mmol) de una solución acuosa de hidróxido de litio 1 M y la mezcla se agitó a 23°C durante 2 h. La mezcla se diluyó con 120 ml de agua y luego se estableció un pH de 1 con ácido clorhídrico conc. El sólido precipitado se filtró por succión, se lavó con agua y se secó a alto vacío. Esto proporcionó 2,62 g (95% de teoría) del compuesto del título.

LC-MS (Método 1): R_t = 0.93 min; m/z = 337.1 $[M+H]^+$.

Ejemplo 36A

Ácido 1-(2,4-difluorofenil)-7-(dimetilamino)-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxílico



Método A:

Una solución de 1,9 g (5,1 mmol) del compuesto del Ejemplo 6A en 24 ml de 18 por ciento de ácido clorhídrico acuoso se agitó a 100°C durante 9 h. Posteriormente, la mezcla se filtró y la torta de filtrado se lavó con ácido clorhídrico acuoso 0,5 M y etanol y se secó a alto vacío. Esto proporcionó 1,58 g (89% de teoría) del compuesto del título.

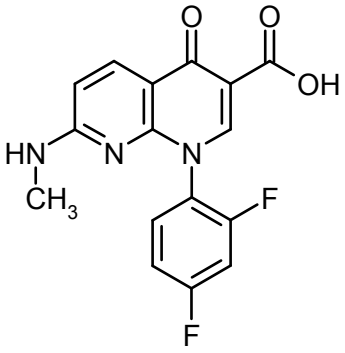
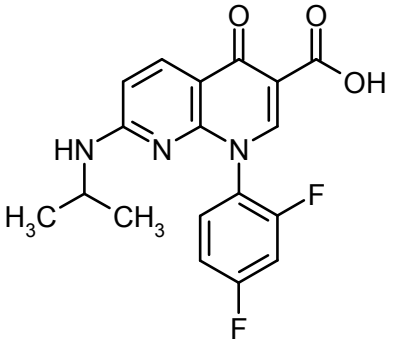
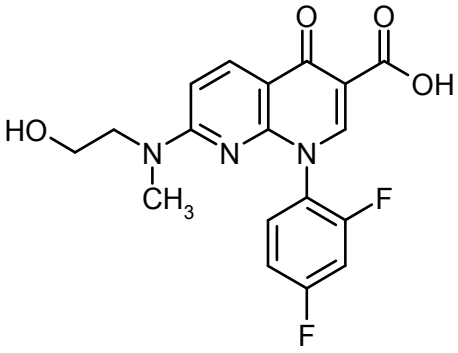
Método B:

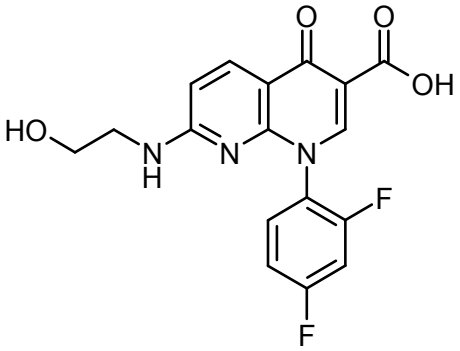
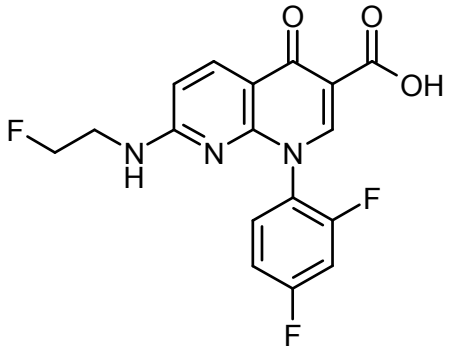
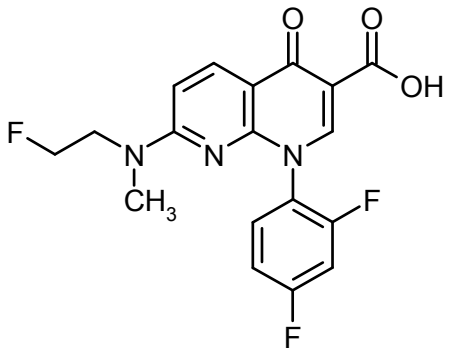
A 4,39 g (11,8 mmol) del compuesto del Ejemplo 6A en 276 ml de THF se agregaron 47 ml (47 mmol) de solución acuosa de hidróxido de litio 1 M y la mezcla se agitó a 23 °C durante 16 h. Luego de 2,5 días, se estableció un pH de 3 agregando ácido clorhídrico acuoso 1 M. Después de la adición de agua, el sólido precipitado se filtró por succión, se lavó con agua y dietil éter y se secó a alto vacío. Esto proporcionó 4 g (99% de teoría) del compuesto del título.

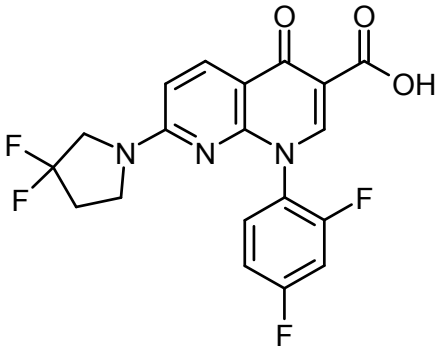
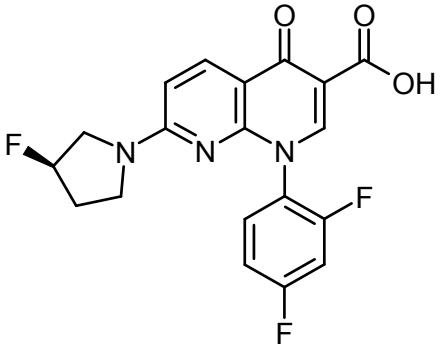
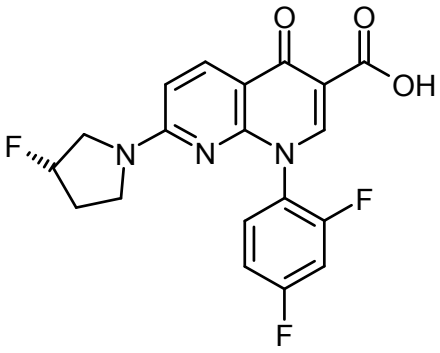
LC-MS (Método 1): R_t = 0.97 min; m/z = 346.2 $[M+H]^+$.

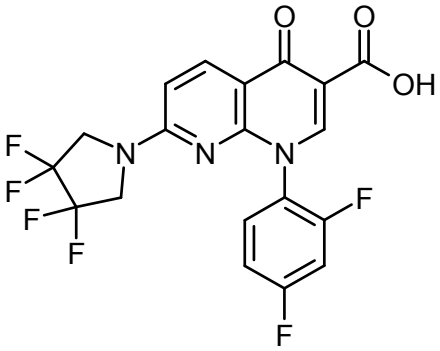
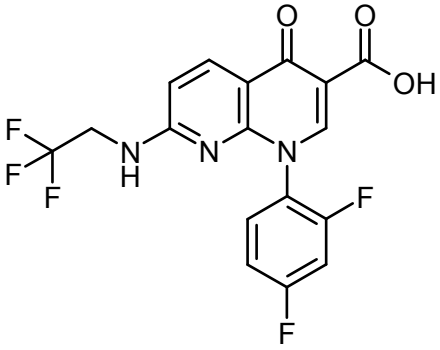
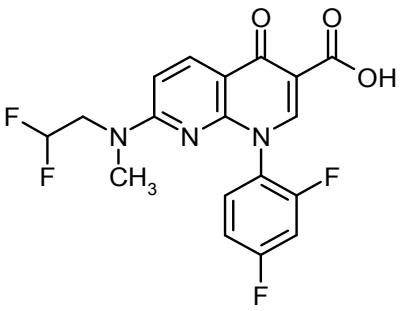
En analogía al Ejemplo 36A, los compuestos de ejemplo mostrados en la Tabla 2A se prepararon mediante la reacción de los compuestos de éster correspondiente de los Ejemplos 7A-31A con 18 por ciento de ácido clorhídrico acuoso o una solución acuosa de hidróxido de litio de 1 a 2 M en las condiciones de reacción descritas. El tiempo de reacción fue entre 2 h y 16 h. Las diferencias se especificaron en los ejemplos respectivos.

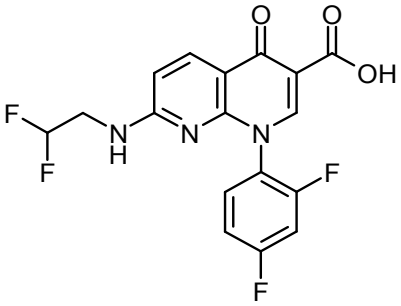
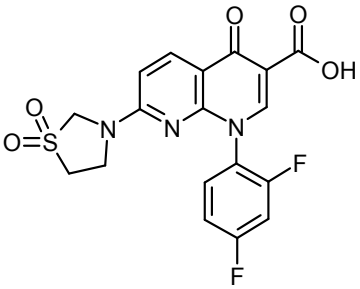
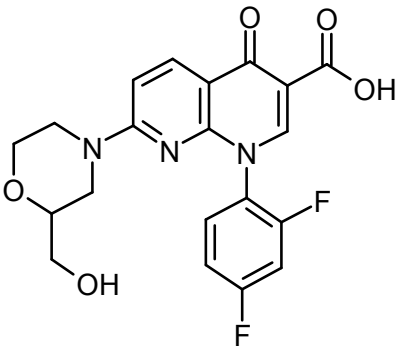
Tabla 2A:

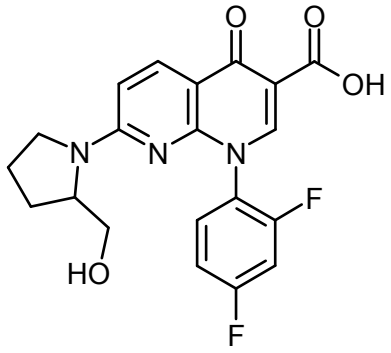
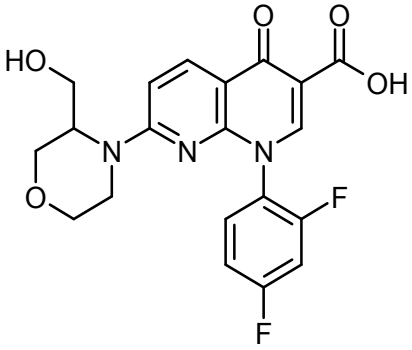
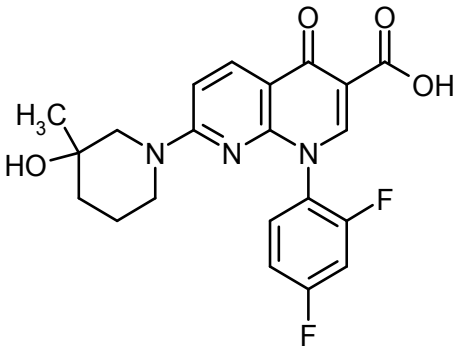
Ej.	Nombre IUPAC / estructura / (rendimiento)	Datos analíticos
37A	Ácido 1-(2,4-difluorofenil)-7-(metilamino)-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxílico  Método A; (80% de teoría)	LC-MS (Método 1): R_t = 0.84 min MS (ESpos): m/z = 332.1 $[M+H]^+$
38A	Ácido 1-(2,4-difluorofenil)-4-oxo-7-(propan-2-ilamino)-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxílico  Método B; (79% de teoría)	LC-MS (Método 1): R_t = 0.98 min MS (ESpos): m/z = 360.2 $[M+H]^+$
39A	Ácido 1-(2,4-difluorofenil)-7-[(2-hidroxietil)(metil)amino]-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxílico  Método B; (98% de teoría)	LC-MS (Método 1): R_t = 0,80 min MS (ESpos): m/z = 376,1 $[M+H]^+$

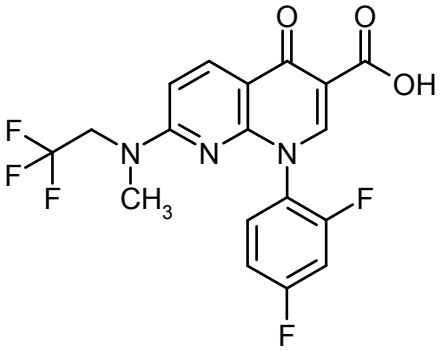
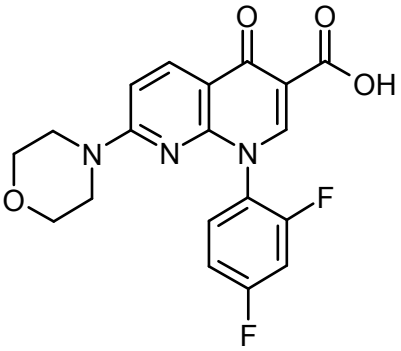
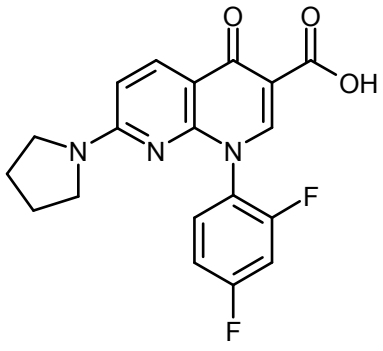
Ej.	Nombre IUPAC / estructura / (rendimiento)	Datos analíticos
40A	Ácido 1-(2,4-difluorofenil)-7-[(2-hidroxietil)amino]-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxílico  Método B; (84% de teoría)	LC-MS (Método 1): R_t = 1,34 min MS (ESpos): m/z = 362,0 $[M+H]^+$
41A	Ácido 1-(2,4-difluorofenil)-7-[(2-fluoroetil)amino]-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxílico  Método B; (100% de teoría)	LC-MS (Método 1): R_t = 0,87 min MS (ESpos): m/z = 364,0 $[M+H]^+$
42A	Ácido 1-(2,4-difluorofenil)-7-[(2-fluoroetil)(metil)amino]-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxílico  Método B; (89% de teoría)	LC-MS (Método 1): R_t = 0,87 min MS (ESpos): m/z = 378,1 $[M+H]^+$

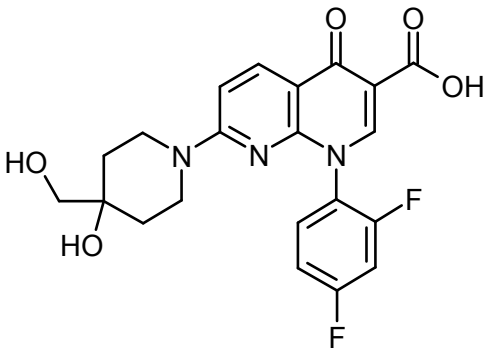
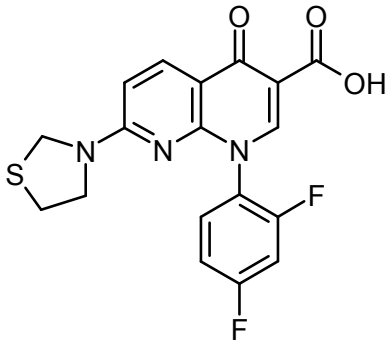
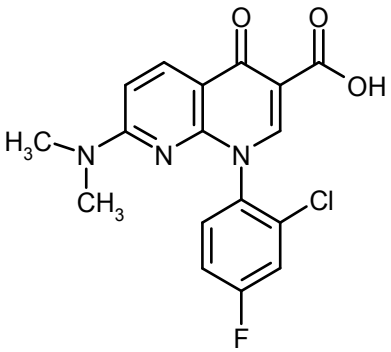
Ej.	Nombre IUPAC / estructura / (rendimiento)	Datos analíticos
43A	Ácido 1-(2,4-difluorofenil)-7-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxílico  Método B; (89% de teoría)	LC-MS (Método 1): R_t = 1,01 min MS (ESpos): m/z = 408,1 $[M+H]^+$
44A	Ácido 1-(2,4-difluorofenil)-7-[(3*R*)-3-fluoropirrolidin-1-il]-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxílico  Método B; (88% de teoría)	LC-MS (Método 1): R_t = 0,95 min MS (ESpos): m/z = 390,1 $[M+H]^+$
45A	Ácido 1-(2,4-difluorofenil)-7-[(3*S*)-3-fluoropirrolidin-1-il]-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxílico  Método B; (82% de teoría)	LC-MS (Método 1): R_t = 0,95 min MS (ESpos): m/z = 390,2 $[M+H]^+$

Ej.	Nombre IUPAC / estructura / (rendimiento)	Datos analíticos
46A	Ácido 1-(2,4-difluorofenil)-4-oxo-7-(3,3,4,4-tetrafluoropirrolidin-1-il)-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxílico  Método B; (59% de teoría)	LC-MS (Método 1): R_t = 1,05 min MS (ESpos): m/z = 444. 0 $[M+H]^+$
47A	Ácido 1-(2,4-difluorofenil)-4-oxo-7-[(2,2,2-trifluoroetil)amino]-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxílico  Método B; (75% de teoría)	LC-MS (Método 1): R_t = 0,88 min MS (ESpos): m/z = 400,1 $[M+H]^+$
48A	Ácido 7-[(2,2-difluoroetil)(metil)amino]-1-(2,4-difluorofenil)-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxílico  Método B; (91% de teoría)	LC-MS (Método 1): R_t = 0,96 min MS (ESpos): m/z = 396,2 $[M+H]^+$

Ej.	Nombre IUPAC / estructura / (rendimiento)	Datos analíticos
49A	Ácido 7-[(2,2-difluoroetil)amino]-1-(2,4-difluorofenil)-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxílico  Método B; (96% de teoría)	LC-MS (Método 1): R_t = 0,88 min MS (ESpos): m/z = 382,2 $[M+H]^+$
50A	Ácido 1-(2,4-difluorofenil)-7-(1,1-dióxido-1,3-tiazolidin-3-il)-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxílico  Método B; (45% de teoría)	LC-MS (Método 1): R_t = 0,70 min MS (ESpos): m/z = 422,2 $[M+H]^+$
51A	Ácido *rac*-1-(2,4-difluorofenil)-7-[2-(hidroximetil)morfolin-4-il]-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxílico  Método B; (100% de teoría)	LC-MS (Método 1): R_t = 0,70 min MS (ESpos): m/z = 418,1 $[M+H]^+$

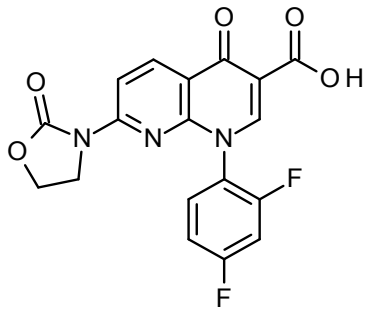
Ej.	Nombre IUPAC / estructura / (rendimiento)	Datos analíticos
52A	Ácido *rac*-1-(2,4-difluorofenil)-7-[2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il]-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxílico  Método B; (89% de teoría)	LC-MS (Método 1): R_t = 0,85 min MS (ESpos): m/z = 402,2 $[M+H]^+$
53A	Ácido *rac*-1-(2,4-difluorofenil)-7-[3-(hidroximetil)morfolin-4-il]-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxílico  Método B; (16% de teoría)	LC-MS (Método 1): R_t = 0,76 min MS (ESpos): m/z = 418. 2 $[M+H]^+$
54A	Ácido *rac*-1-(2,4-difluorofenil)-7-(3-hidroxi-3-metilpiperidin-1-il)-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxílico  Método B; (68% de teoría)	LC-MS (Método 1): R_t = 0,90 min MS (ESpos): m/z = 416,1 $[M+H]^+$

Ej.	Nombre IUPAC / estructura / (rendimiento)	Datos analíticos
55A	Ácido 1-(2,4-difluorofenil)-7-[metil(2,2,2-trifluoroetil)amino]-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxílico  Método B; (100% de teoría)	LC-MS (Método 1): R_t = 1,00 min MS (ESpos): m/z = 414,2 $[M+H]^+$
56A	Ácido 1-(2,4-difluorofenil)-7-(morfolin-4-il)-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxílico  Método A; (99% de teoría)	LC-MS (Método 1): R_t = 0,90 min MS (ESpos): m/z = 388,2 $[M+H]^+$
57A	Ácido 1-(2,4-difluorofenil)-4-oxo-7-(pirrolidin-1-il)-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxílico  Método A; (89% de teoría)	LC-MS (Método 1): R_t = 1,05 min MS (ESpos): m/z = 372,2 $[M+H]^+$

Ej.	Nombre IUPAC / estructura / (rendimiento)	Datos analíticos
58A	Ácido 1-(2,4-difluorofenil)-7-[4-hidroxi-4-(hidroximetil)piperidin-1-il]-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxílico  Método B; (38% de teoría)	
59A	Ácido 1-(2,4-difluorofenil)-4-oxo-7-(1,3-tiazolidin-3-il)-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxílico  Método B; (67% de teoría)	LC-MS (Método 3): R_t = 1,84 min MS (ESpos): m/z = 390,0 $[M+H]^+$
60A	Ácido 1-(2-cloro-4-fluorofenil)-7-(dimetilamino)-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxílico  Método A; (82% de teoría)	LC-MS (Método 1): R_t = 2,16 min MS (ESpos): m/z = 362,1 $[M+H]^+$

Ejemplo 61A

Ácido 1-(2,4-difluorofenil)-4-oxo-7-(2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il)-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxílico

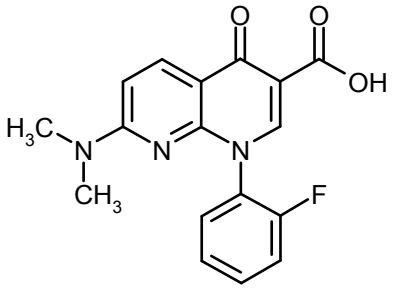


Una mezcla de 300 mg (0,67 mmol) de 7-cloro-1-(2,4-difluorofenil)-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxilato de etilo (preparación descrita en DE 4301246, Ejemplo U, S,26), 232 mg (2,7 mmol) de 2-oxazolidinone, 184 mg (1,3 mmol) de carbonato de potasio, 129 mg (0,68 mmol) de yoduro de cobre(I) y 51 mg (0,69 mmol) de trans-*N,N'*-dimetil-1,2-ciclohexandiamina en 7,5 ml de DMF se agitó a 110°C durante 3 h y luego a 23°C por otras 13 h. Posteriormente, se agregaron 127 mg (0,67 mmol) de yoduro de cobre(I) y 40 mg (0,66 mmol) de trans-*N,N'*-dimetil-1,2-ciclohexandiamina y la mezcla se agitó a 130 °C por otras 10 h, la mezcla se filtró y el filtrado se concentró por HPLC preparativa (eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua con 0,1% de ácido fórmico). Esto dio 28 mg (6% de teoría, 59% pureza (HPLC)) del compuesto objetivo, que se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional.

LC-MS (Método 1): Rt = 2.38 min; m/z = 388.0 $[M+H]^+$.

Ejemplo 62A

Ácido 7-(dimetilamino)-1-(2-fluorofenil)-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxílico



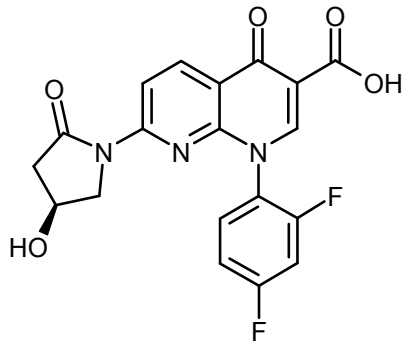
A una suspensión de 1,33 g (3,74 mmol) del compuesto del Ejemplo 32A en 18,5 ml de THF se agregó 7,5 ml de una solución acuosa de hidróxido de sodio (1 M, 7,5 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Luego la mezcla se diluyó con 100 ml de agua y el pH se ajustó a pH 1 con ácido clorhídrico acuoso 1 M. El precipitado se filtró con succión, se lavó con agua y se secó en una vitrina de secado al vacío a 40 °C durante la noche. Se obtuvieron 1,13 g (91% de teoría, 99% pureza) del compuesto del título.

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 15,4 (br. s, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,32 (d, 1H), 7,75-7,70 (m, 1H), 7,67-7,61 (m, 1H), 7,53-7,46 (m, 1H), 7,45-7,40 (m, 1H), 7,02 (d, 1H), 2,95 (br. s, 6H).

LC-MS (Método 3): R_t = 1.62 min; 328 $[M+H]^+$.

Ejemplo 63A

Ácido 1-(2,4-difluorofenil)-7-[(4*S*)-4-hidroxi-2-oxopirrolidin-1-il)]-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxílico

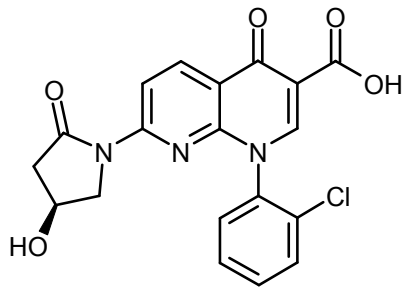


De acuerdo con GP2, 2,50 g (7,43 mmol) del compuesto del Ejemplo 35A se hizo reaccionar con 750 mg (7,43 mmol) de (4*S*)-4-hidroxipirrolidin-2-ona en presencia de 4,84 g (14,9 mmol) de carbonato de cesio, 300 mg (1,34 mmol) de acetato de paladio(II) y 773 mg (1,34 mmol) de Xantphos en 75 ml de dioxano a 80 °C. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se vertió en 300 ml de agua. El pH se ajustó a 1 con ácido clorhídrico acuoso 1N y el precipitado se filtró con succión, se lavó con n-hexano y se secó a alto vacío. El producto bruto se purificó por medio de cromatografía ultrarrápida (gradiente de diclorometano/metanol), y se obtuvo 292 mg (6,4% de teoría; 65% pureza) del compuesto del título.

LC-MS (Método 1): R_t = 0.73 min; 402 $[M+H]^+$.

Ejemplo 64A

Ácido 1-(2-clorofenil)-7-[(4*S*)-4-hidroxi-2-oxopirrolidin-1-il)]-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxílico



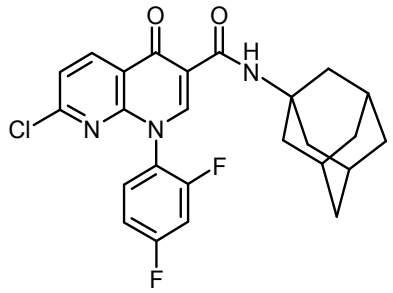
De acuerdo con GP2, 500 mg (1,49 mmol) del compuesto del Ejemplo 34A se hizo reaccionar con 150 mg (1,49 mmol) de (4*S*)-4-hidroxipirrolidin-2-ona en presencia de 515 mg (3,73 mmol) de carbonato de potasio, 60,3 mg (269 µmol) de acetato de paladio(II) y 311 mg (537 µmol) de Xantphos en 15 ml de dioxano a 90 °C. El producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (gradiente de diclorometano/metanol) y HPLC preparativa (columna: Kromasil C18, 10 µm, 125 x 30 mm, solvente: acetonitrilo / 0,05% gradiente de ácido fórmico; 0 a 3 min. 10% de acetonitrilo hasta 35 min. 90% de acetonitrilo y otros 3 min. 90% de acetonitrilo). Se obtuvieron 67,4 mg (11% de teoría, 99% pureza) del compuesto del título (como una mezcla de atropisómeros).

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 14,66 (br. s, 1H), 8,92 (s, 1H), 8,76 (d, 1H), 8,57 (dd, 1H), 7,82-7,75 (m, 2H), 7,70-7,59 (m, 2H), 5,32 (dd, 1H), 4,27-4,20 (m, 1H), 3,60-3,52 (m, 1H), 3,40-3,33 (m, 1H), 2,99-2,88 (m, 1H), 2,40-2,32 (m, 1H).

LC-MS (Método 3): R_t = 1,36 min; 400 $[M+H]^+$.

Ejemplo 65A

7-cloro-1-(2,4-difluorofenil)-4-oxo-*N*-(triciclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-il)-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida



A 90 mg (0,27 mmol) del compuesto del Ejemplo 35A y 68 mg (0,67 mmol) de *N*-metilmorfolina en 3,3 ml de DMF se agregó, a 0 °C, 0,54 ml (0,54 mmol) de cloroformato de isopropilo (1 M en tolueno) y luego la mezcla se agitó a 0 °C durante 1 h. Luego, a 0°C, se agregaron 53 mg (0,35 mmol) de 1-adamantanamina y la mezcla se agitó a 20°C durante 2 h. La mezcla se purificó mediante HPLC preparativa (eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua con 0,1% de ácido fórmico). Esto proporcionó 48 mg (36% de teoría) del compuesto del título.

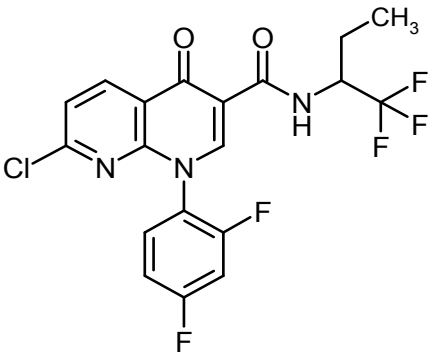
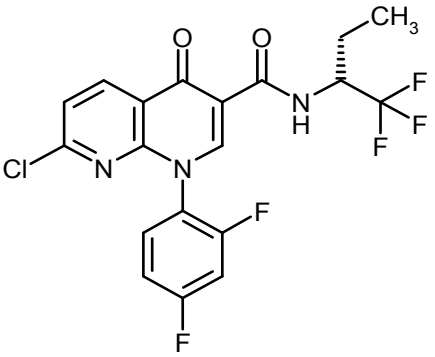
LC-MS (Método 1): R_t = 1.46 min; m/z = 470.2 $[M+H]^+$.

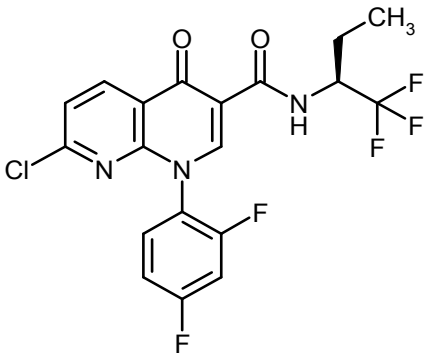
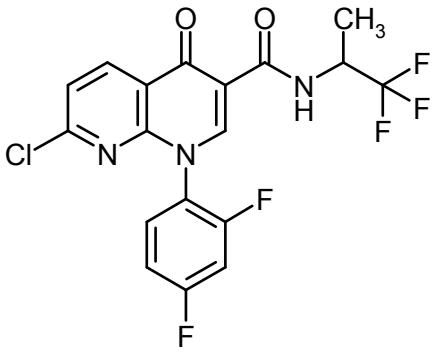
En analogía al Ejemplo 65A, los compuestos de ejemplo que se muestran en la Tabla 3A se prepararon mediante la reacción del compuesto del Ejemplo 35A con las aminas apropiadas (o sales de estas) en las condiciones de reacción descritas. Las diferencias se especifican en los ejemplos respectivos.

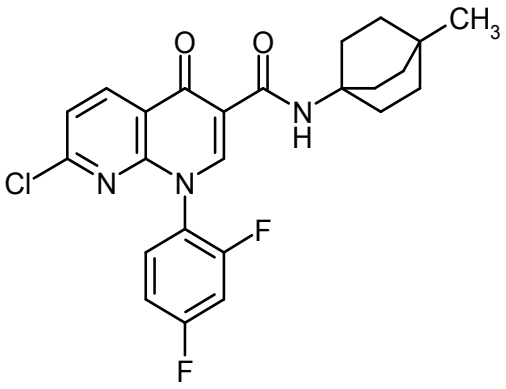
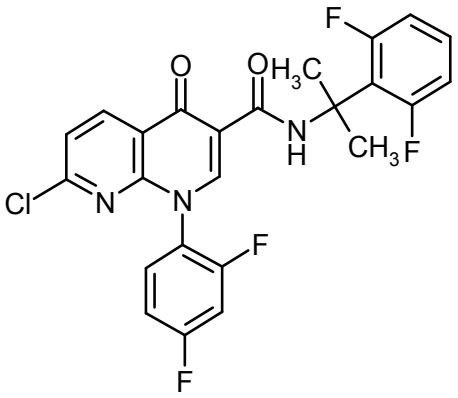
Procesamiento ilustrativo de la mezcla de reacción:

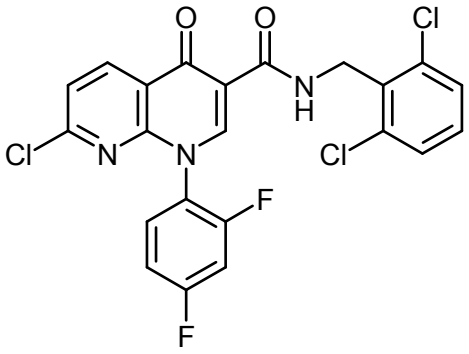
Luego la mezcla de reacción se agregó a agua y se ajustó hasta pH 1 con ácido clorhídrico acuoso 1 M. El solvente (tolueno) se retiró a presión reducida y el precipitado formado se filtró y secó a presión reducida. La purificación se realizó, a modo de ejemplo, por cromatografía en columna (gel de sílice, ciclohexano → ciclohexano/acetato de etilo 10:1) o cromatografía preparativa de capa fina (gel de sílice, DCM).

Tabla 3A:

Ej.	Nombre IUPAC / estructura / (rendimiento)	Datos analíticos
66A	*rac*-7-cloro-1-(2,4-difluorofenil)-4-oxo-*N*-(1,1,1-trifluorobutan-2-il)-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida  Solvente: NMP (62% de teoría)	LC-MS (Método 1): R_t = 1,21 min MS (ESpos): m/z = 446,2 $[M+H]^+$
67A	7-cloro-1-(2,4-difluorofenil)-4-oxo-*N*-[(2*R*)-1,1,1-trifluorobutan-2-il)-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida  Procesamiento: La mezcla se agregó a agua y se ajustó hasta pH 1 con ácido clorhídrico acuoso 1 M. Luego se retiró el tolueno a presión reducida y el precipitado se filtró, se secó a alto vacío y se purificó por cromatografía en gel de sílice (ciclohexano →ciclohexano/acetato de etilo 10:1). (59% de teoría)	LC-MS (Método 1): R_t = 1,16 min MS (ESpos): m/z = 446,1 $[M+H]^+$

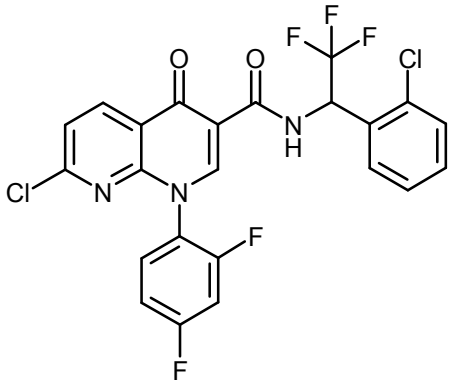
Ej.	Nombre IUPAC / estructura / (rendimiento)	Datos analíticos
68A	7-cloro-1-(2,4-difluorofenil)-4-oxo-N-[(2*R*)-1,1,1-trifluorobutan-2-il)-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida  Procesamiento: La mezcla se agregó a agua y se ajustó hasta pH 1 con ácido clorhídrico acuoso 1 M. Luego se retiró el tolueno a presión reducida y el precipitado se filtró, se secó a alto vacío y se purificó por cromatografía en gel de sílice (ciclohexano →ciclohexano/acetato de etilo 10:1). (70% de teoría)	LC-MS (Método 1): R_t = 1,20 min MS (ESpos): m/z = 446,2 $[M+H]^+$
69A	*rac*-7-cloro-1-(2,4-difluorofenil)-4-oxo-*N*-(1,1,1-trifluoropropan-2-il)-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida  (76% de teoría)	LC-MS (Método 1): R_t = 1,16 min MS (ESpos): m/z = 432,0 $[M+H]^+$

Ej.	Nombre IUPAC / estructura / (rendimiento)	Datos analíticos
70A	7-cloro-1-(2,4-difluorofenil)-*N*-(4-metilbiciclo[2.2.2]oct-1-il)-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida  Purificación por cromatografía preparativa de capa fina (gel de sílice, DCM) (23% de teoría)	LC-MS (Método 1): R_t = 1,39 min MS (ESpos): m/z = 458,3 $[M+H]^+$
71A	7-cloro-1-(2,4-difluorofenil)-*N*-[2-(2,6-difluorofenil)propan-2-il]-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida  Purificación por cromatografía preparativa de capa fina (gel de sílice, DCM) (22% de teoría)	LC-MS (Método 1): R_t = 1,26 min MS (ESpos): m/z = 490,3 $[M+H]^+$

Ej.	Nombre IUPAC / estructura / (rendimiento)	Datos analíticos
72A	7-cloro-*N*-(2,6-diclorobencil)-1-(2,4-difluorofenil)-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida  (88% de teoría)	LC-MS (Método 1): R_t = 1,24 min MS (ESpos): m/z = 494,1 $[M+H]^+$

Ejemplo 73A

rac-7-cloro-*N*-[1-(2-clorofenil)-2,2,2-trifluoroetil]-1-(2,4-difluorofenil)-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida



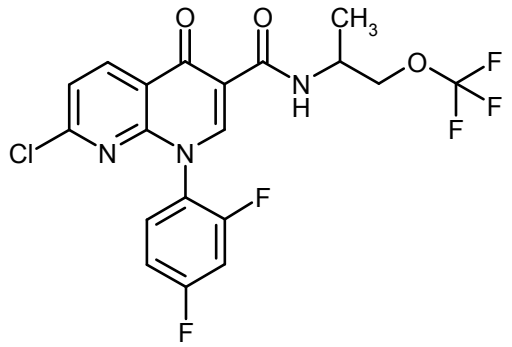
De acuerdo con GP1, 1,50 g (4,46 mmol) del compuesto del Ejemplo 35A se hizo reaccionar con 1,40 mg (6,68 mmol) de *rac*-1-(2-clorofenil)-2,2,2-trifluoroetanamina en presencia de 1,69 g (4,46 mmol) de HATU y 1,09 ml (6,24 mmol) de *N*,*N*-diisopropiletilamina en 45 ml de dimetilformamida. El producto bruto se purificó por medio de cromatografía ultrarrápida (gradiente de ciclohexano/acetato de etilo), y se obtuvo 1,73 g (71% de teoría; 96% pureza) del compuesto del título.

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 11,05 (d, 1H), 8,92 (s, 1H), 8,79 (d, 1H), 7,91-7,75 (m, 1H), 7,77 (d, 1H), 7,68-7,48 (m, 5H), 7,41-7,33 (m, 1H), 6,53-6,42 (m, 1H).

LC-MS (Método 1): R_t = 1.30 min; 528 $[M+H]^+$.

Ejemplo 74A

rac-7-cloro-1-(2,4-difluorofenil)-4-oxo-*N*-[1-(trifluorometoxi)propan-2-il]-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida



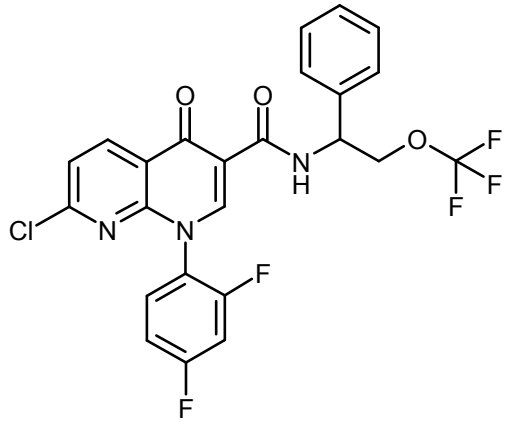
De acuerdo con GP1, 2,50 g (7,43 mmol) del compuesto del Ejemplo 35A se hizo reaccionar con 1,28 mg (6,68 mmol) de *rac*-1-(trifluorometoxi)propan-2-amina en presencia de 3,11 g (8,17 mmol) de HATU y 1,29 ml (7,43 mmol) de *N*,*N*-diisopropiletilamina en 90 ml de dimetilformamida. Después de controlar la reacción durante la noche, se agregaron otros 1,55 g (4,08 mmol) de HATU y 647 µl (3,71 mmol) de *N*,*N*-diisopropiletilamina y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El producto bruto se purificó por medio de cromatografía ultrarrápida (gradiente de ciclohexano/acetato de etilo), y se obtuvo 2,38 g (69% de teoría; 99% pureza) del compuesto del título.

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 9,72 (d, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,74 (d, 1H), 7,90-7,82 (m, 1H), 7,73 (d, 1H), 7,67-7,60 (m, 1H), 7,41-7,34 (m,1H), 4,42-4,33 (m, 1H), 4,24-4,15 (m, 2H), 1,26 (d, 3H).

LC-MS (Método 3): R_t = 2.18 min; 462 $[M+H]^+$.

Ejemplo 75A

7-cloro-1-(2,4-difluorofenil)-4-oxo-*N*-[1-fenil-2-(trifluorometoxi)etil]-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida



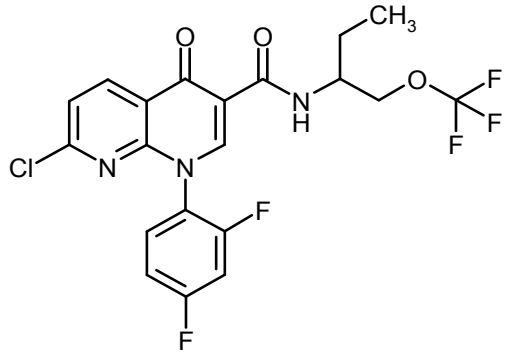
De acuerdo con GP1, 1,1 g (3,3 mmol) del compuesto del Ejemplo 35A se hizo reaccionar con 1,22 g (4,90 mmol) de clorhidrato de (−)-1-fenil-2-(trifluorometoxi)etanamina (97% pureza, rotación óptica: -21,13° en metanol c = 0,5300 g/100 ml, 589 nm, 20°C) en presencia de 1,24 g (3,27 mmol) de HATU y 1,14 ml (6,53 mmol) de *N*,*N*-diisopropiletilamina en 33 ml de dimetilformamida. El producto bruto se purificó por medio de cromatografía ultrarrápida (gradiente de ciclohexano/acetato de etilo), y se obtuvo 880 mg (49% de teoría; 95% pureza) del compuesto del título (mezcla no racémica).

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 10,37 (d, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,78 (d, 1H), 7,91-7,77 (m, 1H), 7,74 (d, 1H), 7,67-7,59 (m, 1H), 7,51-7,29 (m, 6H), 5,56-5,48 (m, 1H), 4,55-4,41 (m, 2H).

LC-MS (Método 3): R_t = 2.36 min; 524 $[M+H]^+$.

Ejemplo 76A

rac-7-cloro-1-(2,4-difluorofenil)-4-oxo-*N*-[1-(trifluorometoxi)butan-2-il]-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida (racemato)



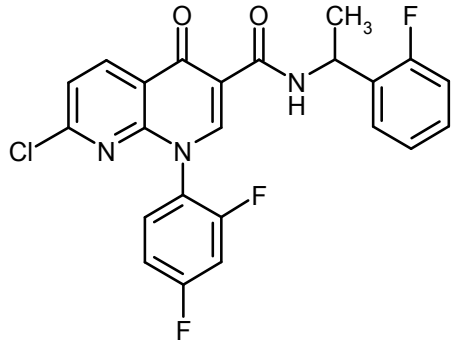
De acuerdo con GP1, 100 mg (285 µmol) del compuesto del Ejemplo 35A (96% pureza) se hizo reaccionar con 82,8 g (428 µmol) de clorhidrato de *rac*-1-(trifluorometoxi)butan-2-amina en presencia de 108 mg (285 µmol) de HATU y 119 µl (684 µmol) de *N*,*N*-diisopropiletilamina en 3 ml de dimetilformamida. El producto bruto se purificó por medio de cromatografía ultrarrápida (gradiente de ciclohexano/acetato de etilo), y se obtuvo 101 mg (75% de teoría; 100% pureza) del compuesto del título.

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 9,69 (d, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,74 (d, 1H), 7,90-7,83 (m, 1H), 7,73 (d, 1H), 7,67-7,60 (m, 1H), 7,41-7,34 (m, 1H), 4,27-4,13 (m, 3H), 1,76-1,52 (m, 2H), 0,94 (t, 3H).

LC-MS (Método 1): R_t = 1.25 min; 476 $[M+H]^+$.

Ejemplo 77A

rac-7-cloro-1-(2,4-difluorofenil)-*N*-[1-(2-fluorofenil)etil]-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida



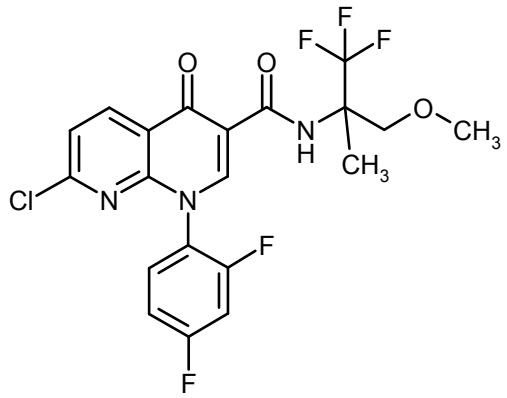
De acuerdo con GP1, 100 mg (285 µmol) del compuesto del Ejemplo 35A (96% pureza) se hizo reaccionar con 59,5 g (428 µmol) de clorhidrato de *rac*-1-(2-fluorofenil)etilamina en presencia de 108 mg (285 µmol) de HATU y 70 µl (0,40 mmol) de *N*,*N*-diisopropiletilamina en 3 ml de dimetilformamida. El producto bruto se purificó por medio de cromatografía ultrarrápida (gradiente de ciclohexano/acetato de etilo), y se obtuvo 97,3 mg (75% de teoría; 100% pureza) del compuesto del título.

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 10,12 (d, 1H), 8,79 (s, 1H), 8,75 (d, 1H), 7,89-7,78 (m, 1H), 7,74 (d, 1H), 7,67-7,58 (m, 1H), 7,49-7,41 (m, 1H), 7,40-7,29 (m, 2H), 7,24-7,17 (m, 2H), 5,44-5,34 (m, 1H), 1,52 (d, 3H).

LC-MS (Método 1): R_t = 1.23 min; 458 $[M+H]^+$.

Ejemplo 78A

rac-7-cloro-1-(2,4-difluorofenil)-4-oxo-*N*-(1,1,1-trifluoro-3-metoxi-2-metilpropan-2-il)-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida



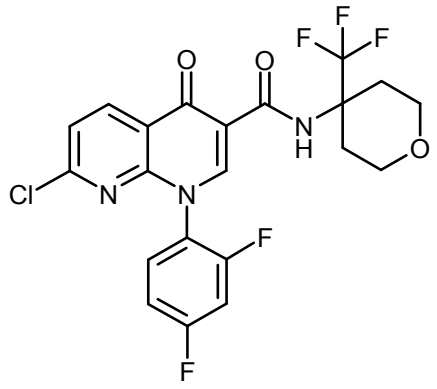
De acuerdo con GP1, 100 mg (285 µmol) del compuesto del Ejemplo 35A (96% pureza) se hizo reaccionar con 87,2 mg (428 µmol) de clorhidrato de *rac*-1,1,1-trifluoro-3-metoxi-2-metilpropan-2-amina en presencia de 108 mg (285 µmol) de HATU y 119 µl (684 µmol) de *N*,*N*-diisopropiletilamina en 3 ml de dimetilformamida. El producto bruto se purificó por medio de cromatografía ultrarrápida (gradiente de ciclohexano/acetato de etilo), y se obtuvo 112 mg (82% de teoría; 100% pureza) del compuesto del título.

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 10,28 (br. s, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,75 (d, 1H), 7,90-7,82 (m, 1H), 7,74 (d, 1H), 7,67-7,60 (m, 1H), 7,41-7,34 (m, 1H), 3,90-3,84 (m, 1H), 3,77-3,67 (m, 1H), 3,36 (s, 3H), 1,64 (s, 3H).

LC-MS (Método 1): R_t = 1.20 min; 476 $[M+H]^+$.

Ejemplo 79A

7-cloro-1-(2,4-difluorofenil)-4-oxo-*N*-[4-(trifluorometil)tetrahidro-2*H*-piran-4-il]-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida



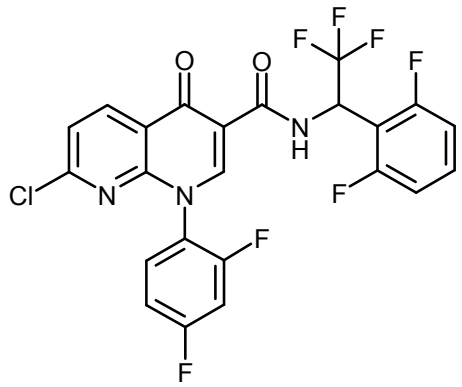
De acuerdo con GP1, 100 mg (285 µmol) del compuesto del Ejemplo 35A (96% pureza) se hizo reaccionar con 87,9 g (428 µmol) de clorhidrato de 4-(trifluorometil)tetrahidro-2*H*-piran-4-amina en presencia de 108 mg (285 µmol) de HATU y 119 µl (684 µmol) de *N*,*N*-diisopropiletilamina en 3 ml de dimetilformamida. El producto bruto se purificó por medio de cromatografía ultrarrápida (gradiente de ciclohexano/acetato de etilo), y se obtuvo 108 mg (77% de teoría; 100% pureza) del compuesto del título.

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 10,08 (s, 1H), 8,87 (s, 1H), 8,76 (d, 1H), 7,90-7,83 (m, 1H), 7,76 (d, 1H), 7,68-7,61 (m, 1H), 7,41-7,34 (m, 1H), 3,95-3,85 (m, 2H), 3,57-3,45 (m, 2H), 2,47-2,39 (m, 1H), 1,95-1,83 (m, 2H).

LC-MS (Método 1): R_t = 1.17 min; 488 $[M+H]^+$.

Ejemplo 80A

rac-7-cloro-1-(2,4-difluorofenil)-*N*-[1-(2,6-difluorofenil)-2,2,2-trifluoroetil]-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida



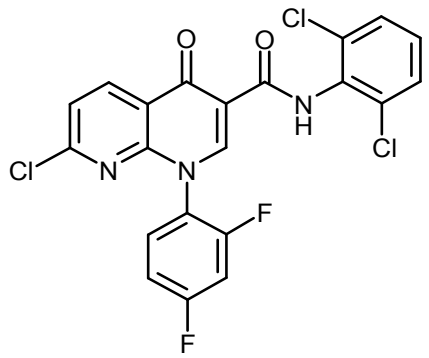
De acuerdo con GP1, 3,00 g (8,91 mmol) del compuesto del Ejemplo 35A se hizo reaccionar con 1,96 g (9,27 mmol) de *rac*-1-(2,6-difluorofenil)-2,2,2-trifluoroetanamina en presencia de 3,39 g (8,91 mmol) de HATU y 2,17 ml (12,5 mmol) de *N*,*N*-diisopropiletilamina en 90 ml de dimetilformamida. El producto bruto se purificó por medio de cromatografía ultrarrápida (mezcla de ciclohexano/acetato de etilo 5:1), y se obtuvo 2,10 g (44% de teoría; 100% pureza) del compuesto del título.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] = 11,14 (d, 1H), 8,93 (s, 1H), 8,79 (d, 1H), 7,93-7,75 (m, 1H), 7,76 (d, 1H), 7,68-7,59 (m, 2H), 7,42-7,27 (m, 3H), 6,50-6,38 (m, 1H).

LC-MS (Método 1): R_t = 1.29 min; 530,1 $[M+H]^+$.

Ejemplo 81A

7-cloro-*N*-(2,6-diclorofenil)-1-(2,4-difluorofenil)-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida



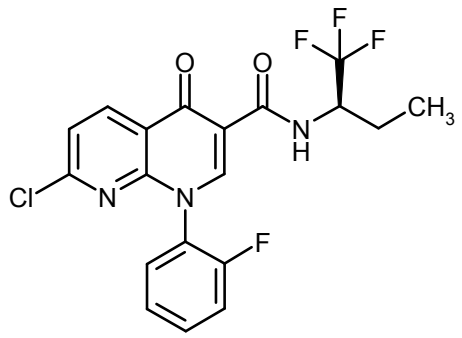
A una suspensión de 1,00 g (2,97 mmol) del compuesto del Ejemplo 35A en 10 ml de THF se agregaron 0,29 ml (3,3 mmol) de cloruro de oxalilo y cantidades catalíticas de dimetilformamida. Después de que la evolución del gas había finalizado, la mezcla de reacción se calentó hasta 60 °C durante 1 h y luego se enfrió hasta TA. Todos los componentes volátiles se retiraron a presión reducida y el residuo se absorbió en 20 ml de DMF. En paralelo, 481 mg (2,97 mmol) de 2,6-dicloroanilina se disolvieron en 10 ml de DMF y se

agregaron 119 mg (2,97 mmol) de hidruro de sodio (60% en aceite mineral). La mezcla se agitó a TA durante 30 min. Posteriormente, la solución que antecede se agregó rápidamente y la mezcla de reacción se agitó a TA durante la noche. La reacción se finalizó agregando agua y acetato de etilo y las fases se separaron. La fase orgánica se lavó dos veces con agua y con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de magnesio y se filtró, y el solvente se retiró a presión reducida. El producto bruto se absorbió en un poco de DCM y se purificó por medio de cromatografía ultrarrápida (gradiente de ciclohexano/acetato de etilo). Se obtuvieron 298 mg (18% de teoría, 88% pureza) del compuesto del título.

LC-MS (Método 3): R_t = 2.30 min; 480 $[M+H]^+$.

Ejemplo 82A

7-cloro-1-(2-fluorofenil)-4-oxo-*N*-[(2*R*)-1,1,1-trifluorobutan-2-il]-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida



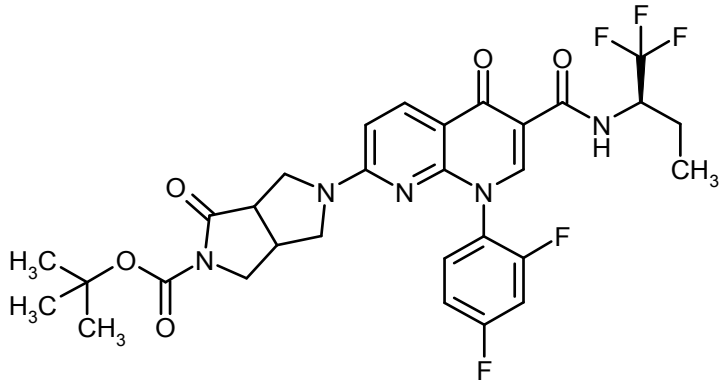
De acuerdo con GP1, 250 mg (784 µmol) del compuesto del Ejemplo 33A se hizo reaccionar con 192 mg (1,18 mmol) de clorhidrato de (*R*)-1-trifluorometilpropilamina en presencia de 298 mg (784 µmol) de HATU y 410 µl (2,35 mmol) de *N*,*N*-diisopropiletilamina en 8,1 ml de dimetilformamida. El producto bruto se purificó por medio de cromatografía ultrarrápida (gradiente de ciclohexano/acetato de etilo), y se obtuvo 139 mg (41% de teoría; 99% pureza) del compuesto del título.

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 10,00 (d, 1H), 8,86 (s, 1H), 8,76 (d, 1H), 7,83-7,65 (m, 3H), 7,58-7,51 (m, 1H), 7,50-7,44 (m, 1H), 4,85-4,69 (m, 1H), 1,96-1,82 (m, 1H), 1,75-1,60 (m, 1H), 0,98 (t, 3H).

LC-MS (Método 1): R_t = 1.17 min; 428 $[M+H]^+$.

Ejemplo 83A

5-[8-(2,4-difluorofenil)-5-oxo-6-{[(2*R*)-1,1,1-trifluorobutan-2-il]carbamoil}-5,8-dihidro-1,8-naftiridin-2-il]-1-oxohexahidropirrol[3,4-*c*]pirrolo-2(1*H*)-carboxilato de *terc*-butilo (mezcla de diastereómeros)



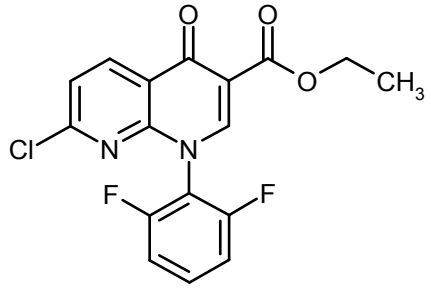
De acuerdo con GP3, 200 mg (449 µmol) del compuesto del Ejemplo 67A se hizo reaccionar con 128 mg (538 µmol) de 1-oxooctahidropirrolo[3,4-*c*]pirrolo-2-carboxilato de *rac-terc*-butilo en presencia de 117 µl (673 µmol) de *N*,*N*-diisopropiletilamina en 4,4 ml de dimetilformamida. El producto bruto se diluyó con acetonitrilo y se purificó por medio de HPLC preparativa (columna: Chromatorex C18, 10 µm, 125 x 30 mm, solvente: acetonitrilo / 0,05% gradiente de ácido fórmico; (0 a 3 min. 10% acetonitrilo hasta 35 min. 90% acetonitrilo y otros 3 min. 90% acetonitrilo), y se obtuvo 224 mg (79% de teoría, 100% pureza) del compuesto del título.

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 10,47 (d, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,32 (d, 1H), 7,77-7,86 (m, 1H), 7,54-7,65 (m, 1H), 7,28-7,38 (m, 1H), 6,65-6,90 (br. s, 1H), 4,68-4,80 (m, 1H), 2,97-3,90 (m, 8H), 1,82-1,94 (m, 1H), 1,57-1,70 (m, 1H), 1,43 (s, 9H), 0,96 (t, 3H).

LC-MS (Método 3): R_t = 2.20 min; 636 $[M+H]^+$.

Ejemplo 84A:

7-cloro-1-(2,6-difluorofenil)-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxilato de etilo



A una solución de 6,05 g (19,0 mmol) de 2-[(2,6-dicloropiridin-3-il)carbonil]-3-etoxiacrilato de etilo (CAS 157373-27-8) y 3,44 g (26,6 mmol) de 2,6-difluoroanilina en 30,2 ml de DCM se agregaron 23,2 ml (133 mmol) de DIPEA y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. La mezcla se diluyó con 200 ml de DCM y se lavó dos veces con 75 ml de ácido clorhídrico acuoso 1 M. La fase orgánica se secó en sulfato de sodio y se filtró, y el solvente se retiró a presión reducida. El residuo se agitó con 40 ml de metil de *terc*-butil éter y el precipitado se lavó con 10 ml de metil de *terc*-butil éter. Posteriormente, el precipitado se mezcló con 30 ml de DCM y 2,63 g (19,0 mmol) de carbonato de potasio y la mezcla se calentó a reflujo durante la noche. La mezcla se enfrió hasta TA, se diluyó con 200 ml de DCM y se lavó dos veces con 75 ml de ácido clorhídrico acuoso 1 M. La fase orgánica se secó en sulfato de magnesio y se filtró, y el solvente se retiró a presión reducida. El residuo se absorbió en 100 ml de acetonitrilo y 30 ml de DMF y se calentó

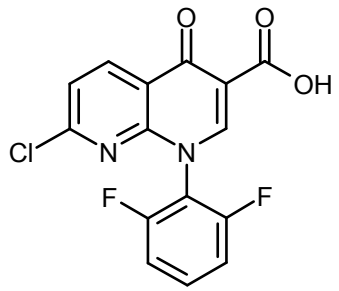
hasta 50 °C. Se agregaron 1,66 g (12,0 mmol) de carbonato de potasio a 50 °C y la mezcla se agitó por 1 h más. La mezcla de reacción se enfrió hasta TA y se vertió en 200 ml de ácido clorhídrico acuoso 1 M. La mezcla se extrajo tres veces con 150 ml de DCM. Las fases orgánicas combinadas se secaron en sulfato de magnesio y se filtraron, y el solvente se retiró a presión reducida. El residuo se agitó con 200 ml de agua y el precipitado se filtró con succión y se secó a alto vacío. Se obtuvieron 4,19 g (60% de teoría, 100% pureza) del compuesto del título.

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ [ppm] = 8,92 (s, 1H), 8,63 (d, 1H), 7,78-7,70 (m, 1H), 7,68 (d, 1H), 7,49-7,43 (m, 2H), 4,25 (q, 2H), 1,28 (t, 3H).

LC-MS (Método 3): R_t = 1.78 min; 365 $[M+H]^+$.

Ejemplo 85A:

Ácido 7-cloro-1-(2,6-difluorofenil)-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxílico



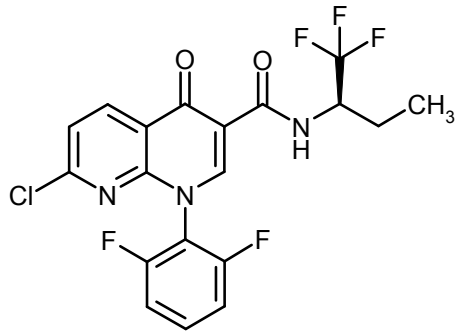
A una suspensión de 3,83 g (10,5 mmol) del compuesto del Ejemplo 84A en 31,5 ml de agua se agregaron sucesivamente 31,5 ml de ácido clorhídrico concentrado y 31,5 ml de tetrahidrofurano. La suspensión resultante se agitó vigorosamente a 120 °C durante 4 h y luego se enfrió hasta TA. La mezcla se diluyó con 100 ml de agua y el precipitado se filtró con succión y se secó a alto vacío. Se obtuvieron 3,39 g (95% de teoría, 98,9% pureza) del compuesto del título.

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 13,86 (s, 1H), 9,25 (s, 1H), 8,79 (d, 1H), 7,82 (d, 1H), 7,80-7,72 (m, 1H), 7,51-7,43 (m, 2H).

LC-MS (Método 3): R_t = 1.74 min; 337 $[M+H]^+$.

Ejemplo 86A:

7-cloro-1-(2,6-difluorofenil)-4-oxo-*N*-[(2*R*)-1,1,1-trifluorobutan-2-il)-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida



De acuerdo con GP1, 500 mg (1,43 mmol) del compuesto del Ejemplo 85A se hizo reaccionar con 350 mg (2,14 mmol) de clorhidrato de (*R*)-1-trifluorometilpropilamina en presencia de 542 mg (1,43 mmol) de

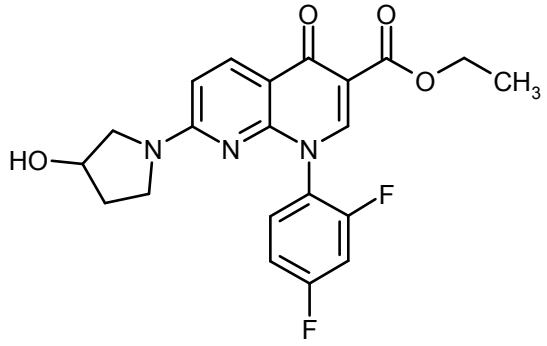
HATU y 596 µl (3,42 mmol) de DIPEA en 14,3 ml de DMF. El producto bruto se purificó por medio de cromatografía ultrarrápida (gradiente de ciclohexano/acetato de etilo), y se obtuvo 493 mg (77% de teoría; 99% pureza) del compuesto del título.

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 9,89 (d, 1H), 9,09 (s, 1H), 8,76 (d, 1H), 7,78 (d, 1H), 7,80-7,71 (m, 1H), 7,50-7,43 (m, 2H), 4,84-4,71 (m, 1H), 1,96-1,84 (m, 1H), 1,75-1,61 (m, 1H), 0,98 (t, 3H).

LC-MS (Método 3): R_t = 2.30 min; 446 $[M+H]^+$.

Ejemplo 87A:

1-(2,4-difluorofenil)-7-(3-hidroxipirrolidin-1-il)-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxilato de *rac*-etilo

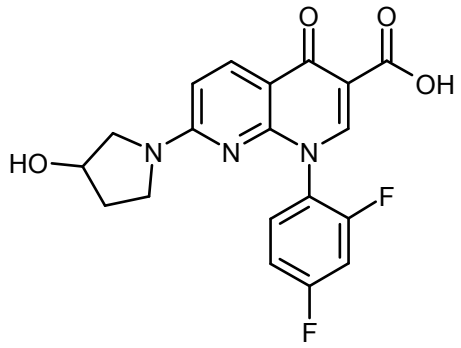


A una solución de 3,00 g (8,23 mmol) de 7-cloro-1-(2,4-difluorofenil)-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxilato de etilo (preparación descrita en DE 4301246, Ejemplo U, S,26) en 20,8 ml de DMF se agregaron sucesivamente 1,33 ml (16,5 mmol) de *rac*-3-pirrolidinol y 5,01 ml (28,8 ml) de DIPEA. La mezcla se agitó a TA durante la noche. La reacción se finalizó agregando agua y el precipitado se filtró con succión, se lavó con agua y se secó a alto vacío. Se obtuvieron 3,33 g (97,5% de teoría, 100% pureza) del compuesto del título.

LC-MS (Método 1): R_t = 0.83 min; 416 $[M+H]^+$.

Ejemplo 88A:

Ácido *rac*-1-(2,4-difluorofenil)-7-(3-hidroxipirrolidin-1-il)-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxílico



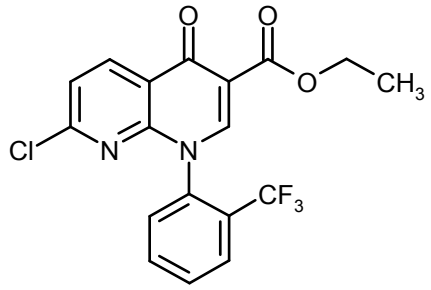
3,30 g (8,02 mmol) del compuesto del Ejemplo 87A se disolvieron parcialmente y se suspendieron parcialmente en 25 ml de agua, se agregaron 25 ml de ácido clorhídrico concentrado y se calentó la mezcla a reflujo durante 6 h. La mezcla de reacción se dejó reposar a TA durante el fin de semana. Posteriormente, el precipitado se filtró por succión, se lavó con ácido clorhídrico acuoso 0,5 M y etanol y se secó a alto vacío. Se obtuvieron 2,14 g (67% de teoría, 97% pureza) del compuesto del título.

LC-MS (Método 1): R_t = 0.80 min; 388 $[M+H]^+$.

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ [ppm] = 8,77 (s, 1H), 8,33-8,27 (m, 1H), 7,85-7,76 (m, 1H), 7,62-7,54 (m, 1H), 7,37-7,29 (m, 1H), 6,88-6,79 (m, 1H), 4,43-3,01 (m, 6H, parcialmente bajo el pico de agua), 2,07-1,73 (m, 2H).

Ejemplo 89A:

7-cloro-4-oxo-1-[2-(trifluorometil)fenil]-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxilato de etilo



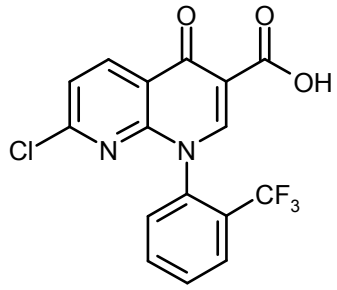
A una solución de 6,05 g (19,0 mmol) de 2-[(2,6-dicloropiridin-3-il)carbonil]-3-etoxiacrilato de etilo (CAS 157373-27-8) y 4,59 g (28,5 mmol) de 2-trifluorometilanilina en 30 ml de DCM se agregaron 23,2 ml (133 mmol) de DIPEA y la mezcla se agitó a TA durante 4 h. Posteriormente, se agregaron 2,63 g (19,0 mmol) de carbonato de potasio y la mezcla se calentó a reflujo durante la noche. La mezcla se diluyó con 400 ml de DCM y se lavó dos veces con 150 ml de ácido clorhídrico acuoso 1 M. La fase orgánica se secó en sulfato de sodio y se filtró, y el solvente se retiró a presión reducida. La suspensión obtenida se agitó con 40 ml de metil de *terc*-butil éter y el precipitado se filtró con succión, se lavó con 10 ml de metil de *terc*-butil éter y se secó a alto vacío. Se obtuvieron 4,21 g (55% de teoría, 99% pureza) del compuesto del título.

LC-MS (Método 3): R_t = 1.81 min; 397 $[M+H]^+$.

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ [ppm] = 8,71 (s, 1H), 8,62 (d, 1H), 8,04-8,00 (m, 1H), 7,99-7,93 (m, 1H), 7,89-7,83 (m, 2H), 7,63 (d, 1H), 4,23 (q, 2H), 1,26 (t, 3H).

Ejemplo 90A:

Ácido 7-cloro-4-oxo-1-[2-(trifluorometil)fenil]-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxílico



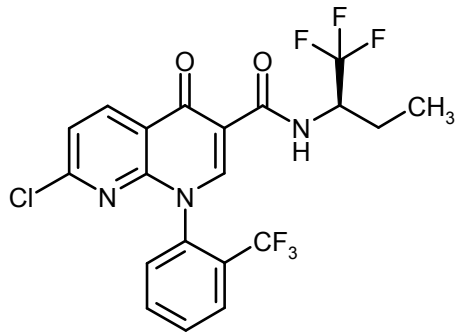
A una suspensión de 4,10 g (10,3 mmol) del compuesto del Ejemplo 89A en 51 ml de THF se agregó 20,7 ml de una solución acuosa de hidróxido de sodio (20,7 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 3 h. Luego la mezcla se diluyó con 250 ml de agua y el pH se ajustó a pH 1 con ácido clorhídrico acuoso 1N. El precipitado se filtró con succión, se lavó con agua y se secó en una vitrina de secado al vacío a 40 °C durante la noche. Se obtuvieron 3,77 g (98% de teoría, 99% pureza) del compuesto del título.

LC-MS (Método 3): R_t = 1.84 min; 369 $[M+H]^+$.

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 14,03 (br. s, 1H), 9,08 (s, 1H), 8,80 (d, 1H), 8,06-8,01 (m, 1H), 8,00-7,94 (m, 1H), 7,92-7,84 (m, 2H), 7,79 (d, 1H).

Ejemplo 91A:

7-cloro-4-oxo-*N*-[(2*R*)-1,1,1-trifluorobutan-2-il]-1-[2-(trifluorometil)fenil]-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida



De acuerdo con GP1, 250 mg (678 µmol) del compuesto del Ejemplo 90A se hizo reaccionar con 166 mg (1,02 mmol) de clorhidrato de (*R*)-1-trifluorometilpropilamina en presencia de 258 mg (678 µmol) de HATU y 354 µl (2,03 mmol) de DIPEA en 7 ml de DMF. El producto bruto se purificó por medio de cromatografía ultrarrápida (25 g, cartucho de sílice, velocidad de flujo: 25 ml/min, detección: 220 nm y 270 nm, gradiente de ciclohexano/acetato de etilo (0% de acetato de etilo, luego 20% de acetato de etilo, luego 30% de acetato de etilo). Los dos atropisómeros se separaron y se obtuvieron 56,6 mg (17% de teoría, 99% pureza, atropisómero 1, Ejemplo 92A) y 58,8 mg (18% de teoría, 99% pureza, atropisómero 2, Ejemplo 93A) del compuesto del título como atropisómeros.

Ejemplo 92A:

7-cloro-4-oxo-*N*-[(2*R*)-1,1,1-trifluorobutan-2-il]-1-[2-(trifluorometil)fenil]-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida (atropisómero 1)

LC-MS (Método 3): R_t = 2.32 min; 478 $[M+H]^+$.

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 9,99 (d, 1H), 8,86 (s, 1H), 8,75 (d, 1H), 8,06-8,02 (m, 1H), 8,00-7,95 (m, 1H), 7,91-7,85 (m, 2H), 7,73 (d, 1H), 4,83-4,70 (m, 1H), 1,96-1,84 (m, 1H), 1,76-1,62 (m, 1H), 0,99 (t, 3H).

Ejemplo 93A:

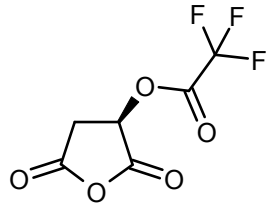
7-cloro-4-oxo-*N*-[(2*R*)-1,1,1-trifluorobutan-2-il]-1-[2-(trifluorometil)fenil]-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida (atropisómero 2)

LC-MS (Método 3): R_t = 2.31 min; 478 $[M+H]^+$.

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 9,99 (d, 1H), 8,87 (s, 1H), 8,76 (d, 1H), 8,06-8,02 (m, 1H), 8,00-7,95 (m, 1H), 7,91-7,85 (m, 2H), 7,74 (d, 1H), 4,83-4,70 (m, 1H), 1,96-1,83 (m, 1H), 1,74-1,61 (m, 1H), 0,96 (t, 3H).

Ejemplo 94A:

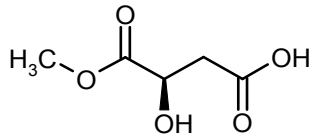
Trifluoroacetato de (3*R*)-2,5-dioxotetrahidrofuran-3-il



A 0 °C, se agregaron 12,0 ml (85,0 mmol) de anhídrido trifluoroacético a 5,70 g (42,5 mmol) de ácido (2*R*)-2-hidroxisuccinic y la mezcla se agitó a 0 °C durante 1 h y a temperatura ambiente durante 2 h. Posteriormente, todos los compuestos volátiles se retiraron a presión reducida a temperatura ambiente. El producto bruto se utilizó en el Ejemplo 95A sin purificación adicional.

Ejemplo 95A:

Ácido (3*R*)-3-hidroxi-4-metoxi-4-oxobutanoico

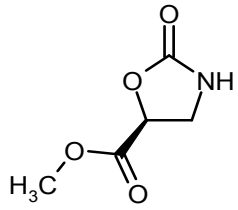


Se agregaron 5,17 ml (128 mmol) de metanol a 9,02 g (42,5 mmol) del compuesto del Ejemplo 94A y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. Posteriormente, el exceso de metanol se retiró a presión reducida y el residuo se recristalizó a partir de dietil éter/ciclohexano. El sólido se secó a alto vacío. Esto proporcionó 5,84 g (92,8% de teoría) del compuesto del título.

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 12,31 (br. s, 1H), 5,68 (br. s, 1H), 4,35 (dd, 1H), 3,63 (s, 3H), 2,63 (dd, 1H), 2,52-2,45 (m, 1H).

Ejemplo 96A:

(5*S*)-2-oxo-1,3-oxazolidina-5-carboxilato de metilo

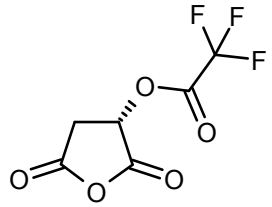


A una solución de 5,84 g (39,4 mmol) del compuesto del Ejemplo 95A en 159 ml de *terc*-butanol se agregaron 11,9 g (43,4 mmol) de difenilfosforil azida y 6,05 ml (43,4 mmol) de trietilamina y luego la mezcla se calentó a reflujo durante 4 h. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y el solvente se retiró a presión reducida. El residuo se purificó por medio de cromatografía ultrarrápida (gradiente de ciclohexano/acetato de etilo). Por último, la recristalización se efectuó a partir de acetato de etilo/ciclohexano, el sólido se secó a alto vacío y se obtuvieron 3,29 g (57,7% de teoría) del compuesto del título.

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 7,79 (s, 1H), 5,15 (dd, 1H), 3,80-3,74 (m, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,52-3,46 (m, 1H).

Ejemplo 97A:

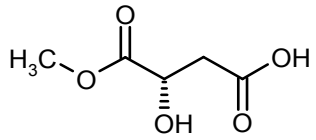
Trifluoroacetato de (3*S*)-2,5-dioxotetrahidrofuran-3-il



A 0 °C, se agregaron 12,0 ml (85,0 mmol) de anhídrido trifluoroacético a 5,70 g (42,5 mmol) de ácido (2*S*)-2-hidroxisuccinic y la mezcla se agitó a 0 °C durante 1 h y a temperatura ambiente durante 2 h. Posteriormente, todos los compuestos volátiles se retiraron a presión reducida a temperatura ambiente. El producto bruto se utilizó en el Ejemplo 98A sin purificación adicional.

Ejemplo 98A:

Ácido (3*S*)-3-hidroxi-4-metoxi-4-oxobutanoico

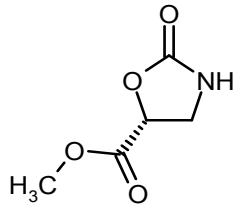


Se agregaron 5,17 ml (128 mmol) de metanol a 9,02 g (42,5 mmol) del compuesto del Ejemplo 97A y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. Posteriormente, el exceso de metanol se retiró a presión reducida y el residuo se recristalizó a partir de dietil éter/ciclohexano. El sólido se secó a alto vacío. Esto proporcionó 5,95 g (94,5% de teoría) del compuesto del título.

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 12,31 (br. s, 1H), 5,67 (br. s, 1H), 4,38-4,31 (m, 1H), 3,63 (s, 3H), 2,63 (dd, 1H), 2,52-2,45 (m, 1H).

Ejemplo 99A:

(5*R*)-2-oxo-1,3-oxazolidina-5-carboxilato de metilo

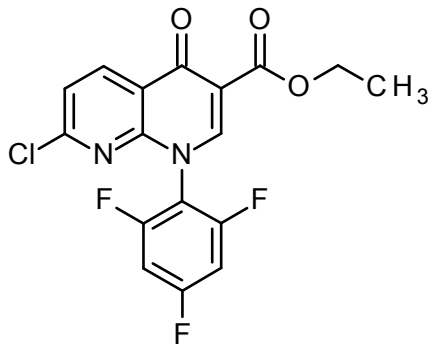


A una solución de 5,95 g (39,4 mmol) del compuesto del Ejemplo 98A en 160 ml de *terc*-butanol se agregaron 12,2 g (44,2 mmol) de difenilfosforil azida y 6,16 ml (44,2 mmol) de trietilamina y luego la mezcla se calentó a reflujo durante 4 h. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y el solvente se retiró a presión reducida. El residuo se purificó por medio de cromatografía ultrarrápida (gradiente de ciclohexano/acetato de etilo). Por último, la recristalización se efectuó a partir de acetato de etilo/ciclohexano, el sólido se secó a alto vacío y se obtuvieron 3,48 g (59,7% de teoría) del compuesto del título.

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 7,79 (s, 1H), 5,15 (dd, 1H), 3,80-3,74 (m, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,52-3,46 (m, 1H).

Ejemplo 100A:

7-cloro-4-oxo-1-(2,4,6-trifluorofenil)-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxilato de etilo

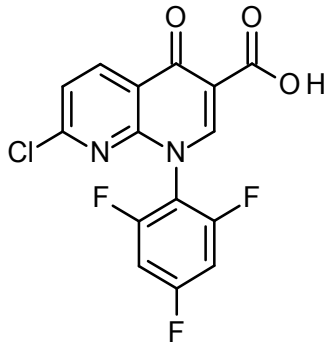


A una solución de 12,1 g (38,0 mmol) de 2-[(2,6-dicloropiridin-3-il)carbonil]-3-etoxiacrilato de etilo (CAS 157373-27-8) y 7,83 g (53,2 mmol) de 2,4,6-trifluoroanilina en 60,5 ml de DCM se agregaron 46,4 ml (266 mmol) de DIPEA y la mezcla se agitó a TA durante 4 h. Posteriormente, se agregaron 5,26 g (38,0 mmol) de carbonato de potasio y la mezcla se calentó a reflujo durante la noche. La mezcla se diluyó con 200 ml de DCM y se lavó dos veces con 150 ml de ácido clorhídrico acuoso 1 M. La fase orgánica se secó en sulfato de sodio y se filtró, y el solvente se retiró a presión reducida. La suspensión obtenida se agitó con 80 ml de metil de *terc*-butil éter y el precipitado se filtró con succión, se lavó con 10 ml de metil de *terc*-butil éter y se secó a alto vacío. Se obtuvieron 8,60 g (58% de teoría, 99% pureza) del compuesto del título.

LC-MS (Método 1): R_t = 0.97 min; 383 $[M+H]^+$.

Ejemplo 100B:

Ácido 7-cloro-4-oxo-1-(2,4,6-trifluorofenil)-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxílico



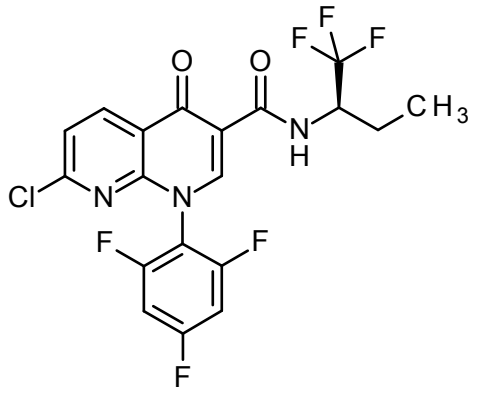
A una carga inicial de 8,60 g (22,5 mmol) de 7-cloro-4-oxo-1-(2,4,6-trifluorofenil)-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxilato de etilo (Ejemplo 100A) en 67,7 ml de agua se agregaron 67,7 ml de 36 por ciento de ácido clorhídrico acuoso y 67,7 ml de THF y la mezcla se agitó a 110 °C durante 4,5 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta TA. El precipitado se filtró por succión, se lavó con agua y se secó a alto vacío. Se obtuvieron 7,87 g (98% de teoría, 99% pureza) del compuesto del título.

LC-MS (Método 1): R_t = 0,95 min; MS (ESIpos): m/z = 355 $[M+H]^+$.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ [ppm] = 13,83 (s, 1H), 9,27 (s, 1H), 8,78 (d, 1H), 7,82 (d, 1H), 7,67-7,59 (m, 2H).

Ejemplo 100C:

7-cloro-4-oxo-*N*-[(2*R*)-1,1,1-trifluorobutan-2-il]-1-(2,4,6-trifluorofenil)-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida



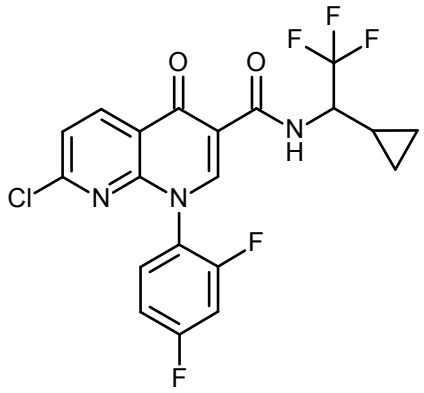
De acuerdo con GP1, 1,00 g (2,82 mmol) de ácido 7-cloro-4-oxo-1-(2,4,6-trifluorofenil)-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxílico (Ejemplo 100B) se hizo reaccionar con 692 mg (4,23 mmol) de clorhidrato de (2*R*)-1,1,1-trifluorobutan-2-amina en presencia de 1,07 g (2,82 mmol) de HATU y 1,18 ml (6,77 mmol) de *N*,*N*-diisopropiletilamina en 28,3 ml de dimetilformamida. La reacción se finalizó agregando 40 ml de agua y 60 ml de acetato de etilo y las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo tres veces con 20 ml de acetato de etilo y las fases orgánicas combinadas se lavaron con 40 ml de una mezcla (1:1, v/v) de solución acuosa saturada de cloruro de sodio y ácido clorhídrico acuoso 1N. La fase orgánica se lavó tres veces con 30 ml de solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de sodio y se filtró, y el solvente se retiró a presión reducida. El residuo se purificó por medio de cromatografía de fase normal (gradiente de ciclohexano-acetato de etilo), y se obtuvo 1,16 g (88% de teoría; 99% pureza) del compuesto del título.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] = 9,88 (d, 1H), 9,13 (s, 1H), 8,75 (d, 1H), 7,78 (d, 1H), 7,66-7,58 (m, 2H), 4,83-4,72 (m, 1H), 1,95-1,84 (m, 1H), 1,74-1,61 (m, 1H), 0,98 (t, 3H).

LC-MS (Método 3): R_t = 2.35 min; 464 $[M+H]^+$.

Ejemplo 101A:

rac-7-cloro-*N*-(1-ciclopropil-2,2,2-trifluoroetil)-1-(2,4-difluorofenil)-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida



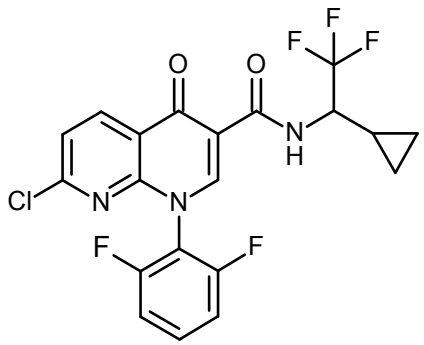
De acuerdo con GP1, 500 mg (1,49 mmol) de ácido 7-cloro-4-oxo-1-(2,4-difluorofenil)-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxílico (Ejemplo 35A) se hicieron reaccionar con 391 mg (2,23 mmol) de clorhidrato de 1-ciclopropil-2,2,2-trifluoroetanamina (racemato, CAS: 75702-99-7) en presencia de 565 mg (1,49 mmol) de HATU y 621 µl (3,56 mmol) de *N*,*N*-diisopropiletilamina en 15 ml de dimetilformamida. La reacción se finalizó agregando 20 ml de agua y 30 ml de acetato de etilo y las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo tres veces con 10 ml de acetato de etilo y las fases orgánicas combinadas se lavaron con 40 ml de una mezcla (1:1, v/v) de solución acuosa saturada de cloruro de sodio y ácido clorhídrico acuoso 1N. La fase orgánica se lavó tres veces con 15 ml de solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de sodio y se filtró, y el solvente se retiró a presión reducida. El residuo se purificó por medio de cromatografía de fase normal (gradiente de ciclohexano-acetato de etilo), y se obtuvo 564 mg (82% de teoría; 99% pureza) del compuesto del título.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] = 10,14 (d, 1H), 8,89 (s, 1H), 8,75 (d, 1H), 7,91-7,81 (m, 1H), 7,76 (d, 1H), 7,68-7,59 (m, 1H), 7,41-7,33 (m, 1H), 4,47-4,33 (m, 1H), 1,29-1,19 (m, 1H), 0,71-0,51 (m, 3H), 0,37-0,28 (m, 1H).

LC-MS (Método 1): R_t = 1.20 min; 458 $[M+H]^+$.

Ejemplo 102A:

rac-7-cloro-*N*-(1-ciclopropil-2,2,2-trifluoroetil)-1-(2,6-difluorofenil)-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida



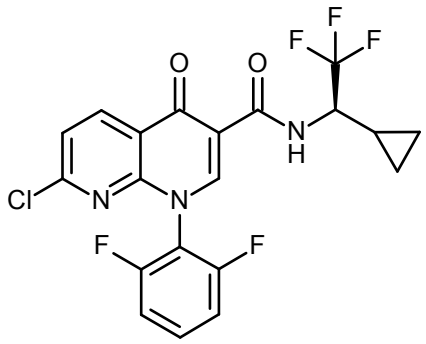
De acuerdo con GP1, 1,00 g (2,97 mmol) de ácido 7-cloro-4-oxo-1-(2,6-difluorofenil)-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxílico (Ejemplo 85A) se hicieron reaccionar con 782 mg (4,46 mmol) de clorhidrato de 1-ciclopropil-2,2,2-trifluoroetanamina (racemato, CAS: 75702-99-7) en presencia de 1,13 g (2,97 mmol) de HATU y 1,24 ml (7,13 mmol) de *N*,*N*-diisopropiletilamina en 30 ml de dimetilformamida. La reacción se finalizó agregando 20 ml de agua y 30 ml de acetato de etilo y las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo tres veces con 10 ml de acetato de etilo y las fases orgánicas combinadas se lavaron con 20 ml de una mezcla (1:1, v/v) de solución acuosa saturada de cloruro de sodio y ácido clorhídrico acuoso 1N. La fase orgánica se lavó tres veces con 15 ml de solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de sodio y se filtró, y el solvente se retiró a presión reducida. El residuo se purificó por medio de cromatografía de fase normal (gradiente de ciclohexano-acetato de etilo), y se obtuvo 1,11 g (81% de teoría; 99% pureza) del compuesto del título.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] = 10,05 (d, 1H), 9,08 (s, 1H), 8,77 (d, 1H), 7,81-7,70 (m, 2H), 7,50-7,42 (m, 2H), 4,45-4,33 (m, 1H), 1,30-1,20 (m, 1H), 0,72-0,54 (m, 3H), 0,38-0,30 (m, 1H).

LC-MS (Método 3): R_t = 2.32 min; 458 $[M+H]^+$.

Ejemplo 103A:

7-cloro-*N*-[(1*R*)-1-ciclopropil-2,2,2-trifluoroetil)-1-(2,6-difluorofenil)-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida



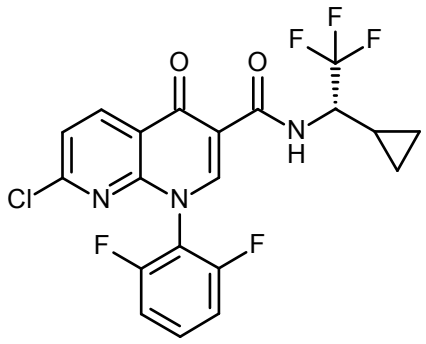
De acuerdo con GP1, 1,00 g (2,94 mmol) del compuesto del Ejemplo 85A se hizo reaccionar con 774 mg (4,41 mmol) de clorhidrato de (*R*)-1-trifluorometilpropilamina en presencia de 1,12 g (2,94 mmol) de HATU y 1,23 ml (7,06 mmol) de DIPEA en 29,5 ml de DMF. La reacción se finalizó agregando 40 ml de agua y 60 ml de acetato de etilo y las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo tres veces con 20 ml de acetato de etilo y las fases orgánicas combinadas se lavaron con 40 ml de una mezcla (1:1, v/v) de solución acuosa saturada de cloruro de sodio y ácido clorhídrico acuoso 1N. La fase orgánica se lavó tres veces con 30 ml de solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de sodio y se filtró, y el solvente se retiró a presión reducida. El residuo se purificó por medio de cromatografía de fase normal (gradiente de ciclohexano-acetato de etilo), y se obtuvo 840 mg (62% de teoría; 99% pureza) del compuesto del título.

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 10,05 (d, 1H), 9,08 (s, 1H), 8,76 (d, 1H), 7,81-7,70 (m, 2H), 7,50-7,42 (m, 2H), 4,46-4,33 (m, 1H), 1,29-1,18 (m, 1H), 0,73-0,52 (m, 3H), 0,39-0,30 (m, 1H).

LC-MS (Método 3): R_t = 2.31 min; 458 $[M+H]^+$.

Ejemplo 104A:

7-cloro-*N*-[(1*S*)-1-ciclopropil-2,2,2-trifluoroetil)-1-(2,6-difluorofenil)-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida



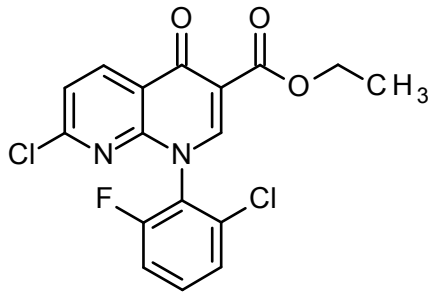
De acuerdo con GP1, 350 mg (1,03 mmol) del compuesto del Ejemplo 85A se hizo reaccionar con 217 mg (1,24 mmol) de clorhidrato de (*S*)-1-trifluorometilpropilamina en presencia de 391 mg (1,03 mmol) de HATU y 430 µl (2,47 mmol) de DIPEA en 10 ml de DMF. La mezcla se vertió en una mezcla de 30 ml de agua y 5 ml de ácido clorhídrico acuoso 1N y el precipitado se filtró con succión. El precipitado se absorbió en un poco de diclorometano y se purificó por medio de cromatografía de fase normal (gradiente de ciclohexano-acetato de etilo), y se obtuvo 325 mg (69% de teoría; 100% pureza) del compuesto del título.

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 10,05 (d, 1H), 9,08 (s, 1H), 8,76 (d, 1H), 7,81-7,70 (m, 2H), 7,50-7,42 (m, 2H), 4,46-4,33 (m, 1H), 1,30-1,20 (m, 1H), 0,72-0,53 (m, 3H), 0,39-0,29 (m, 1H).

LC-MS (Método 1): R_t = 1.20 min; 458 $[M+H]^+$.

Ejemplo 105A:

7-cloro-1-(2-cloro-6-fluorofenil)-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxilato de etilo



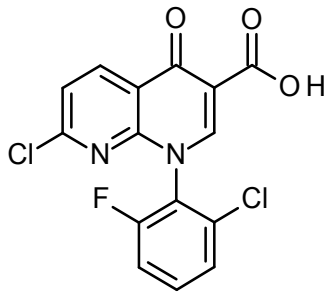
A una solución de 6,05 g (19,0 mmol) de 2-[(2,6-dicloropiridin-3-il)carbonil]-3-etoxiacrilato de etilo (CAS 157373-27-8) y 3,88 g (26,6 mmol) de 2-cloro-6-fluoroanilina en 30,3 ml de diclorometano se agregaron 23,2 ml (133 mmol) de DIPEA y la mezcla se agitó a TA durante 4 h. Posteriormente, se agregaron 2,63 g (19,0 mmol) de carbonato de potasio y la mezcla se calentó a reflujo durante la noche. La mezcla se diluyó con 200 ml de DCM y se lavó dos veces con 75 ml de ácido clorhídrico acuoso 1 M. La fase orgánica se secó en sulfato de sodio y se filtró, y el solvente se retiró a presión reducida. La suspensión obtenida se agitó con 40 ml de metil de *terc*-butil éter y el precipitado se filtró con succión, se lavó con 10 ml de metil de *terc*-butil éter y se secó a alto vacío. Se obtuvieron 5,70 g (64% de teoría, 81% pureza) del compuesto del título.

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 8,88 (s, 1H), 8,64 (d, 1H), 7,76-7,57 (m, 4H), 4,25 (q, 2H), 1,28 (t, 3H).

LC-MS (Método 3): R_t = 1.86 min; 381 $[M+H]^+$.

Ejemplo 105B:

Ácido 7-cloro-1-(2-cloro-6-fluorofenil)-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxílico



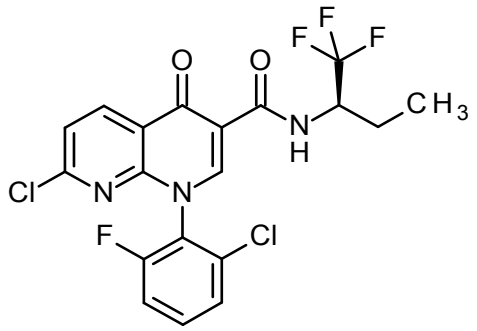
A una carga inicial de 5,70 g (14,9 mmol) de 7-cloro-1-(2-cloro-6-fluorofenil)-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxilato de etilo en 45 ml de agua se agregaron 45 ml de 36 por ciento de ácido clorhídrico acuoso y 45 ml de THF y la mezcla se agitó a 120°C durante 4,5 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta TA. El precipitado se filtró por succión, se lavó con agua y se secó a alto vacío. Se obtuvieron 4,12 g (77% de teoría, 99% pureza) del compuesto del título.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ [ppm] = 13,84 (s, 1H), 9,23 (s, 1H), 8,80 (d, 1H), 7,82 (d, 1H), 7,78-7,57 (m, 3H)..

LC-MS (Método 3): R_t = 1,84 min; MS (ESIpos): m/z = 352,9 $[M+H]^+$.

Ejemplo 105C:

7-cloro-1-(2-cloro-6-fluorofenil)-4-oxo-*N*-[(2*R*)-1,1,1-trifluorobutan-2-il]-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida



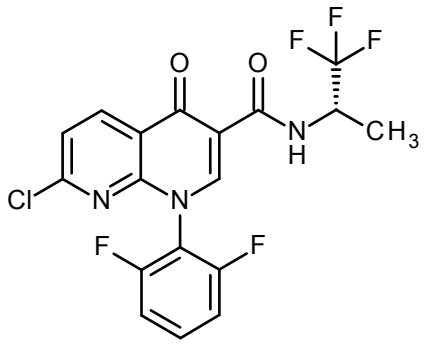
De acuerdo con GP1, 1,00 g (2,83 mmol) de ácido 7-cloro-1-(2-cloro-6-fluorofenil)-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxílico se hizo reaccionar con 695 mg (4,25 mmol) de clorhidrato de (2*R*)-1,1,1-trifluorobutan-2-amina en presencia de 1,08 g (2,83 mmol) de HATU y 1,18 ml (6,80 mmol) de *N*,*N*-diisopropiletilamina en 28,4 ml de dimetilformamida. La reacción se finalizó agregando 40 ml de agua y 60 ml de acetato de etilo y las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo tres veces con 20 ml de acetato de etilo y las fases orgánicas combinadas se lavaron con 40 ml de una mezcla (1:1, v/v) de solución acuosa saturada de cloruro de sodio y ácido clorhídrico acuoso 1N. La fase orgánica se lavó tres veces con 30 ml de solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de sodio y se filtró, y el solvente se retiró a presión reducida. El residuo se purificó por medio de cromatografía de fase normal (gradiente de ciclohexano-acetato de etilo), y se obtuvo 1,09 g (82% de teoría; 99% pureza) del compuesto del título.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] = 9,90 (d, 1H), 9,07-9,06 (m, 1H), 8,77 (d, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,77-7,57 (m, 3H), 4,83-4,71 (m, 1H), 1,96-1,84 (m, 1H), 1,75-1,62 (m, 1H), 1,02-0,95 (m, 3H).

LC-MS (Método 1): R_t = 1.31 min; 462 $[M+H]^+$.

Ejemplo 106A:

7-cloro-1-(2,6-difluorofenil)-4-oxo-*N*-[(2*S*)-1,1,1-trifluoropropan-2-il)-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida



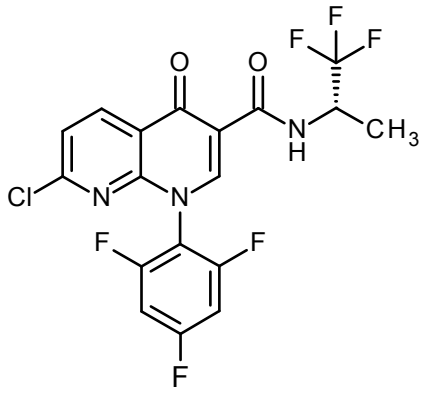
De acuerdo con GP1, 880 mg (2,61 mmol) del compuesto del Ejemplo 85A se hizo reaccionar con 443 mg (3,92 mmol) de (2*S*)-1,1,1-trifluoropropan-2-amina en presencia de 994 mg (2,61 mmol) de HATU y 1,09 ml (6,27 mmol) de DIPEA en 26,4 ml de DMF. La reacción se finalizó agregando 20 ml de agua y 30 ml de acetato de etilo y las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo tres veces con 10 ml de acetato de etilo y las fases orgánicas combinadas se lavaron con 20 ml de una mezcla (1:1, v/v) de solución acuosa saturada de cloruro de sodio y ácido clorhídrico acuoso 1N. La fase orgánica se lavó tres veces con 15 ml de solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de sodio y se filtró, y el solvente se retiró a presión reducida. El producto bruto se purificó por medio de cromatografía ultrarrápida (gradiente de ciclohexano/acetato de etilo), y se obtuvo 773 mg (68% de teoría; 99% pureza) del compuesto del título.

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 9,94 (d, 1H), 9,08 (s, 1H), 8,75 (d, 1H), 7,80-7,71 (m, 2H), 7,50-7,43 (m, 2H), 4,99-4,88 (m, 1H), 1,40 (d, 3H).

LC-MS (Método 3): R_t = 2.19 min; 432 $[M+H]^+$.

Ejemplo 107A:

7-cloro-1-(2,4,6-trifluorofenil)-4-oxo-*N*-[(2*S*)-1,1,1-trifluoropropan-2-il)-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida



De acuerdo con GP1, 1,00 g (2,82 mmol) del compuesto del Ejemplo 100B se hizo reaccionar con 478 mg (4,23 mmol) de (2*S*)-1,1,1-trifluoropropan-2-amina en presencia de 1,07 g (2,82 mmol) de HATU y 1,18 ml (6,77 mmol) de DIPEA en 28,5 ml de DMF. La reacción se finalizó agregando 25 ml de agua y 35 ml de acetato de etilo y las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo tres veces con 15 ml de acetato de etilo y las fases orgánicas combinadas se lavaron con 25 ml de una mezcla (1:1, v/v) de solución acuosa saturada de cloruro de sodio y ácido clorhídrico acuoso 1N. La fase orgánica se lavó tres veces con 20 ml de solución

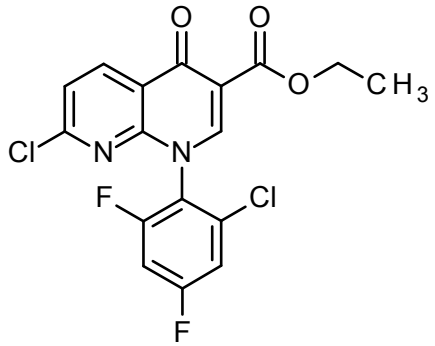
acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de sodio y se filtró, y el solvente se retiró a presión reducida. El producto bruto se purificó por medio de cromatografía ultrarrápida (gradiente de ciclohexano/acetato de etilo), y se obtuvo 751 mg (59% de teoría; 99% pureza) del compuesto del título.

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 9,93 (d, 1H), 9,13 (s, 1H), 8,75 (d, 1H), 7,78 (d, 1H), 7,66-7,58 (m, 2H), 5,00-4,86 (m, 1H), 1,40 (d, 3H).

LC-MS (Método 1): R_t = 1.26 min; 450 $[M+H]^+$.

Ejemplo 108A:

7-cloro-1-(2-cloro-4,6-difluorofenil)-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxilato de etilo

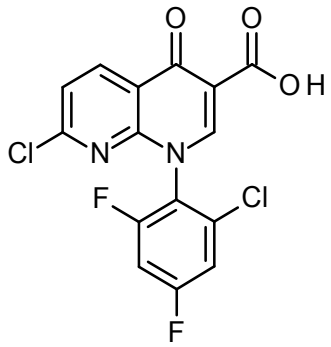


A una solución de 13,8 g (43,4 mmol) de 2-[(2,6-dicloropiridin-3-il)carbonil]-3-etoxiacrilato de etilo (CAS 157373-27-8) y 9,93 g (60,7 mmol) de 2-cloro-4,6-difluoroanilina en 68,2 ml de diclorometano se agregaron 52,9 ml (304 mmol) de DIPEA y la mezcla se agitó a TA durante 4 h. Posteriormente, se agregaron 6,00 g (43,4 mmol) de carbonato de potasio y la mezcla se calentó a reflujo durante la noche. La mezcla se diluyó con 600 ml de DCM y se lavó dos veces con 200 ml de ácido clorhídrico acuoso 1 M. La fase orgánica se secó en sulfato de sodio y se filtró, y el solvente se retiró a presión reducida. La suspensión obtenida se agitó con 80 ml de metil de *terc*-butil éter y el precipitado se filtró con succión, se lavó con 20 ml de metil de *terc*-butil éter y se secó a alto vacío. Se obtuvieron 15,0 g (72% de teoría, 83% pureza) del compuesto del título.

LC-MS (Método 3): R_t = 1.91 min; 399 $[M+H]^+$.

Ejemplo 108B:

Ácido 7-cloro-1-(2-cloro-4,6-difluorofenil)-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxílico



A una carga inicial de 15,0 g (37,6 mmol) de 7-cloro-1-(2-cloro-4,6-difluorofenil)-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxilato de etilo en 131 ml de agua se agregaron 131 ml de 36 por ciento de ácido clorhídrico acuoso y 131 ml de THF y la mezcla se agitó a 110°C durante 4,5 h. La mezcla de reacción se

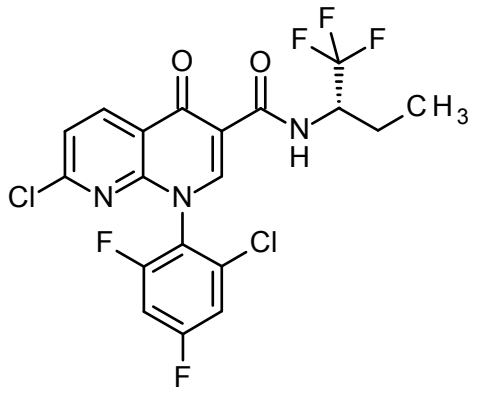
enfrió hasta TA. El precipitado se filtró por succión, se lavó con agua y se secó a alto vacío. Se obtuvieron 10,2 g (72% de teoría, 99% pureza) del compuesto del título.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ [ppm] = 13,81 (s, 1H), 9,25 (s, 1H), 8,80 (d, 1H), 7,84-7,73 (m, 3H).

LC-MS (Método 3): R_t = 1,87 min; MS (ESIpos): m/z = 370,9 $[M+H]^+$.

Ejemplo 108C:

7-cloro-1-(2-cloro-4,6-difluorofenil)-4-oxo-*N*-[(2*R*)-1,1,1-trifluorobutan-2-il]-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida



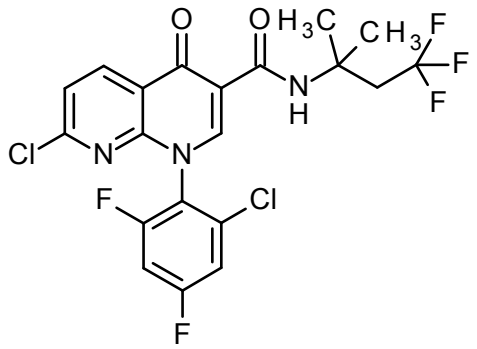
De acuerdo con GP1, 1,00 g (2,69 mmol) de ácido 7-cloro-1-(2-cloro-4,6-difluorofenil)-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxílico se hizo reaccionar con 513 mg (4,04 mmol) de clorhidrato de (2*S*)-1,1,1-trifluorobutan-2-amina en presencia de 1,02 g (2,69 mmol) de HATU y 657 µl (3,77 mmol) de *N*,*N*-diisopropiletilamina en 27 ml de dimetilformamida. La reacción se finalizó agregando 40 ml de agua y 60 ml de acetato de etilo y las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo tres veces con 20 ml de acetato de etilo y las fases orgánicas combinadas se lavaron con 40 ml de una mezcla (1:1, v/v) de solución acuosa saturada de cloruro de sodio y ácido clorhídrico acuoso 1N. La fase orgánica se lavó tres veces con 30 ml de solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de sodio y se filtró, y el solvente se retiró a presión reducida. El residuo se purificó por medio de cromatografía de fase normal (gradiente de ciclohexano-acetato de etilo), y se obtuvo 914 mg (71% de teoría; 100% pureza) del compuesto del título.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] = 9,88 (d, 1H), 9,11 (s, 1H), 8,77 (d, 1H), 7,81-7,72 (m, 3H), 4,83-4,71 (m, 1H), 1,96-1,84 (m, 1H), 1,74-1,61 (m, 1H), 1,01-0,94 (m, 3H).

LC-MS (Método 3): R_t = 2.40 min; 480 $[M+H]^+$.

Ejemplo 109A:

7-cloro-1-(2-cloro-4,6-difluorofenil)-4-oxo-*N*-(4,4,4-trifluoro-2-metilbutan-2-il)-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida



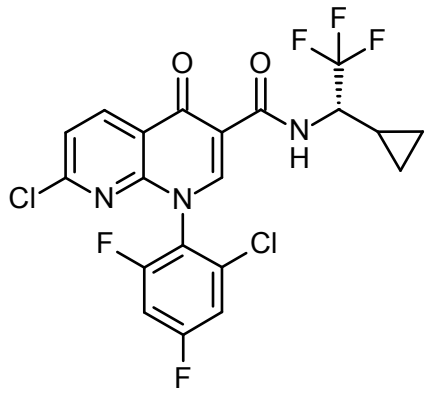
De acuerdo con GP1, 255 mg (680 µmol) de ácido 7-cloro-1-(2-cloro-4,6-difluorofenil)-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxílico se hizo reaccionar con 181 mg (1,02 mmol) de clorhidrato de 4,4,4-trifluoro-2-metilbutan-2-amina en presencia de 259 mg (680 µmol) de HATU y 415 µl (2,38 mmol) de *N*,*N*-diisopropiletilamina en 7 ml de dimetilformamida. La mezcla de reacción se ajustó hasta pH 1 con ácido clorhídrico acuoso 1N y se purificó en varias ejecuciones por medio de HPLC preparativa (columna: Chromatorex C18, 10 µm, 125 x 30 mm, solvente: acetonitrilo / 0,05% gradiente de ácido fórmico (0 a 3 min. 15% acetonitrilo hasta 15 min. 90% acetonitrilo y otros 3 min. 90% acetonitrilo). Se obtuvieron 202 mg (60% de teoría, 100% pureza) del compuesto del título.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] = 9,70 (s, 1H), 9,00 (s, 1H), 8,75 (d, 1H), 7,80-7,72 (m, 3H), 3,03-2,89 (m, 2H), 1,50 (s, 6H).

LC-MS (Método 3): R_t = 2.41 min; 494 $[M+H]^+$.

Ejemplo 110A:

7-cloro-1-(2-cloro-4,6-difluorofenil)-*N*-[(1*S*)-1-ciclopropil-2,2,2-trifluoroetil]-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida



De acuerdo con GP1, 600 mg (1,62 mmol) de ácido 7-cloro-1-(2-cloro-4,6-difluorofenil)-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxílico se hizo reaccionar con 426 mg (2,43 mmol) de clorhidrato de (1*S*)-1-ciclopropil-2,2,2-trifluoroetanamina en presencia de 615 mg (1,62 mmol) de HATU y 676 µl (3,88 mmol) de *N*,*N*-diisopropiletilamina en 16,2 ml de dimetilformamida. La mezcla de reacción se agitó en una mezcla de 200 ml de agua y 16 ml de ácido clorhídrico acuoso 1N y el precipitado se filtró con succión. El precipitado se absorbió en un poco de diclorometano y se purificó por medio de cromatografía de fase

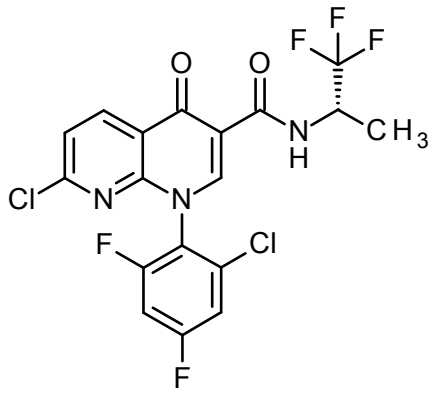
normal (gradiente de ciclohexano-acetato de etilo). Se obtuvieron 633 mg (79% de teoría, 99% pureza) del compuesto del título.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] = 10,05 (d, 1H), 9,11 (s, 1H), 8,78 (d, 1H), 7,81-7,72 (m, 3H), 4,46-4,32 (m, 1H), 1,30-1,19 (m, 1H), 0,71-0,53 (m, 3H), 0,40-0,29 (m, 1H).

LC-MS (Método 1): R_t = 1.23 min; 492 $[M+H]^+$.

Ejemplo 111A:

7-cloro-1-(2-cloro-4,6-difluorofenil)-4-oxo-*N*-[(2*S*)-1,1,1-trifluoropropan-2-il]-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida



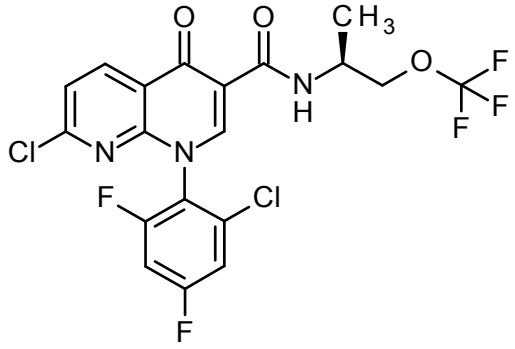
De acuerdo con GP1, 5,00 g (13,5 mmol) de ácido 7-cloro-1-(2-cloro-4,6-difluorofenil)-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxílico se hizo reaccionar con 1,83 g (16,2 mmol) de clorhidrato de (2*S*)-1,1,1-trifluoropropan-2-amina en presencia de 5,12 g (13,5 mmol) de HATU y 5,63 ml (32,3 mmol) de *N*,*N*-diisopropiletilamina en 135 ml de dimetilformamida. La mezcla de reacción se agitó en una mezcla de 600 ml de agua y 135 ml de ácido clorhídrico acuoso 1N y el precipitado se filtró con succión. El precipitado se absorbió en 12 ml de diclorometano y se purificó por medio de cromatografía de fase normal (gradiente de ciclohexano-acetato de etilo). Se obtuvieron 4,12 g (65% de teoría, 99% pureza) del compuesto del título.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] = 9,94 (d, 1H), 9,11 (d, 1H), 8,76 (d, 1H), 7,81-7,72 (m, 3H), 4,98-4,86 (m, 1H), 1,42-1,38 (m, 3H).

LC-MS (Método 1): R_t = 1.21 min; 466 $[M+H]^+$.

Ejemplo 112A:

7-cloro-1-(2-cloro-4,6-difluorofenil)-4-oxo-*N*-[(2*S*)-1-(trifluorometoxi)propan-2-il]-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida



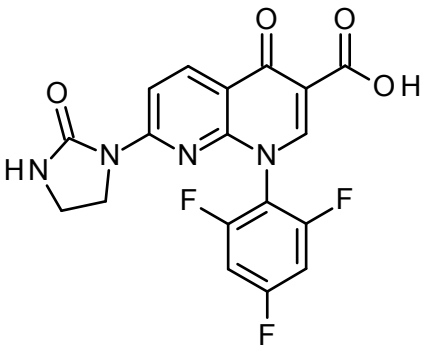
De acuerdo con GP1, 264 mg (704 µmol) de ácido 7-cloro-1-(2-cloro-4,6-difluorofenil)-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxílico se hizo reaccionar con 190 mg (1,06 mmol) de clorhidrato de (2*S*)-1-(trifluorometoxi)propan-2-amina en presencia de 268 mg (704 µmol) de HATU y 294 µl (1,69 mmol) de *N*,*N*-diisopropiletilamina en 7 ml de dimetilformamida. La mezcla de reacción se agitó en una mezcla de 42 ml de agua y 6 ml de ácido clorhídrico acuoso 1N y el precipitado se filtró con succión. El precipitado se absorbió en diclorometano, las fases se separaron, la fase orgánica se secó con sulfato de magnesio y se filtró y el solvente se retiró a presión reducida. El residuo se purificó por medio de cromatografía de fase normal (gradiente de ciclohexano-acetato de etilo), y se obtuvo 299 mg (86% de teoría; 100% pureza) del compuesto del título.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] = 9,76-9,61 (m, 1H), 9,03 (s, 1H), 8,76 (d, 1H), 7,80-7,72 (m, 3H), 4,43-4,31 (m, 1H), 4,24-4,14 (m, 2H), 1,30-1,22 (m, 3H).

LC-MS (Método 3): R_t = 2.32 min; 496 $[M+H]^+$.

Ejemplo 113A:

Ácido 4-oxo-7-(2-oxoimidazolidin-1-il)-1-(2,4,6-trifluorofenil)-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxílico



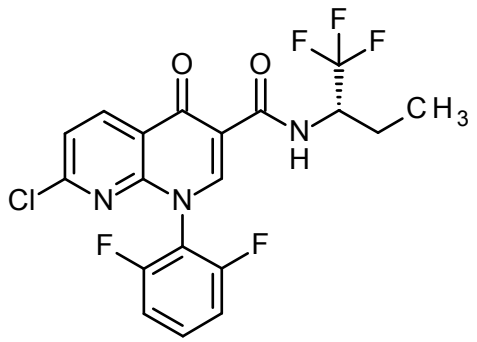
De acuerdo con GP2, 15,0 g (42,3 mmol) del compuesto del Ejemplo 100B se hizo reaccionar con 25,5 g (296 mmol) de imidazolin-2-ona en presencia de 14,6 g (106 mmol) de carbonato de potasio, 190 mg (846 µmol) de acetato de paladio(II) y 979 mg (1,69 mmol) de Xantphos en 400 ml de 1,4-dioxano. La mezcla se agitó a 90 °C durante 2,5 h y luego se enfrió hasta TA. La suspensión se agitó en agua y se ajustó hasta pH 2 con ácido clorhídrico acuoso diluido. El precipitado se filtró con succión y se lavó con agua. El residuo se agitó en acetonitrilo, se filtró con succión, se lavó y se secó a alto vacío. Esto proporcionó 15,0 g (88% de teoría) del compuesto del título.

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 14,7 (s, 1H), 9,20 (s, 1H), 8,63-8,47 (m, 2H), 7,75 (s, 1H), 7,64-7,54 (m, 2H), 3,64-3,55 (m, 2H).

LC-MS (Método 3): R_t = 1.37 min; 405 $[M+H]^+$.

Ejemplo 114A:

7-cloro-1-(2,6-difluorofenil)-4-oxo-*N*-[(2*S*)-1,1,1-trifluorobutan-2-il)-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida



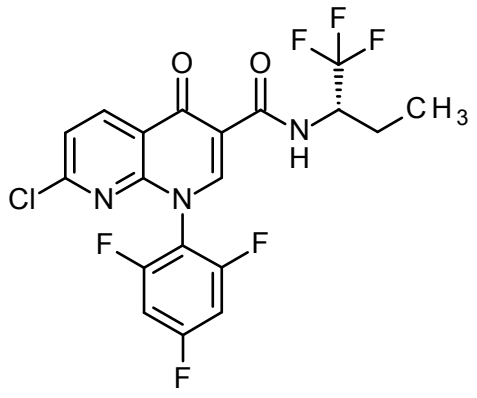
De acuerdo con GP1, 1,00 g (2,97 mmol) del compuesto del Ejemplo 85A se hizo reaccionar con 566 mg (4,46 mmol) de (2*S*)-1,1,1-trifluorobutan-2-amina en presencia de 1,13 g (2,97 mmol) de HATU y 1,24 ml (7,13 mmol) de *N*,*N*-diisopropiletilamina en 30 ml de dimetilformamida. La mezcla de reacción se diluyó con 20 ml de agua y 30 ml de acetato de etilo y las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo tres veces con 10 ml de acetato de etilo y las fases orgánicas combinadas se lavaron con 20 ml de una mezcla de ácido clorhídrico acuoso 1N y solución acuosa saturada de cloruro de amonio. Esto fue seguido de tres lavados con 15 ml de solución acuosa saturada de cloruro de sodio, secado sobre sulfato de sodio y filtración, y remoción del solvente a presión reducida. El residuo se absorbió en 10 ml de diclorometano y se purificó por medio de cromatografía de fase normal (gradiente de ciclohexano-acetato de etilo). Se obtuvieron 884 mg (66% de teoría, 99% pureza) del compuesto del título.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] = 9,89 (d, 1H), 9,09 (s, 1H), 8,76 (d, 1H), 7,80-7,71 (m, 2H), 7,50-7,43 (m, 2H), 4,84-4,70 (m, 1H), 1,96-1,84 (m, 1H), 1,75-1,61 (m, 1H), 0,98 (t, 3H).

LC-MS (Método 1): R_t = 1,20 min; MS (ESIpos) m/z 446 $[M+H]^+$.

Ejemplo 115A:

7-cloro-1-(2,4,6-trifluorofenil)-4-oxo-*N*-[(2*S*)-1,1,1-trifluorobutan-2-il)-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida



De acuerdo con GP1, 2,00 g (5,64 mmol) del compuesto del Ejemplo 100B se hizo reaccionar con 1,11 g (6,77 mmol) de (2*S*)-1,1,1-trifluorobutan-2-amina en presencia de 2,14 g (5,64 mmol) de HATU y 3,34 ml (19,2 mmol) de *N*,*N*-diisopropiletilamina en 57 ml de dimetilformamida. La mezcla de reacción se diluyó con 75 ml de agua y 100 ml de acetato de etilo y las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo tres veces con 50 ml de acetato de etilo y las fases orgánicas combinadas se lavaron con 60 ml de una mezcla de ácido

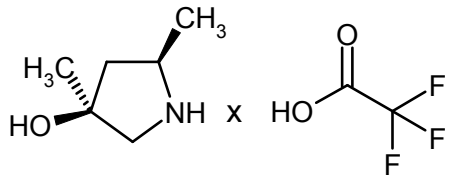
clorhídrico acuoso 1N y solución acuosa saturada de cloruro de amonio. Esto fue seguido de tres lavados con 20 ml de solución acuosa saturada de cloruro de sodio, secado sobre sulfato de magnesio y filtración, y remoción del solvente a presión reducida. El residuo se absorbió en diclorometano y se purificó por medio de cromatografía de fase normal (gradiente de ciclohexano-acetato de etilo). Se obtuvieron 1,28 g (49% de teoría, 100% pureza) del compuesto del título.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] = 9,88 (d, 1H), 9,13 (s, 1H), 8,75 (d, 1H), 7,78 (m, 1H), 7,66-7,58 (m, 2H), 4,84-4,71 (m, 1H), 1,96-1,84 (m, 1H), 1,74-1,62 (m, 1H), 0,98 (t, 3H).

LC-MS (Método 3): R_t = 2,30 min; MS (ESIpos) m/z 464 $[M+H]^+$.

Ejemplo 116A:

Ácido (3*S*,5*R*)-3,5-dimetilpirrolidin-3-ol trifluoroacético

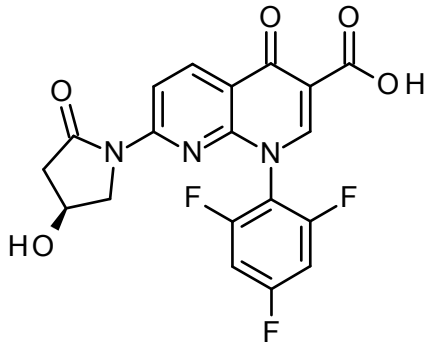


A una solución de 100 mg (464 µmol) de (2*R*,4*S*)-4-hidroxi-2,4-dimetilpirrolidina-1-carbamato de *terc*-butilo en 1,5 ml de diclorometano se agregaron 500 µl (6,49 mmol) de ácido trifluoroacético, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. El solvente se retiró a presión reducida y el residuo se coevaporó tres veces con 5 ml de diclorometano. Se obtuvieron 98,6 mg (88% de teoría, 95% pureza) del compuesto del título.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] = 9,10 (br. s, 1H), 8,68 (br. s, 1H), 5,22 (br. s, 1H), 3,76-3,63 (m, 1H), 3,10-3,03 (m, 1H), 3,00-2,91 (m, 1H), 2,12 (dd, 1H), 1,62 (ddd, 1H), 1,34 (d, 3H), 1,32 (s, 3H).

Ejemplo 117A:

Ácido 7-[(4*S*)-4-hidroxi-2-oxopirrolidin-1-il]-4-oxo-1-(2,4,6-trifluorofenil)-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxílico



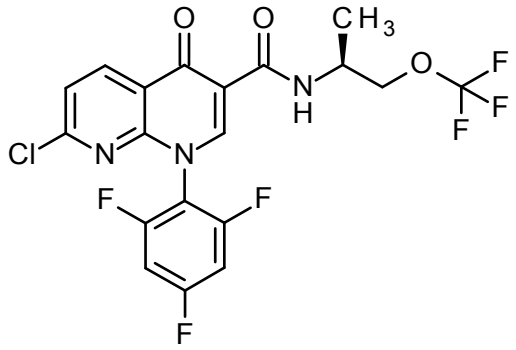
De acuerdo con GP2, 50,0 g (141 mmol) del compuesto del Ejemplo 100B se hizo reaccionar con 17,1 g (169 mmol) de (4*S*)-4-hidroxipirrolidin-2-ona en presencia de 29,2 g (211 mmol) de carbonato de potasio, 6,33 g (28,2 mmol) de acetato de paladio(II) y 16,3 g (28,2 mmol) de Xantphos en 1000 ml de 1,4-dioxano a 80 °C durante 1,5 h. La mezcla se enfrió y se extrajo con agitación en una mezcla de agua helada, ácido clorhídrico y acetato de etilo. La mezcla se filtró con succión mediante kieselguhr y la fase orgánica se lavó con agua y solución saturada acuosa de cloruro de sodio, se secó y finalmente se concentró. El residuo se

mezcló con acetonitrilo, se enfrió y filtró con succión y el precipitado se lavó con acetonitrilo frío. Se obtuvieron 48 g (81% de teoría, 97% pureza) del compuesto del título.

LC-MS (Método 3): R_t = 1,33 min; MS (ESIpos) m/z 420 $[M+H]^+$.

Ejemplo 118A:

7-cloro-1-(2,4,6-trifluorofenil)-4-oxo-*N*-[(2*S*)-1-(trifluorometoxi)propan-2-il]-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida



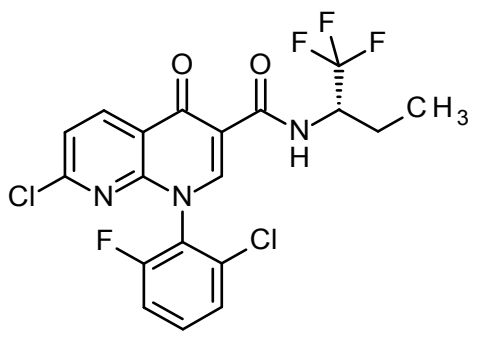
De acuerdo con GP1, 250 mg (698 µmol) del compuesto del Ejemplo 100B se hizo reaccionar con 188 mg (1,05 mmol) de clorhidrato de (2*S*)-1-(trifluorometoxi)propan-2-amina en presencia de 265 mg (698 µmol) de HATU y 292 µl (1,68 mmol) de *N*,*N*-diisopropiletilamina en 7 ml de dimetilformamida. La mezcla de reacción se agitó en una mezcla de 42 ml de agua y 6 ml de ácido clorhídrico acuoso 1N y el precipitado se filtró con succión. El precipitado se absorbió en diclorometano, las fases se separaron, la fase orgánica se secó con sulfato de magnesio y se filtró y el solvente se retiró a presión reducida. El residuo se purificó por medio de cromatografía de fase normal (gradiente de ciclohexano-acetato de etilo), y se obtuvo 226 mg (68% de teoría; 100% pureza) del compuesto del título.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] = 9,63 (d, 1H), 9,06 (s, 1H), 8,74 (d, 1H), 7,76 (d, 1H), 7,65-7,57 (m, 2H), 4,43-4,32 (m, 1H), 4,24-4,15 (m, 2H), 1,26 (d, 3H).

LC-MS (Método 1): R_t = 1,21 min; MS (ESIpos) m/z 480 $[M+H]^+$.

Ejemplo 119A:

7-cloro-1-(2-cloro-6-fluorofenil)-4-oxo-*N*-[(2*S*)-1,1,1-trifluorobutan-2-il]-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida



De acuerdo con GP1, 500 mg (1,42 mmol) del compuesto del Ejemplo 105B se hizo reaccionar con 347 mg (2,12 mmol) de clorhidrato de (2*S*)-1,1,1-trifluorobutan-2-amina en presencia de 538 mg (1,42 mmol) de HATU y 592 µl (3,40 mmol) de *N*,*N*-diisopropiletilamina en 14,2 ml de dimetilformamida. La mezcla de

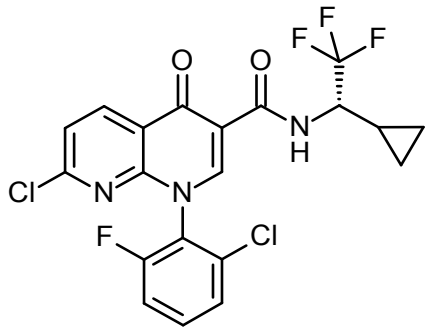
reacción se agitó en una solución de 50 ml de agua y 15 ml de ácido clorhídrico acuoso 1N y el precipitado se filtró con succión, se lavó con agua y se secó. El precipitado se disolvió en 10 ml de diclorometano y se purificó por medio de cromatografía de fase normal (gradiente de ciclohexano-acetato de etilo). Se obtuvieron 496 mg (75% de teoría, 99% pureza) del compuesto del título.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] = 9,90 (d, 1H), 9,07 (s, 1H), 8,77 (d, 1H), 7,81-7,56 (m, 4H), 4,84-4,70 (m, 1H), 1,96-1,83 (m, 1H), 1,76-1,62 (m, 1H), 1,02-0,94 (m, 3H).

LC-MS (Método 3): R_t = 2.33 min; 462 $[M+H]^+$.

Ejemplo 120A:

7-cloro-1-(2-cloro-6-fluorofenil)-*N*-[(1*S*)-1-ciclopropil-2,2,2-trifluoroetil]-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida



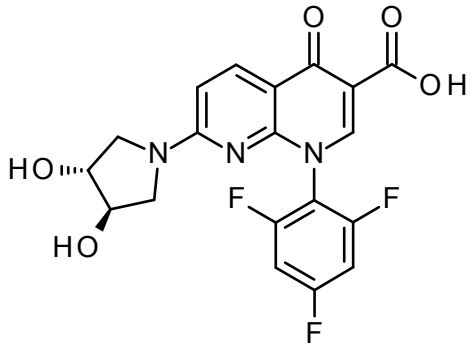
De acuerdo con GP1, 250 mg (708 µmol) del compuesto del Ejemplo 105B se hizo reaccionar con 186 mg (1,06 mmol) de clorhidrato de (1*S*)-1-ciclopropil-2,2,2-trifluoroetanamina en presencia de 269 mg (708 µmol) de HATU y 296 µl (1,70 mmol) de *N*,*N*-diisopropiletilamina en 7,1 ml de dimetilformamida. La mezcla de reacción se agitó en una solución de 25 ml de agua y 8 ml de ácido clorhídrico acuoso 1N y el precipitado se filtró con succión, se lavó con agua y se secó. El precipitado se disolvió en 8 ml de diclorometano y se purificó por medio de cromatografía de fase normal (gradiente de ciclohexano-acetato de etilo). Se obtuvieron 250 mg (74% de teoría, 99% pureza) del compuesto del título.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] = 10,06 (d, 1H), 9,06 (s, 1H), 8,78 (d, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,77-7,57 (m, 3H), 4,45-4,32 (m, 1H), 1,31-1,20 (m, 1H), 0,73-0,53 (m, 3H), 0,40-0,30 (m, 1H).

LC-MS (Método 3): R_t = 2.35 min; 474 $[M+H]^+$.

Ejemplo 121A:

Ácido 7-[(3*R*,4*R*)-3,4-dihidroxipirrolidin-1-il]-4-oxo-1-(2,4,6-trifluorofenil)-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxílico



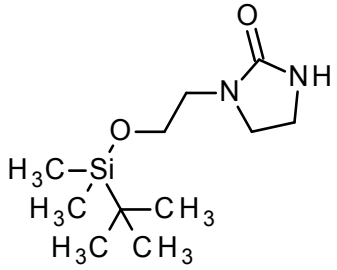
De acuerdo con GP3, 10,0 g (28,2 mmol) del compuesto del Ejemplo 100B se hizo reaccionar con 4,46 g (31,0 mmol, 97% pureza) de clorhidrato de (3*R*,4*R*)-pirrolidina-3,4-diol y 17,2 ml (98,7 mmol) de *N*,*N*-diisopropiletilamina en 150 ml de dimetilformamida. La mezcla se diluyó con 350 ml de agua, 150 ml de ácido clorhídrico acuoso 1N y 250 ml de acetato de etilo. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo tres veces con 250 ml de acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron dos veces con 250 ml de solución de amortiguador de fosfato (3,52 g de dihidrogenofosfato de potasio, 7,26 g de hidrogenofosfato de disodio dihidrato en 1000 ml de agua, pH 7) y 250 ml de solución saturada acuosa de cloruro de sodio, se secaron en sulfato de magnesio, se filtraron y concentraron a un volumen de alrededor de 100 ml. Lentamente se agregaron 250 ml de *terc*-butil metil éter gota a gota con agitación. El precipitado se filtró por succión y se secó a alto vacío. Se obtuvieron 10,8 g (91% de teoría, 100% por LC/MS) del compuesto del título. Por NMR, el producto igual contenía trazas de acetato de etilo pero se usó sin purificación adicional.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] = 15,23 (s, 1H), 9,02 (s, 1H), 8,30 (d, 1H), 7,62-7,54 (m, 2H), 6,87 (d, 1H), 5,26 (d, 1H), 5,17 (d, 1H), 4,06 (br. s, 1H, parcialmente debajo de una resonancia de acetato de etilo), 3,94 (br. s, 1H), 3,64 (dd, 1H), 3,37 (d, 1H), 3,27 (dd, 1H), 3,08 (d, 1H).

LC-MS (Método 3): R_t = 1,68 min; m/z = 563 $[M+H]^+$.

Ejemplo 122A:

1-(2-{[*terc*-oxi(dimetil)silil]oxi}etil)imidazolidin-2-ona



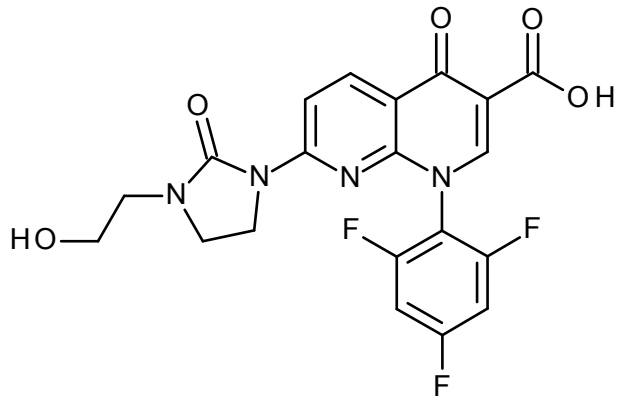
A una solución de 1,00 g (7,68 mmol) de 1-(2-hidroxietil)imidazolidin-2-ona (CAS: 3699-54-5) y 628 mg (9,22 mmol) de imidazol en 7,75 ml de dimetilformamida a 0 °C se agregaron 1,27 g (8,45 mmol) de cloruro de *terc*-oxidimetilsililo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Todos los constituyentes volátiles se retiraron a presión reducida y luego se agregaron 10 ml de agua al residuo. La mezcla se extrajo tres veces con 20 ml de acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución de cloruro de sodio acuoso, se secaron sobre sulfato de magnesio y se filtraron, y el solvente se removió al vacío a presión reducida. Se obtuvieron 1,24 g (66% de teoría, 100% pureza) del compuesto del título.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] = 6,24 (br. s, 1H), 3,64 (t, 2H), 3,41-3,36 (m, 2H), 3,22-3,17 (m, 2H), 3,11 (t, 2H), 0,86 (s, 9H), 0,04 (s, 6H).

LC-MS (Método 3): R_t = 1,78 min; m/z = 245 $[M+H]^+$.

Ejemplo 123A:

Ácido 7-[3-(2-hidroxietil)-2-oxoimidazolidin-1-il]-4-oxo-1-(2,4,6-trifluorofenil)-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxílico



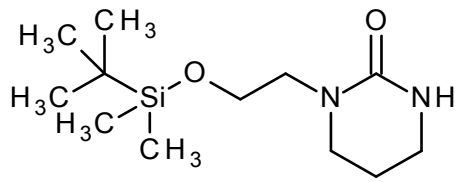
De acuerdo con el Procedimiento General 2, 250 mg (705 µmol) del compuesto del Ejemplo 100B se hizo reaccionar con 190 mg (775 µmol) del compuesto del Ejemplo 122A en presencia de 244 mg (1,76 mmol) de carbonato de potasio, 7,9 mg (35 µmol) de acetato de paladio(II) y 41 mg (70 µmol) de Xantphos en 10 ml de dioxano a 90 °C durante 90 min. La mezcla de reacción se vertió en 15 ml de ácido clorhídrico 1N y 15 ml de solución saturada acuosa de cloruro de sodio y se agitó. La mezcla se extrajo dos veces con 50 ml de acetato de etilo y las fases orgánicas combinadas se concentraron. El residuo se purificó en tres ejecuciones por medio de HPLC preparativa (columna: Chromatorex C18, 10 µm, 125 x 30 mm, solvente: acetonitrilo / 0,1% gradiente de ácido fórmico; 0 a 5 min. 10% acetonitrilo hasta 14 min a 90% de acetonitrilo y por otros 4 min. 90% de acetonitrilo. Las fracciones recogidas del intermedio sililado se mezclaron nuevamente con 10 ml de ácido clorhídrico acuoso 1N y se agitó a 40 °C durante 30 minutos. Esto fue seguido de concentración y separación del residuo en tres ejecuciones por medio de HPLC preparativa (columna: Chromatorex C18, 10 µm, 125 x 30 mm, solvente: acetonitrilo / 0,1% gradiente de ácido fórmico; 0 a 5 min. 10% acetonitrilo hasta 14 min a 90% de acetonitrilo y por otros 4 min. 90% de acetonitrilo. Las fracciones de producto se combinaron y se obtuvieron 269 mg (85% de teoría, 100% pureza) del compuesto del título.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ [ppm] = 14,66 (br. s, 1H), 9,20 (s, 1H), 8,61 (d, 1H), 8,51 (d, 1H), 7,64-7,56 (m, 2H), 4,75 (br. s, 1H), 3,58-3,46 (m, 6H), 3,28 (t, 2H).

LC-MS (Método 3): R_t = 1,18 min; MS (ESIpos): m/z = 449 $[M+H]^+$.

Ejemplo 124A:

1-(2-{[*terc*-oxi(dimetil)silil]oxi}etil)tetrahidropirimidin-2(1*H*)-ona



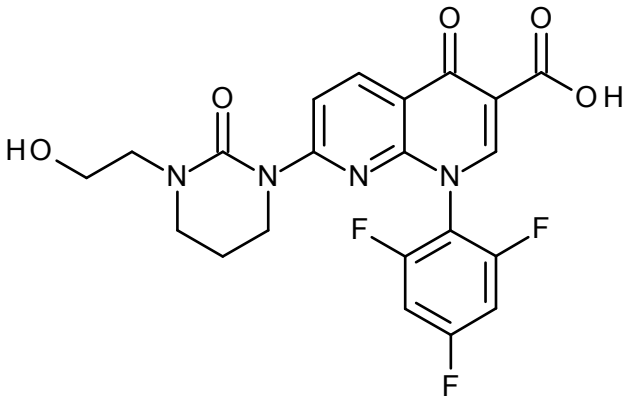
A una solución de 600 mg (4,16 mmol) de 1-(2-hidroxietil)tetrahidropirimidin-2(1*H*)-ona (DE1121617, 1962) y 690 mg (4,58 mmol) de *terc*-oxi(cloro)dimetilsilano en 4,2 ml de DMF se agregaron, a 0°C, 340 mg (4,99 mmol) de imidazol. La mezcla se agitó a 0 ºC durante 30 min y a TA durante la noche. Posteriormente, todos los constituyentes volátiles se retiraron a presión reducida y el residuo se mezcló con 10 ml de agua y se extrajo tres veces con 20 ml de acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con 30 ml de solución saturada acuosa de cloruro de sodio, se secaron con sulfato de magnesio y se filtraron, y el solvente se retiró a presión reducida. Se obtuvieron 732 mg (68% de teoría, 100% pureza) del compuesto del título.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ [ppm] = 6,11 (s, 1H), 3,63 (t, 2H), 3,30-3,21 (m, 4H), 3,11-3,04 (m, 2H), 1,80-1,72 (m, 2H), 0,86 (s, 9H), 0,03 (s, 6H).

LC-MS (Método 3): R_t = 1,83 min; MS (ESIpos): m/z = 259 $[M+H]^+$.

Ejemplo 125A:

Ácido 7-[3-(2-hidroxietil)-2-oxotetrahidropirimidin-1(2*H*)-il]-4-oxo-1-(2,4,6-trifluorofenil)-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxílico



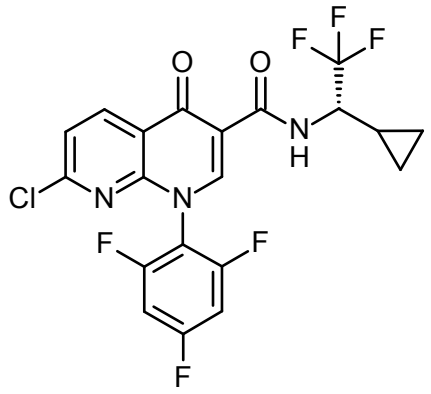
De acuerdo con el Procedimiento General 2, 250 mg (705 µmol) del compuesto del Ejemplo 100B se hizo reaccionar con 166 mg (641 µmol) del compuesto del Ejemplo 124A en presencia de 221 mg (1,60 mmol) de carbonato de potasio, 7,2 mg (32 µmol) de acetato de paladio(II) y 37 mg (64 µmol) de Xantphos en 6,4 ml de dioxano a 90 °C durante 90 min. La mezcla de reacción se diluyó con 15 ml de dioxano, se vertió en 15 ml de ácido clorhídrico 1N y 15 ml de solución saturada acuosa de cloruro de sodio y se agitó a 40 °C. La mezcla se extrajo tres veces con 30 ml de acetato de etilo y las fases orgánicas combinadas se concentraron. El residuo se purificó en dos ejecuciones por medio de HPLC preparativa (columna: Chromatorex C18, 10 µm, 125 x 30 mm, solvente: acetonitrilo / 0,1% gradiente de ácido fórmico; 0 a 5 min. 10% acetonitrilo hasta 14 min a 90% de acetonitrilo y por otros 4 min. 90% de acetonitrilo. Se obtuvieron 110 mg (26% de teoría, 78% pureza) del compuesto del título.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ [ppm] = 14,61 (br. s, 1H), 9,22 (s, 1H), 8,55 (d, 1H), 8,24 (d, 1H), 7,65-7,57 (m, 2H), 4,71 (t, 1H), 3,58-3,48 (m, 4H), 3,42-3,36 (m, 4H), 1,95-1,86 (m, 2H).

LC-MS (Método 3): R_t = 1,36 min; MS (ESIpos): m/z = 463 $[M+H]^+$.

Ejemplo 126A:

7-cloro-*N*-[(1*S*)-1-ciclopropil-2,2,2-trifluoroetil]-4-oxo-1-(2,4,6-trifluorofenil)-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida



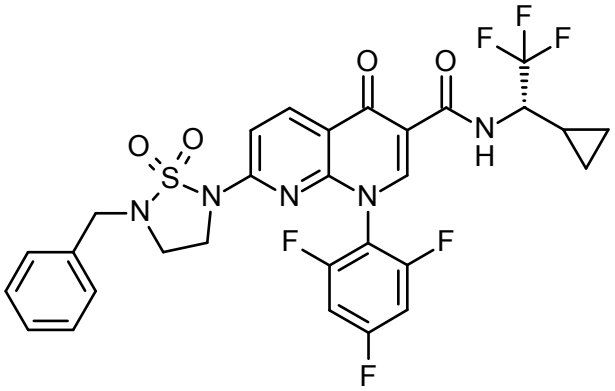
De acuerdo con GP1, 2,00 g (5,64 mmol) del compuesto del Ejemplo 100B se hizo reaccionar con 1,09 g (6,20 mmol) de clorhidrato de (1*S*)-1-ciclopropil-2,2,2-trifluoroetanamina en presencia de 2,14 g (5,64 mmol) de HATU y 2,36 ml (13,5 mmol) de *N*,*N*-diisopropiletilamina en 50 ml de dimetilformamida. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante otros 5 min y luego la mezcla de reacción se vertió en 20 ml de agua. Se agregaron 3 ml de ácido clorhídrico acuoso 1N y el precipitado se filtró con succión y se lavó con agua. El residuo se absorbió en 10 ml de diclorometano y se purificó por medio de cromatografía de fase normal (gradiente de ciclohexano-acetato de etilo). Se obtuvieron 1,82 g (68% de teoría, 100% pureza) del compuesto del título.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] = 10,04 (d, 1H), 9,13 (s, 1H), 8,76 (d, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,65-7,58 (m, 2H), 4,46-4,33 (m, 1H), 1,30-1,19 (m, 1H), 0,73-0,52 (m, 3H), 0,38-0,29 (m, 1H).

LC-MS (Método 3): R_t = 2,31 min; MS (ESIpos) m/z 476 $[M+H]^+$.

Ejemplo 127A:

7-(5-bencil-1,1-dióxido-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-*N*-[(1*S*)-1-ciclopropil-2,2,2-trifluoroetil]-4-oxo-1-(2,4,6-trifluorofenil)-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida



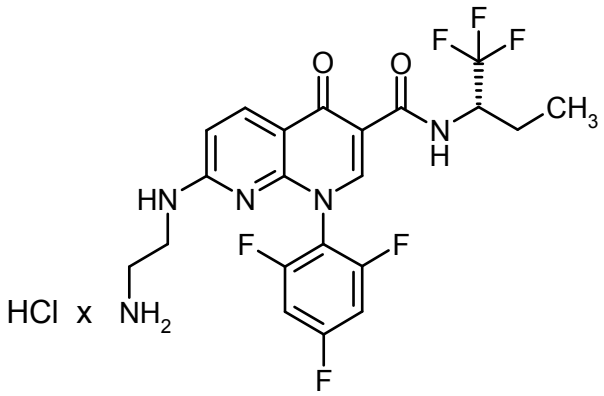
De acuerdo con GP2, 100 mg (210 µmol) del compuesto del Ejemplo 126A se hizo reaccionar con 53,5 mg (252 µmol) de 1,1-dióxido de 2-bencil-1,2,5-tiadiazolidina en presencia de 43,6 mg (315 µmol) de carbonato de potasio, 4,7 mg (21 µmol) de acetato de paladio(II) y 24 mg (42 µmol) de Xantphos en 1,5 ml de 1,4-

dioxano. Posteriormente, el volumen de la mezcla se redujo a presión reducida y el residuo se absorbió con 1 ml de ácido clorhídrico acuoso 1N y 1 ml de acetonitrilo y se separó por medio de HPLC preparativa (columna: Chromatorex C18, 10 µm, 125 x 30 mm, solvente: acetonitrilo / 0,1% gradiente de ácido fórmico; 0 a 5 min. 10% acetonitrilo hasta 14 min a 90% de acetonitrilo y por otros 4 min. 90% de acetonitrilo. Las fracciones de producto se combinaron y se obtuvieron 104 mg (75% de teoría, 98,5% pureza) del compuesto del título.

LC-MS (Método 3): R_t = 2,39 min; MS (ESIpos) m/z 652 $[M+H]^+$.

Ejemplo 128A:

Clorhidrato de 7-[(2-aminoetil)amino]-4-oxo-*N*-[(2*S*)-1,1,1-trifluorobutan-2-il]-1-(2,4,6-trifluorofenil)-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida



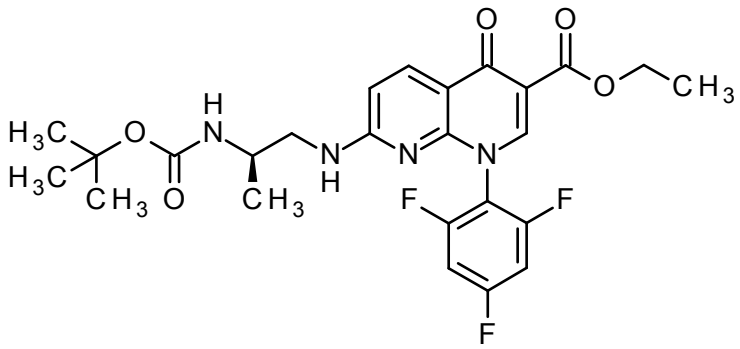
A una solución de 500 mg (1,08 mmol) del compuesto del Ejemplo 115A en 11 ml de dimetilformamida se agregaron 1,44 ml (21,6 mmol) de etano-1,2-diamina. La mezcla se agitó a temperatura ambiente por otros 45 min. La mezcla se concentró por evaporación giratoria y se absorbió con 6 ml de ácido clorhídrico acuoso y 4 ml de acetonitrilo y se purificó en dos ejecuciones por medio de HPLC preparativa (columna: Chromatorex C18, 10 µm, 125 x 30 mm, eluyente: acetonitrilo / 0,1% gradiente de ácido fórmico; 0 a 5 min. 10% acetonitrilo hasta 14 min a 90% de acetonitrilo y por otros 4 min. 90% de acetonitrilo. Se obtuvieron 426 mg (81% de teoría, 100% pureza) del compuesto del título. El rendimiento se basa en la amina libre.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] = 10,44 (d, 1H), 8,79 (s, 1H), 8,38 (br. s, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,19 (d, 1H), 7,58-7,50 (m, 2H), 6,73 (d, 1H), 4,80-4,66 (m, 1H), 3,15-3,03 (m, 2H), 2,71-2,59 (m, 2H), 1,95-1,80 (m, 1H), 1,71-1,56 (m, 1H), 0,96 (t, 3H).

LC-MS (Método 1): R_t = 0,67 min; MS (ESIpos) m/z 488 $[M+H]^+$.

Ejemplo 129A:

7-({(2*R*)-2-[(*terc*-butoxicarbonil)amino]propil}amino)-4-oxo-1-(2,4,6-trifluorofenil)-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxilato de etilo

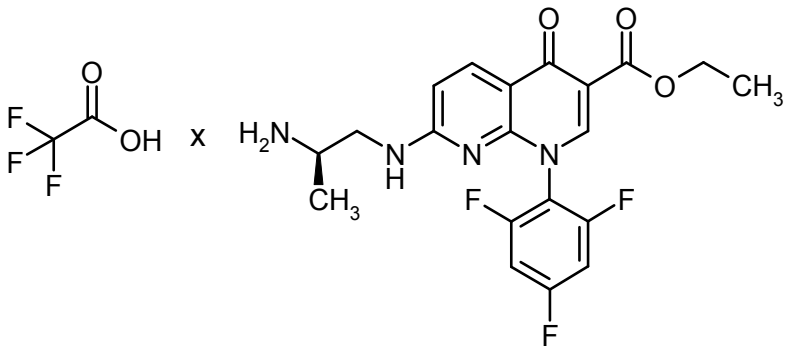


A una solución de 1,50 g (3,92 mmol) del compuesto del Ejemplo 100A en 25 ml de dimetilformamida se agregaron sucesivamente 991 mg (4,70 mmol) de clorhidrato de [(2*R*)-1-aminopropan-2-il]carbamato de *terc*-butilo y 2,39 ml (13,7 mmol) de *N*,*N*-diisopropiletilamina. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche y a 60 °C durante 37 h. Posteriormente, la solución de reacción se vertió en 250 ml de agua y se ajustó a pH 5 con ácido clorhídrico acuoso 1N. El precipitado se filtró por succión, se lavó con agua y se secó a alto vacío. Se obtuvieron 1,81 g (85% de teoría, 95% pureza) del compuesto del título.

LC-MS (Método 3): R_t = 1,82 min; MS (ESIpos) m/z 521 $[M+H]^+$.

Ejemplo 129B:

7-{[(2*R*)-2-aminopropil]amino}-4-oxo-1-(2,4,6-trifluorofenil)-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxilato trifluoroacetato de etilo

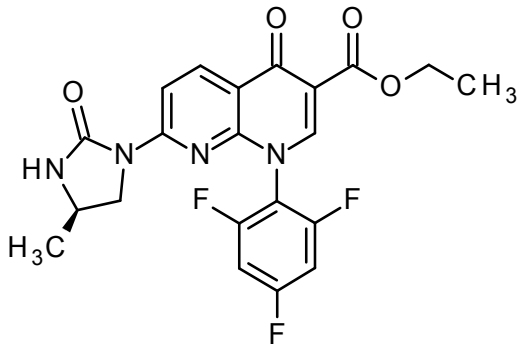


A una solución de 1,80 g (3,46 mmol) del compuesto del Ejemplo 129A en 100 ml de diclorometano se agregaron 5,33 ml (69,2 mmol) de ácido trifluoroacético. La mezcla se agitó a temperatura ambiente por otras 2,5 h. Posteriormente, todos los constituyentes volátiles se retiraron a presión reducida y el residuo se codestiló con tolueno y se liofilizó. Se obtuvieron 2,50 g (cuantitativo, 99% pureza) del compuesto del título.

LC-MS (Método 3): R_t = 0,92 min; MS (ESIpos) m/z 421 $[M+H]^+$.

Ejemplo 129C:

7-[(4*R*)-4-metil-2-oxoimidazolidin-1-il]-4-oxo-1-(2,4,6-trifluorofenil)-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxilato de etilo



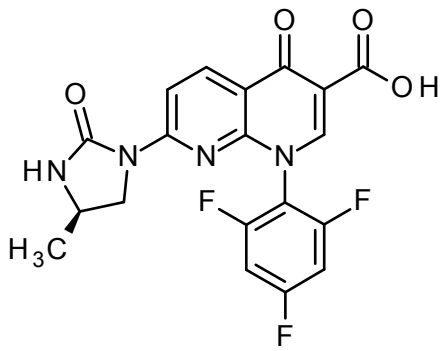
A una solución de 2,50 g (4,68 mmol) del compuesto del Ejemplo 129B en 103 ml de dimetilformamida se agregaron sucesivamente 647 mg (4,68 mmol) de carbonato de potasio y 1,90 g (11,7 mmol) de 1,1'-carbonildiimidazol. La mezcla se agitó a temperatura ambiente por otras 6 h. La solución de reacción se vertió en 600 ml de agua y se agregaron 5 ml de ácido clorhídrico acuoso 1N. El precipitado se filtró por succión, se lavó con agua y se secó a alto vacío. Se obtuvieron 1,20 g (59% de teoría, 99% pureza) del compuesto del título.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] = 8,79 (s, 1H), 8,44 (d, 1H), 8,34 (d, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,63-7,53 (m, 2H), 4,23 (q, 2H), 3,80-3,67 (m, 2H), 3,12-3,02 (m, 1H), 1,28 (t, 3H), 1,12 (d, 3H).

LC-MS (Método 1): R_t = 0,86 min; MS (ESIpos) m/z 447 $[M+H]^+$.

Ejemplo 129D:

Ácido 7-[(4*R*)-4-metil-2-oxoimidazolidin-1-il]-4-oxo-1-(2,4,6-trifluorofenil)-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxílico



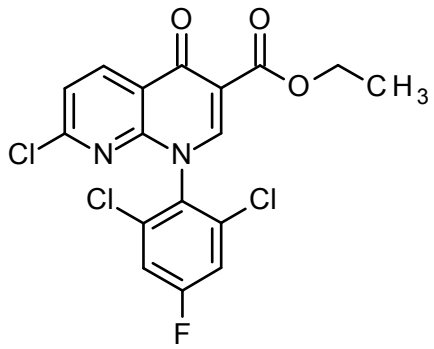
A una carga inicial de 1,19 g (2,67 mmol) del compuesto del Ejemplo 129C en 8 ml de agua se agregaron 8 ml de 36 por ciento de ácido clorhídrico acuoso y 8 ml de THF y la mezcla se agitó a 110 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta TA y se agregaron 100 ml de agua. El precipitado se filtró por succión, se lavó con agua y se secó a alto vacío. Se obtuvieron 994 mg (87% de teoría, 97% pureza) del compuesto del título.

LC-MS (Método 3): R_t = 1,49 min; MS (ESIpos): m/z = 419 $[M+H]^+$.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ [ppm] = 14,65 (s, 1H), 9,19 (s, 1H), 8,60 (d, 1H), 8,50 (d, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,65-7,55 (m, 2H), 3,81-3,70 (m, 2H), 3,13-3,07 (m, 1H), 1,13 (d, 3H).

Ejemplo 130A:

7-cloro-1-(2,6-dicloro-4-fluorofenil)-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxilato de etilo



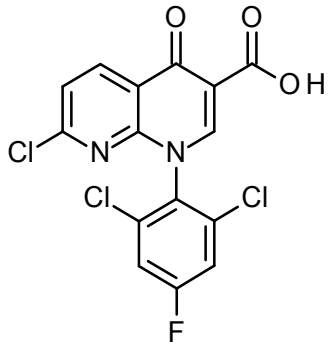
A una solución de 6,07 g (19,1 mmol) de 2-[(2,6-dicloropiridin-3-il)carbonil]-3-etoxiacrilato de etilo (CAS 157373-27-8) y 4,81 g (26,7 mmol) de 2,6-dicloro-4-fluoroanilina en 30 ml de DCM se agregaron 23,3 ml (134 mmol) de DIPEA y la mezcla se agitó a TA durante 4 h. Posteriormente, se agregaron 2,64 g (19,1 mmol) de carbonato de potasio y la mezcla se calentó a reflujo durante la noche. La mezcla se diluyó con 200 ml de DCM y se lavó dos veces con 75 ml de ácido clorhídrico acuoso 1 M. La fase orgánica se secó en sulfato de sodio y se filtró, y el solvente se retiró a presión reducida. La suspensión obtenida se agitó con 40 ml de metil de *terc*-butil éter y el precipitado se filtró con succión, se lavó con 10 ml de metil de *terc*-butil éter y se secó a alto vacío. Se obtuvieron 3,81 g (45% de teoría, 94% pureza) del compuesto del título.

LC-MS (Método 1): R_t = 1,04 min; MS (ESIpos) m/z 415 $[M+H]^+$.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ [ppm] = 8,88 (s, 1H), 8,65 (d, 1H), 7,92 (d, 2H), 7,69 (d, 1H), 4,25 (q, 2H), 1,28 (t, 3H).

Ejemplo 130B:

Ácido 7-cloro-1-(2,6-dicloro-4-fluorofenil)-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxílico

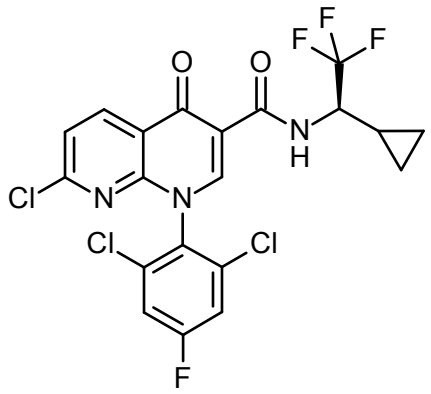


A una carga inicial de 3,81 g (8,62 mmol, 94% pureza) del compuesto del Ejemplo 130A en 38 ml de agua se agregaron 38 ml de 36 por ciento de ácido clorhídrico acuoso y 38 ml de THF y la mezcla se agitó a 110 °C durante 4,5 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta TA y se diluyó con 200 ml de agua. El precipitado se filtró por succión, se lavó con agua y se secó a alto vacío. Se obtuvieron 3,36 g (cuantitativo, 100% pureza) del compuesto del título.

LC-MS (Método §): R_t = 1,96 min; MS (ESIpos): m/z = 387 $[M+H]^+$.

Ejemplo 130C:

7-cloro-*N*-[(1*R*)-1-ciclopropil-2,2,2-trifluoroetil]-1-(2,6-dicloro-4-fluorofenil)-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida



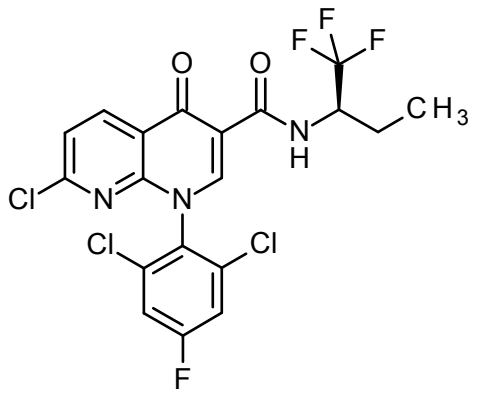
De acuerdo con GP1, 460 mg (1,18 mmol) del compuesto del Ejemplo 130B se hizo reaccionar con 313 mg (1,76 mmol) de clorhidrato de (1*S*)-1-ciclopropil-2,2,2-trifluoroetanamina en presencia de 447 mg (1,18 mmol) de HATU y 491 µl (2,82 mmol) de *N*,*N*-diisopropiletilamina en 12 ml de dimetilformamida. La reacción se finalizó agregando 40 ml de agua y 60 ml de acetato de etilo y las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo tres veces con 20 ml de acetato de etilo y las fases orgánicas combinadas se lavaron con 40 ml de una mezcla (1:1, v/v) de solución acuosa saturada de cloruro de sodio y ácido clorhídrico acuoso 1N. La fase orgánica se lavó tres veces con 30 ml de solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de sodio y se filtró, y el solvente se retiró a presión reducida. El residuo se purificó por medio de cromatografía de fase normal (gradiente de ciclohexano-acetato de etilo), y se obtuvo 369 mg (61% de teoría; 99% pureza) del compuesto del título.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] = 10,6 (d, 1H), 9,09 (s, 1H), 8,79 (d, 1H), 7,92 (d, 2H), 7,80 (d, 1H), 4,44-4,31 (m, 1H), 1,30-1,20 (m, 1H), 0,73-0,52 (m, 3H), 0,39-0,30 (m, 1H).

LC-MS (Método 1): R_t = 1,29 min; MS (ESIpos) m/z 464 $[M+H]^+$.

Ejemplo 131A:

7-cloro-1-(2,6-dicloro-4-fluorofenil)-4-oxo-*N*-[(2*R*)-1,1,1-trifluorobutan-2-il]-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida



De acuerdo con GP1, 1,00 g (2,58 mmol) del compuesto del Ejemplo 130B se hizo reaccionar con 633 mg (3,87 mmol) de clorhidrato de (2*R*)-1,1,1-trifluorobutan-2-amina en presencia de 981 mg (2,58 mmol) de HATU y 1,08 ml (6,19 mmol) de *N*,*N*-diisopropiletilamina en 26 ml de dimetilformamida. La reacción se finalizó agregando 40 ml de agua y 60 ml de acetato de etilo y las fases se separaron. La fase acuosa se

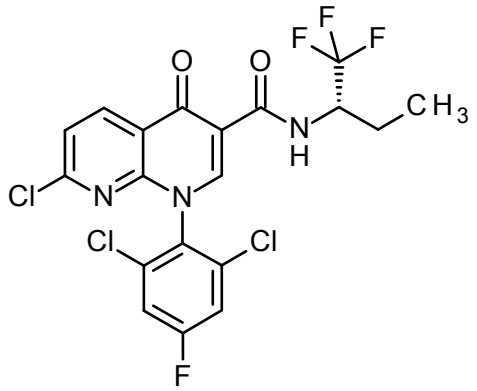
extrajo tres veces con 20 ml de acetato de etilo y las fases orgánicas combinadas se lavaron con 40 ml de una mezcla (1:1, v/v) de solución acuosa saturada de cloruro de sodio y ácido clorhídrico acuoso 1N. La fase orgánica se lavó tres veces con 30 ml de solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de sodio y se filtró, y el solvente se retiró a presión reducida. El residuo se purificó por medio de cromatografía de fase normal (gradiente de ciclohexano-acetato de etilo), y se obtuvo 1,07 g (83% de teoría; 99% pureza) del compuesto del título.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] = 9,90 (d, 1H), 9,10 (s, 1H), 8,78 (d, 1H), 7,92 (d, 2H), 7,79 (d, 1H), 4,84-4,71 (m, 1H), 1,96-1,84 (m, 1H), 1,75-1,62 (m, 1H), 0,98 (t, 3H).

LC-MS (Método 1): R_t = 1,28 min; MS (ESIpos) m/z 496 $[M+H]^+$.

Ejemplo 132A:

7-cloro-1-(2,6-dicloro-4-fluorofenil)-4-oxo-*N*-[(2*S*)-1,1,1-trifluorobutan-2-il]-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida



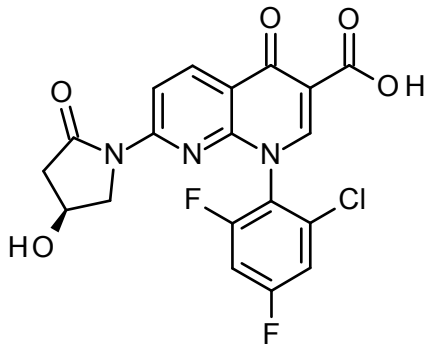
De acuerdo con GP1, 900 mg (2,30 mmol) del compuesto del Ejemplo 130B se hizo reaccionar con 438 mg (3,45 mmol) de (2*S*)-1,1,1-trifluorobutan-2-amina en presencia de 874 mg (2,30 mmol) de HATU y 561 µl (3,22 mmol) de *N*,*N*-diisopropiletilamina en 23 ml de dimetilformamida. La reacción se finalizó agregando 40 ml de agua y 60 ml de acetato de etilo y las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo tres veces con 20 ml de acetato de etilo y las fases orgánicas combinadas se lavaron con 40 ml de una mezcla (1:1, v/v) de solución acuosa saturada de cloruro de sodio y ácido clorhídrico acuoso 1N. La fase orgánica se lavó tres veces con 30 ml de solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de sodio y se filtró, y el solvente se retiró a presión reducida. El residuo se purificó por medio de cromatografía de fase normal (gradiente de ciclohexano-acetato de etilo), y se obtuvo 425 mg (37% de teoría; 99% pureza) del compuesto del título.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] = 9,90 (d, 1H), 9,10 (s, 1H), 8,79 (d, 1H), 7,92 (d, 2H), 7,80 (d, 1H), 4,84-4,72 (m, 1H), 1,96-1,84 (m, 1H), 1,76-1,62 (m, 1H), 0,99 (t, 3H).

LC-MS (Método 1): R_t = 1,28 min; MS (ESIpos) m/z 496 $[M+H]^+$.

Ejemplo 133A:

Ácido 1-(2-cloro-4,6-difluorofenil)-7-[(4*S*)-4-hidroxi-2-oxopirrolidin-1-il)]-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxílico



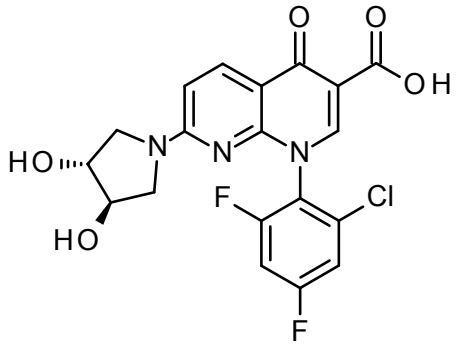
De acuerdo con GP2, 1,40 g (3,77 mmol) del compuesto del Ejemplo 108B se hizo reaccionar con 458 mg (4,53 mmol) de (4*S*)-4-hidroxipirrolidin-2-ona en presencia de 782 mg (5,66 mmol) de carbonato de potasio, 169 mg (754 µmol) de acetato de paladio(II) y 437 mg (754 µmol) de Xantphos en 26,8 ml de 1,4-dioxano a 80 °C durante 1,5 h. La mezcla se enfrió y se extrajo con agitación en una mezcla de agua helada, ácido clorhídrico y acetato de etilo. La mezcla se filtró con succión mediante kieselguhr y la fase orgánica se lavó con agua y solución saturada acuosa de cloruro de sodio, se secó y finalmente se concentró. Se purificaron 152 mg del residuo por medio de HPLC preparativa (columna: Chromatorex C18, 10 µm, 125 x 30 mm, solvente: acetonitrilo / 0,1% gradiente de ácido fórmico; (0 a 5 min. 10% acetonitrilo, durante 14 min. 90% acetonitrilo y otros 4 min. 90% acetonitrilo), y se obtuvo 84,2 mg (5% de teoría, 99% pureza) del compuesto del título. La mayoría del residuo se extrajo con metil éter de terc-butilo en un aparato Soxhlet durante 22 h y se concentró por evaporación giratoria. El residuo se agitó con 3 ml de acetonitrilo y el precipitado se filtró con succión, se lavó tres veces con 0,5 ml de acetonitrilo y se secó a alto vacío. Se obtuvieron 1,01 g (51% de teoría, 83% pureza) del compuesto del título.

LC-MS (Método 1): R_t = 0,76 min; MS (ESIpos) m/z 436 $[M+H]^+$.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] = 14,41 (s, 1H), 9,24 (s, 1H), 8,77 (d, 1H), 8,60 (d, 1H), 7,84-7,74 (m, 2H), 5,35 (d, 1H), 4,32-4,26 (m, 1H), 3,70-3,61 (m, 1H), 3,47-3,38 (m, 1H), 2,95 (dd, 1H), 2,38 (d, 1H).

Ejemplo 134A:

Ácido 1-(2-cloro-4,6-difluorofenil)-7-[(3*R*,4*R*)-3,4-dihidroxipirrolidin-1-il]-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxílico



A una solución de 150 mg (404 µmol) del compuesto del Ejemplo 108B en 4 ml de dimetilformamida se agregaron, a temperatura ambiente, 69,8 mg (485 µmol) de clorhidrato de (3*R*,4*R*)-pirrolidina-3,4-diol y 246 µl (1,42 mmol) de *N*,*N*-diisopropiletilamina. Al completarse la conversión, la mezcla se acidificó hasta pH

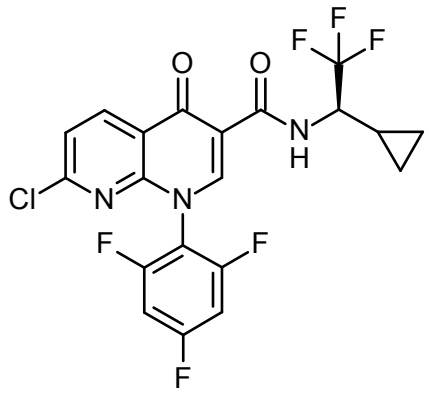
1 con ácido clorhídrico acuoso 1N y se concentró y purificó por medio de HPLC preparativa (columna: Chromatorex C18, 10 µm, 125 x 30 mm, eluyente: acetonitrilo / 0,05% gradiente de ácido fórmico; 0 a 3 min. 10% acetonitrilo hasta 15 min 90% acetonitrilo y otros 3 min. 90% acetonitrilo). Se obtuvieron 161 mg (90% de teoría, 99% pureza) del compuesto del título.

LC-MS (Método 3): R_t = 1,21 min; MS (ESIpos) m/z 438 $[M+H]^+$.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] = 15,23 (br. s, 1H), 8,98 (s, 1H), 8,31 (d, 1H), 7,78-7,67 (m, 2H), 6,86 (d, 1H), 5,28-5,23 (m, 1H), 5,20-5,15 (m, 1H), 4,05 (br. s, 1H), 3,93 (br. s, 1H), 3,64 (dd, 1H), 3,37 (d, 1H), 3,27-3,18 (m, 1H), 3,08-2,98 (m, 1H).

Ejemplo 135A:

7-cloro-*N*-[(1*R*)-1-ciclopropil-2,2,2-trifluoroetil]-4-oxo-1-(2,4,6-trifluorofenil)-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida



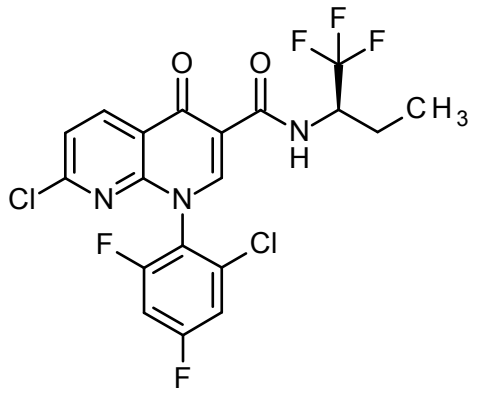
De acuerdo con GP1, 500 mg (1,40 mmol) del compuesto del Ejemplo 100B se hizo reaccionar con 368 mg (2,09 mmol) de clorhidrato de (1*R*)-1-ciclopropil-2,2,2-trifluoroetanamina en presencia de 531 mg (1,40 mmol) de HATU y 583 µl (3,35 mmol) de *N*,*N*-diisopropiletilamina en 14 ml de dimetilformamida. La reacción se finalizó agregando 20 ml de agua y 30 ml de acetato de etilo y las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo tres veces con 20 ml de acetato de etilo y las fases orgánicas combinadas se lavaron con 20 ml de una mezcla (1:1, v/v) de solución acuosa saturada de cloruro de sodio y ácido clorhídrico acuoso 1N. La fase orgánica se lavó tres veces con 15 ml de solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de sodio y se filtró, y el solvente se retiró a presión reducida. El residuo se absorbió en 10 ml de diclorometano y se purificó por medio de cromatografía de fase normal (gradiente de ciclohexano-acetato de etilo), y se obtuvo 510 mg (76% de teoría; 99% pureza) del compuesto del título.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] = 10,04 (d, 1H), 9,13 (s, 1H), 8,76 (d, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,66-7,58 (m, 2H), 4,43-4,35 (m, 1H), 1,29-1,19 (m, 1H), 0,71-0,52 (m, 3H), 0,37-0,31 (m, 1H).

LC-MS (Método 1): R_t = 1,23 min; MS (ESIpos) m/z 476 $[M+H]^+$.

Ejemplo 136A:

7-cloro-1-(2-cloro-4,6-difluorofenil)-4-oxo-*N*-[(2*R*)-1,1,1-trifluorobutan-2-il]-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida



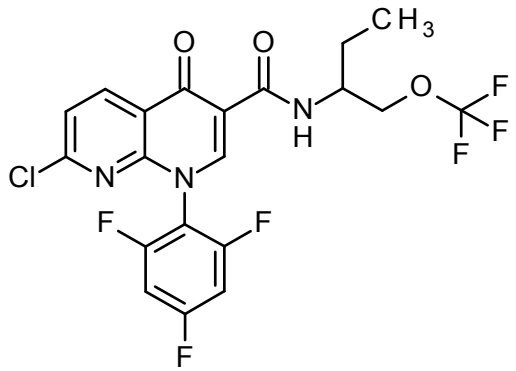
De acuerdo con GP1, 1,00 g (2,69 mmol) del compuesto del Ejemplo 108B se hizo reaccionar con 661 mg (4,04 mmol) de clorhidrato de (2*R*)-1,1,1-trifluorobutan-2-amina en presencia de 1,02 g (2,69 mmol) de HATU y 1,13 ml (6,47 mmol) de *N*,*N*-diisopropiletilamina en 27 ml de dimetilformamida. La reacción se finalizó agregando 40 ml de agua y 60 ml de acetato de etilo y las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo tres veces con 20 ml de acetato de etilo y las fases orgánicas combinadas se lavaron con 40 ml de una mezcla (1:1, v/v) de solución acuosa saturada de cloruro de sodio y ácido clorhídrico acuoso 1N. La fase orgánica se lavó tres veces con 30 ml de solución acuosa saturada de cloruro de magnesio, se secó sobre sulfato de sodio y se filtró, y el solvente se retiró a presión reducida. El residuo se absorbió en diclorometano y se purificó por medio de cromatografía de fase normal (gradiente de ciclohexano-acetato de etilo), y se obtuvo 1,01 g (78% de teoría; 100% pureza) del compuesto del título.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] = 9,92-9,85 (m, 1H), 9,13-9,08 (m, 1H), 8,80-8,74 (m, 1H), 7,83-7,72 (m, 3H), 4,83-4,72 (m, 1H), 1,95-1,85 (m, 1H), 1,75-1,63 (m, 1H), 1,02-0,94 (m, 3H).

LC-MS (Método 3): R_t = 2,40 min; MS (ESIpos) m/z 480 $[M+H]^+$.

Ejemplo 137A:

7-cloro-4-oxo-*N*-[1-(trifluorometoxi)butan-2-il]-1-(2,4,6-trifluorofenil)-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida (racemato)



De acuerdo con GP1, 200 mg (564 µmol) del compuesto del Ejemplo 100B se hizo reaccionar con 120 mg (620 µmol) de clorhidrato de 1-(trifluorometoxi)butan-2-amina en presencia de 241 mg (564 µmol) de HATU y 236 µl (1,35 mmol) de *N*,*N*-diisopropiletilamina en 5,7 ml de dimetilformamida. La reacción se finalizó agregando 10 ml de agua y 15 ml de acetato de etilo y las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo tres veces con 20 ml de acetato de etilo y las fases orgánicas combinadas se lavaron con 40 ml de

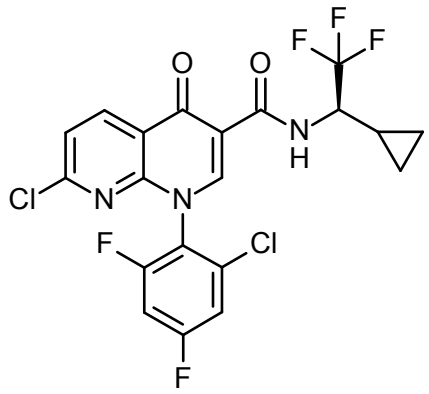
una mezcla (1:1, v/v) de solución acuosa saturada de cloruro de sodio y ácido clorhídrico acuoso 1N. La fase orgánica se lavó tres veces con 30 ml de solución acuosa saturada de cloruro de magnesio, se secó sobre sulfato de sodio y se filtró, y el solvente se retiró a presión reducida. El residuo se absorbió en diclorometano y se purificó por medio de cromatografía de fase normal (gradiente de ciclohexano-acetato de etilo), y se obtuvo 188 mg (67% de teoría; 99% pureza) del compuesto del título.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] = 9,60 (d, 1H), 9,06 (s, 1H), 8,75 (d, 1H), 7,76 (d, 1H), 7,66-7,57 (m, 2H), 4,28-4,14 (m, 3H), 1,76-1,53 (m, 2H), 0,95 (t, 3H).

LC-MS (Método 1): R_t = 1,23 min; MS (ESIpos) m/z 494 $[M+H]^+$.

Ejemplo 138A:

7-cloro-1-(2-cloro-4,6-difluorofenil)-*N*-[(1*R*)-1-ciclopropil-2,2,2-trifluoroetil]-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida



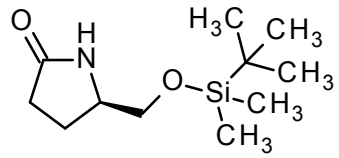
De acuerdo con GP1, 640 mg (1,72 mmol) del compuesto del Ejemplo 108B se hizo reaccionar con 459 mg (2,59 mmol) de clorhidrato de (1*R*)-1-ciclopropil-2,2,2-trifluoroetanamina en presencia de 656 mg (1,72 mmol) de HATU y 721 µl (4,14 mmol) de *N*,*N*-diisopropiletilamina en 17,3 ml de dimetilformamida. La reacción se finalizó agregando 40 ml de agua y 60 ml de acetato de etilo y las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo tres veces con 20 ml de acetato de etilo y las fases orgánicas combinadas se lavaron con 40 ml de una mezcla (1:1, v/v) de solución acuosa saturada de cloruro de sodio y ácido clorhídrico acuoso 1N. La fase orgánica se lavó tres veces con 30 ml de solución acuosa saturada de cloruro de magnesio, se secó sobre sulfato de sodio y se filtró, y el solvente se retiró a presión reducida. El residuo se absorbió en diclorometano y se purificó por medio de cromatografía de fase normal (gradiente de ciclohexano-acetato de etilo), y se obtuvo 635 mg (75% de teoría; 100% pureza) del compuesto del título.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] = 10,04 (d, 1H), 9,11 (s, 1H), 8,77 (d, 1H), 7,82-7,71 (m, 3H), 4,46-4,32 (m, 1H), 1,29-1,19 (m, 1H), 0,73-0,52 (m, 3H), 0,39-0,29 (m, 1H).

LC-MS (Método 3): R_t = 2.41 min; 492 $[M+H]^+$.

Ejemplo 139A:

(5*R*)-5-({[*terc*-oxi(dimetil)silil]oxi}metil)pirrolidin-2-ona



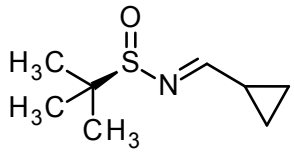
A una solución de 1,03 g (8,95 mmol) de (5*R*)-5-(hidroximetil)pirrolidin-2-ona y 914 mg (13,4 mmol) de imidazol en 20 ml de dimetilformamida se agregaron, a 0 °C, 1,39 g (8,95 mmol) de cloruro *terc*-oxidimetilsililo. La mezcla se agitó a 0 ºC durante 30 min y a temperatura ambiente durante la noche. Posteriormente, todos los constituyentes volátiles se retiraron a presión reducida y el residuo se mezcló con 100 ml de agua y se extrajo tres veces con 30 ml de acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con 30 ml de solución saturada acuosa de cloruro de sodio, se secaron en sulfato de magnesio y se filtraron, y el solvente se retiró a presión reducida. Se obtuvieron 1,56 g (76% de teoría, 100% pureza) del compuesto del título.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ [ppm] = 5,70 (br. s, 1H), 3,79-3,72 (m, 1H), 3,63 (dd, 1H), 3,44 (dd, 1H), 2,38-2,31 (m, 2H), 2,23-2,12 (m, 1H), 1,78-1,67 (m, 1H), 0,89 (s, 9H), 0,06 (s, 6H).

LC-MS (Método 1): R_t = 0.97 min; 230 $[M+H]^+$.

Ejemplo 140A:

N-(ciclopropilmetilen)-2-metilpropano-2-(*R*)-sulfinamida

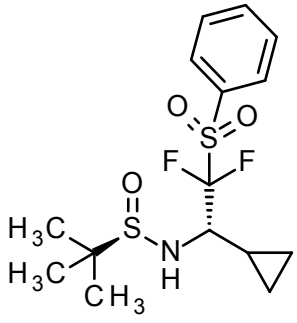


A una solución de 1,73 g (14,3 mmol) de (*R*)-2-metilpropano-2-sulfinamida y 2,00 g (28,5 mmol) de ciclopropanocarbaldehído en 85,6 ml de diclorometano se agregaron 6,83 g (42,8 mmol) de sulfato de cobre(II) (seco). La mezcla se agitó a temperatura ambiente por otras 18 h y luego se filtró a través de 3 cm de Celite y se lavó con diclorometano. La fase orgánica se lavó dos veces con 10 ml de una solución acuosa de cloruro de amonio al 10%, se secó sobre sulfato de sodio y se filtró, y el solvente se retiró a presión reducida. Se obtuvieron 2,47 g (86% de teoría, 86% pureza) del compuesto del título.

LC-MS (Método 3): R_t = 1.37 min; 174 $[M+H]^+$.

Ejemplo 140B:

N-[(1*S*)-1-ciclopropil-2,2-difluoro-2-(fenilsulfonil)etil]-2-metilpropano-2-(*R*)-sulfinamida



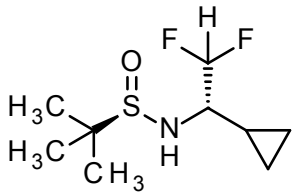
A una solución de 728 mg (4,20 mmol) del compuesto del Ejemplo 140A y 769 mg (4,00 mmol) de difluorometil fenil sulfona se agregaron, a -78°C, 4,8 ml (4,8 mmol, 1 M en THF) de hexametildisilazida de litio y la mezcla se agitó por otros 20 min. La reacción se finalizó por la adición de 20 ml de una solución saturada acuosa de cloruro de sodio y la mezcla se extrajo tres veces con 50 ml de acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y concentraron por evaporación giratoria. El residuo se disolvió en 4 ml de diclorometano y se purificó por medio de cromatografía de fase normal (gradiente de ciclohexano-acetato de etilo). El reactivo recuperado del compuesto 140A se volvió a convertir de forma análoga y las fracciones del producto se combinaron. Se obtuvieron 897 mg (58%) del compuesto del título.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] = 7,98-7,88 (m, 3H), 7,79-7,73 (m, 2H), 5,80 (d, 1H), 3,43-3,33 (m, 1H), 1,33-1,22 (m, 1H), 0,77-0,48 (m, 4H).

LC-MS (Método 1): R_t = 0,93 min; MS (ESIpos) m/z 366 $[M+H]^+$.

Ejemplo 140C:

N-[(1*S*)-1-ciclopropil-2,2-difluoroetil]-2-metilpropano-2-(*R*)-sulfinamida

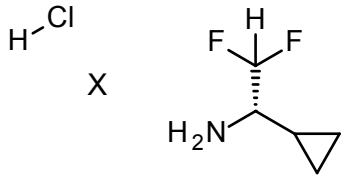


A una suspensión de 650 mg (1,78 mmol) del compuesto del Ejemplo 140B y 1,79 g (12,6 mmol) de hidrogenofosfato de sodio en 23 ml de metanol se agregaron, a -20°C, 4,02 g de amalgama de sodio (5% de sodio). La mezcla se agitó por otras 4,5 h, el líquido se decantó y todos los constituyentes volátiles se retiraron a presión reducida. Se agregaron 15 ml de solución saturada acuosa cloruro de sodio y la mezcla se extrajo tres veces con 15 ml de acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron en sulfato de sodio y se filtraron, y el solvente se retiró a presión reducida. Se obtuvieron 397 mg (98% de teoría, 99% pureza) del compuesto del título.

LC-MS (Método 1): R_t = 0,79 min; MS (ESIpos) m/z 226 $[M+H]^+$.

Ejemplo 140D:

Clorhidrato de (1*S*)-1-ciclopropil-2,2-difluoroetanamina



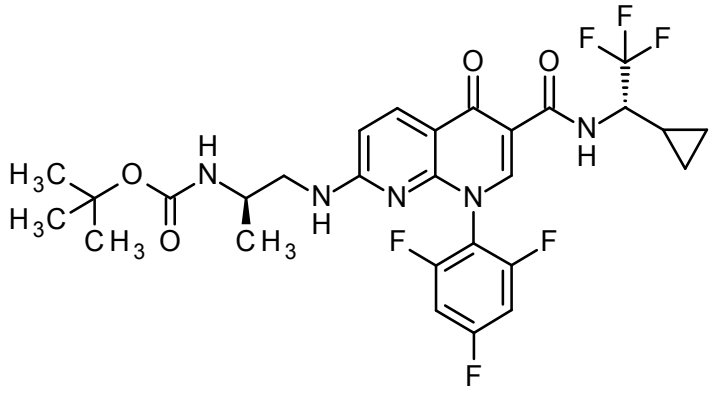
A una solución de 396 mg (1,76 mmol) del compuesto del Ejemplo 140C en 24,8 ml de metanol se agregaron 6,20 ml (24,8 mmol, 4N en dioxano) de ácido clorhídrico y la mezcla se agitó por otros 30 min. Posteriormente, la mezcla se concentró hasta sequedad por evaporación giratoria y se agitó con 8 ml de dietil éter, se centrifugó y decantó y el residuo se secó a alto vacío. Se obtuvieron 209 mg (75% de teoría, 99% pureza) del compuesto del título.

^{1}H NMR (400 MHz, D_2O-d_2) δ [ppm] = 6,28 (t, 1H), 3,03-2,93 (m, 1H), 1,13-1,04 (m, 1H), 0,84-0,76 (m, 2H), 0,62-0,46 (m, 2H).

Rotación óptica: MeOH, conc. 0,4850 g/ 100 ml, λ: 365 nm [-15,12°]

Ejemplo 141A:

[(2*R*)-1-{[6-{[(1*S*)-1-ciclopropil-2,2,2-trifluoroetil]carbamoil}-5-oxo-8-(2,4,6-trifluorofenil)-5,8-dihidro-1,8-naftiridin-2-il]amino}propan-2-il]carbamato de terc-butilo

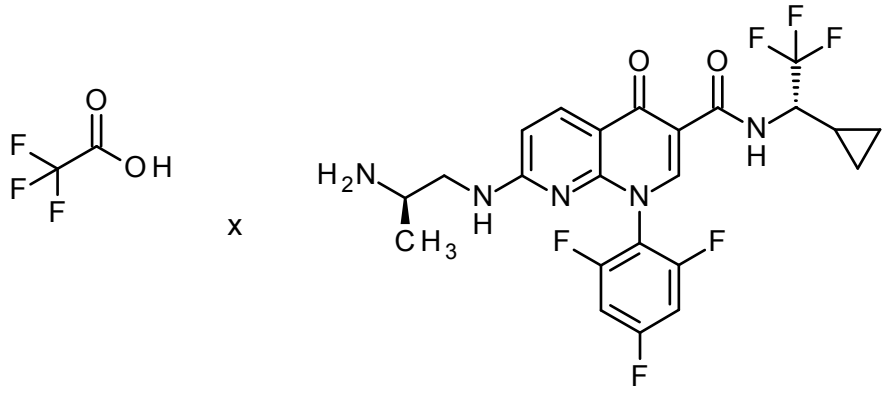


A una solución de 150 mg (315 µmol) del compuesto del Ejemplo 126A en 3,1 ml de dimetilformamida se agregaron, a temperatura ambiente, 93,0 mg (441 µmol) de clorhidrato de [(2*R*)-1-aminopropan-2-il]carbamato de *terc*-butilo y 225 µl (1,29 mmol) de *N*,*N*-diisopropiletilamina. La mezcla se agitó por otras 72 h. La solución de reacción se diluyó con 1 ml de acetonitrilo y 0,5 ml de agua y se separó por medio de HPLC preparativa (columna: Chromatorex C18, 10 µm, 125 x 30 mm, solvente: acetonitrilo / 0,1% gradiente de ácido fórmico; 0 a 5 min. 10% acetonitrilo hasta 14 min a 90% de acetonitrilo y por otros 4 min. 90% de acetonitrilo. Se obtuvieron 161 mg (83% de teoría, 99% pureza) del compuesto del título.

LC-MS (Método 3): R_t = 2,24 min; MS (ESIpos) m/z 614 $[M+H]^+$.

Ejemplo 141B:

Ácido 7-{[(2*R*)-2-aminopropil]amino}-*N*-[(1*S*)-1-ciclopropil-2,2,2-trifluoroetil)-4-oxo-1-(2,4,6-trifluorofenil)-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida trifluoroacético



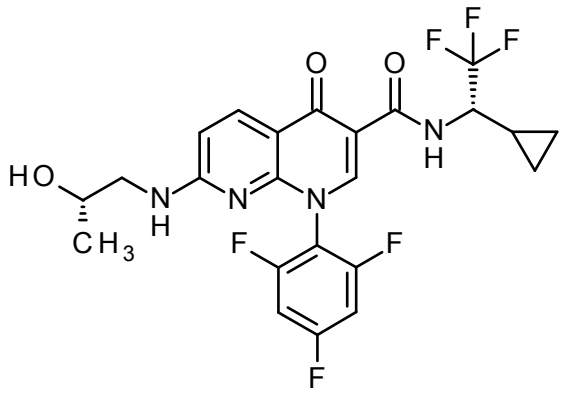
A una solución de 166 mg (271 µmol) del compuesto del Ejemplo 141A en 10 ml de diclorometano se agregaron 5,00 ml (64,9 mmol) de ácido trifluoroacético mientras se enfriaba con un baño de hielo. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante otras 2 h y luego todos los componentes volátiles se retiraron

a presión reducida. El residuo se codestiló con tolueno y se secó a alto vacío. Se obtuvieron 170 mg (99% de teoría, 99% pureza) del compuesto del título.

LC-MS (Método 3): R_t = 1,32 min; MS (ESIpos) m/z 514 $[M+H]^+$.

Ejemplo 142A:

N-[(1*S*)-1-ciclopropil-2,2,2-trifluoroetil]-7-{[(2*S*)-2-hidroxipropil]amino}-4-oxo-1-(2,4,6-trifluorofenil)-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida



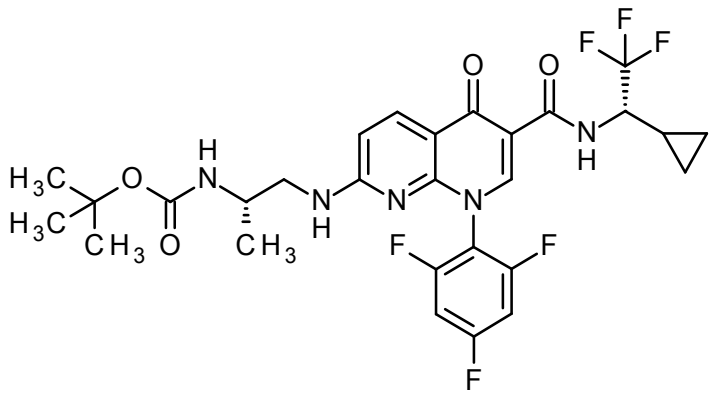
A una solución de 150 mg (315 µmol) del compuesto del Ejemplo 126A en 3,1 ml de dimetilformamida se agregaron, a temperatura ambiente, 33,2 mg (441 µmol) de (2*S*)-1-aminopropan-2-ol y 192 µl (1,10 mmol) de *N*,*N*-diisopropiletilamina. La mezcla se agitó por otras 48 h. La solución de reacción se diluyó con 1 ml de acetonitrilo, 0,5 ml de agua y 0,1 ml de ácido clorhídrico acuoso 1Ny se separó por medio de HPLC preparativa (columna: Chromatorex C18, 10 µm, 125 x 30 mm, solvente: acetonitrilo / 0,1% gradiente de ácido fórmico; 0 a 5 min. 10% acetonitrilo hasta 14 min a 90% de acetonitrilo y por otros 4 min. 90% de acetonitrilo. Se obtuvieron 136 mg (83% de teoría, 99% pureza) del compuesto del título.

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] = 10,60 (d, 1H), 8,77 (s, 1H), 8,21-8,11 (m, 2H), 7,60-7,51 (m, 2H), 6,74 (d, 1H), 4,65 (d, 1H), 4,44-4,32 (m, 1H), 3,62-3,50 (m, 1H), 3,06-2,96 (m, 1H), 2,84-2,75 (m, 1H), 1,25-1,15 (m, 1H), 0,83 (d, 3H), 0,69-0,47 (m, 3H), 0,38-0,30 (m, 1H).

LC-MS (Método 3): R_t = 1,88 min; MS (ESIpos) m/z 515 $[M+H]^+$.

Ejemplo 143A:

[(2*S*)-1-{[6-{[(1*S*)-1-ciclopropil-2,2,2-trifluoroetil]carbamoil}-5-oxo-8-(2,4,6-trifluorofenil)-5,8-dihidro-1,8-naftiridin-2-il]amino}propan-2-il]carbamato de terc-butilo

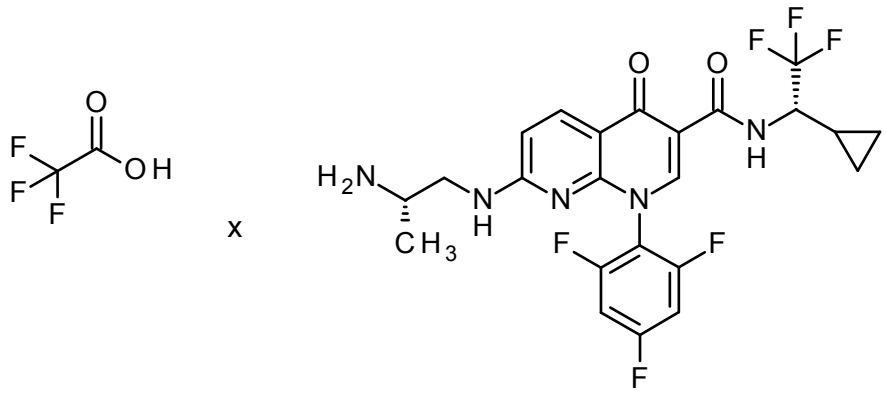


A una solución de 150 mg (315 µmol) del compuesto del Ejemplo 126A en 3,1 ml de dimetilformamida se agregaron, a temperatura ambiente, 93,0 mg (441 µmol) de clorhidrato de [(2*S*)-1-aminopropan-2-il]carbamato de *terc*-butilo y 225 µl (1,29 mmol) de *N*,*N*-diisopropiletilamina. La mezcla se agitó por otras 72 h. La solución de reacción se diluyó con 0,2 ml de acetonitrilo y 0,5 ml de agua y se separó por medio de HPLC preparativa (columna: Chromatorex C18, 10 µm, 125 x 30 mm, solvente: acetonitrilo / 0,1% gradiente de ácido fórmico; 0 a 5 min. 10% acetonitrilo hasta 14 min a 90% de acetonitrilo y por otros 4 min. 90% de acetonitrilo. Se obtuvieron 174 mg (89% de teoría, 99% pureza) del compuesto del título.

LC-MS (Método 3): R_t = 2,22 min; MS (ESIpos) m/z 614 $[M+H]^+$.

Ejemplo 143B:

Ácido 7-{[(2*S*)-2-aminopropil]amino}-*N*-[(1*S*)-1-ciclopropil-2,2,2-trifluoroetil)-4-oxo-1-(2,4,6-trifluorofenil)-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida trifluoroacético

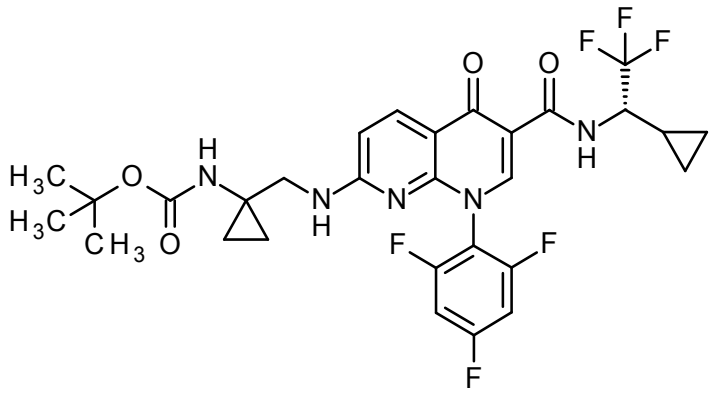


A una solución de 174 mg (283 µmol) del compuesto del Ejemplo 143A en 10 ml de diclorometano se agregaron 436 µl (5,66 mmol) de ácido trifluoroacético mientras se enfriaba con un baño de hielo. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h y luego se agregaron otros 10 equivalentes de ácido trifluoroacético y la mezcla se agitó a temperatura ambiente otra hora más. Todos los componentes volátiles se retiraron a presión reducida y el residuo se codestiló dos veces con 20 ml de tolueno y se secó a alto vacío. Se obtuvieron 185 mg (cuantitativo, 100% pureza) del compuesto del título.

LC-MS (Método 3): R_t = 1.29 min; MS (ESIpos) m/z 514 $[M+H]^+$.

Ejemplo 144A:

[1-({[6-{[(1*S*)-1-ciclopropil-2,2,2-trifluoroetil]carbamoil}-5-oxo-8-(2,4,6-trifluorofenil)-5,8-dihidro-1,8-naftiridin-2-il]amino}metil)ciclopropil]carbamato de *terc*-butilo

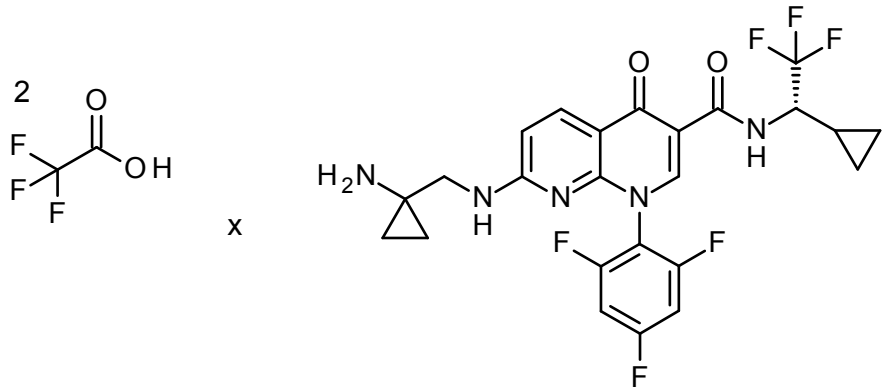


A una solución de 150 mg (315 µmol) del compuesto del Ejemplo 126A en 3,1 ml de dimetilformamida se agregaron, a temperatura ambiente, 98,3 mg (441 µmol) de clorhidrato de [1-(aminometil)ciclopropil]carbamato de *terc*-butilo y 225 µl (1,29 mmol) de *N*,*N*-diisopropiletilamina. La mezcla se agitó por otras 48 h. La solución de reacción se diluyó con 0,2 ml de acetonitrilo y 0,5 ml de agua y se separó por medio de HPLC preparativa (columna: Chromatorex C18, 10 µm, 125 x 30 mm, solvente: acetonitrilo / 0,05% gradiente de ácido fórmico; 0 a 3 min. 10% acetonitrilo hasta 35 min. 90% acetonitrilo y otros 3 min. 90% acetonitrilo). Se obtuvieron 171 mg (86% de teoría, 99% pureza) del compuesto del título.

LC-MS (Método 3): R_t = 2.30 min; MS (ESIpos) m/z 626 $[M+H]^+$.

Ejemplo 144B:

7-{[(1-aminociclopropil)metil]amino}-*N*-[(1*S*)-1-ciclopropil-2,2,2-trifluoroetil]-4-oxo-1-(2,4,6-trifluorofenil)-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida bis(trifluoroacetato)

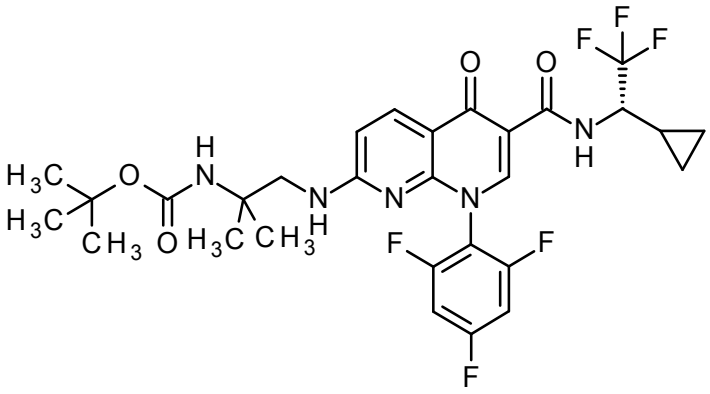


A una solución de 170 mg (272 µmol) del compuesto del Ejemplo 144A en 7,9 ml de diclorometano se agregaron 419 µl (5,44 mmol) de ácido trifluoroacético mientras se enfriaba con un baño de hielo. La mezcla se agitó a temperatura ambiente por otras 2,5 h. Todos los componentes volátiles se retiraron a presión reducida y el residuo se codestiló con tolueno y finalmente se liofilizó. Se obtuvieron 185 mg (89% de teoría, 99% pureza) del compuesto del título.

LC-MS (Método 3): R_t = 1.31 min; MS (ESIpos) m/z 526 $[M+H]^+$.

Ejemplo 145A:

(1-{[6-{[(1*S*)-1-ciclopropil-2,2,2-trifluoroetil]carbamoil}-5-oxo-8-(2,4,6-trifluorofenil)-5,8-dihidro-1,8-naftiridin-2-il]amino}-2-metilpropan-2-il)carbamato de *terc*-butilo

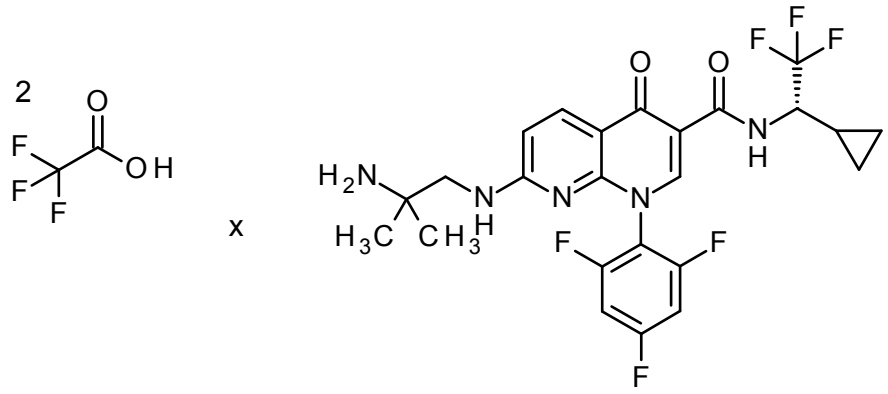


A una solución de 150 mg (315 µmol) del compuesto del Ejemplo 126A en 3,1 ml of dimetilformamida se agregó, a temperatura ambiente, 99,2 mg (441 µmol) de (1-amino-2-metilpropan-2-il)carbamato de *terc*-butilo clorhidrato y 225 µl (1,29 mmol) de *N*,*N*-diisopropiletilamina. La mezcla se agitó durante otras 48 h. La mezcla de reacción se diluyó con 0,2 ml de acetonitrilo y 0,5 ml de agua y se separó mediante HPLC preparativa (columna: Chromatorex C18, 10 µm, 125 x 30 mm, solvente: acetonitrilo/0,1% gradiente de ácido fórmico; 0 a 5 min 10% acetonitrilo, durante 14 min a 90% acetonitrilo y durante otros 4 min 90% acetonitrilo). Se obtuvieron 174 mg (87% de teoría, 99% pureza) del compuesto del título.

LC-MS (Método 3): R_t = 2,40 min; MS (ESIpos) m/z 628 $[M+H]^+$.

Ejemplo 145B:

7-[(2-Amino-2-metilpropil)amino]-*N*-[(1*S*)-1-ciclopropil-2,2,2-trifluoroetil]-4-oxo-1-(2,4,6-trifluorofenil)-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida bis(trifluoroacetato)

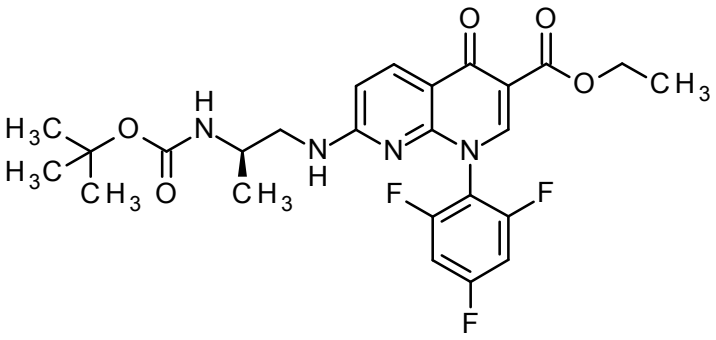


A una solución de 172 mg (274 µmol) del compuesto del Ejemplo 145A en 7,9 ml de diclorometano se agregó 422 µl (5,48 mmol) de ácido trifluoroacético mientras se enfriaba con baño de hielo. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante otras 2,5 h. Todos los componentes volátiles se retiraron a presión reducida, y el residuo se codestiló con tolueno y finalmente se liofilizó. Se obtuvieron 185 mg (91% de teoría, 99% pureza) del compuesto del título.

LC-MS (Método 3): R_t = 1,33 min; MS (ESIpos) m/z 528 $[M+H]^+$.

Ejemplo 146A:

7-({(2*R*)-2-[(*terc*-butoxicarbonil)amino]propil}amino)-4-oxo-1-(2,4,6-trifluorofenil)-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxilato de etilo

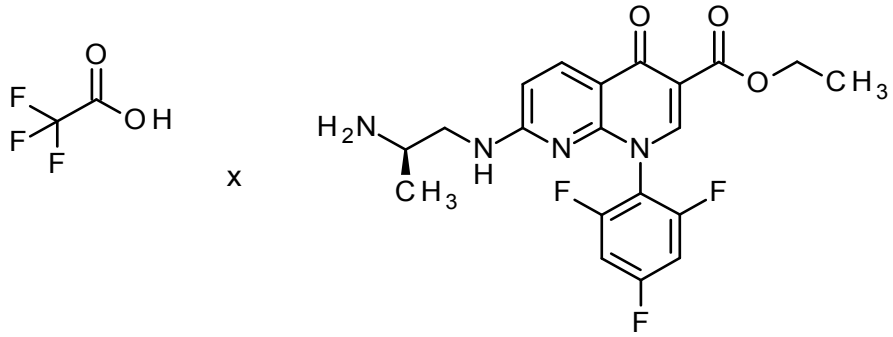


A una solución de 1,50 g (3,92 mmol) del compuesto del Ejemplo 100A en 25 ml of dimetilformamida se agregó, a temperatura ambiente, 991 mg (4,70 mmol) de [(2*R*)-1-aminopropan-2-il]carbamato de *terc*-butilo clorhidrato y 2,39 ml (13,7 mmol) de *N*,*N*-diisopropiletilamina. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 h y a 60°C durante 37 h. La solución de reacción se agregó a 250 ml de agua y se ajustó hasta pH 5 con ácido clorhídrico acuoso 1N. El precipitado se filtró por succión, se lavó con agua y se secó a alto vacío. Se obtuvieron 1,81 g (85% de teoría, 95% pureza) del compuesto del título.

LC-MS (Método 3): R_t = 1,82 min; MS (ESIpos) m/z 521 $[M+H]^+$.

Ejemplo 146B:

7-{[(2*R*)-2-aminopropil]amino}-4-oxo-1-(2,4,6-trifluorofenil)-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxilato de etilo trifluoroacetato

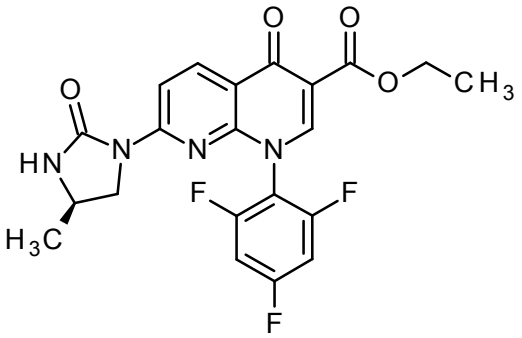


A una solución de 1,80 g (3,46 mmol) del compuesto del Ejemplo 146A en 100 ml de diclorometano se agregó 5,33 ml (69,2 mmol) de ácido trifluoroacético mientras se enfriaba con baño de hielo. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante otras 2,5 h. Todos los componentes volátiles se retiraron a presión reducida, y el residuo se codestiló con tolueno y finalmente se liofilizó. Se obtuvieron 2,50 g (cuantitativo, 99% pureza) del compuesto del título.

LC-MS (Método 3): R_t = 0,92 min; MS (ESIpos) m/z 421 $[M+H]^+$.

Ejemplo 146C:

7-[(4*R*)-4-metil-2-oxoimidazolidin-1-il]-4-oxo-1-(2,4,6-trifluorofenil)-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxilato de etilo

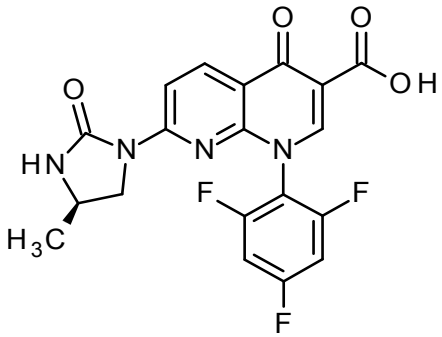


A una solución de 2,50 g (4,68 mmol) del compuesto del Ejemplo 146B en 103 ml of dimetilformamida se agregó, a temperatura ambiente, 647 mg (4,68 mmol) de carbonato de potasio y 1,89 g (11,7 mmol) de 1,1'-carbonildiimidazol. La mezcla se agitó durante otras 6 h. Posteriormente, la solución de reacción se agregó a 600 ml de agua, se agregaron 5 ml de ácido clorhídrico acuoso 1N, y el precipitado se filtró con succión, se lavó con agua y se secó a alto vacío. Se obtuvieron 1,20 g (57% de teoría, 99% pureza) del compuesto del título.

LC-MS (Método 1): R_t = 0,86 min; MS (ESIpos) m/z 447 $[M+H]^+$.

Ejemplo 146D:

Ácido 7-[(4*R*)-4-metil-2-oxoimidazolidin-1-il]-4-oxo-1-(2,4,6-trifluorofenil)-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxílico



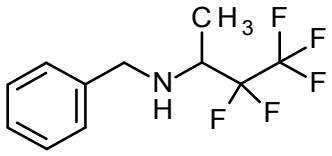
A una carga inicial de 1,19 g (2,67 mmol) del compuesto del Ejemplo 146C en 8 ml de agua se agregaron 8 ml de 36 por ciento de ácido clorhídrico acuoso y 8 ml de THF, y la mezcla se agitó a 110°C durante 4 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta TA y se diluyó con 100 ml de agua. El precipitado se filtró por succión, se lavó con agua y se secó a alto vacío. Se obtuvieron 995 mg (87% de teoría, 97% pureza) del compuesto del título.

LC-MS (Método 3): R_t = 1,49 min; MS (ESIpos): m/z = 419 $[M+H]^+$.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ [ppm] = 14,65 (s, 1H), 9,19 (s, 1H), 8,60 (d, 1H), 8,50 (d, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,65-7,55 (m, 2H), 3,81-3,70 (m, 2H), 3,14-3,06 (m, 1H), 1,13 (d, 3H).

Ejemplo 147A

N-bencil-1,1,1,2,2-pentafluorobutan-3-amina (racemato)



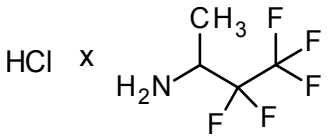
A una solución de 2,00 g (12,2 mmol) de 3,3,4,4,4-pentafluorobutan-2-ona en 10 ml de diclorometano se agregó, a 0°C, 5,40 ml (18,3 mmol) de tetraisopropóxido de titanio y 2,66 ml (24,4 mmol) de bencilamina. La mezcla se agitó a TA durante otros 90 min antes de enfriarse nuevamente hasta 0°C. Posteriormente, se agregaron 2,14 g (34,1 mmol) de cianoborohidruro de sodio, 36 ml de metanol y 3 Å de tamiz molecular. La mezcla se calentó hasta TA y se agitó durante otros 2 d. La solución de reacción se mezcló con un poco de agua y acetato de etilo y se filtró. El filtrado se lavó dos veces con solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio una vez con solución acuosa saturada de cloruro de sodio. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se filtró, y el solvente se retiró a presión reducida. El residuo se purificó dos veces mediante cromatografía de fase normal (acetato de etilo/ciclohexano 1/20), y se obtuvo 1,65 g (48% de teoría; 91% pureza) del compuesto del título.

LC-MS (Método 6): R_t = 2,17 min; MS (ESIpos): m/z = 254 $[M+H]^+$.

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6): δ [ppm] = 7,28-7,36 (m, 4H), 7,20-7,27 (m, 1H), 3,83 (dd, 1H), 3,72 (dd, 1H), 3,22-3,30 (m, 1H), 2,43-2,48 (m, 1H), 1,20 (d, 3H).

Ejemplo 147B

1,1,1,2,2-Pentafluorobutan-3-amina clorhidrato (racemato)

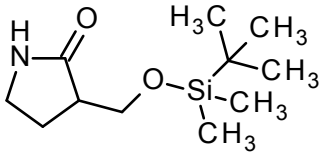


A una solución de 1,50 g (5,92 mmol) de *N*-bencil-1,1,1,2,2-pentafluoropentan-3-amina en 27,4 ml de metanol se agregó 150 mg de paladio en carbón (10%), y la hidrogenación se efectuó a presión estándar y temperatura ambiente durante 6 h. La mezcla de reacción se filtró luego mediante un filtro Millipore y el solvente se retiró a presión reducida. El receptor que contenía el solvente destilado se transfirió luego a un matraz y se mezcló con ácido clorhídrico acuoso 4 N en dioxano y se concentró nuevamente. El residuo se agitó con dietil éter y el precipitado se filtró con succión y se secó a alto vacío. Se obtuvieron 456 mg (39% de teoría, 100% pureza) del compuesto del título.

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6): δ [ppm] = 9,21 (br, s, 3H), 4,40-4,29 (m, 1H), 1,41 (d, 3H).

Ejemplo 148A:

3-({[*terc*-butil(dimetil)silil]oxi}metil)pirrolidin-2-ona (racemato)



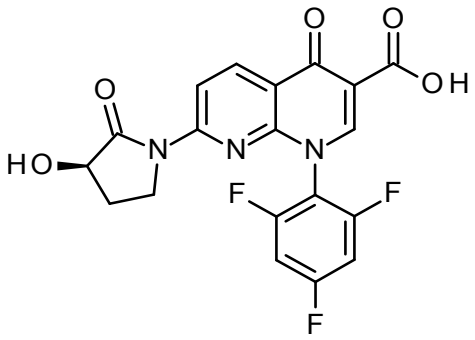
A una solución de 110 mg (955 µmol) de 3-(hidroximetil)pirrolidin-2-ona y 97,6 mg (1,43 mmol) de imidazol en 5 ml de dimetilformamida se agregó, a 0°C, 148 mg (955 µmol) de cloruro de *terc*-butildimetilsililo. La mezcla se agitó a 0 °C durante 30 min y luego a temperatura ambiente durante la noche. Posteriormente, todos los constituyentes volátiles se retiraron a presión reducida y el residuo se mezcló con 10 ml de agua y se extrajo tres veces con 20 ml de acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con 30 ml de solución de cloruro de sodio acuoso, se secaron sobre sulfato de magnesio y se filtraron, y el solvente se retiró a presión reducida. Se obtuvieron 115 mg (52% de teoría, 100% pureza) del compuesto del título.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ [ppm] = 5,44 (br, s, 1H), 3,84 (dd, 1H), 3,75 (dd, 1H), 3,35-3,22 (m, 2H), 2,48-2,40 (m, 1H), 2,26-2,06 (m, 2H), 0,82 (s, 9H), 0,00 (d, 6H).

LC-MS (Método 3): R_t = 1,81 min; MS (ESIpos) m/z 230 $[M+H]^+$.

Ejemplo 149A:

Ácido 7-[(3*R*)-3-hidroxi-2-oxopirrolidin-1-il]-4-oxo-1-(2,4,6-trifluorofenil)-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxílico



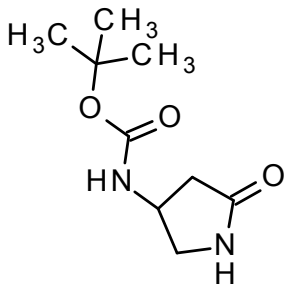
De acuerdo con GP2, 270 mg (761 µmol) del compuesto del Ejemplo 100B se hicieron reaccionar con 92,4 mg (914 µmol) de (3*R*)-3-hidroxipirrolidin-2-ona en presencia de 158 mg (1,14 mmol) de carbonato de potasio, 17 mg (76 µmol) de acetato de paladio(II) y 88,1 mg (152 µmol) de Xantphos en 6 ml de 1,4-dioxano a 80°C durante 12 h. Se agregó catalizador a la mezcla una vez más, y la mezcla se agitó a 80°C durante otras 5 h. Posteriormente, la mezcla de reacción se extrajo por agitación en una mezcla de agua helada, ácido clorhídrico y acetato de etilo. La mezcla se filtró con succión a través de kieselguhr, y la fase orgánica se lavó con agua y solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y concentró. El residuo se disolvió en 6,5 ml de acetonitrilo y 0,5 ml de agua y se purificó por medio de HPLC preparativa (columna: Chromatorex C18, 10 µm, 125 x 30 mm, solvente: acetonitrilo/0,1% gradiente de ácido fórmico; 0 a 5 min 10% acetonitrilo, durante 14 min a 90% acetonitrilo y durante otros 4 min 90% acetonitrilo). Se obtuvieron 159 mg (49% de teoría, 99% pureza) del compuesto del título.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] = 14,37 (br. s, 1H), 9,25 (s, 1H), 8,77 (d, 1H), 8,60 (d, 1H), 7,66-7,56 (m, 2H), 5,93 (d, 1H), 4,45-4,36 (m, 1H), 3,62-3,53 (m, 1H), 2,38-2,26 (m, 1H), 1,85-1,71 (m, 1H), one resonance partially under the water signal.

LC-MS (Método 1): R_t = 0,73 min; MS (ESIpos) m/z 420 $[M+H]^+$.

Ejemplo 151A:

(5-oxopirrolidin-3-il)carbamato de *terc*-butilo (racemato)

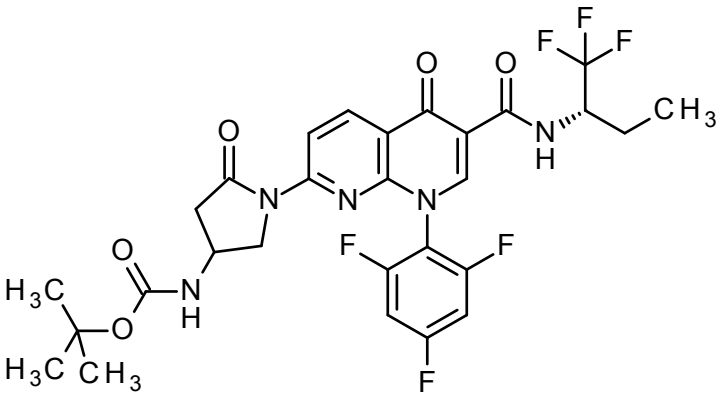


A una solución de 100 mg (732 µmol) de 4-aminopirrolidin-2-ona clorhidrato (racemato) en 1,5 ml de agua y 3,5 ml de dioxano se agregaron, a temperatura ambiente, 185 mg (2,19 mmol) de hidrogenocarbonato de sodio y 168 mg (769 µmol) de dicarbonato de di-terc-butilo. La mezcla se agitó durante la noche. Luego la mezcla se mezcló con agua y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron, y el residuo se secó a alto vacío. Se obtuvieron 69,2 mg (47% de teoría, 100% pureza) del compuesto del título.

LC-MS (Método 1): R_t = 0,48 min; MS (ESIpos): m/z = 201 $[M+H]^+$

Ejemplo 151B:

{5-oxo-1-[5-oxo-6-{[(2*S*)-1,1,1-trifluorobutan-2-il]carbamoil}-8-(2,4,6-trifluorofenil)-5,8-dihidro-1,8-naftiridin-2-il]pirrolidin-3-il}carbamato de terc-butilo (mezcla de diastereómeros)

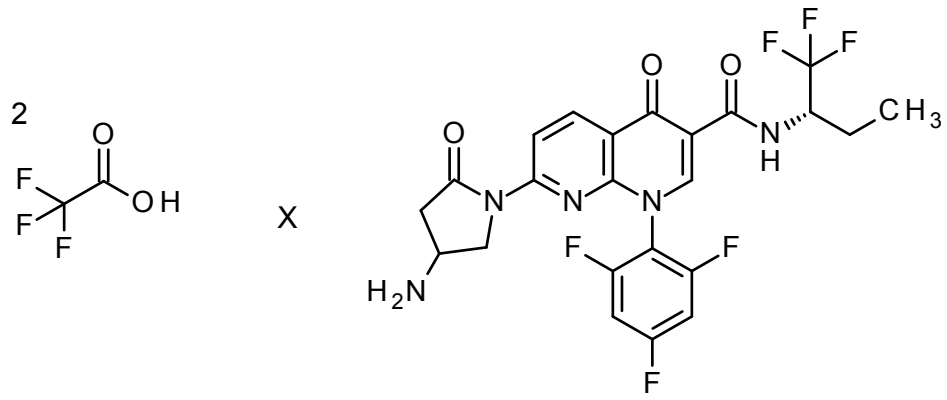


Se agitaron carbonato de potasio (17,9 mg, 129 µmol), acetato de paladio(II) (3,87 mg, 17,2 µmol) y 9,9-dimetil-4,5-bis(difenilfosfino)xanteno (9,98 mg, 17,2 µmol) en 4,0 ml de dioxano en argón a TA durante 10 minutos. Luego se agregó el compuesto del Ejemplo 115A (40,0 mg, 86,2 µmol) y el compuesto del Ejemplo 151A (20,7 mg, 103 µmol) y la mezcla se agitó a 80°C durante 4 h. La mezcla se purificó directamente por RP-HPLC preparativa (columna: Reprosil 125x30; 10µ, velocidad de flujo: 50 ml/min, MeCN/agua, 0,1% TFA). Los constituyentes volátiles se retiraron a presión reducida y el residuo se secó a alto vacío. Esto proporcionó 30,7 mg (79% puro, 45% de teoría) del compuesto del título.

LC-MS (Método 1): R_t = 1,20 min; MS (ESIpos): m/z = 628 $[M+H]^+$.

Ejemplo 151C:

7-[4-amino-2-oxopirrolidin-1-il]-4-oxo-N-[(2*S*)-1,1,1-trifluorobutan-2-il]-1-(2,4,6-trifluorofenil)-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida (bis)trifluoroacetato (mezcla de diastereómeros)

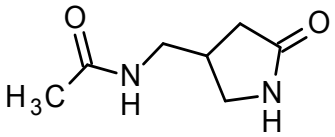


El compuesto del Ejemplo 151B (30,7 mg, 79% pureza, 38,5 µmol) se disolvió en 2,0 ml de diclorometano, se agregó ácido trifluoroacético (150 µl, 1,9 mmol), y la mezcla se agitó a TA durante 5 h. Los constituyentes volátiles se retiraron a presión reducida y el residuo se purificó mediante RP-HPLC preparativa (columna: Reprosil 125x30; 10µ, velocidad de flujo: 50 ml/min, MeCN/agua/0,1% TFA). Los constituyentes volátiles se retiraron a presión reducida y el residuo se secó a alto vacío. Esto proporcionó 25,7 mg (95% pureza, 84% de teoría) del compuesto del título.

LC-MS (Método 1): R_t = 0,72 min; MS (ESIpos): m/z = 528 $[M+H]^+$

Ejemplo 152A:

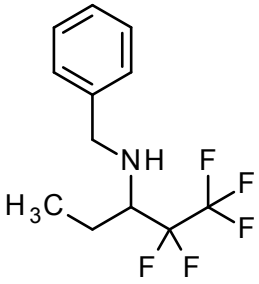
N-[(5-oxopirrolidin-3-il)metil]acetamida (racemato)



A una carga inicial de 4-(aminometil)pirrolidin-2-ona clorhidrato (racemato) (30,0 mg, 199 µmol) en 1,0 ml de diclorometano se agregó trietilamina (83 µl, 600 µmol). Se agregó cloruro de acetilo (17 µl, 240 µmol) a la mezcla de reacción a 0°C, y la mezcla de reacción se agitó a TA durante la noche. La fase orgánica se lavó una vez con agua y se secó sobre sulfato de magnesio. Los constituyentes volátiles se retiraron a presión reducida y el residuo se secó a alto vacío. Esto proporcionó 11,7 mg del compuesto del título, que se usó inmediatamente en la siguiente etapa de reacción sin purificación adicional.

Ejemplo 153A:

N-bencil-1,1,1,2,2-pentafluoropentan-3-amina (racemato)



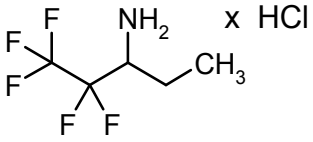
A una solución de 2,00 g (11,4 mmol) de 1,1,1,2,2-pentafluoropentan-3-ona en 10 ml de diclorometano se agregó, a 0°C, 5,03 ml (17,0 mmol) de tetraisopropóxido de titanio y 2,48 ml (22,7 mmol) de bencilamina. La mezcla se agitó a TA durante otros 90 min antes de enfriarse nuevamente hasta 0°C. Posteriormente, se agregaron 2,00 g (31,8 mmol) de cianoborohidruro de sodio, 36 ml de metanol y 3 Å de tamiz molecular. La mezcla se calentó hasta TA y se agitó durante otros 2 d. La solución de reacción se mezcló luego con un poco de agua y acetato de etilo y se filtró. El filtrado se lavó dos veces con solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio una vez con solución acuosa saturada de cloruro de sodio. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se filtró, y el solvente se retiró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de fase normal (acetato de etilo/ciclohexano 1/20), y se obtuvo 989 mg (25% de teoría; 76% pureza) del compuesto del título.

LC-MS (Método 1): R_t = 1,27 min; MS (ESIpos): m/z = 268 $[M+H]^+$

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ [ppm] = 7,21-7,36 (m, 5H), 3,73-3,85 (m, 2H), 3,05-3,20 (m, 1H), 1,63-1,75 (m, 1H), 1,49-1,61 (m, 1H), 1,15-1,20 (m, 1H), 0,96 (t, 3H).

Ejemplo 153B:

1,1,1,2,2-Pentafluoropentan-3-amina clorhidrato (racemato)

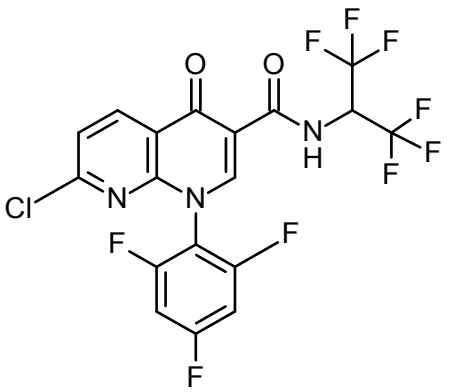


A una solución de 980 g (2,75 mmol) del compuesto del Ejemplo 153A en 11,3 ml de metanol se agregó 75 mg de paladio en carbón (10%), y la hidrogenación se efectuó a presión estándar y temperatura ambiente durante 6 h. La mezcla de reacción se filtró luego mediante un filtro Millipore y el solvente se retiró a presión reducida. El receptor que contenía el solvente destilado se transfirió luego a un matraz y se mezcló con ácido clorhídrico acuoso 4 N en dioxano y se concentró nuevamente. El residuo se agitó con dietil éter y el precipitado se filtró con succión y se secó a alto vacío. Se obtuvieron 379 mg (65% de teoría, 100% pureza) del compuesto del título.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ [ppm] = 8,97 (br. s, 3H), 4,16-4,28 (m, 1H), 1,67-1,94 (m, 2H), 1,05 (t, 3H).

Ejemplo 154A:

7-cloro-*N*-(1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)-4-oxo-1-(2,4,6-trifluorofenil)-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida



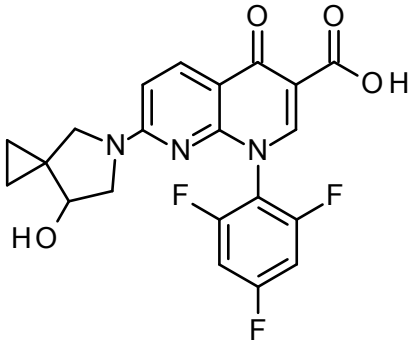
A una solución de 500 mg (1,41 mmol) del compuesto del Ejemplo 100B, 259 mg (1,55 mmol) de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-amina y 740 µl (4,20 mmol) de DIPEA en 13 ml de acetato de etilo se agregaron gota a gota 3,30 ml (5,60 mmol) de 2,4,6-tripropil-1,3,5,2,4,6-trioxatrifosforinano 2,4,6-trióxido (T3P, 50% en DMF). La mezcla se agitó a 80°C durante la noche. La mezcla de reacción se vertió en agua y acetato de etilo, y las fases se separaron. La fase orgánica se lavó tres veces son agua y una vez con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de sodio y se filtró, y el solvente se retiró a presión reducida. El residuo se disolvió en un poco de acetonitrilo, se filtró a través de un filtro Millipore y se purificó por medio de HPLC preparativa (columna: Chromatorex C18, 10 µm, 125*40 mm, solvente: acetonitrilo, agua, 0,1% de ácido fórmico). La sustancia se recristalizó de acetonitrilo, se filtró con succión, se lavó con acetonitrilo y se secó. Se obtuvieron 432 mg (61% de teoría, 100% pureza) del compuesto del título.

LC-MS (Método 3): R_t = 2,39 min; MS (ESIpos): m/z = 504 $[M+H]^+$

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm = 10,76 (d, 1 H), 9,26 (s, 1 H), 8,78 (d, 1 H), 7,81 (d, 1 H), 7,59 - 7,66 (m, 2 H), 6,36 - 6,47 (m, 1 H).

Ejemplo 155A:

Ácido 7-[7-hidroxi-5-azaspiro[2.4]hept-5-il]-4-oxo-1-(2,4,6-trifluorofenil)-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxílico (racemato)



De acuerdo con GP3, se hizo reaccionar 500 mg (1,41 mmol) del compuesto del Ejemplo 100B con 239 mg (1,55 mmol, 97% pureza) de 5-azaspiro[2.4]heptan-7-ol clorhidrato en presencia de 860 µl (4,90 mmol) de DIPEA en 14 ml de DMF. La mezcla se diluyó con agua, ácido clorhídrico acuoso 1 M y acetato de etilo. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas

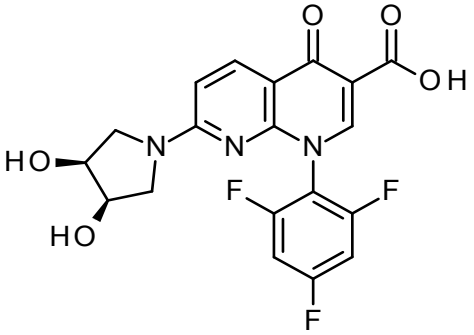
combinadas se lavaron con solución de cloruro de sodio acuoso, se secaron sobre sulfato de sodio y se filtraron, y el solvente se retiró a presión reducida. El producto bruto se purificó mediante HPLC preparativa (columna: Chromatorex C18, 10 µm, 125*40 mm, solvente: acetonitrilo, agua, 0,1% ácido fórmico), y se obtuvieron 422 mg (63% de teoría, 90% pureza) del compuesto del título.

LC-MS (Método 3): R_t = 1,60 min; MS (ESIpos): m/z = 432 $[M+H]^+$

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm = 15,19 (br s, 1 H), 8,99 - 9,04 (m, 1 H), 8,31 (d, 1 H), 7,51 - 7,62 (m, 2 H), 6,89 (d, 0,40 H), 6,76 (d, 0,60 H), 5,04 (br s, 1 H), 3,61 - 3,80 (m, 2 H), 3,13 - 3,53 (m, 2,60 H), 2,89 (d, 0,40 H), 0,78 - 0,87 (m, 1 H), 0,45 - 0,63 (m, 3 H).

Ejemplo 156A

Ácido 7-[(3*R*,4*S*)-3,4-dihidroxipirrolidin-1-il]-4-oxo-1-(2,4,6-trifluorofenil)-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxílico



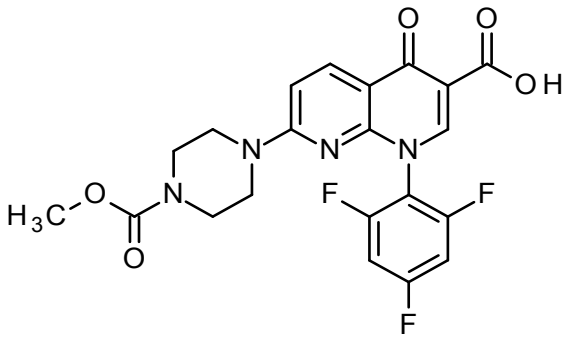
De acuerdo con GP3, se hizo reaccionar 500 mg (1,41 mmol) del compuesto del Ejemplo 100B con 236 mg (1,69 mmol) de (3*R*,4*S*)-pirrolidina-3,4-diol clorhidrato en presencia de 860 µl (4,90 mmol) de DIPEA en 6,3 ml de DMF. La mezcla se diluyó con agua, ácido clorhídrico acuoso 1 M y acetato de etilo. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución de cloruro de sodio acuoso, se secaron sobre sulfato de sodio y se filtraron, y el solvente se retiró a presión reducida. El producto bruto se cristalizó de acetato de etilo y ciclohexano, se filtró con succión, se lavó con un poco de acetato de etilo/ciclohexano y se secó. Se obtuvieron 459 mg (77% de teoría) del compuesto del título.

LC-MS (Método 3): R_t = 1,19 min; MS (ESIpos): m/z = 422 $[M+H]^+$

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm = 15,21 (s, 1 H), 9,02 (s, 1 H), 8,29 (d, 1 H), 7,54 - 7,62 (m, 2 H), 6,84 (d, 1 H), 5,07 (d, 1 H), 4,97 (d, 1 H), 4,10 - 4,20 (m, 1 H), 4,00 - 4,07 (m, 1 H), 3,63 (dd, 1 H), 3,24 (dd, 1 H), 3,01 (dd, 1 H).

Ejemplo 157A

Ácido 7-[4-(metoxicarbonil)piperazin-1-il]-4-oxo-1-(2,4,6-trifluorofenil)-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxílico



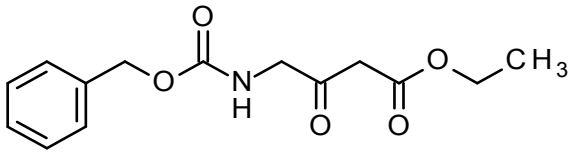
De acuerdo con GP3, se hizo reaccionar 500 mg (1,41 mmol) del compuesto del Ejemplo 100B con 244 mg (1,69 mmol) de piperazina-1-carboxilato de metilo en presencia de 860 µl (4,90 mmol) de DIPEA en 6,3 ml de DMF. La mezcla se diluyó con acetonitrilo, un poco de agua y ácido fórmico. La sustancia se purificó mediante HPLC preparativa (acetonitrilo/agua/0,1% ácido fórmico). Se obtuvieron 380 mg (58% de teoría, 98% pureza) del compuesto del título.

LC-MS (Método 3): R_t = 1,63 min; MS (ESIpos): m/z = 463 $[M+H]^+$

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm = 15,06 (br s, 1 H), 9,04 (s, 1 H), 8,35 (d, 1 H), 7,58 (t, 2 H), 7,21 (d, 1 H), 3,61 (s, 3 H), 3,51 - 3,59 (m, 4 H), 3,37 - 3,44 (m, 4 H).

Ejemplo 158A

4-{[(benciloxi)carbonil]amino}-3-oxobutanoato de etilo



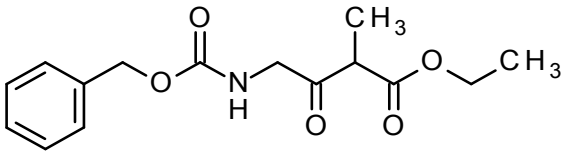
A una solución de 15,0 g (71,7 mmol) de *N*-[(benciloxi)carbonil]glicina en 534 ml de THF se agregaron 9,24 g (57,0 mmol) de carbonildiimidazol (CDI), y la mezcla se agitó a TA durante 2,5 h. Posteriormente, mientras se enfriaba con un baño de hielo, se agregaron 9,76 g (57,4 mmol) de 3-etoxi-3-oxopropanoato de potasio y 4,95 g (52,0 mmol) de cloruro de magnesio. Al completar la adición, continuó la agitación a 50°C durante otras 48 h. El solvente se retiró a presión reducida, el residuo se absorbió con acetato de etilo y solución acuosa saturada de cloruro de amonio, y las fases se separaron. La fase orgánica se lavó con solución de cloruro de sodio acuoso, se secó sobre sulfato de sodio y se filtró, y el solvente se retiró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de fase normal (gradiente de acetato de etilo-ciclohexano), y se obtuvo 12,7 g (60% de teoría; 95% pureza) del compuesto del título.

LC-MS (Método 1): R_t = 0,83 min; MS (ESIneg): m/z = 278 $[M-H]^-$

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ [ppm] = 7,56 (br t, 1H), 7,25-7,41 (m, 5H), 5,04 (s, 2H), 4,09 (q, 2H), 3,97 (d, 2H), 3,60 (s, 2H), 1,19 (t, 3H).

Ejemplo 158B

4-{[(benciloxi)carbonil]amino}-2-metil-3-oxobutanoato de etilo (racemato)



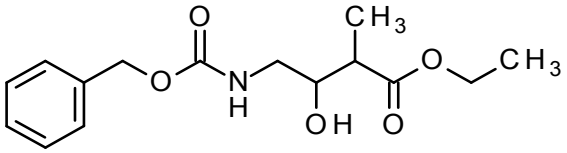
Una suspensión de 1,00 g (3,58 mmol) de 4-{[(benciloxi)carbonil]amino}-3-oxobutanoato de etilo, 669 µl (10,7 mmol) de yodometano y 990 mg (7,16 mmol) de carbonato de potasio en 15 ml de acetona se hizo reaccionar en un microondas a 50°C durante 2 h. La irradiación de microondas continuó, mientras se monitoreaba la reacción, a 45°C durante otras 2 h. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución de cloruro de sodio acuoso, se secaron sobre sulfato de sodio y se filtraron, y el solvente se retiró a presión reducida. El residuo se disolvió en un poco de acetonitrilo, se filtró a través de un filtro Millipore y se separó en dos ejecuciones por medio de HPLC preparativa (columna: Chromatorex C18, 10 µm, 125*40 mm, solvente: acetonitrilo, agua, 0,1% de ácido fórmico). Se obtuvieron 536 mg (51% de teoría, 100% pureza) del compuesto del título.

LC-MS (Método 1): R_t = 0,87 min; MS (ESIneg): m/z = 292 $[M-H]^-$

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ [ppm] = 7,57 (br t, 1H), 7,24-7,40 (m, 5H), 5,04 (s, 2H), 4,09 (q, 2H), 4,03 (d, 2H), 3,80 (q, 1H), 1,22-1,09 (m, 6H).

Ejemplo 158C

4-{[(benciloxi)carbonil]amino}-3-hidroxi-2-metilbutanoato de etilo (mezcla de diastereómeros)



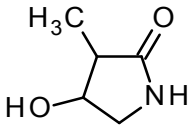
A una solución de 533 mg (1,82 mmol) de 4-{[(benciloxi)carbonil]amino}-2-metil-3-oxobutanoato de etilo en 9,2 ml de metanol se agregó, a -78°C, 96,2 mg (2,54 mmol) de borohidruro de sodio. La mezcla se calentó gradualmente hasta -15°C mientras se monitoreaba la reacción. A -15°C, la reacción finalizó agregando solución acuosa saturada de cloruro de amonio. La mezcla se extrajo tres veces con etil acetato. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución de cloruro de sodio acuoso, se secaron sobre sulfato de sodio y se filtraron, y el solvente se retiró a presión reducida. El residuo se absorbió en un poco de acetonitrilo y se purificó en dos ejecuciones mediante HPLC preparativa (columna: Chromatorex C18, 10 µm, 125*40 mm, solvente: acetonitrilo, agua, 0,1% de ácido fórmico). Se obtuvieron 398 mg (74% de teoría, 100% pureza) del compuesto del título.

LC-MS (Método 1): R_t = 0,80 min; MS (ESIpos): m/z = 296 $[M+H]^+$

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ [ppm] = 7,26-7,45 (m, 5H), 7,20-7,25 (m, 0,3H), 7,11 (br t, 0,7H), 5,01 (s, 2H), 4,90-4,97 (m, 1H), 3,98-4,08 (m, 2H), 3,81-3,88 (m, 0,3H), 3,63-3,71 (m, 0,7H), 3,11-3,20 (m, 0,7H), 2,93-3,07 (m, 1,3H), 2,40-2,49 (m, 1H), 1,17 (t, 3H), 1,00-1,05 (m, 3H).

Ejemplo 158D

4-hidroxi-3-metilpirrolidin-2-ona (mezcla de diastereómeros)

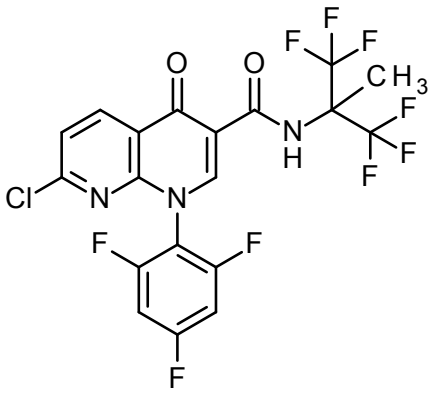


A una solución de 397 mg (1,34 mmol) de 4-{[(benciloxi)carbonil]amino}-3-hidroxi-2-metilbutanoato de etilo en 7,2 ml de metanol se agregó 40 mg de paladio en carbón (10%), y la hidrogenación se efectuó a presión estándar y temperatura ambiente durante 6 h. La mezcla de reacción se filtró luego mediante un filtro Millipore y el solvente se retiró a presión reducida. Se obtuvieron 211 mg (cuantitativo) del compuesto diana, que se usó sin purificación adicional en el siguiente paso.

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,008 (0,80), 0,936 (15,27), 0,954 (16,00), 0,985 (4,68), 1,002 (5,72), 1,010 (9,61), 1,021 (1,34), 1,028 (9,33), 1,038 (1,50), 1,055 (2,69), 1,073 (1,35), 1,158 (4,92), 1,176 (10,33), 1,194 (5,03), 2,004 (1,14), 2,022 (1,44), 2,039 (1,10), 2,225 (1,59), 2,239 (1,71), 2,243 (1,63), 2,257 (1,57), 2,479 (1,15), 2,854 (1,16), 2,868 (1,22), 2,878 (1,29), 2,893 (1,32), 2,958 (1,71), 2,962 (2,91), 2,966 (1,63), 2,984 (1,89), 2,988 (3,22), 2,992 (1,80), 3,317 (5,99), 3,329 (6,86), 3,333 (5,11), 3,336 (4,95), 3,343 (6,27), 3,350 (4,61), 3,355 (6,03), 3,360 (3,76), 3,374 (3,03), 3,377 (2,85), 3,414 (1,25), 3,431 (1,52), 3,449 (1,35), 3,847 (1,23), 3,862 (1,17), 4,018 (1,05), 4,035 (2,89), 4,053 (2,81), 4,071 (0,94), 4,194 (1,14), 4,207 (1,95), 4,219 (1,09), 7,419 (1,14).

Ejemplo 159A

7-cloro-*N*-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-metilpropan-2-il)-4-oxo-1-(2,4,6-trifluorofenil)-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida



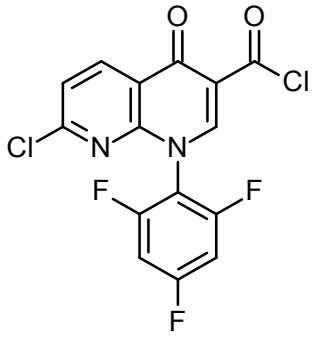
A una solución de 150 mg (423 µmol) del compuesto del Ejemplo 100B, 91,9 mg (508 µmol) de 1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-metilpropan-2-amina y 220 µl (1,30 mmol) de DIPEA en 1,6 ml de acetato de etilo se agregaron gota a gota 740 µl (1,30 mmol) de 2,4,6-tripropil-1,3,5,2,4,6-trioxatrifosforinano 2,4,6-trióxido (T3P, 50% en DMF). La mezcla se agitó a 80°C durante la noche y se agregaron otros 370 µl (0,65 mmol) de 2,4,6-tripropil-1,3,5,2,4,6-trioxatrifosforinano 2,4,6-trióxido (T3P, 50% en DMF). La mezcla de reacción se agitó a 80°C durante otras 64 h y el solvente se retiró luego a presión reducida. El residuo se disolvió en acetonitrilo, un poco de agua y ácido fórmico, se filtró a través de un filtro Millipore y se purificó por medio de HPLC preparativa (columna: Chromatorex C18, 10 µm, 125*40 mm, solvente: acetonitrilo, agua, 0,1% de ácido fórmico). Se obtuvieron 76,3 mg (35% de teoría) del compuesto del título.

LC-MS (Método 3): R_t = 2,46 min; MS (ESIpos): m/z = 518 $[M+H]^+$

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm = 10,96 (s, 1 H), 9,18 (s, 1 H), 8,79 (d, 1 H), 7,80 (d, 1 H), 7,62 (t, 2 H), 2,08 (s, 3 H).

Ejemplo 160A

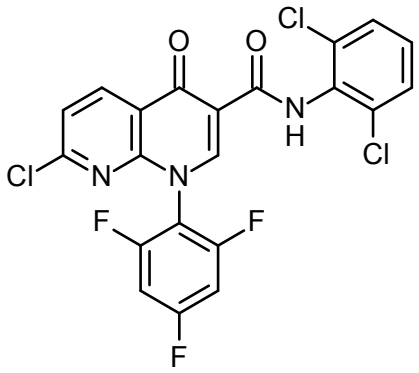
Cloruro de 7-cloro-4-oxo-1-(2,4,6-trifluorofenil)-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carbonilo



A una solución de 800 mg (2,26 mmol) del compuesto del Ejemplo 100B en 18 ml de THF se agregaron 490 µl (6,70 mmol) de cloruro de tionilo y la mezcla se agitó a reflujo durante otras 2 h, y luego todos los componentes volátiles se retiraron a presión reducida. El producto bruto se usó en el siguiente paso sin trabajo adicional (la conversión se asumió como cuantitativa).

Ejemplo 160B

7-cloro-*N*-(2,6-diclorofenil)-4-oxo-1-(2,4,6-trifluorofenil)-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida



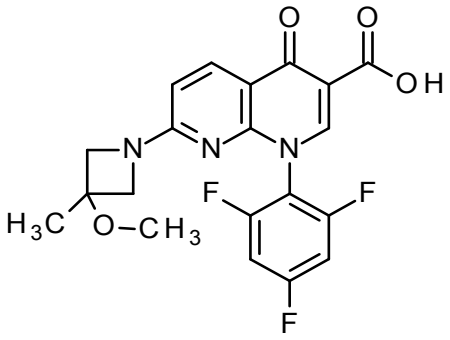
A una solución de 840 mg (2,25 mmol) de cloruro de 7-cloro-4-oxo-1-(2,4,6-trifluorofenil)-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carbonilo en 47 ml de diclorometano se agregó, a TA, 940 µl (6,80 mmol) de trietilamina y 438 mg (2,70 mmol) de 2,6-dicloroanilina. La mezcla se agitó a TA durante 30 min y luego a 50°C durante la noche. La mezcla de reacción se concentró y absorbió en diclorometano, se lavó dos veces con ácido clorhídrico acuoso 1 M, se secó sobre sulfato de magnesio y se filtró, y el solvente se retiró a presión reducida. El producto bruto se purificó mediante cromatografía de fase normal (acetato de etilo/ciclohexano = 1/1). Se obtuvieron 544 mg (48% de teoría, 99% pureza) del compuesto del título.

LC-MS (Método 3): R_t = 2,35 min; MS (ESIpos): m/z = 498 $[M+H]^+$

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm = 11,34 (s, 1 H), 9,22 (s, 1 H), 8,81 (d, 1 H), 7,81 (d, 1 H), 7,58 - 7,65 (m, 4 H), 7,36 - 7,43 (m, 1 H).

Ejemplo 161A

Ácido 7-(3-metoxi-3-metilazetidin-1-il)-4-oxo-1-(2,4,6-trifluorofenil)-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxílico



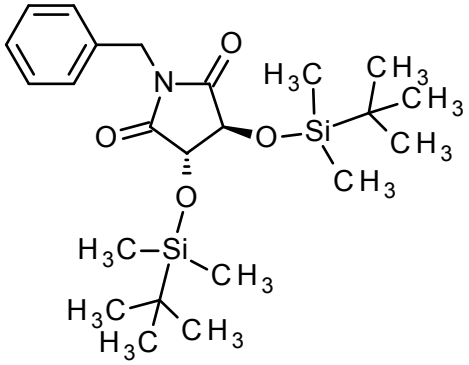
De acuerdo con GP3, se hizo reaccionar 91,3 mg (257 µmol) del compuesto del Ejemplo 100B con 42,5 mg (309 µmol) de 3-metoxi-3-metilazetidina clorhidrato en presencia de 160 µl (900 µmol) de DIPEA en 1,2 ml de DMF. La reacción finalizó agregando acetonitrilo, un poco de agua y ácido fórmico, la mezcla se filtró a través de un filtro Millipore, la solución bruta se purificó por medio de HPLC preparativa (columna: Chromatorex C18, 10 µm, 125*40 mm, solventes: acetonitrilo, agua, 0,1% ácido fórmico), y se obtuvieron 72,4 mg (63% de teoría, 93% pureza) del compuesto del título.

LC-MS (Método 3): R_t = 1,83 min; MS (ESIpos): m/z = 420 $[M+H]^+$

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm = 15,14 (br s, 1 H), 9,01 (s, 1 H), 8,32 (d, 1 H), 7,52 - 7,60 (m, 2 H), 6,70 (d, 1 H), 3,48 - 4,18 (m, 4 H), 3,16 (s, 3 H), 1,41 (s, 3 H).

Ejemplo 162A

(3*S*,4*S*)-1-bencil-3,4-bis{[terc-butil(dimetil)silil]oxi}pirrolidina-2,5-diona

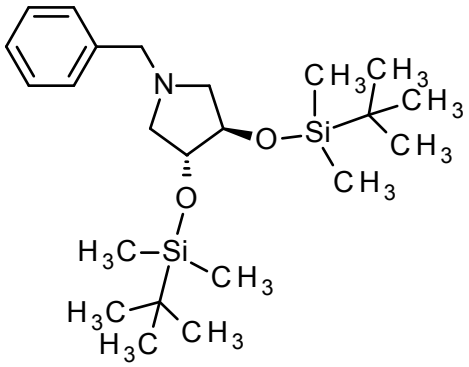


A una solución de 1,03 g (4,65 mmol) de (3*S*,4*S*)-1-bencil-3,4-dihidroxipirrolidina-2,5-diona y 949 mg (13,9 mmol) de imidazol en 19,2 ml de DMF se agregó 1,76 g (11,7 mmol) de cloruro de *terc*-butildimetilsililo, y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La reacción se mezcló con agua y se extrajo tres veces con diclorometano. La fase orgánica se lavó con agua, se secó sobre sulfato de magnesio y se filtró, y el solvente se retiró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de fase normal (acetato de etilo/ciclohexano = 1/4). Esto proporcionó 1,57 g (75% de teoría) del compuesto del título.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ [ppm] = 7,25-7,36 (m, 5H), 4,80 (s, 2H), 4,53 (dd, 2H), 0,91 (s, 18H), 0,17 (s, 6H), 0,13 (s, 6H).

Ejemplo 162B

(3*R*,4*R*)-1-bencil-3,4-bis{[terc-butil(dimetil)silil]oxi}pirrolidina



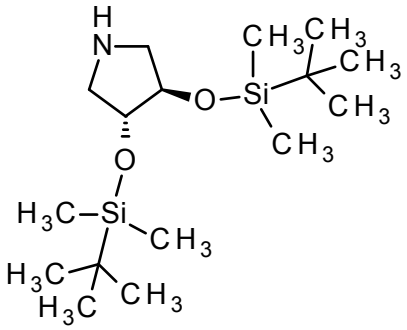
A una solución de 1,57 g (3,49 mmol) de (3*S*,4*S*)-1-bencil-3,4-bis{[*terc*-butil(dimetil)silil]oxi}pirrolidina-2,5-diona en 11,3 ml de THF a 0°C se agregó gota a gota 9,1 ml (1,00 M, 9,10 mmol) de complejo borano-tetrahidrofurano, y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 h y a reflujo durante 2 h. El solvente se retiró en un evaporador giratorio y el residuo se disolvió en 7 ml de etanol. La mezcla se agitó a reflujo durante 21 h. Posteriormente, la mezcla se concentró por evaporación en un evaporador giratorio, y se agregó agua y dietil éter. La fase acuosa se extrajo tres veces con dietil éter. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía de fase normal (gradiente de acetato de etilo-ciclohexano). Se obtuvieron 711 mg (46% de teoría, 95% pureza) del compuesto del título.

LC-MS (Método 1): R_t = 1,07 min; MS (ESIpos): m/z = 422 $[M+H]^+$

^{1}H NMR (400 MHz, CDCl3): δ [ppm] = 7,22-7,35 (m, 5H), 4,07-4,15 (m, 2H), 3,62 (dd, 2H), 2,87 (dd, 2H), 2,43-2,48 (m, 2H), 0,87-0,90 (m, 18H), 0,06 (s, 6H), 0,01-0,05 (m, 6H).

Ejemplo 162C

(3*R*,4*R*)-3,4-bis{[terc-butil(dimetil)silil]oxi}pirrolidina



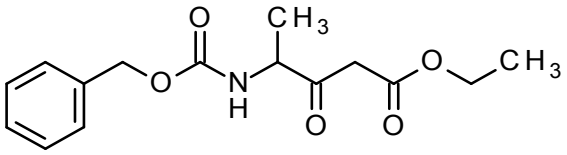
A una solución de 711 mg (1,69 mmol) de (3*R*,4*R*)-1-bencil-3,4-bis{[*terc*-butil(dimetil)silil]oxi}pirrolidina en 7,7 ml de etanol se agregaron 71,1 mg (506 µmol) de hidróxido de paladio(II), y la hidrogenación se efectuó a presión estándar y temperatura ambiente durante 2,5 h. La mezcla de reacción se filtró luego

mediante kieselguhr y el solvente se retiró a presión reducida. Se obtuvieron 582 mg (cuantitativo) del compuesto del título, que se usó sin purificación adicional en el siguiente paso.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ [ppm] = 4,26-4,39 (m, 1H), 3,90-3,94 (m, 2H), 3,40-3,49 (m, 1H), 2,94-3,01 (m, 2H), 0,85 (s, 18H), 0,05 (s, 6H), 0,04 (s, 6H).

Ejemplo 163A

4-{[(benciloxi)carbonil]amino}-3-oxopentanoato de etilo (racemato)



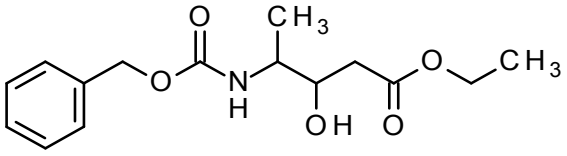
A una solución de 15,0 g (71,7 mmol) de *N*-[(benciloxi)carbonil]-DL-alanina en 200 ml de THF se agregaron 3,46 g (21,3 mmol) de carbonildiimidazol (CDI), y la mezcla se agitó a TA durante otras 2,5 h. Posteriormente, mientras se enfriaba con un baño de hielo, se agregaron 3,63 g (21,3 mmol) de 3-etoxi-3-oxopropanoato de potasio y 1,86 g (19,5 mmol) de cloruro de magnesio. Al completarse la adición, la agitación continuó a 50°C durante la noche. Se agregó acetato de etilo y solución acuosa saturada de cloruro de amonio, y las fases se separaron. La fase orgánica se lavó con solución de cloruro de sodio acuoso, se secó sobre sulfato de sodio y se filtró, y el solvente se retiró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de fase normal (gradiente de acetato de etilo-ciclohexano), y se obtuvo 2,90 g (37% de teoría) del compuesto del título.

LC-MS (Método 3): R_t = 1,63 min; MS (ESIneg): m/z = 292 $[M-H]^-$

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm = 7,74 (br d, 1H), 7,25-7,43 (m, 5H), 5,04 (s, 2H), 4,12-4,21 (m, 1H), 4,00-4,12 (m, 2H), 3,54-3,67 (m, 2H), 1,14-1,22 (m, 6H).

Ejemplo 163B

4-{[(benciloxi)carbonil]amino}-3-hidroxipentonato de etilo (mezcla de diastereómeros)



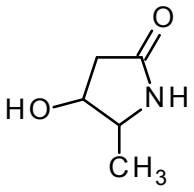
A una solución de 1,0 g (3,41 mmol) de 4-{[(benciloxi)carbonil]amino}-3oxopentanoato de etilo en 18 ml de metanol se agregó, a 0°C, 181 mg (4,77 mmol) de borohidruro de sodio. La mezcla se calentó gradualmente hasta TA y se agitó a TA durante otras 2 h. La reacción finalizó agregando solución acuosa saturada de cloruro de amonio. La fase orgánica se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución de cloruro de sodio acuoso, se secaron sobre sulfato de magnesio y se filtraron, y el solvente se removió al vacío a presión reducida. El residuo se absorbió en un poco de acetonitrilo y se purificó mediante HPLC preparativa (columna: Chromatorex C18, 10 µm, 125*40 mm, solvente: acetonitrilo, agua, 0,1% de ácido fórmico). Se obtuvieron 398 mg (40% de teoría) del compuesto del título.

LC-MS (Método 1): R_t = 0,79 min; MS (ESIpos): m/z = 296 $[M+H]^+$

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm = 7,27-7,39 (m, 5H), 7,08 (br d, 0,75H), 6,97 (br d, 0,25H), 4,97-5,04 (m, 2H), 4,89-4,97 (m, 1H), 4,04 (q, 2H), 3,84-3,90 (m, 0,25H), 3,72-3,80 (m, 0,75H), 3,55-3,65 (m, 0,25H), 3,38-3,50 (m, 0,75H), 2,39-2,47 (m, 2H), 2,16-2,25 (m, 1H), 1,17 (t, 3H), 0,98-1,06 (m, 3H).

Ejemplo 163C

4-hidroxi-5-metilpirrolidin-2-ona (mezcla de diastereómeros)

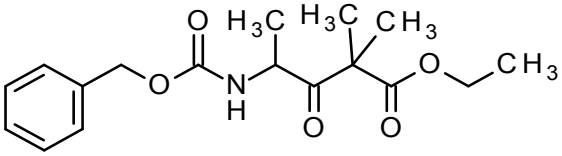


A una solución de 398 mg (1,35 mmol) de 4-{[(benciloxi)carbonil]amino}-3-hidroxipentonato de etilo en 6,8 ml de metanol se agregó 34 mg de paladio en carbón (10%), y la hidrogenación se efectuó a presión estándar y temperatura ambiente durante 5 h. La mezcla de reacción se filtró luego mediante un filtro Millipore y el solvente se retiró a presión reducida. Se obtuvieron 152 mg (89% de teoría) del compuesto del título, que se usó sin purificación adicional en el siguiente paso.

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0,922 (1,20), 0,938 (1,18), 1,022 (4,00), 1,038 (5,02), 1,054 (16,00), 1,071 (15,05), 1,162 (0,96), 1,180 (1,95), 1,198 (0,96), 1,911 (2,63), 1,922 (2,66), 1,928 (0,88), 1,936 (0,72), 1,953 (3,08), 1,964 (3,16), 1,969 (1,02), 1,977 (0,79), 2,358 (0,76), 2,373 (0,78), 2,399 (0,72), 2,412 (3,05), 2,429 (2,91), 2,454 (2,51), 2,471 (2,81), 3,272 (1,56), 3,274 (1,65), 3,280 (1,80), 3,282 (1,89), 3,288 (2,04), 3,290 (2,15), 3,296 (2,48), 3,298 (2,71), 3,313 (14,07), 3,793 (1,26), 3,801 (1,51), 3,810 (1,48), 3,819 (1,12), 4,038 (0,90), 4,056 (0,89), 4,923 (0,86), 4,934 (0,81), 5,163 (2,76), 5,174 (2,65), 7,588 (1,18).

Ejemplo 164A

4-{[(benciloxi)carbonil]amino}-2,2-dimetil-3-oxopentanoato de etilo (racemato)



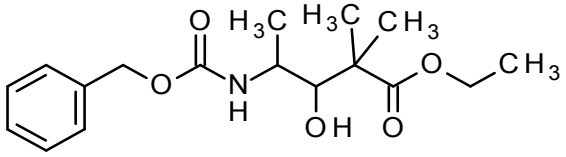
Una suspensión de 500 mg (1,70 mmol) de 4-{[(benciloxi)carbonil]amino}-3-oxopentanoato de etilo, 320 µl (5,10 mmol) de yodometano y 471 mg (3,41 mmol) de carbonato de potasio en 7,2 ml de acetona se hizo reaccionar en un microondas a 60°C durante 16 h. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución de cloruro de sodio acuoso, se secaron sobre sulfato de sodio y se filtraron, y el solvente se retiró a presión reducida. El residuo se disolvió en un poco de acetonitrilo, se filtró a través de un filtro Millipore y se separó en dos ejecuciones por medio de HPLC preparativa (columna: Chromatorex C18, 10 µm, 125*40 mm, solvente: acetonitrilo, agua, 0,1% de ácido fórmico). Se obtuvieron 260 mg (47% de teoría) del compuesto del título.

LC-MS (Método 3): R_t = 1,92 min; MS (ESIpos): m/z = 322 $[M+H]^+$

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm = 7,65 (br d, 1H), 7,26-7,42 (m, 5H), 5,01 (s, 2H), 4,51 (quint., 1H), 4,06 (q, 2H), 1,35 (s, 3H), 1,29 (s, 3H), 1,11-1,18 (m, 6H).

Ejemplo 164B

4-{[(benciloxi)carbonil]amino}-2,2-dimetil-3-hidroxipentanoato de etilo (diastereómero 2)

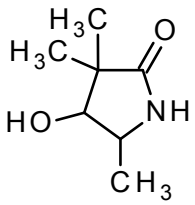


A una solución de 260 mg (809 µmol) de 4-{[(benciloxi)carbonil]amino}-2,2-dimetil-3-oxopentanoato de etilo en 4,5 ml de metanol se agregó, a 0°C, 42,9 mg (1,13 mmol) de borohidruro de sodio. La mezcla se calentó gradualmente hasta TA y se agitó a TA durante otras 17 h. La reacción finalizó agregando solución acuosa saturada de cloruro de amonio. La fase orgánica se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución de cloruro de sodio acuoso, se secaron sobre sulfato de magnesio y se filtraron, y el solvente se removió al vacío a presión reducida. El residuo se absorbió en un poco de acetonitrilo y se purificó mediante HPLC preparativa (columna: Chromatorex C18, 10 µm, 125*40 mm, solvente: acetonitrilo, agua, 0,1% de ácido fórmico). Se obtuvieron 64,0 mg (24% de teoría, 100% pureza) del compuesto del título (diastereómero 2). Se obtuvieron 95,0 mg (34% de teoría, 93% pureza) del diastereómero 1.

LC-MS (Método 3): R_t = 1,71 min; MS (ESIpos): m/z = 324 $[M+H]^+$

Ejemplo 164C

4-hidroxi-3,3,5-trimetilpirrolidin-2-ona (racemato)

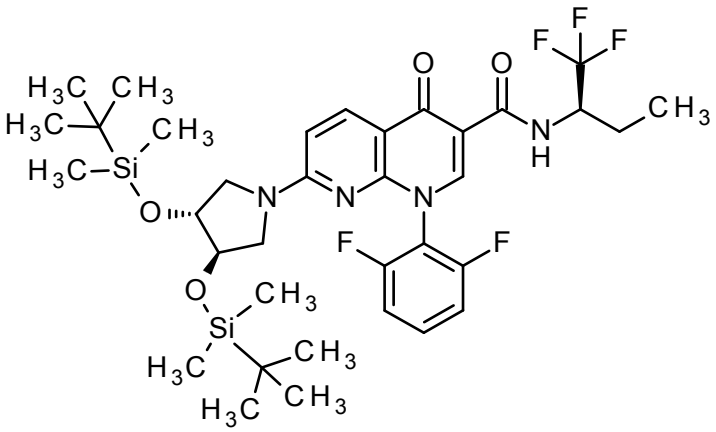


A una solución de 64,0 mg (198 µmol) de 4-{[(benciloxi)carbonil]amino}-2,2-dimetil-3-hidroxipentanoato de etilo (diastereómero 2) en 1,0 ml de metanol se agregó 5 mg de paladio en carbón (10%), y la hidrogenación se efectuó a presión estándar y temperatura ambiente durante 6 h. La mezcla de reacción se filtró luego mediante un filtro Millipore y el solvente se retiró a presión reducida. Se obtuvieron 20,0 mg (71% de teoría) del compuesto del título, que se usó sin purificación adicional en el siguiente paso.

^{1}H NMR (400 MHz, CDCl3): δ ppm = 5,54 (br s, 1H), 3,85-3,92 (m, 2H), 2,62 (s, 1H), 1,27 (d, 3H), 1,20 (s, 3H), 1,19 (s, 3H).

Ejemplo 165A

7-[(3*R*,4*R*)-3,4-Bis{[*ter*c-butil(dimetil)silil]oxi}pirrolidin-1-il]-1-(2,6-difluorofenil)-4-oxo-*N*-[(2*R*)-1,1,1-trifluorobutan-2-il]-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida

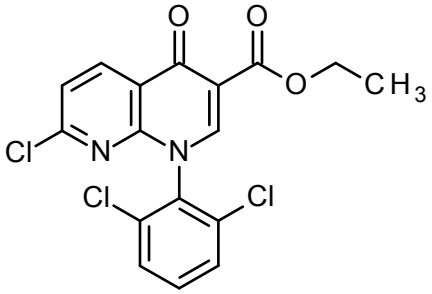


De acuerdo con GP3, se hizo reaccionar 75,0 mg (168 µmol) del compuesto del Ejemplo 86A con 67,0 mg (202 µmol) del compuesto del Ejemplo 162C en presencia de 100 µl (590 µmol) de DIPEA en 750 µl de DMF. El solvente se retiró a presión reducida y el producto bruto se purificó mediante cromatografía de fase normal (gradiente de acetato de etilo-ciclohexano). Se obtuvieron 119 mg (95% de teoría, 95% pureza) del compuesto del título.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm = 10,42 (d, 1 H), 8,78 (s, 1 H), 8,30 (d, 1 H), 7,70 (tt, 1 H), 7,32 - 7,43 (m, 2 H), 6,82 (d, 1 H), 4,69 - 4,80 (m, 1 H), 4,15 - 4,21 (m, 1 H), 4,00 - 4,07 (m, 1 H), 3,68 (br dd, 1 H), 3,21 - 3,29 (m, 2 H), 3,03 - 3,11 (m, 1 H), 1,83 - 1,93 (m, 1 H), 1,58 - 1,70 (m, 1 H), 0,97 (t, 3 H), 0,83 (s, 9 H), 0,79 (s, 9 H), 0,08 (s, 6 H).

Ejemplo 166A

7-cloro-1-(2,6-diclorofenil)-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxilato de etilo



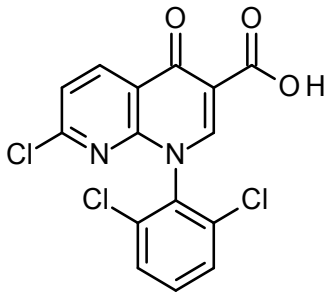
A una solución de 6,07 g (19,1 mmol) de 2-[(2,6-dicloropiridin-3-il)carbonil]-3-etoxiacrilato de etilo (CAS 157373-27-8) y 4,33 g (26,7 mmol) de 2,6-dicloroanilina en 30 ml DCM se agregaron 23 ml (130 mmol) de *N*,*N*-diisopropiletilamina, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. Posteriormente, se agregaron 2,64 g (19,1 mmol) de carbonato de potasio a la mezcla de reacción y la reacción se calentó a reflujo durante 4 d. La mezcla se enfrió hasta TA, se diluyó con diclorometano, y se lavó dos veces con ácido clorhídrico acuoso 1 M y una vez con solución acuosa saturada de cloruro de sodio. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se filtró, y el solvente se retiró a presión reducida. El residuo se agitó con dietil éter y el precipitado se filtró con succión y se secó a alto vacío. Se agregaron diclorometano y metanol (1:1, v/v) a la sustancia. La mezcla se hirvió brevemente y el precipitado se filtró con succión. El licor madre se concentró y el sólido en precipitación se filtró con succión nuevamente. Se obtuvieron 2,83 g (37% de teoría, 100% pureza) del compuesto del título.

LC-MS (Método 3): R_t = 1,89 min; MS (ESIpos): m/z = 396 $[M+H]^+$

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm = 8,85 (s, 1 H), 8,65 (d, 1 H), 7,77 - 7,82 (m, 2 H), 7,65 - 7,72 (m, 2 H), 4,25 (q, 2 H), 1,28 (t, 3 H).

Ejemplo 166B

Ácido 7-cloro-1-(2,6-diclorofenil)-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxílico



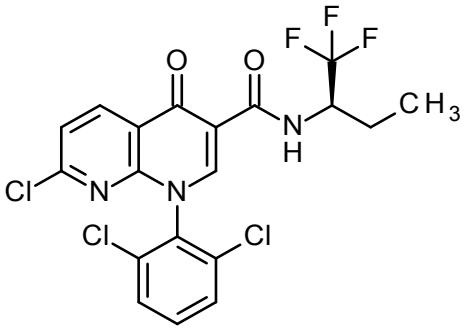
A una suspensión de 2,78 g (7,00 mmol) del compuesto del Ejemplo 166A en 23 ml de agua se agregó satisfactoriamente 23 ml de ácido clorhídrico concentrado y 23 ml de tetrahidrofurano. La suspensión resultante se agitó vigorosamente a 120°C durante 30 h y posteriormente se enfrió hasta TA. La mezcla se diluyó con 150 ml de agua, y el precipitado se filtró con succión y se secó a alto vacío. Se obtuvieron 2,49 g (96% de teoría, 100% pureza) del compuesto del título.

LC-MS (Método 3): R_t = 1,91 min; MS (ESIpos): m/z = 368 $[M+H]^+$

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm = 13,82 (br s, 1 H), 9,22 (s, 1 H), 8,81 (d, 1 H), 7,78 - 7,84 (m, 3 H), 7,70 (dd, 1 H).

Ejemplo 166C

7-cloro-1-(2,6-diclorofenil)-4-oxo-*N*-[(2*R*)-1,1,1-trifluorobutan-2-il)-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida



De acuerdo con GP1, se hizo reaccionar 400 mg (1,08 mmol) de ácido 7-cloro-1-(2,6-diclorofenil)-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxílico con 266 mg (1,62 mmol) de (2*R*)-1,1,1-trifluorobutan-2-amina clorhidrato en presencia de 494 mg (1,30 mmol) de HATU y 570 µl (3,20 mmol) de DIPEA en 6,0 ml de DMF. La mezcla se diluyó con agua, ácido clorhídrico acuoso 1 M y acetato de etilo. Las fases se separaron y la fase orgánica se retiró a presión reducida. El producto bruto se suspendió en acetonitrilo y el precipitado (116,5 mg del compuesto del título) se filtró. El licor madre se purificó mediante HPLC preparativa (columna: Chromatorex C18, 10 µm, 125*40 mm, solvente: acetonitrilo, agua, 0,1% ácido fórmico), y,

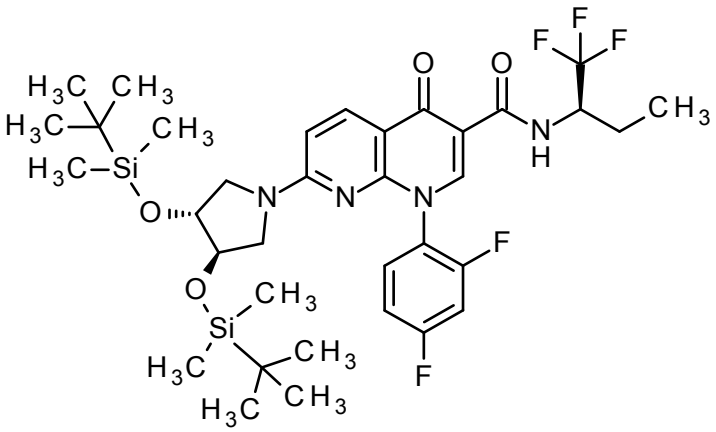
combinado con el precipitado, se obtuvo un total de 304 mg (59% de teoría, 99% pureza) del compuesto del título.

LC-MS (Método 3): R_t = 2,40 min; MS (ESIpos): m/z = 478 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm = 9,91 (d, 1 H), 9,04 (s, 1 H), 8,78 (d, 1 H), 7,77 - 7,83 (m, 3 H), 7,67 - 7,73 (m, 1 H), 4,70 - 4,83 (m, 1 H), 1,85 - 1,95 (m, 1 H), 1,60 - 1,75 (m, 1 H), 0,98 (t, 3 H).

Ejemplo 167A

7-[(3*R*,4*R*)-3,4-Bis{[*ter*c-butil(dimetil)silil]oxi}pirrolidin-1-il]-1-(2,4-difluorofenil)-4-oxo-*N*-[(2*R*)-1,1,1-trifluorobutan-2-il]-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida

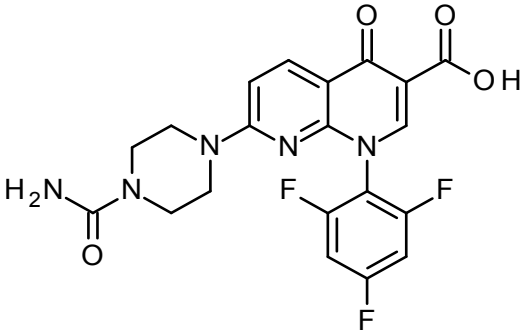


De acuerdo con el Procedimiento General 3, se hizo reaccionar 100 mg (224 µmol) del compuesto del Ejemplo 67A con 89,3 mg (269 µmol) del compuesto del Ejemplo 162C en presencia de 140 µl (790 µmol) de DIPEA en 1,0 ml de DMF. El solvente se retiró a presión reducida y el producto bruto se purificó mediante cromatografía de fase normal (gradiente de acetato de etilo-ciclohexano). Se obtuvieron 166 mg (cuantitativo) del compuesto del título.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm = 10,50 (d, 1 H), 8,64 (d, 1 H), 8,29 (d, 1 H), 7,74 - 7,86 (m, 1 H), 7,42 - 7,58 (m, 1 H), 7,26 - 7,35 (m, 1 H), 6,80 (d, 1 H), 4,68 - 4,79 (m, 1 H), 4,18 (br s, 1 H), 4,05 (br s, 1 H), 3,63 - 3,73 (m, 1 H), 3,22 - 3,30 (m, 2 H), 2,95 - 3,17 (m, 1 H), 1,83 - 1,93 (m, 1 H), 1,58 - 1,69 (m, 1 H), 0,96 (t, 3 H), 0,76 - 0,86 (m, 18 H), 0,08 (s, 6 H), -0,03 - 0,05 (m, 6 H).

Ejemplo 168A

Ácido 7-(4-carbamoilpiperazin-1-il)-4-oxo-1-(2,4,6-trifluorofenil)-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxílico



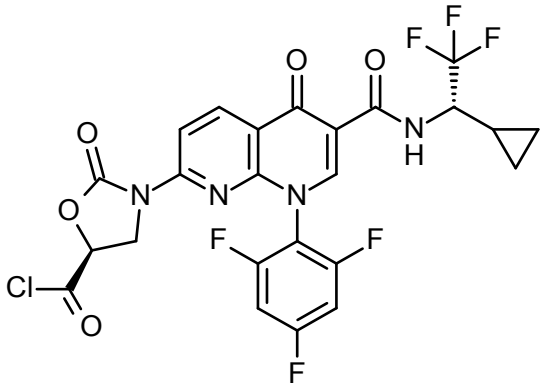
De acuerdo con el Procedimiento General 3, se hizo reaccionar 500 g (1,41 mmol) de ácido 7-cloro-4-oxo-1-(2,4,6-trifluorofenil)-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxílico (Ejemplo 100B) con 219 mg (1,69 mmol) de piperazina-1-carboxamida en presencia de 860 µl (4,90 mmol) de DIPEA en 6,3 ml de DMF. El precipitado (358 mg del compuesto del título) se filtró de la mezcla de reacción y el licor madre se purificó mediante HPLC preparativa (acetonitrilo/agua/0,1% ácido fórmico). Combinado con el precipitado, se obtuvieron 418 mg (67% de teoría, 100% pureza) del compuesto del título.

LC-MS (Método 1): R_t = 0,70 min; MS (ESIpos): m/z = 448 $[M+H]^+$

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm = 15,09 (br s, 1 H), 9,04 (s, 1 H), 8,34 (d, 1 H), 7,59 (t, 2 H), 7,23 (d, 1 H), 6,04 (s, 2 H), 3,44 - 3,59 (m, 4 H).

Ejemplo 169A

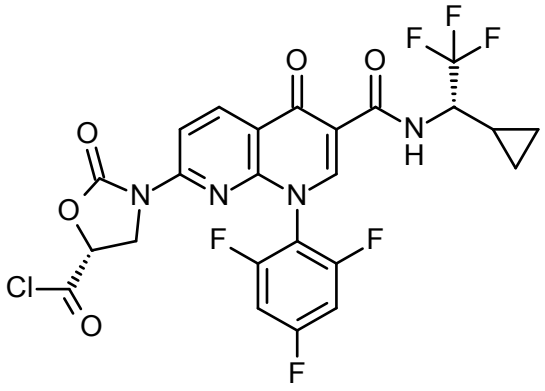
Cloruro de (5*S*)-3-[6-{[(1*S*)-1-ciclopropil-2,2,2-trifluoroetil]carbamoil}-5-oxo-8-(2,4,6-trifluorofenil)-5,8-dihidro-1,8-naftiridin-2-il]-2-oxo-1,3-oxazolidina-5-carbonilo



A una solución de 317 mg (556 µmol) del compuesto del Ejemplo 667 en 7,0 ml de diclorometano se agregaron 410 µl (5,60 mmol) de cloruro de tionilo, la mezcla se agitó a reflujo durante otras 3 h, y se agregaron otros 820 µl (11,2 mmol) de cloruro de tionilo. La mezcla de reacción se agitó durante la noche a reflujo y luego todos los componentes volátiles se retiraron a presión reducida. El producto bruto se usó en el siguiente paso sin trabajo adicional (la conversión se asumió como cuantitativa).

Ejemplo 170A

Cloruro de (5*R*)-3-[6-{[(1*S*)-1-ciclopropil-2,2,2-trifluoroetil]carbamoil}-5-oxo-8-(2,4,6-trifluorofenil)-5,8-dihidro-1,8-naftiridin-2-il]-2-oxo-1,3-oxazolidina-5-carbonilo

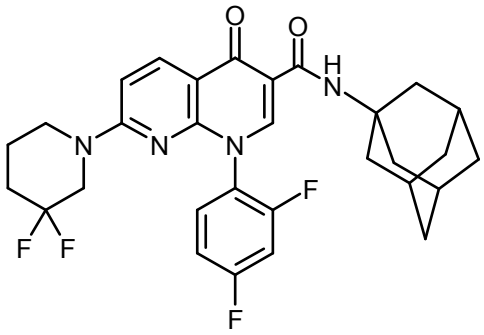


A una solución de 440 mg (771 µmol) del compuesto del Ejemplo 670 en 10 ml de diclorometano se agregaron 560 µl (7,70 mmol) de cloruro de tionilo, la mezcla se agitó a reflujo durante otras 3 h, y se agregaron otros 1,12 ml (15,4 mmol) de cloruro de tionilo. La mezcla de reacción se agitó durante la noche a reflujo y luego todos los componentes volátiles se retiraron a presión reducida. El producto bruto se usó en el siguiente paso sin trabajo adicional (la conversión se asumió como cuantitativa).

Ejemplos de trabajo:

Ejemplo 1

1-(2,4-difluorofenil)-7-(3,3-difluoropiperidin-1-il)-4-oxo-*N*-(triciclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-il)-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida



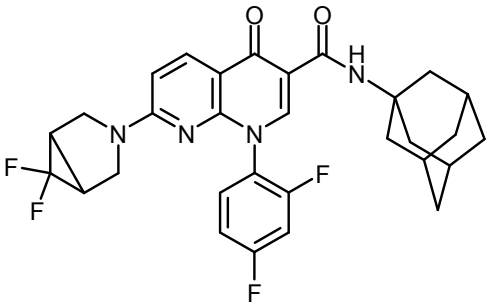
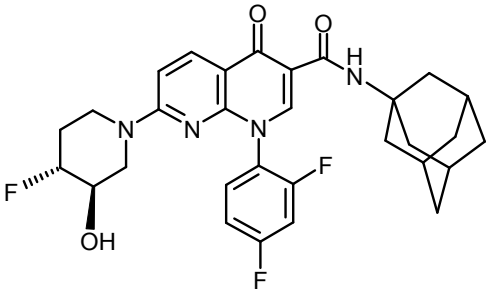
Una mezcla de 80 mg (0,17 mmol) del compuesto del Ejemplo 65A, 54 mg (0,34 mmol) de 3,3-difluoropiperidina clorhidrato y 88 mg (0,68 mmol) de DIPEA en 1,5 ml de NMP se agitó a 23 ºC durante 2 h. Posteriormente, la mezcla se purificó mediante HPLC preparativa (Método 7). Esto proporcionó 43 mg (45% de teoría) del compuesto del título.

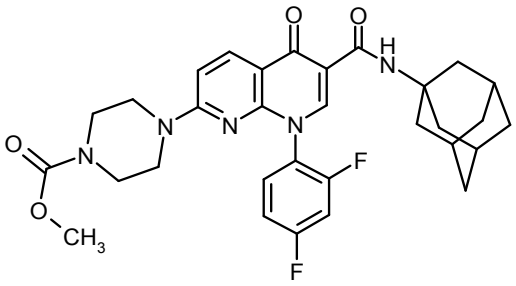
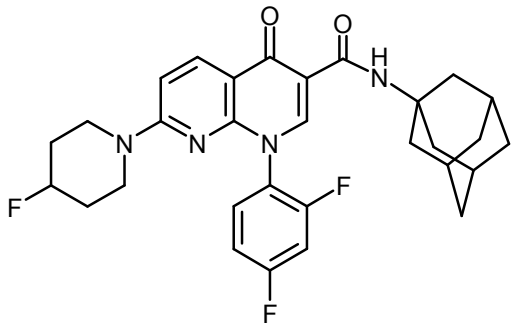
^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d$_6$) δ [ppm]: -0,008 (1,85), 0,008 (1,65), 1,609 (0,87), 1,620 (1,04), 1,673 (7,07), 2,011 (0,49), 2,029 (0,86), 2,058 (16,00), 2,073 (2,19), 2,366 (0,53), 2,710 (0,50), 3,534 (0,91), 3,546 (1,26), 3,562 (0,86), 3,824 (0,46), 3,841 (0,59), 3,855 (0,75), 3,885 (0,41), 7,185 (1,64), 7,208 (1,68), 7,339 (0,69), 7,348 (0,66), 7,568 (0,46), 7,575 (0,47), 7,590 (0,61), 7,597 (0,72), 7,600 (0,63), 7,616 (0,46), 7,623 (0,45), 7,779 (0,44), 7,795 (0,53), 7,802 (0,90), 7,816 (0,89), 7,823 (0,51), 7,839 (0,42), 8,295 (2,38), 8,318 (2,19), 8,514 (4,49), 9,883 (2,53).

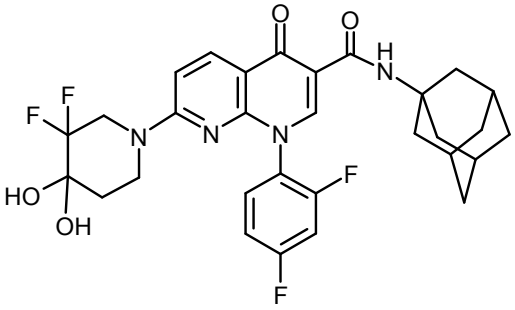
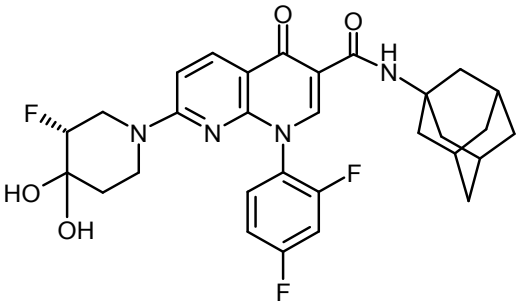
LC-MS (Método 1): R_t = 1,34 min; m/z = 479,2 $[M+H]^+$.

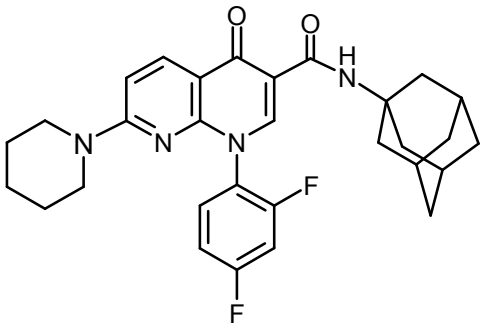
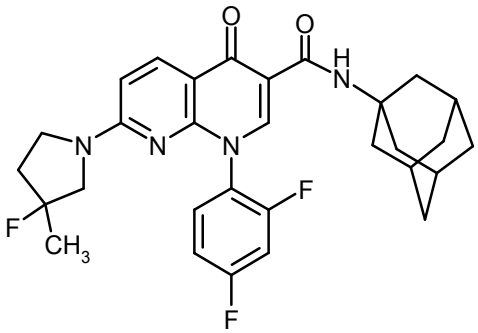
En analogía al Ejemplo 1, los ejemplos de compuesto mostrados en la Tabla 1 se prepararon haciendo reaccionar el compuesto del Ejemplo 65A con las aminas apropiadas (o sales de estas) en las condiciones de reacción descritas. Las diferencias se especifican en los respectivos ejemplos.

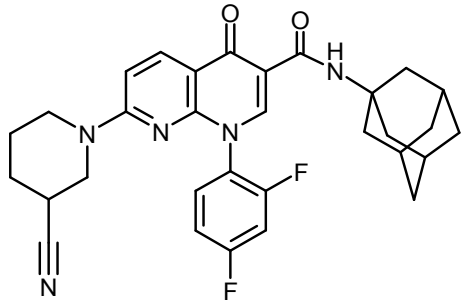
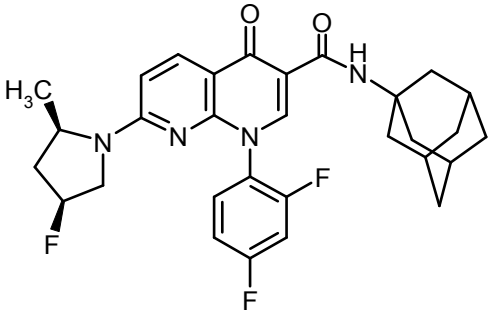
Tabla 1:

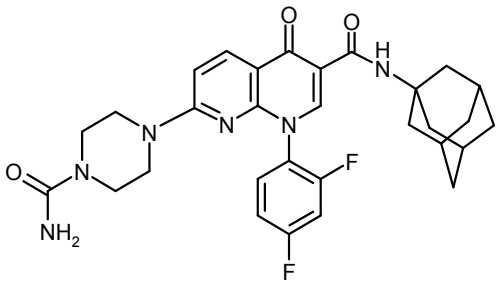
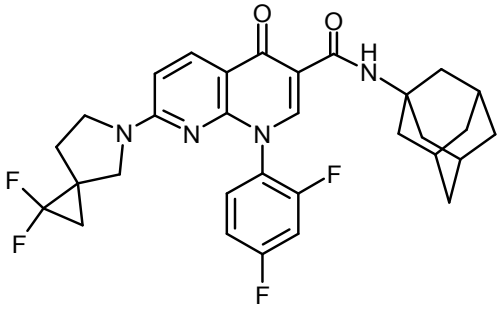
Ej.		**Datos analíticos**
2	7-(6,6-difluoro-3-azabiciclo[3.1.0]hex-3-il)-1-(2,4-difluorofenil)-4-oxo-*N*-(tricyiclo[3.3.1.1$^{3.7}$]dec-1-il)-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida  (92% de teoría)	LC-MS (Método 1): R_t = 1,42 min MS (ESpos): m/z = 553,4 $[M+H]^+$ ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 1,67 (m, 6 H), 2,06 (m, 9H), 2,58-2,77 (m, 2H, partially overlapping with DMSO signal), 3,44 (br. s, 2H), 3,80 (br. s, 2H), 6,74 (d, 1H), 7,29-7,36 (m, 1H), 7,53- 7,64 (m, 1H), 7,76-7,84 (m, 1H), 8,30 (d, 1H), 8,50 (s, 1H), 9,91 (br.s, 1H).
3	1-(2,4-difluorofenil)-7-[(3*R*,4*R*)-4-fluoro-3-hidroxipiperidin-1-il]-4-oxo-*N*-(triciclo[3.3.1.1$^{3.7}$]dec-1-il)-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida  (80% de teoría)	LC-MS (Método 1): R_t = 1,26 min MS (ESpos): m/z = 553,4 $[M+H]^+$ ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 1,39-1,55 (m, 1H), 1,68 (s, 6 H), 1,88-2,01 (m, 1H), 2,06 (m, 9H), 2,90- 3,09 (m, 1H), 3,11-3,27 (m, 2H), 3,38-3,51 (m, 2H), 4,36-4,45 (m, 1H), 4,48-4,59 (m, 1H), 5,41-5,49 (m, 2H), 7,11 (d, 1H), 7,29-7,36 (m, 1H), 7,52- 7,62 (m, 1H), 7,77-7,84 (m, 1H), 8,28 (d, 1H), 8,49 (s, 1H), 9,91 (br. s, 1H).

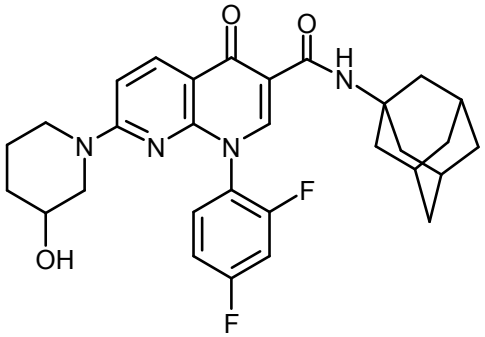
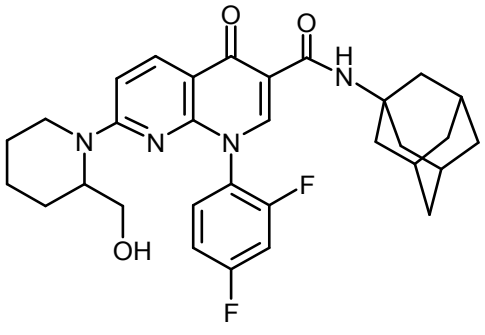
Ej.		Datos analíticos
4	4-[8-(2,4-difluorofenil)-5-oxo-6-(triciclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-ilcarbamoil)-5,8-dihidro-1,8-naftiridin-2-il]piperazina-1-carboxilato de metilo  (74% de teoría)	LC-MS (Método 1): R_t = 1,30 min MS (ESpos): m/z = 578,2 $[M+H]^+$ ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: -0,008 (1,17), 0,008 (0,97), 1,157 (1,26), 1,175 (2,57), 1,193 (1,30), 1,672 (7,47), 1,988 (4,65), 2,055 (16,00), 3,360 (1,42), 3,374 (3,07), 3,388 (2,46), 3,493 (2,28), 3,506 (2,93), 3,520 (1,59), 3,603 (13,90), 4,021 (1,08), 4,038 (1,07), 7,070 (2,00), 7,093 (2,02), 7,308 (0,42), 7,325 (0,78), 7,332 (0,76), 7,334 (0,61), 7,344 (0,41), 7,348 (0,43), 7,351 (0,45), 7,354 (0,40), 7,555 (0,52), 7,562 (0,55), 7,578 (0,70), 7,581 (0,76), 7,585 (0,78), 7,589 (0,65), 7,604 (0,54), 7,611 (0,52), 7,761 (0,51), 7,775 (0,61), 7,782 (1,00), 7,797 (1,01), 7,804 (0,56), 7,819 (0,49), 8,297 (2,65), 8,319 (2,43), 8,503 (5,19), 9,897 (2,86).
5	1-(2,4-difluorofenil)-7-(4-fluoropiperidin-1-il)-4-oxo-*N*-(triciclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-il)-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida  (81% de teoría)	LC-MS (Método 1): R_t = 1,38 min MS (ESpos): m/z = 537,5 $[M+H]^+$ ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 1,670 (8,34), 1,828 (0,58), 2,055 (16,00), 2,365 (0,20), 2,710 (0,19), 3,494 (1,01), 3,602 (0,95), 4,797 (0,41), 4,919 (0,41), 7,124 (1,42), 7,147 (1,47), 7,309 (0,45), 7,330 (0,88), 7,351 (0,49), 7,562 (0,47), 7,584 (0,83), 7,604 (0,48), 7,772 (0,40), 7,794 (0,82), 7,809 (0,82), 7,830 (0,38), 8,272 (1,60), 8,295 (1,52), 8,493 (3,05), 9,909 (2,30)

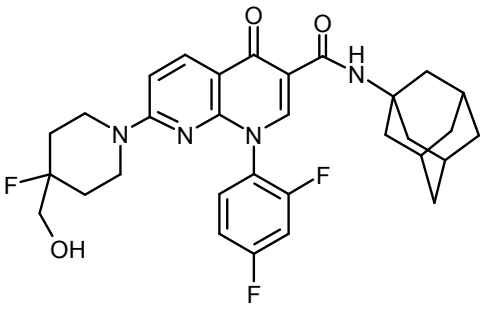
Ej.		Datos analíticos
6	7-(3,3-difluoro-4,4-dihidroxipiperidin-1-il)-1-(2,4-difluorofenil)-4-oxo-*N*-(triciclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-il)-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida  (18% de teoría)	LC-MS (Método 1): R_t = 1,17 min MS (ESpos): m/z = 587,4 $[M+H]^+$ ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 1,003 (5,12), 1,020 (4,58), 1,174 (1,24), 1,671 (8,60), 1,987 (2,21), 2,057 (16,00), 3,560 (1,43), 3,824 (0,84), 6,433 (1,52), 7,197 (1,18), 7,220 (1,24), 7,346 (0,81), 7,594 (0,81), 7,798 (0,93), 7,813 (0,94), 8,191 (1,88), 8,294 (2,21), 8,317 (2,03), 8,516 (4,68), 9,880 (2,69).
7	1-(2,4-difluorofenil)-7-[(3*R*)-3-fluoro-4,4-dihidroxipiperidin-1-il]-4-oxo-*N*-(triciclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-il)-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida  (10% de teoría)	LC-MS (Método 1): R_t = 1,10 min MS (ESpos): m/z = 569,5 $[M+H]^+$ ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 0,976 (1,80), 0,992 (1,66), 1,507 (0,39), 1,537 (0,33), 1,671 (8,13), 2,057 (16,00), 2,328 (0,30), 2,366 (0,39), 2,670 (0,34), 2,711 (0,38), 3,026 (0,31), 3,168 (0,84), 3,934 (0,41), 3,964 (0,41), 4,152 (0,42), 4,229 (0,43), 4,264 (0,69), 5,946 (0,85), 5,959 (0,93), 6,045 (1,02), 7,105 (1,27), 7,128 (1,32), 7,317 (0,44), 7,337 (0,85), 7,354 (0,47), 7,559 (0,44), 7,566 (0,48), 7,585 (0,77), 7,608 (0,46), 7,615 (0,43), 7,782 (0,45), 7,799 (0,65), 7,815 (0,42), 8,209 (0,39), 8,247 (1,41), 8,270 (1,34), 8,486 (2,39), 9,915 (2,26).

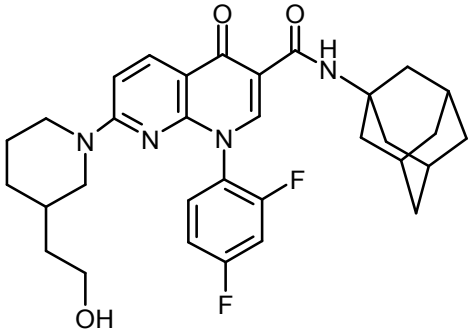
Ej.		Datos analíticos
8	1-(2,4-difluorofenil)-4-oxo-7-(piperidin-1-il)-*N*-(triciclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-il)-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida  (73% de teoría)	LC-MS (Método 1): R_t = 1,48 min MS (ESpos): m/z = 519,4 $[M+H]^+$ ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: -0,001 (14,80), 0,938 (0,69), 0,953 (0,65), 1,427 (2,32), 1,578 (1,22), 1,670 (7,45), 2,054 (16,00), 2,365 (0,41), 2,694 (0,59), 2,709 (0,44), 3,470 (2,58), 7,048 (1,93), 7,071 (1,98), 7,301 (0,42), 7,323 (0,81), 7,343 (0,44), 7,545 (0,51), 7,552 (0,54), 7,574 (0,76), 7,593 (0,52), 7,600 (0,49), 7,760 (0,50), 7,782 (0,99), 7,797 (0,99), 7,819 (0,49), 8,227 (2,51), 8,250 (2,35), 8,466 (5,28), 9,935 (2,69).
9	*rac*-1-(2,4-difluorofenil)-7-(3-fluoro-3-metilpirrolidin-1-il)-4-oxo-*N*-(triciclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-il)-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida  (85% de teoría)	LC-MS (Método 1): R_t = 1,43 min MS (ESpos): m/z = 537,4 $[M+H]^+$ ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: -0,150 (0,31), -0,009 (2,72), 0,007 (2,36), 0,146 (0,29), 1,243 (0,52), 1,258 (0,65), 1,272 (0,33), 1,508 (0,80), 1,671 (7,35), 1,987 (0,32), 2,056 (16,00), 2,212 (0,24), 2,322 (0,25), 2,327 (0,34), 2,365 (1,68), 2,518 (1,52), 2,523 (2,13), 2,557 (0,97), 2,560 (0,88), 2,562 (0,73), 2,564 (0,52), 2,567 (0,41), 2,569 (0,47), 2,577 (0,26), 2,580 (0,27), 2,660 (0,25), 2,665 (0,33), 2,669 (0,45), 2,674 (0,29), 2,694 (0,21), 2,709 (1,76), 3,144 (0,22), 3,161 (0,59), 3,174 (0,64), 3,195 (0,19), 3,217 (0,19), 3,380 (0,28), 3,431 (0,22), 3,448 (0,25), 3,459 (0,24), 3,472 (0,21), 3,507 (0,25), 3,681 (0,22), 6,722 (0,27), 7,301 (0,33), 7,322 (0,64), 7,341 (0,38), 7,550 (0,25), 7,573 (0,46), 7,764 (0,29), 7,786 (0,62), 7,800 (0,60), 7,823 (0,27), 8,283 (0,75), 8,305 (0,75), 8,482 (3,76), 9,934 (2,64).

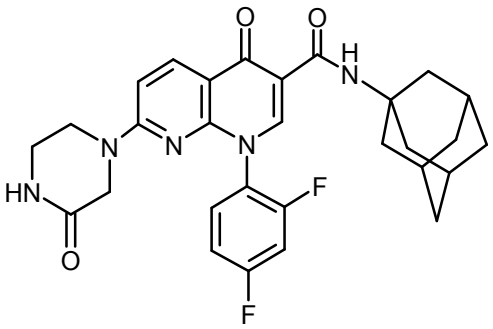
Ej.		Datos analíticos
10	7-(3-cianopiperidin-1-il)-1-(2,4-difluorofenil)-4-oxo-*N*-(triciclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-il)-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida  (87% de teoría)	LC-MS (Método 1): R_t = 1,27 min MS (ESpos): m/z = 544,3 $[M+H]^+$ ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 0,936 (1,41), 0,951 (1,34), 1,235 (0,32), 1,475 (0,40), 1,558 (0,43), 1,672 (7,37), 1,862 (0,58), 1,882 (1,03), 1,901 (1,49), 1,920 (1,32), 1,937 (0,61), 2,057 (16,00), 2,155 (1,02), 2,176 (1,43), 2,195 (0,76), 2,327 (0,29), 2,669 (0,31), 2,694 (6,05), 2,961 (0,60), 3,285 (2,06), 3,477 (0,41), 3,561 (0,38), 3,680 (0,35), 3,713 (0,77), 3,743 (0,54), 3,760 (0,53), 7,166 (1,68), 7,189 (1,72), 7,321 (0,53), 7,555 (0,54), 7,575 (0,53), 7,786 (0,49), 7,802 (0,58), 7,822 (0,46), 8,292 (2,36), 8,315 (2,20), 8,514 (3,44), 9,891 (2,51).
11	1-(2,4-difluorofenil)-7-[(2*R*,4*S*)-4-fluoro-2-metilpirrolidin-1-il]-4-oxo-*N*-(triciclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-il)-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida  (70% de teoría)	LC-MS (Método 1): R_t = 1,43 min MS (ESpos): m/z = 537,4 $[M+H]^+$ ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: -0,150 (0,18), 0,145 (0,20), 0,840 (0,16), 0,889 (0,59), 0,919 (0,47), 0,934 (2,34), 0,951 (2,23), 1,066 (0,31), 1,146 (0,27), 1,234 (0,18), 1,672 (7,79), 1,901 (0,20), 1,959 (0,24), 2,058 (16,00), 2,218 (0,20), 2,327 (0,34), 2,366 (1,39), 2,408 (0,22), 2,427 (0,23), 2,669 (0,35), 2,694 (0,24), 2,709 (1,39), 2,960 (0,19), 3,584 (0,17), 3,915 (0,17), 5,326 (0,24), 5,457 (0,24), 6,737 (0,27), 7,322 (0,66), 7,344 (0,38), 7,569 (0,46), 7,592 (0,47), 7,767 (0,28), 7,788 (0,62), 7,804 (0,62), 7,825 (0,27), 8,281 (1,86), 8,303 (1,78), 8,498 (1,45), 9,940 (2,44).

Ej.		Datos analíticos
12	7-(4-carbamoilpiperazin-1-il)-1-(2,4-difluorofenil)-4-oxo-*N*-(triciclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-il)-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida  (rendimiento cuant.)	LC-MS (Método 1): R_t = 1,10 min MS (ESpos): m/z = 563,4 $[M+H]^+$ ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: -0,001 (0,96), 1,669 (1,15), 1,861 (0,09), 1,881 (0,29), 1,901 (0,34), 1,916 (0,24), 1,919 (0,30), 1,937 (0,12), 2,055 (2,40), 2,155 (0,34), 2,175 (0,47), 2,195 (0,24), 2,694 (2,11), 3,284 (0,84), 3,302 (1,37), 3,315 (16,00), 3,453 (0,43), 6,021 (0,47), 7,083 (0,28), 7,106 (0,28), 7,314 (0,07), 7,335 (0,12), 7,356 (0,07), 7,560 (0,08), 7,567 (0,09), 7,586 (0,12), 7,608 (0,08), 7,615 (0,08), 7,770 (0,08), 7,785 (0,10), 7,792 (0,15), 7,807 (0,15), 7,814 (0,08), 7,829 (0,07), 8,280 (0,38), 8,303 (0,35), 8,497 (0,81), 9,907 (0,41).
13	7-(1,1-difluoro-5-azaspiro[2.4]hept-5-il)-1-(2,4-difluorofenil)-4-oxo-*N*-(triciclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-il)-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida  (95% de teoría)	LC-MS (Método 1): R_t = 1,46 min MS (ESpos): m/z = 567,4 $[M+H]^+$ ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: -0,150 (0,85), -0,009 (8,08), 0,008 (6,51), 0,146 (0,85), 1,147 (0,31), 1,156 (0,33), 1,174 (0,66), 1,192 (0,37), 1,240 (0,31), 1,258 (0,33), 1,616 (0,81), 1,622 (0,76), 1,636 (0,85), 1,672 (7,46), 1,988 (1,36), 2,056 (16,00), 2,131 (0,39), 2,156 (0,37), 2,177 (0,37), 2,327 (0,66), 2,366 (3,16), 2,608 (0,25), 2,669 (0,74), 2,673 (0,54), 2,694 (1,07), 2,709 (3,12), 3,285 (1,30), 3,461 (0,33), 3,505 (0,29), 4,020 (0,31), 4,038 (0,31), 6,742 (0,48), 6,765 (0,50), 7,293 (0,37), 7,307 (0,76), 7,330 (0,43), 7,526 (0,39), 7,533 (0,37), 7,555 (0,68), 7,575 (0,39), 7,760 (0,35), 7,780 (0,72), 7,796 (0,70), 7,816 (0,33), 8,291 (1,90), 8,313 (1,84), 8,488 (4,22), 9,928 (2,71).

Ej.		Datos analíticos
14	*rac*-1-(2,4-difluorofenil)-7-(3-hidroxipiperidin-1-il)-4-oxo-*N*-(triciclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-il)-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida  (96% de teoría)	LC-MS (Método 1): R_t = 1,19 min MS (ESpos): m/z = 535,3 $[M+H]^+$ ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: -0,009 (1,19), 0,007 (1,22), 0,942 (0,31), 1,263 (0,83), 1,391 (0,47), 1,669 (7,58), 1,803 (0,43), 1,881 (0,20), 1,901 (0,21), 1,920 (0,19), 2,054 (16,00), 2,155 (0,20), 2,176 (0,27), 2,195 (0,16), 2,327 (0,18), 2,366 (0,33), 2,669 (0,23), 2,694 (1,18), 2,709 (0,39), 2,949 (0,25), 3,030 (0,21), 3,057 (0,30), 3,090 (0,23), 3,126 (0,30), 3,154 (0,21), 3,285 (0,44), 3,370 (0,20), 3,429 (0,42), 3,670 (0,32), 3,806 (0,27), 3,839 (0,46), 3,869 (0,25), 4,796 (1,50), 4,808 (1,49), 7,027 (1,79), 7,050 (1,83), 7,296 (0,38), 7,300 (0,42), 7,322 (0,82), 7,339 (0,44), 7,343 (0,46), 7,558 (0,45), 7,757 (0,30), 7,779 (0,66), 7,795 (0,66), 7,816 (0,29), 8,222 (1,38), 8,245 (1,32), 8,464 (4,15), 9,934 (2,51).
15	1-(2,4-difluorofenil)-7-[(2*S*)-2-(hidroximetil)piperidin-1-il]-4-oxo-*N*-(triciclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-il)-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida  (30% de teoría)	LC-MS (Método 1): R_t = 1,29 min MS (ESpos): m/z = 549,5 $[M+H]^+$ ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: -0,150 (0,21), -0,009 (1,84), 0,007 (1,70), 1,236 (0,37), 1,482 (0,76), 1,535 (0,66), 1,567 (0,70), 1,670 (7,53), 1,764 (0,57), 1,796 (0,50), 2,054 (16,00), 2,072 (5,28), 2,365 (0,29), 2,709 (0,31), 2,797 (0,25), 3,502 (0,84), 4,064 (0,44), 4,098 (0,42), 4,216 (0,54), 4,660 (0,70), 7,023 (1,61), 7,046 (1,69), 7,290 (0,40), 7,312 (0,79), 7,332 (0,44), 7,538 (0,42), 7,564 (0,41), 7,751 (0,44), 7,773 (0,89), 7,788 (0,89), 7,810 (0,43), 8,207 (2,03), 8,230 (1,91), 8,457 (4,04), 9,953 (2,51).

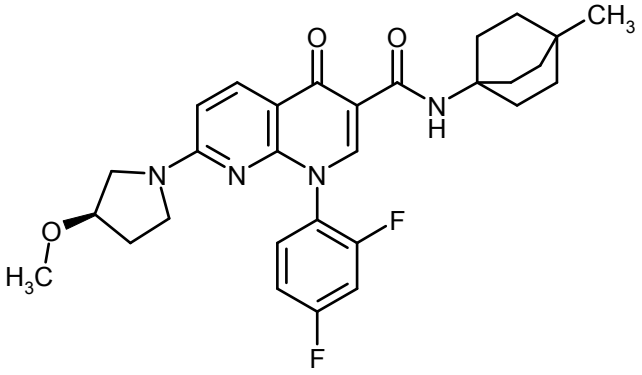
Ej.		Datos analíticos
16	1-(2,4-difluorofenil)-7-[4-fluoro-4-(hidroximetil)piperidin-1-il]-4-oxo-*N*-(triciclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-il)-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida  (85% de teoría)	LC-MS (Método 1): R_t = 1,28 min MS (ESpos): m/z = 567,4 $[M+H]^+$ ^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: -0,004 (1,82), 1,158 (0,27), 1,172 (0,55), 1,187 (0,28), 1,226 (0,04), 1,493 (0,22), 1,517 (0,43), 1,538 (0,34), 1,588 (0,43), 1,608 (0,33), 1,666 (7,42), 1,921 (0,06), 1,986 (1,03), 2,052 (16,00), 2,180 (0,05), 3,171 (0,46), 3,357 (1,33), 3,369 (1,34), 3,397 (1,31), 3,408 (1,34), 3,968 (0,84), 3,989 (0,79), 4,020 (0,26), 4,034 (0,24), 4,049 (0,08), 4,942 (0,95), 4,954 (2,16), 4,965 (0,91), 7,113 (1,93), 7,131 (1,95), 7,305 (0,40), 7,309 (0,43), 7,322 (0,78), 7,326 (0,80), 7,339 (0,43), 7,343 (0,43), 7,552 (0,50), 7,558 (0,53), 7,573 (0,76), 7,576 (0,77), 7,591 (0,51), 7,596 (0,49), 7,771 (0,48), 7,783 (0,58), 7,788 (0,95), 7,800 (0,94), 7,806 (0,54), 7,818 (0,45), 8,266 (2,80), 8,284 (2,54), 8,492 (5,72), 9,913 (2,79).

Ej.		Datos analíticos
17	1-(2,4-difluorofenil)-7-[3-(2-hidroxietil)piperidin-1-il]-4-oxo-*N*-(triciclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-il)-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida  Trabajo: agregar agua y luego ácido clorhídrico ac. 1 M. Se filtró el precipitado formado. (86% de teoría)	LC-MS (Método 1): R_t = 1,27 min MS (ESpos): m/z = 563,3 $[M+H]^+$ ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: -0,009 (0,83), 0,007 (0,78), 0,935 (3,19), 0,951 (2,99), 1,145 (0,47), 1,172 (0,53), 1,242 (1,02), 1,258 (1,12), 1,447 (0,35), 1,583 (0,44), 1,669 (7,61), 1,741 (0,45), 1,881 (0,30), 1,901 (0,37), 1,920 (0,32), 1,937 (0,14), 2,053 (16,00), 2,155 (0,33), 2,176 (0,46), 2,195 (0,25), 2,327 (0,13), 2,366 (0,20), 2,409 (0,36), 2,426 (0,36), 2,669 (0,16), 2,694 (1,84), 2,709 (0,23), 2,944 (0,40), 2,960 (0,40), 3,284 (0,93), 4,019 (0,87), 4,346 (0,46), 4,359 (0,56), 7,043 (1,77), 7,067 (1,81), 7,298 (0,38), 7,320 (0,75), 7,340 (0,41), 7,549 (0,51), 7,568 (0,52), 7,756 (0,47), 7,771 (0,56), 7,778 (0,91), 7,793 (0,91), 7,799 (0,53), 7,814 (0,44), 8,224 (2,04), 8,246 (1,89), 8,463 (3,15), 9,938 (2,76).

Ej.		Datos analíticos
18	1-(2,4-difluorofenil)-4-oxo-7-(3-oxopiperazin-1-il)-*N*-(triciclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-il)-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida  (96% de teoría)	LC-MS (Método 1): R_t = 1,11 min MS (ESpos): m/z = 534,4 $[M+H]^+$ ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: -0,013 (0,90), 0,003 (0,81), 0,915 (0,58), 0,930 (4,33), 0,946 (4,10), 1,666 (7,41), 1,877 (0,19), 1,897 (0,25), 1,915 (0,21), 2,052 (16,00), 2,151 (0,23), 2,171 (0,30), 2,191 (0,17), 2,322 (0,13), 2,361 (0,17), 2,386 (0,18), 2,404 (0,48), 2,421 (0,47), 2,439 (0,17), 2,664 (0,14), 2,689 (1,26), 2,705 (0,18), 2,939 (0,26), 2,955 (0,35), 2,972 (0,26), 3,219 (1,44), 3,280 (0,50), 3,631 (1,43), 3,896 (2,24), 7,041 (1,72), 7,064 (1,76), 7,315 (0,41), 7,337 (0,79), 7,358 (0,44), 7,562 (0,50), 7,569 (0,52), 7,591 (0,74), 7,610 (0,52), 7,617 (0,50), 7,773 (0,50), 7,788 (0,58), 7,794 (0,96), 7,809 (0,96), 7,816 (0,54), 7,831 (0,47), 8,138 (1,26), 8,309 (2,58), 8,332 (2,40), 8,503 (4,84), 9,886 (2,76).

<u>Ejemplo 19</u>

1-(2,4-difluorofenil)-7-[(3*R*)-3-metoxipirrolidin-1-il]-*N*-(4-metilbiciclo[2.2.2]oct-1-il)-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida



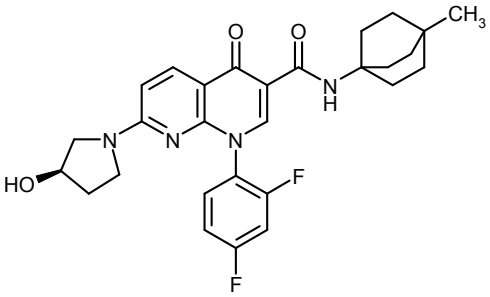
Una mezcla de 100 mg (0,18 mmol) del compuesto del Ejemplo 70A, 50 mg (0,23 mmol) de (3*R*)-3-metoxipirrolidina trifluoroacetato y 114 mg (0,89 mmol) de DIPEA en 3,6 ml de NMP se agitó a 23ºC durante 24 h. Posteriormente, la mezcla se purificó mediante HPLC preparativa (Método 7). Esto proporcionó 61 mg (66% de teoría) del compuesto del título.

LC-MS (Método 1): R_t = 1,38 min; m/z = 523,3 $[M+H]^+$.

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: -0,150 (0,80), -0,009 (7,08), 0,007 (6,82), 0,146 (0,80), 0,786 (16,00), 0,824 (0,73), 0,947 (0,63), 0,965 (0,63), 1,147 (0,53), 1,156 (0,75), 1,174 (1,49), 1,192 (0,80), 1,235 (0,53), 1,447 (4,65), 1,467 (6,04), 1,487 (5,65), 1,893 (5,84), 1,906 (5,88), 1,914 (6,31), 1,933 (5,14), 1,987 (2,90), 2,327 (1,20), 2,366 (2,84), 2,520 (3,49), 2,523 (3,78), 2,525 (3,98), 2,559 (1,63), 2,562 (1,22), 2,569 (0,71), 2,573 (0,55), 2,664 (0,98), 2,669 (1,27), 2,673 (0,90), 2,709 (2,86), 3,203 (3,51), 3,369 (0,53), 3,510 (0,75), 4,020 (0,69), 4,038 (0,75), 4,056 (0,53), 6,713 (4,24), 6,735 (4,29), 7,290 (0,65), 7,309 (1,27), 7,335 (0,75), 7,559 (0,86), 7,747 (0,67), 7,769 (1,33), 7,784 (1,31), 7,805 (0,55), 8,246 (3,49), 8,268 (3,25), 8,465 (8,24), 9,893 (4,82).

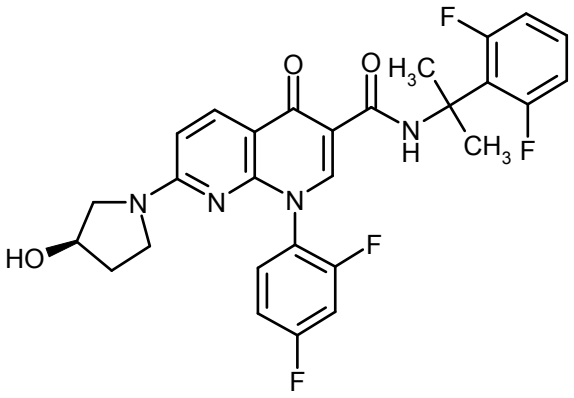
En analogía al Ejemplo 19, los ejemplos de compuesto mostrados en la Tabla 2 se prepararon haciendo reaccionar el compuesto del Ejemplo 70A con (*R*)-(-)-3-hidroxipirrolidina clorhidrato.

Tabla 2:

Ej.		**Datos analíticos**
20	1-(2,4-difluorofenil)-7-[(3*R*)-3-hidroxipirrolidin-1-il]-*N*-(4-metilbiciclo[2.2.2]oct-1-il)-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida  (69% de teoría)	LC-MS (Método 1): R_t = 1,21 min MS (ESpos): m/z = 509,3 $[M+H]^+$ ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: -0,150 (0,42), 0,146 (0,38), 0,786 (12,69), 1,156 (4,38), 1,174 (8,48), 1,192 (4,27), 1,448 (4,66), 1,467 (6,21), 1,487 (5,27), 1,782 (0,40), 1,893 (6,18), 1,914 (6,62), 1,933 (4,80), 1,987 (16,00), 2,327 (0,72), 2,366 (0,96), 2,669 (0,74), 2,710 (1,01), 3,054 (0,40), 3,149 (0,75), 3,498 (0,91), 4,002 (1,32), 4,020 (3,89), 4,038 (3,86), 4,056 (1,25), 4,248 (0,53), 4,370 (0,46), 4,894 (0,37), 4,954 (0,34), 5,007 (0,35), 6,707 (1,01), 7,288 (0,71), 7,309 (1,31), 7,328 (0,77), 7,538 (0,71), 7,560 (1,28), 7,579 (0,66), 7,745 (0,53), 7,765 (1,05), 7,780 (1,03), 7,802 (0,51), 8,237 (1,63), 8,259 (1,67), 8,458 (5,07), 9,902 (4,00).

Ejemplo 21

1-(2,4-difluorofenil)-*N*-[2-(2,6-difluorofenil)propan-2-il]-7-[(3R)-3-hidroxipirrolidin-1-il]-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida



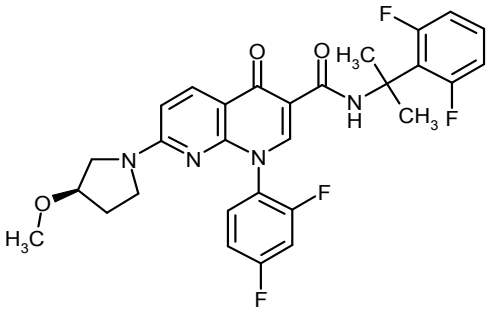
Una mezcla de 400 mg (0,61 mmol) del compuesto del Ejemplo 71A, 151 mg (1,2 mmol) de (*R*)-(-)-3-hidroxipirrolidina clorhidrato y 396 mg (3,0 mmol) de DIPEA en 12,5 ml de NMP se agitó a 23ºC durante 24 h. Posteriormente, la mezcla se concentró a presión reducida y se purificó mediante HPLC preparativa (Método 7). Esto proporcionó 201 mg (59% de teoría) del compuesto del título.

LC-MS (Método 1): R_t = 1,10 min; m/z = 541,3 $[M+H]^+$.

1H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: -0,009 (2,16), -0,007 (1,87), 0,007 (2,12), 1,156 (3,27), 1,174 (6,61), 1,192 (3,31), 1,824 (16,00), 1,899 (0,99), 1,987 (12,10), 2,327 (0,40), 2,366 (0,62), 2,520 (1,01), 2,523 (1,08), 2,525 (1,05), 2,558 (0,48), 2,560 (0,39), 2,563 (0,35), 2,665 (0,32), 2,669 (0,41), 2,673 (0,33), 2,709 (0,62), 3,047 (0,34), 3,154 (0,68), 3,507 (0,82), 4,002 (0,92), 4,020 (2,74), 4,038 (2,73), 4,055 (0,88), 4,252 (0,52), 4,379 (0,44), 4,892 (0,29), 4,953 (0,32), 5,007 (0,29), 6,733 (0,92), 6,756 (0,59), 6,923 (0,37), 6,935 (2,26), 6,957 (3,14), 6,982 (2,65), 6,995 (0,39), 7,226 (0,48), 7,241 (1,09), 7,247 (1,04), 7,262 (2,30), 7,277 (2,05), 7,283 (2,06), 7,298 (1,07), 7,510 (0,64), 7,515 (0,68), 7,537 (1,19), 7,557 (0,67), 7,563 (0,64), 7,730 (0,45), 7,751 (0,96), 7,767 (0,93), 7,788 (0,41), 8,148 (0,29), 8,274 (1,68), 8,297 (1,63), 8,398 (6,56), 10,700 (4,58).

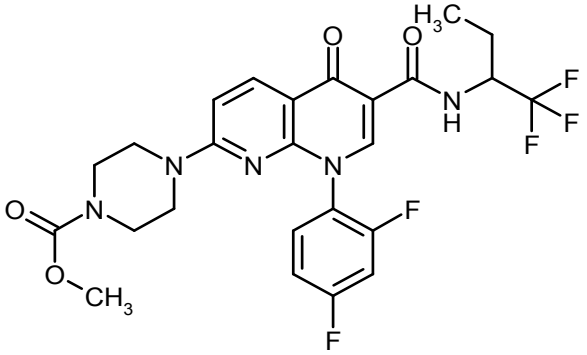
En analogía al Ejemplo 21, los ejemplos de compuesto mostrados en la Tabla 3 se prepararon haciendo reaccionar el compuesto del Ejemplo 71A con (3*R*)-3-metoxipirrolidina trifluoroacetato.

Tabla 3:

Ej.		Datos analíticos
22	1-(2,4-difluorofenil)-*N*-[2-(2,6-difluorofenil)propan-2-il]-7-[(3*R*)-3-metoxipirrolidin-1-il]-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida  (80% de teoría)	LC-MS (Método 1): R_t = 1,19 min MS (ESpos): m/z = 541,3 $[M+H]^+$ ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: -0,009 (1,27), 0,007 (1,11), 1,156 (4,13), 1,174 (8,37), 1,192 (4,22), 1,824 (11,59), 1,907 (1,33), 1,936 (1,03), 1,987 (16,00), 3,205 (2,05), 3,444 (0,43), 3,526 (0,53), 3,573 (0,41), 4,002 (1,30), 4,020 (3,76), 4,038 (3,78), 4,055 (1,40), 6,739 (2,53), 6,761 (2,58), 6,935 (1,64), 6,957 (2,30), 6,982 (1,93), 7,242 (0,81), 7,248 (0,82), 7,262 (1,61), 7,278 (1,49), 7,283 (1,44), 7,299 (0,73), 7,515 (0,40), 7,538 (0,66), 7,555 (0,46), 7,733 (0,43), 7,755 (0,85), 7,770 (0,86), 8,284 (2,18), 8,306 (2,06), 8,379 (0,40), 8,406 (5,65), 8,426 (0,41), 10,691 (3,02).

Ejemplo 23

4-{8-(2,4-difluorofenil)-5-oxo-6-[(1,1,1-trifluorobutan-2-il)carbamoil]-5,8-dihidro-1,8-naftiridin-2-il}piperazina-1-carboxilato de *rac*-metilo



Una mezcla de 100 mg (0,2 mmol) del compuesto del Ejemplo 66A, 65 mg (0,45 mmol) de piperazina-1-carboxilato de metilo y 116 mg (0,9 mmol) de DIPEA en 4,6 ml de NMP se agitó a 23ºC durante 24 h. La mezcla se diluyó luego con agua y se llevó a pH 7 con ácido clorhídrico acuoso 1 M, y el sólido precipitado se filtró. El sólido obtenido se lavó con agua y éter de petróleo. Esto proporcionó 98 mg (76% de teoría) del compuesto del título.

LC-MS (Método 1): R_t = 1,11 min; m/z = 554,2 $[M+H]^+$.

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: -0,009 (2,77), 0,007 (2,54), 0,946 (2,28), 0,964 (5,05), 0,983 (2,47), 1,156 (1,15), 1,174 (2,29), 1,192 (1,16), 1,615 (0,44), 1,632 (0,54), 1,641 (0,48), 1,650 (0,45), 1,658 (0,53), 1,859 (0,47), 1,868 (0,46), 1,878 (0,54), 1,884 (0,47), 1,894 (0,42), 1,987 (4,10), 2,523 (0,64), 3,381

(3,36), 3,394 (2,76), 3,508 (2,37), 3,519 (3,03), 3,594 (1,16), 3,604 (16,00), 4,020 (0,95), 4,038 (0,96), 4,734 (0,46), 4,754 (0,43), 7,108 (2,25), 7,131 (2,32), 7,312 (0,43), 7,329 (0,82), 7,334 (0,85), 7,350 (0,46), 7,355 (0,46), 7,560 (0,51), 7,567 (0,54), 7,586 (0,80), 7,589 (0,80), 7,609 (0,54), 7,616 (0,52), 7,801 (0,54), 7,811 (0,55), 7,825 (0,53), 8,321 (3,02), 8,344 (2,79), 8,641 (1,92), 8,647 (1,77), 10,431 (1,61), 10,455 (1,56).

660 mg del compuesto del título racémico se separó en los enantiómeros por HPLC quiral (HPLC preparativa: columna: Daicel® Chiralpak AD-H, 5 µm, 250 x 20 mm; eluyente: 85% CO_2 / 15% isopropanol; velocidad de flujo 70 ml/min; 40°C, detección: 210 nm).

Esto proporcionó (en la secuencia de elución desde la columna) 252 mg del enantiómero A R_t = 2,24 min y 230 mg de enantiómeros B R_t = 2,51 min.

[HPLC analítica: columna: SFC Daicel® Chiralpak AD-3, 3 ml/min; eluyente A: CO_2, eluyente B: isopropanol, gradiente 5% B → 50% B]

Ejemplo 24

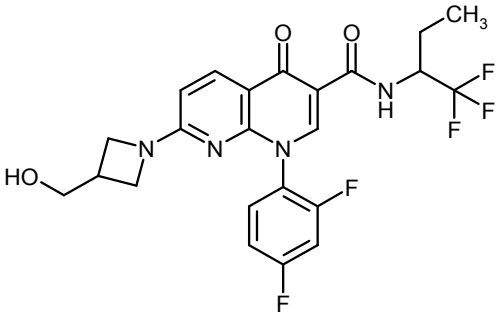
4-{8-(2,4-difluorofenil)-5-oxo-6-[(1,1,1-trifluorobutan-2-il)carbamoil]-5,8-dihidro-1,8-naftiridin-2-il}piperazina-1-carboxilato de *ent*-metilo (enantiómero A)

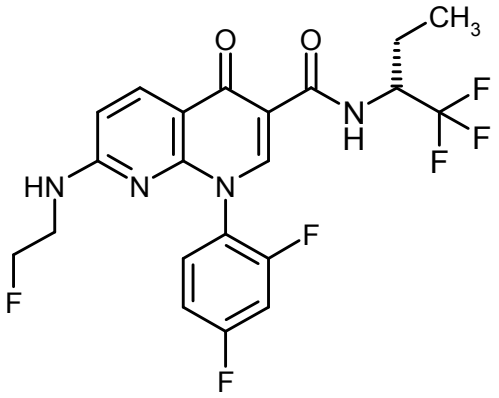
Ejemplo 25

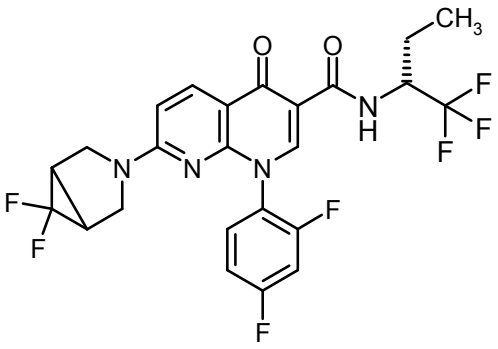
4-{8-(2,4-difluorofenil)-5-oxo-6-[(1,1,1-trifluorobutan-2-il)carbamoil]-5,8-dihidro-1,8-naftiridin-2-il}piperazina-1-carboxilato de *ent*-metilo (enantiómero B)

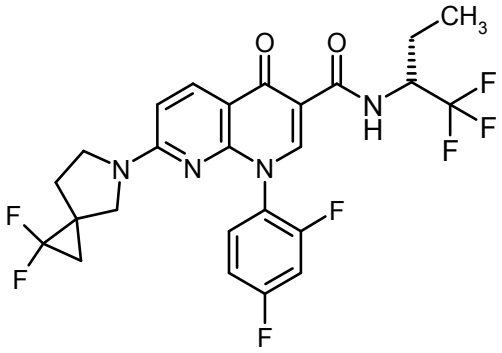
En analogía al Ejemplo 23, los ejemplos de compuesto mostrados en la Tabla 4 se prepararon haciendo reaccionar el compuesto del Ejemplo 66A o 67A con las aminas apropiadas (o sales de estas) en las condiciones de reacción descritas. Las diferencias se especifican en los respectivos ejemplos.

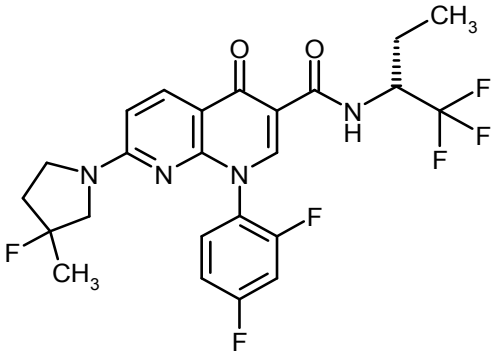
Tabla 4:

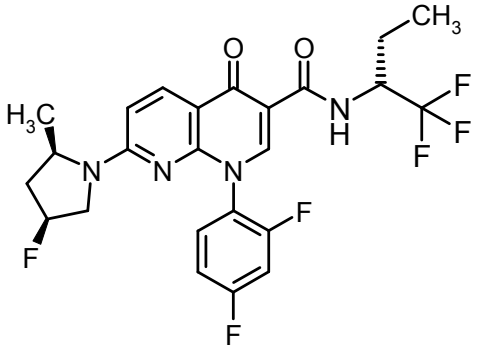
Ej.		**Datos analíticos**
26	*rac*-1-(2,4-difluorofenil)-7-[3-(hidroximetil)azetidin-1-il]-4-oxo-*N*-[1,1,1-trifluorobutan-2-il]-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida  (80% de teoría)	LC-MS (Método 1): R_t = 0,98 min MS (ESpos): m/z = 497,2 $[M+H]^+$ ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: -0,009 (2,48), 0,007 (2,54), 0,943 (7,17), 0,961 (16,00), 0,979 (7,83), 1,156 (2,16), 1,174 (4,31), 1,192 (2,20), 1,592 (1,08), 1,610 (1,44), 1,617 (1,31), 1,627 (1,76), 1,635 (1,60), 1,645 (1,56), 1,652 (1,71), 1,671 (1,29), 1,845 (1,29), 1,855 (1,50), 1,864 (1,51), 1,873 (1,71), 1,880 (1,53), 1,890 (1,34), 1,899 (1,16), 1,908 (1,03), 1,987 (7,76), 2,709 (0,66), 2,722 (0,66), 2,736 (1,22), 2,742 (1,47), 2,756 (2,11), 2,770 (1,55), 2,776 (1,32), 2,791 (0,75), 3,499 (5,39), 3,513 (9,07), 3,527 (5,29), 3,777 (0,78), 4,002 (1,02), 4,020 (2,25), 4,037 (2,22), 4,055 (0,99), 4,703 (0,79), 4,718 (1,35), 4,726 (1,43), 4,747 (1,44), 4,764 (3,32), 4,777 (5,94), 4,790 (2,69), 6,559 (9,51), 6,581 (9,58), 7,280 (1,33), 7,284 (1,45), 7,287 (1,39), 7,301 (2,68), 7,306 (2,81), 7,322 (1,50), 7,327 (1,54), 7,329 (1,42), 7,524 (1,63), 7,530 (1,72), 7,549 (2,56), 7,553 (2,59), 7,572 (1,72), 7,579 (1,66), 7,761 (0,88), 7,782 (1,90), 7,798 (1,86), 7,818 (0,79), 8,254 (9,96), 8,276 (9,63), 8,593 (10,07), 10,486 (5,14), 10,510 (4,93).

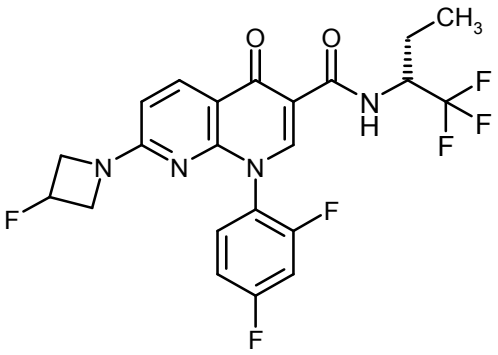
Ej.		Datos analíticos
27	1-(2,4-difluorofenil)-7-[(2-fluoroetil)amino]-4-oxo-*N*-[(2*R*)-1,1,1-trifluorobutan-2-il]-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida  Compuesto del Ej. 67A y 2-fluoroetilamina clorhidrato (28% de teoría)	LC-MS (Método 1): R_t = 1,08 min MS (ESpos): m/z = 473,3 $[M+H]^+$ ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: -0,010 (1,41), 0,943 (7,22), 0,961 (16,00), 0,980 (7,84), 1,594 (1,08), 1,612 (1,45), 1,619 (1,30), 1,628 (1,78), 1,637 (1,59), 1,647 (1,52), 1,654 (1,72), 1,672 (1,30), 1,846 (1,27), 1,856 (1,47), 1,864 (1,51), 1,875 (1,70), 1,881 (1,52), 1,891 (1,34), 1,900 (1,15), 1,908 (1,18), 3,161 (5,33), 3,174 (5,48), 3,241 (1,95), 4,075 (1,84), 4,088 (1,80), 4,248 (2,71), 4,366 (2,71), 4,727 (1,47), 4,743 (1,38), 6,728 (4,34), 6,750 (4,47), 7,298 (1,44), 7,319 (2,88), 7,336 (1,53), 7,340 (1,58), 7,539 (1,60), 7,546 (1,68), 7,565 (2,66), 7,568 (2,69), 7,587 (1,71), 7,594 (1,66), 7,805 (1,94), 7,813 (1,70), 7,827 (1,93), 8,199 (5,46), 8,221 (5,11), 8,602 (5,92), 10,503 (4,35), 10,527 (4,24).

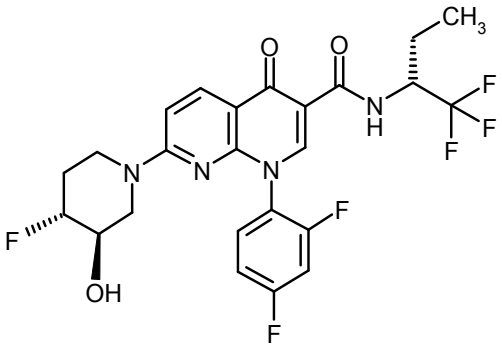
Ej.		Datos analíticos
28	7-(6,6-difluoro-3-azabiciclo[3.1.0]hex-3-il)-1-(2,4-difluorofenil)-4-oxo-*N*-[(2*R*)-1,1,1-trifluorobutan-2-il]-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida  Compuesto del Ej. 67A y 6,6-difluoro-3-azabicilo[3.1.0]hexano clorhidrato (81% de teoría)	LC-MS (Método 1): R_t = 1,14 min MS (ESpos): m/z = 529,2 $[M+H]^+$ ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: -0,009 (5,85), 0,007 (5,33), 0,946 (5,73), 0,965 (12,67), 0,983 (6,30), 1,156 (4,25), 1,174 (8,61), 1,192 (4,36), 1,615 (1,09), 1,623 (0,95), 1,632 (1,35), 1,641 (1,24), 1,650 (1,18), 1,658 (1,35), 1,676 (0,99), 1,849 (1,00), 1,858 (1,19), 1,867 (1,21), 1,877 (1,36), 1,884 (1,23), 1,894 (1,09), 1,987 (16,00), 2,365 (1,97), 2,519 (3,11), 2,522 (3,24), 2,561 (1,42), 2,563 (1,28), 2,623 (1,10), 2,669 (1,19), 2,709 (2,96), 2,730 (1,03), 3,438 (1,56), 3,818 (2,15), 4,002 (1,31), 4,020 (3,85), 4,038 (3,83), 4,055 (1,28), 4,733 (1,15), 4,747 (1,10), 6,772 (5,99), 6,794 (6,14), 7,309 (1,00), 7,329 (1,92), 7,346 (1,08), 7,581 (1,05), 7,815 (1,42), 7,831 (1,36), 8,318 (6,82), 8,340 (6,51), 8,638 (6,35), 10,443 (3,83), 10,467 (3,73).

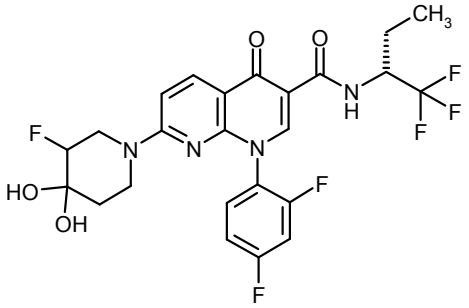
Ej.		Datos analíticos
29	7-(1,1-difluoro-5-azaspiro[2.4]hept-5-il)-1-(2,4-difluorofenil)-4-oxo-*N*-[(2*R*)-1,1,1-trifluorobutan-2-il]-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida (mezcla de diastereómeros)  Compuesto del Ej. 67A y 1,1-difluoro-5-azaspiro[2.4]heptano clorhidrato (74% de teoría)	LC-MS (Método 1): R_t = 1,23 min MS (ESpos): m/z = 543,2 $[M+H]^+$ ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: -0,150 (2,00), 0,007 (16,00), 0,146 (1,96), 0,948 (5,32), 0,967 (10,79), 0,986 (5,25), 1,156 (3,44), 1,174 (6,39), 1,192 (3,21), 1,237 (0,78), 1,618 (3,03), 1,634 (2,73), 1,860 (1,18), 1,870 (1,26), 1,879 (1,29), 1,896 (1,18), 1,987 (12,34), 2,127 (0,96), 2,327 (1,74), 2,366 (6,87), 2,671 (1,81), 2,710 (6,54), 3,599 (0,92), 4,002 (1,18), 4,020 (2,85), 4,038 (2,85), 4,055 (0,92), 4,735 (1,22), 6,783 (1,18), 7,297 (1,22), 7,316 (2,11), 7,333 (1,18), 7,539 (1,07), 7,558 (1,81), 7,580 (0,96), 7,805 (1,55), 7,819 (1,59), 8,315 (3,92), 8,338 (3,77), 8,629 (5,54), 10,468 (3,21), 10,492 (3,07).

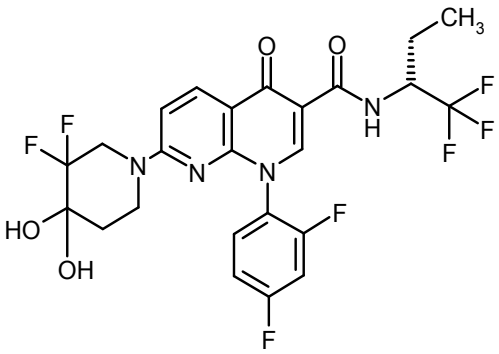
Ej.		Datos analíticos
30	1-(2,4-difluorofenil)-7-(3-fluoro-3-metilpirrolidin-1-il)-4-oxo-*N*-[(2*R*)-1,1,1-trifluorobutan-2-il]-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida (mezcla de diastereómero)  Compuesto del Ej. 67A y 3-fluoro-3-metilpirrolidina sal del ácido *para*-toluenosulfónico (85% de teoría)	LC-MS (Método 1): R_t = 1,26 min MS (ESpos): m/z = 513,3 $[M+H]^+$ ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: -0,002 (16,00), 0,948 (5,01), 0,967 (11,10), 0,985 (5,46), 1,156 (1,21), 1,173 (2,44), 1,191 (1,23), 1,459 (1,19), 1,511 (2,33), 1,565 (1,27), 1,599 (0,91), 1,617 (1,07), 1,624 (0,94), 1,633 (1,24), 1,642 (1,13), 1,652 (1,06), 1,659 (1,21), 1,677 (0,91), 1,695 (0,26), 1,850 (0,89), 1,860 (1,04), 1,868 (1,07), 1,878 (1,19), 1,885 (1,05), 1,895 (0,94), 1,903 (0,82), 1,913 (0,70), 1,987 (4,81), 2,137 (0,61), 2,366 (0,59), 2,709 (0,59), 3,166 (7,39), 3,532 (0,58), 3,699 (0,58), 4,001 (0,41), 4,019 (1,16), 4,037 (1,20), 4,055 (0,66), 4,077 (1,28), 4,089 (1,19), 4,733 (1,03), 4,752 (0,97), 6,755 (0,65), 6,797 (0,60), 7,305 (0,82), 7,325 (1,62), 7,343 (0,96), 7,575 (1,25), 7,595 (0,87), 7,810 (1,27), 7,826 (1,24), 8,309 (1,63), 8,330 (1,59), 8,625 (5,70), 10,476 (3,51), 10,500 (3,39).

Ej.		Datos analíticos
31	1-(2,4-difluorofenil)-7-[(2*R*,4*S*)-4-fluoro-2-metilpirrolidin-1-il]-4-oxo-*N*-[(2*R*)-1,1,1-trifluorobutan-2-il]-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida  Compuesto del Ej. 67A y (2*R*,4*S*)-4-fluoro-2-metilpirrolidina sal del ácido *para*-toluenosulfónico (70% de teoría)	LC-MS (Método 1): R_t = 1,27 min MS (ESpos): m/z = 513,3 $[M+H]^+$ ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: -0,150 (0,90), -0,009 (8,02), 0,007 (7,82), 0,145 (0,90), 0,891 (0,90), 0,949 (7,45), 0,968 (16,00), 0,986 (8,02), 1,047 (1,02), 1,133 (0,70), 1,146 (0,90), 1,156 (0,94), 1,174 (1,51), 1,192 (0,98), 1,235 (0,57), 1,600 (1,06), 1,618 (1,43), 1,625 (1,35), 1,635 (1,68), 1,643 (1,60), 1,653 (1,47), 1,660 (1,72), 1,679 (1,35), 1,698 (0,37), 1,851 (1,35), 1,861 (1,51), 1,870 (1,64), 1,880 (1,88), 1,886 (1,72), 1,896 (1,64), 1,904 (1,51), 1,914 (1,43), 1,987 (2,58), 2,226 (0,53), 2,251 (0,53), 2,322 (1,15), 2,327 (1,47), 2,331 (1,19), 2,347 (0,57), 2,365 (6,55), 2,454 (0,45), 2,518 (6,51), 2,564 (2,25), 2,567 (2,13), 2,575 (1,15), 2,585 (0,65), 2,589 (0,49), 2,594 (0,49), 2,596 (0,49), 2,611 (0,41), 2,665 (0,90), 2,669 (1,19), 2,674 (0,86), 2,709 (6,38), 3,161 (2,46), 3,174 (2,70), 3,443 (0,37), 3,456 (0,49), 3,820 (0,53), 3,916 (0,53), 4,002 (0,41), 4,020 (0,57), 4,038 (0,61), 4,061 (0,37), 4,074 (0,70), 4,087 (0,70), 4,712 (0,82), 4,735 (1,39), 4,754 (1,35), 5,331 (0,70), 5,462 (0,70), 6,759 (0,82), 7,307 (1,27), 7,328 (2,58), 7,348 (1,43), 7,574 (1,47), 7,591 (1,64), 7,792 (1,15), 7,813 (2,33), 7,829 (2,25), 7,850 (1,06), 8,306 (7,53), 8,328 (7,12), 8,644 (9,49), 10,479 (5,07), 10,503 (4,87).

Ej.		Datos analíticos
32	1-(2,4-difluorofenil)-7-(3-fluoroazetidin-1-yl)-4-oxo-*N*-[(2*R*)-1,1,1-trifluorobutan-2-il]-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida  Compuesto del Ej. 67A y 3-fluoroazetidina clorhidrato (37% de teoría)	LC-MS (Método 1): R_t = 1,19 min MS (ESpos): m/z = 485,3 $[M+H]^+$ ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: -0,013 (4,92), 0,003 (4,10), 0,851 (3,11), 0,869 (6,83), 0,887 (3,72), 0,940 (7,25), 0,959 (16,00), 0,977 (7,76), 1,083 (1,53), 1,103 (2,06), 1,123 (1,81), 1,276 (1,29), 1,295 (2,23), 1,313 (2,25), 1,573 (1,82), 1,592 (2,84), 1,611 (2,42), 1,628 (1,99), 1,636 (1,74), 1,646 (1,61), 1,653 (1,84), 1,671 (1,50), 1,844 (1,34), 1,854 (1,55), 1,863 (1,53), 1,872 (1,73), 1,879 (1,53), 1,889 (1,38), 1,983 (1,34), 4,016 (1,51), 4,033 (1,42), 4,260 (1,47), 4,728 (1,44), 4,748 (1,39), 5,365 (1,42), 5,372 (1,67), 5,379 (1,36), 5,508 (1,35), 5,515 (1,72), 5,522 (1,36), 6,654 (9,23), 6,676 (9,40), 7,289 (1,50), 7,306 (2,80), 7,311 (2,88), 7,328 (1,57), 7,332 (1,64), 7,527 (1,81), 7,534 (1,84), 7,553 (2,73), 7,556 (2,77), 7,576 (1,81), 7,582 (1,71), 7,792 (2,02), 7,808 (1,97), 8,320 (9,70), 8,342 (9,33), 8,629 (10,09), 10,427 (4,92), 10,450 (4,79).

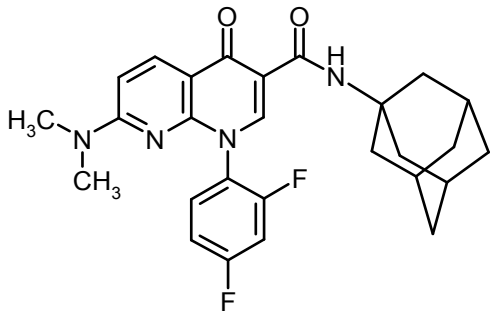
Ej.		Datos analíticos
33	1-(2,4-difluorofenil)-7-[(3*R*,4*R*)-4-fluoro-3-hidroxipiperidin-1-il]-4-oxo-*N*-[(2*R*)-1,1,1-trifluorobutan-2-il]-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida  Compuesto del Ej. 67A y (4*R*)-fluoro-(3*R*)-piperidinol (sal de HCl) (75% de teoría)	LC-MS (Método 1): R_t = 1,07 min MS (ESpos): m/z = 529,3 $[M+H]^+$ ^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: -0,005 (6,51), 0,949 (7,71), 0,964 (16,00), 0,978 (7,85), 1,483 (1,21), 1,605 (1,14), 1,611 (0,61), 1,620 (1,52), 1,626 (1,37), 1,633 (1,76), 1,640 (1,60), 1,648 (1,52), 1,654 (1,65), 1,668 (1,22), 1,840 (0,49), 1,855 (1,29), 1,862 (1,50), 1,869 (1,53), 1,877 (1,72), 1,882 (1,56), 1,890 (1,39), 1,897 (1,19), 1,905 (1,04), 1,977 (1,18), 1,986 (1,37), 3,044 (0,64), 3,172 (1,08), 3,180 (1,05), 3,207 (0,72), 3,216 (0,73), 3,242 (1,01), 3,262 (0,72), 3,458 (1,12), 3,800 (0,90), 3,879 (0,84), 3,910 (1,36), 3,940 (0,77), 4,427 (0,95), 4,525 (0,97), 4,733 (1,48), 4,745 (1,40), 4,761 (0,80), 5,444 (1,68), 5,454 (2,00), 5,463 (2,46), 5,473 (2,06), 7,144 (6,66), 7,162 (6,72), 7,314 (1,45), 7,331 (2,76), 7,345 (1,54), 7,539 (0,72), 7,561 (1,54), 7,582 (1,53), 7,602 (0,74), 7,811 (1,41), 7,822 (1,95), 7,834 (1,51), 8,289 (3,51), 8,293 (3,42), 8,307 (3,42), 8,311 (3,20), 8,636 (6,64), 10,447 (4,07), 10,466 (3,95).

Ej.		Datos analíticos
34	1-(2,4-Difluorofenil)-7-[3-fluoro-4,4-dihidroxipiperidin-1-il]-4-oxo-*N*-[(2R)-1,1,1-trifluorobutan-2-il]-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida (mezcla de diastereómero)  Compuesto del Ej. 67A y clorhidrato de 3-fluoropiperidin-4-ona racémico. Purificación por HPLC preparativa (eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua con 0,1% ácido fórmico). (10% de teoría)	LC-MS (Método 1): R_t = 0,95 min MS (ESpos): m/z = 545,4 $[M+H]^+$ ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: -0,150 (1,60), -0,009 (15,46), 0,007 (13,56), 0,146 (1,68), 0,824 (0,88), 0,841 (2,18), 0,857 (3,04), 0,875 (1,57), 0,946 (7,18), 0,964 (16,00), 0,982 (8,24), 1,052 (0,41), 1,073 (0,52), 1,146 (0,93), 1,235 (1,42), 1,291 (1,44), 1,551 (1,16), 1,597 (1,83), 1,614 (2,50), 1,631 (3,47), 1,641 (3,64), 1,649 (3,77), 1,658 (3,02), 1,675 (1,98), 1,849 (1,38), 1,858 (1,98), 1,867 (2,13), 1,876 (2,22), 1,884 (2,29), 1,893 (1,94), 1,911 (1,25), 1,919 (0,95), 2,327 (2,16), 2,366 (3,80), 2,406 (1,08), 2,669 (2,24), 2,709 (3,13), 2,992 (0,58), 3,173 (8,88), 3,935 (0,80), 4,055 (0,71), 4,087 (0,73), 4,151 (0,60), 4,277 (1,90), 4,387 (0,67), 4,466 (0,56), 4,563 (0,97), 4,745 (1,94), 4,930 (0,37), 5,041 (0,39), 5,960 (1,49), 5,974 (1,79), 6,061 (1,51), 6,271 (1,01), 6,322 (1,08), 7,144 (2,37), 7,155 (2,05), 7,167 (2,67), 7,179 (2,05), 7,320 (1,81), 7,341 (3,47), 7,355 (3,82), 7,378 (2,54), 7,394 (1,83), 7,468 (0,37), 7,565 (1,55), 7,590 (3,13), 7,613 (2,18), 7,817 (2,11), 7,830 (2,35), 7,853 (1,90), 8,271 (2,74), 8,281 (2,72), 8,294 (2,85), 8,303 (2,46), 8,406 (5,13), 8,428 (4,72), 8,630 (5,80), 8,708 (2,98), 8,715 (3,39), 10,386 (2,67), 10,409 (2,46), 10,443 (2,44), 10,451 (2,31), 10,468 (2,50).

Ej.		Datos analíticos
35	7-(3,3-difluoro-4,4-dihidroxipiperidin-1-il)-1-(2,4-difluorofenil)-4-oxo-*N*-[(2*R*)-1,1,1-trifluorobutan-2-il]-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida  Compuesto del Ej. 67A y 3,3-difluoropiperidin-4-ona clorhidrato, se purificó por HPLC preparativa (eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua con 0,1% ácido fórmico. (62% de teoría)	LC-MS (Método 1): R_t = 0,97 min MS (ESpos): m/z = 563,4 $[M+H]^+$ ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: -0,009 (3,57), 0,007 (3,08), 0,878 (1,06), 0,897 (2,32), 0,915 (1,20), 0,946 (7,02), 0,964 (15,55), 0,983 (7,62), 1,156 (3,54), 1,174 (7,22), 1,191 (3,64), 1,599 (1,09), 1,617 (1,49), 1,624 (1,38), 1,634 (1,87), 1,643 (1,90), 1,652 (2,23), 1,660 (3,02), 1,677 (3,45), 1,719 (1,10), 1,725 (1,09), 1,735 (1,10), 1,743 (1,04), 1,753 (0,94), 1,851 (1,22), 1,860 (1,42), 1,869 (1,41), 1,879 (1,61), 1,885 (1,45), 1,896 (1,25), 1,904 (1,15), 1,914 (0,91), 1,987 (13,10), 2,523 (1,19), 3,243 (14,94), 3,563 (2,61), 3,842 (1,83), 4,001 (1,06), 4,019 (3,06), 4,037 (3,03), 4,055 (1,02), 4,736 (1,36), 4,751 (1,28), 5,752 (2,70), 6,432 (16,00), 6,787 (5,50), 7,238 (2,48), 7,253 (2,10), 7,261 (2,70), 7,275 (1,77), 7,329 (1,38), 7,350 (2,70), 7,366 (1,42), 7,371 (1,44), 7,574 (1,36), 7,580 (1,33), 7,599 (2,36), 7,622 (1,39), 7,628 (1,22), 7,818 (1,57), 7,830 (1,84), 7,842 (1,61), 8,320 (5,05), 8,330 (3,54), 8,343 (4,70), 8,353 (3,13), 8,658 (4,55), 8,661 (4,61), 8,665 (4,83), 10,399 (2,31), 10,408 (3,19), 10,424 (2,26), 10,432 (2,93).

Ejemplo 36

1-(2,4-difluorofenil)-7-(dimetilamino)-4-oxo-*N*-(triciclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-il)-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida



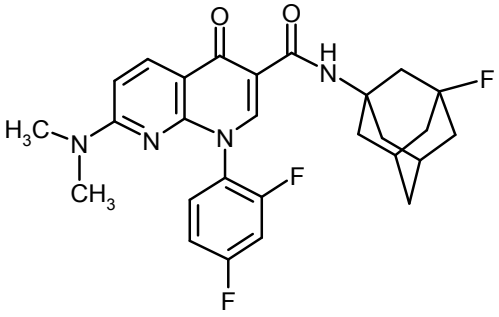
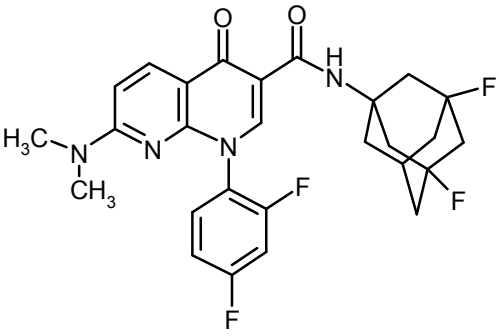
80 mg (0,23 mmol) del compuesto del Ejemplo 36A se cargaron inicialmente en 2,3 ml de DMF, se agregaron 106 mg (0,28 mmol) de HATU y 99 mg (0,77 mmol) de DIPEA, y la mezcla se agitó a 20°C durante 30 minutos. Luego se agregaron 49 mg (0,32 mmol) de 1-adamantanamina y la mezcla se agitó a 20°C durante 2 horas. Posteriormente, la mezcla se purificó por HPLC preparativa (eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua con 0,1% ácido fórmico). Esto proporcionó 63 mg (57% de teoría) del compuesto del título.

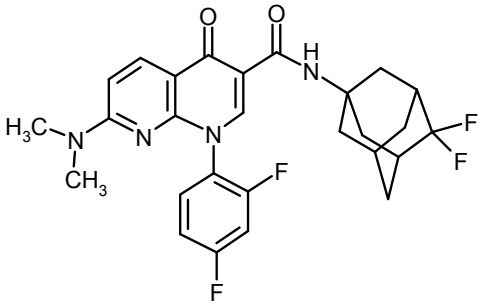
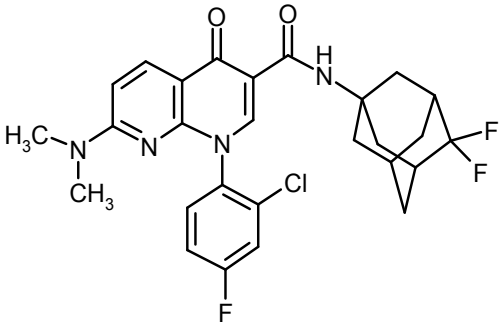
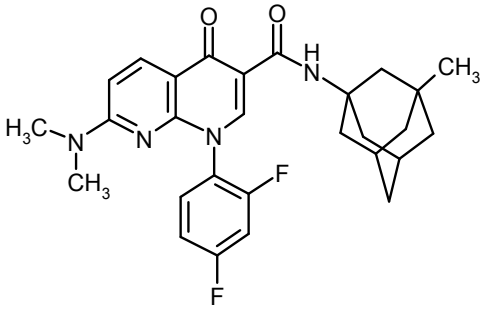
LC-MS (Método 1): R_t = 1,34 min; m/z = 479 $[M+H]^+$.

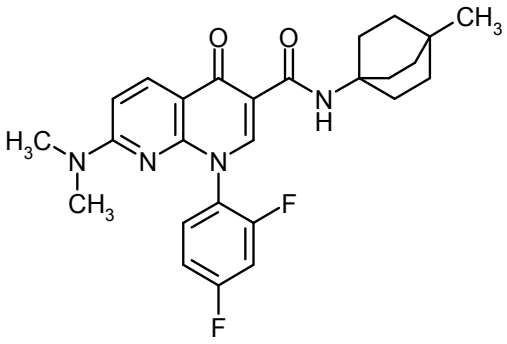
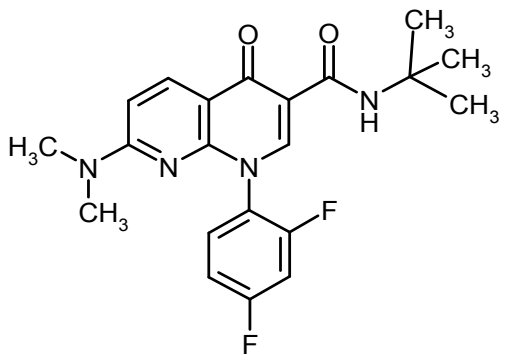
^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: -0,008 (2,42), 0,009 (2,27), 1,671 (7,70), 2,054 (16,00), 2,076 (1,22), 2,936 (2,35), 6,892 (2,41), 6,915 (2,39), 7,304 (0,41), 7,319 (0,71), 7,327 (0,84), 7,340 (0,41), 7,346 (0,47), 7,350 (0,41), 7,554 (0,53), 7,560 (0,54), 7,575 (0,69), 7,580 (0,79), 7,586 (0,68), 7,602 (0,55), 7,609 (0,52), 7,767 (0,50), 7,781 (0,59), 7,789 (1,00), 7,803 (0,99), 7,810 (0,55), 7,825 (0,46), 8,251 (2,69), 8,275 (2,54), 8,477 (5,26), 9,952 (2,61).

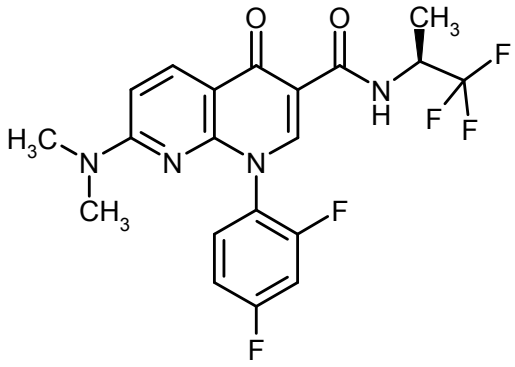
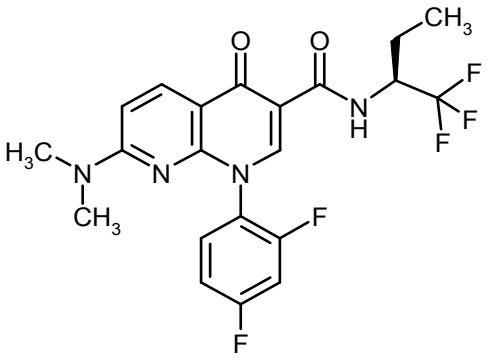
En analogía al Ejemplo 36, los ejemplos de compuesto mostrados en la Tabla 5 se prepararon haciendo reaccionar el compuesto del Ejemplo 36A o 60A con las aminas apropiadas (o sales de estas) en las condiciones de reacción descritas. Las diferencias se especifican en los respectivos ejemplos.

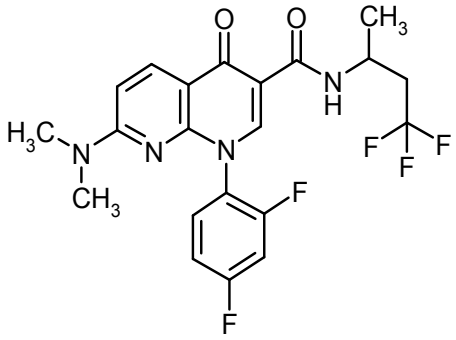
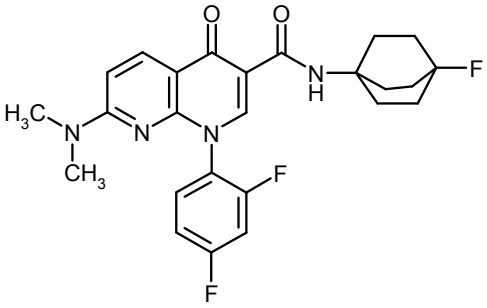
Tabla 5:

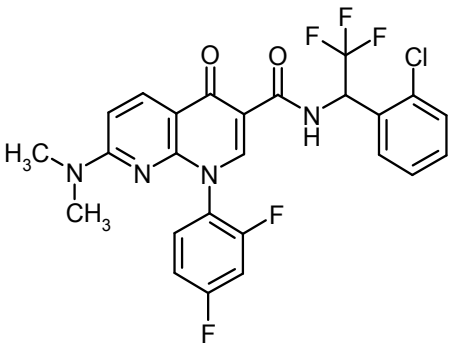
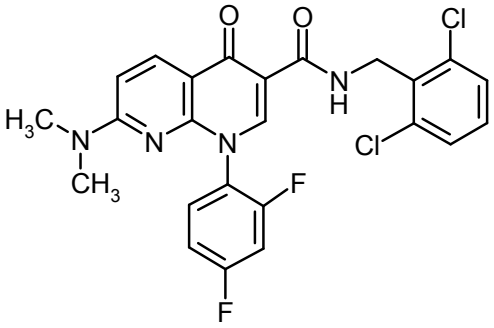
Ej.		**Datos analíticos**
37	1-(2,4-difluorofenil)-7-(dimetilamino)-*N*-(3-fluorotriciclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-il)-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida  (33% de teoría)	LC-MS (Método 1): R_t = 1,29 min MS (ESpos): m/z = 497,3 $[M+H]^+$ ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ [ppm]: 0,009 (6,24), 0,017 (0,22), 0,078 (0,31), 1,576 (16,00), 1,631 (0,21), 1,889 (0,30), 1,944 (0,26), 2,015 (0,21), 2,053 (0,18), 2,083 (0,35), 2,137 (0,30), 2,379 (0,60), 2,450 (0,15), 2,795 (0,16), 2,993 (1,92), 3,500 (0,66), 6,656 (0,74), 6,679 (0,75), 7,007 (0,28), 7,022 (0,32), 7,028 (0,30), 7,041 (0,32), 7,047 (0,28), 7,059 (0,15), 7,351 (0,15), 7,372 (0,19), 7,386 (0,20), 7,394 (0,14), 7,409 (0,12), 7,529 (0,15), 8,407 (0,75), 8,429 (0,73), 8,627 (1,17), 10,134 (0,34).
38	1-(2,4-difluorofenil)-*N*-(3,5-difluorotriciclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-il)-7-(dimetilamino)-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida  (61% de teoría)	LC-MS (Método 1): R_t = 1,16 min MS (ESpos): m/z = 515,3 $[M+H]^+$ ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: -0,009 (9,96), 0,007 (6,42), 1,803 (11,32), 1,899 (7,42), 2,072 (2,34), 2,138 (3,86), 2,317 (4,06), 2,939 (8,32), 3,161 (10,82), 3,174 (10,98), 4,062 (1,20), 4,075 (3,14), 4,088 (3,06), 6,902 (7,86), 6,925 (7,90), 7,303 (1,50), 7,325 (2,64), 7,341 (1,46), 7,554 (1,88), 7,576 (2,60), 7,595 (1,78), 7,766 (1,76), 7,788 (3,30), 7,803 (3,20), 7,825 (1,56), 8,256 (8,82), 8,279 (8,28), 8,512 (16,00), 10,263 (7,66).

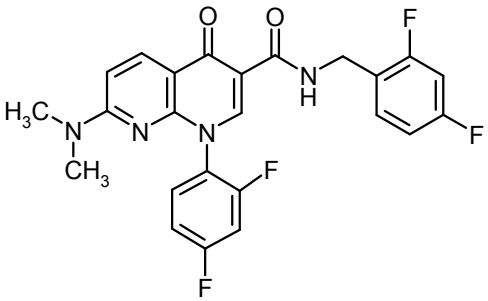
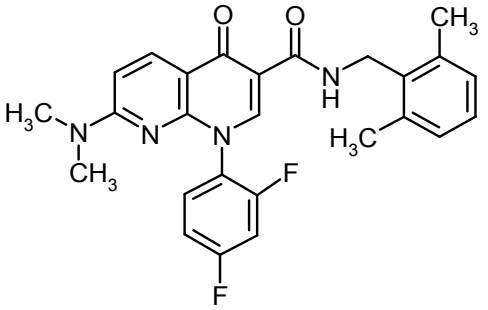
Ej.		Datos analíticos
39	1-(2,4-difluorofenil)-*N*-(4,4-difluorotriciclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-il)-7-(dimetilamino)-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida  (28% de teoría)	LC-MS (Método 1): R_t = 1,26 min MS (ESpos): m/z = 515,3 $[M+H]^+$ ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 1,785 (9,36), 2,065 (16,00), 2,277 (8,35), 2,362 (2,47), 2,932 (8,32), 6,892 (5,42), 6,914 (5,67), 7,318 (2,44), 7,571 (2,32), 7,778 (2,38), 8,246 (5,88), 8,269 (5,64), 8,483 (10,54), 10,042 (6,95).
40	1-(2-cloro-4-fluorofenil)-*N*-(4,4-difluorotriciclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-il)-7-(dimetilamino)-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida  Compuesto del Ej. 60A (45% de teoría)	LC-MS (Método 1): R_t = 1,30 min MS (ESpos): m/z = 531,2 $[M+H]^+$ ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 1,790 (8,79), 2,068 (16,00), 2,280 (7,81), 2,366 (2,24), 2,709 (2,36), 2,906 (6,43), 6,882 (6,22), 6,905 (6,28), 7,473 (2,99), 7,494 (1,91), 7,773 (4,13), 7,787 (4,64), 7,809 (2,78), 8,250 (6,52), 8,272 (6,22), 8,410 (12,62), 10,064 (7,15).
41	1-(2,4-difluorofenil)-7-(dimetilamino)-*N*-(3-metiltriciclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-il)-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida  (67% de teoría)	LC-MS (Método 1): R_t = 1,41 min MS (ESpos): m/z = 493,3 $[M+H]^+$ ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 0,836 (16,00), 1,415 (9,74), 1,516 (1,11), 1,546 (1,92), 1,599 (1,99), 1,630 (1,04), 1,761 (7,37), 1,912 (2,13), 1,940 (3,65), 1,999 (3,82), 2,027 (2,14), 2,092 (4,16), 2,366 (0,43), 2,936 (6,28), 6,890 (3,74), 6,912 (3,75), 7,302 (0,93), 7,318 (1,65), 7,339 (0,89), 7,553 (0,98), 7,572 (1,58), 7,595 (0,96), 7,758 (0,93), 7,779 (1,71), 7,794 (1,68), 7,816 (0,79), 8,247 (3,92), 8,269 (3,64), 8,467 (6,71), 9,958 (4,38).

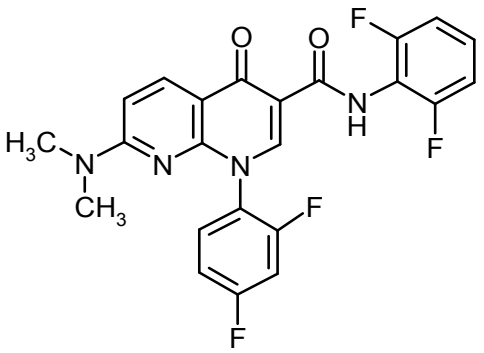
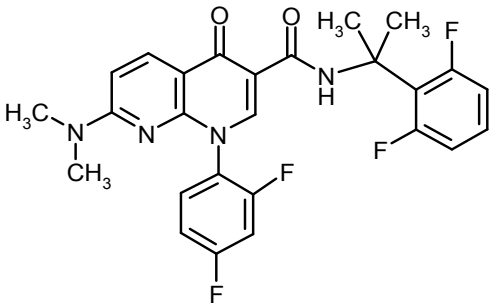
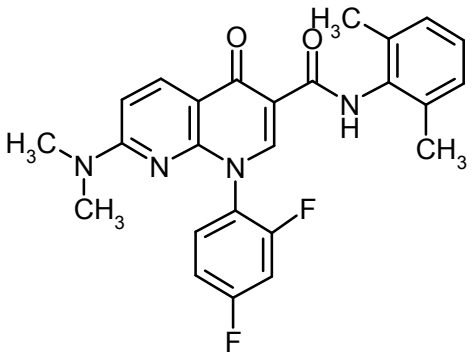
Ej.		Datos analíticos
42	1-(2,4-difluorofenil)-7-(dimetilamino)-*N*-(4-metilbiciclo[2.2.2]oct-1-il)-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida  (96% de teoría)	LC-MS (Método 1): R_t = 1,38 min MS (ESpos): m/z = 467,3 $[M+H]^+$ ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: -0,014 (1,72), 0,003 (1,72), 0,781 (16,00), 1,442 (4,66), 1,461 (6,05), 1,481 (5,60), 1,888 (5,60), 1,900 (5,04), 1,909 (5,99), 1,928 (4,77), 2,726 (8,77), 2,885 (12,33), 2,928 (4,93), 6,879 (4,49), 6,902 (4,55), 7,285 (0,67), 7,289 (0,74), 7,292 (0,70), 7,306 (1,37), 7,311 (1,42), 7,328 (0,78), 7,332 (0,80), 7,335 (0,72), 7,534 (0,90), 7,541 (0,95), 7,560 (1,32), 7,563 (1,35), 7,582 (0,94), 7,589 (0,92), 7,748 (0,89), 7,763 (1,05), 7,769 (1,78), 7,784 (1,76), 7,791 (1,00), 7,806 (0,87), 7,947 (1,22), 8,238 (4,90), 8,260 (4,64), 8,462 (8,75), 9,879 (4,75).
43	*N-terc*-butil-1-(2,4-difluorofenil)-7-(dimetilamino)-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida  (88% de teoría)	LC-MS (Método 1): R_t = 1,12 min MS (ESpos): m/z = 401,1 $[M+H]^+$ ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: -0,009 (0,52), 0,007 (0,34), 1,388 (16,00), 2,523 (0,72), 2,890 (0,41), 2,938 (1,24), 6,894 (1,26), 6,916 (1,25), 7,317 (0,34), 7,321 (0,34), 7,552 (0,25), 7,568 (0,32), 7,571 (0,33), 7,574 (0,33), 7,578 (0,29), 7,759 (0,24), 7,774 (0,29), 7,780 (0,46), 7,795 (0,46), 7,802 (0,26), 8,253 (1,33), 8,276 (1,27), 8,501 (2,21), 10,014 (1,06).

Ej.		Datos analíticos
44	1-(2,4-difluorofenil)-7-(dimetilamino)-4-oxo-*N*-[(2*S*)-1,1,1-trifluoropropan-2-il]-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida  (35% de teoría)	LC-MS (Método 1): R_t = 1,13 min MS (ESpos): m/z = 441,1 $[M+H]^+$ ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: -0,150 (1,10), -0,008 (11,13), 0,007 (9,84), 0,146 (1,10), 1,360 (15,85), 1,377 (16,00), 2,365 (0,82), 2,709 (0,88), 2,945 (6,97), 4,860 (1,15), 4,880 (1,78), 4,901 (1,81), 4,919 (1,13), 6,927 (7,86), 6,949 (8,04), 7,306 (1,38), 7,326 (2,83), 7,348 (1,53), 7,558 (1,54), 7,580 (2,58), 7,599 (1,57), 7,808 (1,47), 8,267 (8,65), 8,290 (8,27), 8,607 (6,53), 10,543 (3,31), 10,566 (3,23).
45	1-(2,4-difluorofenil)-7-(dimetilamino)-4-oxo-*N*-[(2*S*)-1,1,1-trifluorobutan-2-il]-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida  (74% de teoría)	LC-MS (Método 1): R_t = 1,21 min MS (ESpos): m/z = 455,2 $[M+H]^+$ ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: -0,009 (4,23), 0,007 (4,21), 0,946 (7,18), 0,965 (16,00), 0,983 (7,72), 1,613 (1,53), 1,630 (1,75), 1,639 (1,51), 1,648 (1,41), 1,655 (1,78), 1,858 (1,43), 1,867 (1,52), 1,876 (1,65), 1,883 (1,44), 2,669 (1,34), 2,947 (6,45), 4,732 (1,34), 4,747 (1,36), 6,929 (9,58), 6,952 (9,93), 7,304 (1,41), 7,327 (2,80), 7,343 (1,55), 7,551 (1,78), 7,558 (1,87), 7,576 (2,74), 7,599 (1,90), 7,606 (1,86), 7,805 (1,90), 7,827 (1,83), 8,275 (11,06), 8,298 (10,59), 8,614 (7,21), 10,490 (4,78), 10,514 (4,65).

Ej.		Datos analíticos
46	*rac*-1-(2,4-difluorofenil)-7-(dimetilamino)-4-oxo-*N*-[4,4,4-trifluorobutan-2-il]-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida  (82% de teoría)	LC-MS (Método 1): R_t = 1,10 min MS (ESpos): m/z = 455,3 $[M+H]^+$ ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 1,272 (15,86), 1,289 (15,96), 2,522 (1,97), 2,560 (2,34), 2,573 (1,89), 2,589 (1,88), 2,602 (1,76), 2,653 (1,74), 2,672 (1,77), 2,939 (10,25), 4,357 (1,92), 4,373 (2,32), 4,388 (1,85), 6,900 (7,38), 6,923 (7,55), 7,317 (2,97), 7,322 (3,10), 7,343 (1,66), 7,546 (1,71), 7,553 (1,80), 7,572 (2,88), 7,594 (1,79), 7,601 (1,69), 7,791 (2,15), 8,252 (8,40), 8,275 (8,03), 8,534 (16,00), 10,126 (4,93), 10,147 (4,79).
47	1-(2,4-difluorofenil)-7-(dimetilamino)-*N*-(4-fluorobiciclo[2.2.2]oct-1-il)-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida  (85% de teoría)	LC-MS (Método 1): R_t = 1,19 min MS (ESpos): m/z = 471,3 $[M+H]^+$ ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ [ppm]: 0,001 (0,16), 0,017 (0,15), 0,078 (0,09), 1,576 (16,00), 1,935 (0,16), 1,950 (0,30), 1,965 (0,31), 1,976 (0,33), 1,990 (0,21), 2,235 (0,37), 2,247 (0,28), 2,257 (0,35), 2,275 (0,28), 2,634 (0,10), 2,966 (0,08), 2,988 (0,82), 6,651 (0,35), 6,674 (0,36), 7,006 (0,15), 7,022 (0,15), 7,027 (0,14), 7,041 (0,15), 7,046 (0,12), 7,051 (0,09), 7,059 (0,07), 7,343 (0,07), 7,357 (0,08), 7,364 (0,08), 7,377 (0,09), 8,392 (0,37), 8,415 (0,36), 8,607 (0,58), 10,007 (0,15).

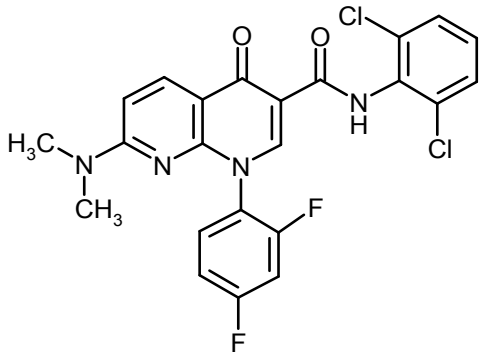
Ej.		Datos analíticos
48	*rac*-*N*-[1-(2-clorofenil)-2,2,2-trifluoroetil]-1-(2,4-difluorofenil)-7-(dimetilamino)-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida  (74% de teoría)	LC-MS (Método 1): R_t = 1,19 min MS (ESpos): m/z = 471,3 $[M+H]^+$ ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: -0,013 (6,67), 0,003 (6,02), 2,322 (0,99), 2,361 (1,40), 2,664 (1,24), 2,705 (1,56), 2,944 (4,69), 6,425 (1,75), 6,446 (2,37), 6,466 (1,61), 6,943 (8,07), 6,966 (8,08), 7,306 (1,62), 7,325 (1,64), 7,471 (1,19), 7,475 (1,31), 7,490 (3,28), 7,494 (3,47), 7,508 (3,26), 7,513 (3,29), 7,525 (2,21), 7,544 (4,34), 7,561 (3,07), 7,594 (7,00), 7,598 (7,38), 7,613 (5,54), 7,617 (4,99), 7,738 (0,97), 7,753 (0,91), 7,812 (0,95), 7,827 (0,96), 8,312 (9,17), 8,335 (8,61), 8,620 (16,00), 11,614 (2,88), 11,637 (2,62).
49	*N*-(2,6-diclorobencil)-1-(2,4-difluorofenil)-7-(dimetilamino)-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida  (73% de teoría)	LC-MS (Método 1): R_t = 1,22 min MS (ESpos): m/z = 503,0 $[M+H]^+$ ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 2,726 (3,73), 2,886 (6,85), 2,927 (11,71), 4,786 (4,36), 4,800 (4,64), 4,812 (4,61), 4,825 (4,28), 6,879 (8,07), 6,902 (8,27), 7,315 (3,57), 7,374 (3,40), 7,395 (6,06), 7,414 (5,77), 7,520 (16,00), 7,540 (12,58), 7,565 (3,42), 7,773 (3,72), 7,788 (3,61), 8,217 (8,38), 8,240 (8,00), 8,565 (14,86), 10,336 (2,96), 10,350 (5,68), 10,362 (2,79).

Ej.		Datos analíticos
50	*N*-(2,4-difluorobencil)-1-(2,4-difluorofenil)-7-(dimetilamino)-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida  (78% de teoría)	LC-MS (Método 1): R_t = 1,15 min MS (ESpos): m/z = 471,1 $[M+H]^+$ ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: -0,009 (7,30), 0,007 (6,62), 2,939 (8,43), 4,558 (4,82), 4,567 (4,86), 6,898 (7,29), 6,921 (7,44), 7,048 (1,32), 7,054 (1,43), 7,070 (2,82), 7,075 (2,95), 7,091 (1,54), 7,097 (1,58), 7,218 (1,78), 7,225 (1,74), 7,243 (2,60), 7,248 (2,50), 7,268 (1,90), 7,274 (1,76), 7,301 (1,33), 7,315 (2,57), 7,321 (2,64), 7,336 (1,40), 7,341 (1,43), 7,413 (1,64), 7,435 (3,27), 7,451 (3,31), 7,473 (1,48), 7,545 (1,64), 7,552 (1,70), 7,575 (2,53), 7,594 (1,75), 7,601 (1,63), 7,756 (1,66), 7,771 (1,95), 7,778 (3,29), 7,793 (3,27), 7,799 (1,86), 7,814 (1,57), 8,255 (8,00), 8,278 (7,61), 8,555 (16,00), 10,346 (2,21), 10,361 (4,55), 10,376 (2,15).
51	1-(2,4-difluorofenil)-7-(dimetilamino)-*N*-(2,6-dimetilbencil)-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida  (41% de teoría)	LC-MS (Método 1): R_t = 1,22 min MS (ESpos): m/z = 463,2 $[M+H]^+$ ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: -0,013 (1,23), 0,003 (1,03), 2,068 (0,40), 2,393 (16,00), 2,922 (1,87), 4,526 (0,91), 4,540 (1,40), 4,554 (0,82), 6,869 (1,65), 6,892 (1,65), 7,043 (0,92), 7,060 (2,86), 7,084 (1,56), 7,099 (0,78), 7,106 (0,56), 7,121 (0,34), 7,294 (0,32), 7,311 (0,56), 7,337 (0,29), 7,540 (0,39), 7,547 (0,39), 7,566 (0,55), 7,588 (0,37), 7,595 (0,35), 7,750 (0,38), 7,771 (0,70), 7,786 (0,69), 7,808 (0,32), 8,198 (1,92), 8,221 (1,79), 8,564 (3,61), 10,077 (0,52), 10,090 (0,94), 10,102 (0,43).

Ej.		Datos analíticos
52	1-(2,4-difluorofenil)-*N*-(2,6-difluorofenil)-7-(dimetilamino)-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida  (62% de teoría)	LC-MS (Método 1): R_t = 1,13 min MS (ESpos): m/z = 457,2 $[M+H]^+$ ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: -0,009 (2,92), 0,007 (2,64), 2,962 (5,97), 6,953 (7,45), 6,976 (7,64), 7,188 (4,26), 7,209 (9,81), 7,229 (6,29), 7,328 (2,60), 7,336 (3,06), 7,354 (3,59), 7,374 (3,14), 7,395 (1,60), 7,558 (1,60), 7,565 (1,68), 7,584 (2,45), 7,588 (2,46), 7,607 (1,70), 7,614 (1,64), 7,808 (1,66), 7,823 (1,94), 7,830 (3,26), 7,845 (3,24), 7,852 (1,81), 7,867 (1,58), 8,327 (8,17), 8,350 (7,85), 8,690 (16,00), 11,813 (9,92).
53	1-(2,4-difluorofenil)-*N*-[2-(2,6-difluorofenil)propan-2-il]-7-(dimetilamino)-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida  (100% de teoría)	LC-MS (Método 1): R_t = 1,22 min MS (ESpos): m/z = 499,2 $[M+H]^+$ ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: -0,013 (8,59), 0,003 (7,77), 1,819 (16,00), 2,934 (4,18), 6,906 (4,62), 6,929 (6,51), 6,953 (3,18), 6,977 (2,76), 7,257 (2,44), 7,278 (2,11), 7,539 (1,48), 7,755 (1,87), 7,770 (1,85), 8,276 (5,32), 8,299 (4,95), 8,402 (10,08), 10,676 (4,51).
54	1-(2,4-difluorofenil)-7-(dimetilamino)-*N*-(2,6-dimetilfenil)-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida  (72% de teoría)	LC-MS (Método 1): R_t = 1,20 min MS (ESpos): m/z = 449,2 $[M+H]^+$ ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: -0,001 (3,96), 2,211 (16,00), 2,889 (0,60), 2,962 (1,78), 6,939 (1,47), 6,962 (1,47), 7,114 (6,25), 7,321 (0,66), 7,326 (0,65), 7,580 (0,61), 7,832 (0,70), 7,847 (0,69), 8,339 (1,66), 8,362 (1,57), 8,657 (3,43), 11,593 (1,96).

Ejemplo 55

N-(2,6-diclorofenil)-1-(2,4-difluorofenil)-7-(dimetilamino)-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida



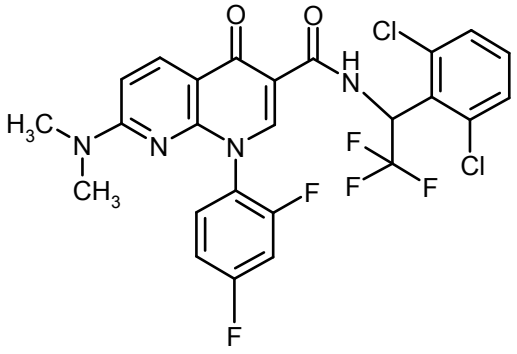
100 mg (0,29 mmol) del compuesto del Ejemplo 36A se cargaron inicialmente en 3 ml de DMF, se agregaron 132 mg (0,35 mmol) de HATU y 119 mg (0,93 mmol) de DIPEA, y la mezcla se agitó a 20°C durante 30 minutos. Luego se agregó una mezcla de 66 mg (0,4 mmol) de 2,6-dicloroanilina y 29 mg (0,72 mmol) de NaH (60 por ciento en parafina) y la mezcla se agitó a 23°C durante 18 horas. Posteriormente, la mezcla se purificó por RP-HPLC preparativa (eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua con 0,1% ácido fórmico). Esto proporcionó 27 mg (19% de teoría) del compuesto del título.

LC-MS (Método 1): R_t = 1,38 min; m/z = 523,3 $[M+H]^+$.

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: -0,009 (1,63), 0,007 (1,55), 2,689 (15,32), 2,730 (12,82), 2,889 (16,00), 2,965 (4,17), 6,953 (6,16), 6,976 (6,30), 7,328 (2,09), 7,352 (3,89), 7,372 (5,08), 7,392 (4,16), 7,563 (1,58), 7,575 (15,18), 7,586 (2,51), 7,595 (12,02), 7,605 (1,69), 7,837 (1,53), 7,844 (2,57), 7,859 (2,51), 7,951 (1,95), 8,332 (6,93), 8,355 (6,69), 8,685 (13,85), 12,019 (7,76).

Ejemplo 56

rac-*N*-[1-(2,6-diclorofenil)-2,2,2-trifluoroetil]-1-(2,4-difluorofenil)-7-(dimetilamino)-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida



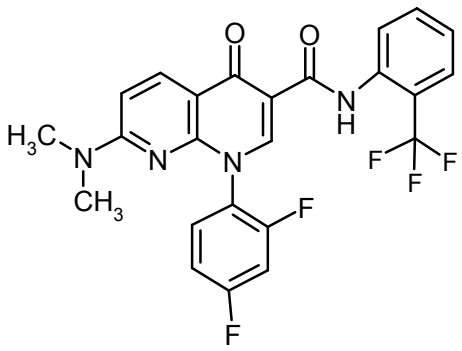
200 mg (0,58 mmol) del compuesto del Ejemplo 36A y 283 mg (1,2 mmol) de 1-(2,6-diclorofenil)-2,2,2-trifluoroetanamina se cargaron inicialmente en 4 ml de DMF, se agregaron 210 mg (1,6 mmol) de DIPEA y 422 mg (0,81 mmol) de PyBOP, y la mezcla se agitó a 23°C durante 40 minutos. La mezcla de reacción se ajustó luego hasta pH 1 con ácido clorhídrico acuoso 1 M, y el sólido precipitado se filtró luego con succión y se lavó con agua y éter de petróleo. Esto proporcionó 300 mg (86% de teoría, que contenía 0,25 eq. de DMF) del compuesto del título.

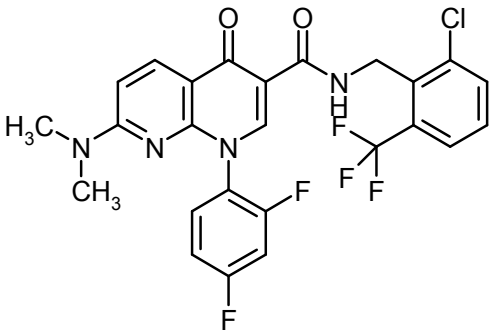
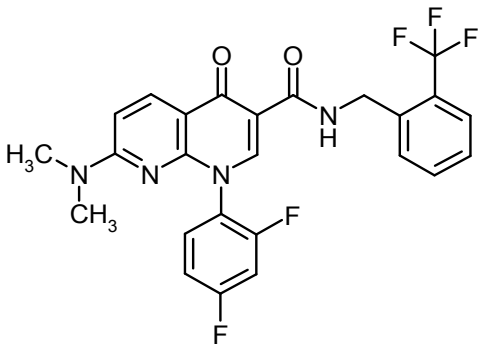
LC-MS (Método 1): R_t = 1,36 min; m/z = 571,0 $[M+H]^+$.

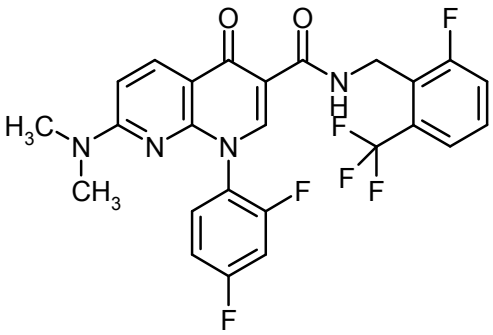
^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: -0,001 (16,00), 0,006 (0,72), 1,242 (0,19), 1,258 (0,19), 1,713 (0,27), 1,722 (0,31), 1,730 (0,67), 1,737 (0,27), 1,746 (0,25), 2,731 (2,00), 2,890 (2,47), 2,946 (0,87), 2,991 (0,45), 3,001 (0,49), 3,007 (0,62), 3,017 (0,60), 3,024 (0,38), 3,034 (0,25), 6,922 (0,96), 6,945 (0,97), 7,028 (0,15), 7,052 (0,20), 7,067 (0,21), 7,310 (0,24), 7,329 (0,27), 7,423 (0,17), 7,443 (0,14), 7,489 (0,45), 7,509 (1,14), 7,529 (0,87), 7,564 (0,36), 7,591 (0,82), 7,611 (0,50), 7,645 (0,69), 7,665 (0,52), 7,735 (0,15), 7,754 (0,15), 7,815 (0,15), 7,830 (0,15), 7,951 (0,33), 8,315 (1,18), 8,338 (1,08), 8,621 (0,72), 11,803 (0,29), 11,822 (0,27).

En analogía al Ejemplo 56, los ejemplos de compuesto mostrados en la Tabla 6 se prepararon haciendo reaccionar el compuesto del Ejemplo 36A con las aminas apropiadas (o sales de estas) en las condiciones de reacción descritas. Las diferencias se especifican en los respectivos ejemplos.

Tabla 6:

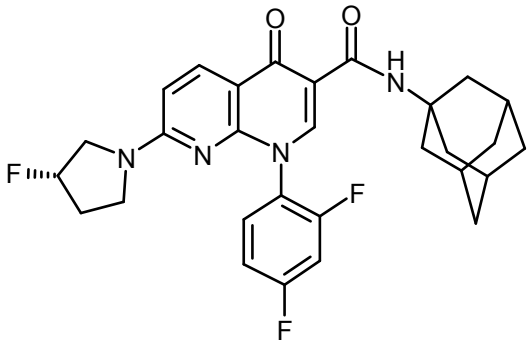
Ej.		**Datos analíticos**
57	1-(2,4-difluorofenil)-7-(dimetilamino)-4-oxo-*N*-[2-(trifluorometil)fenil]-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida  3 d a 23°C;, purificación por HPLC preparativa (eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua con 0,1% ácido fórmico). (27% de teoría)	LC-MS (Método 1): R_t = 1,29 min; m/z = 469,3 $[M+H]^+$. ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: -0,009 (0,87), -0,001 (16,00), 0,005 (0,30), 0,007 (0,48), 2,958 (0,27), 6,938 (0,37), 6,961 (0,36), 7,322 (0,17), 7,343 (0,31), 7,361 (0,18), 7,594 (0,12), 7,673 (0,10), 7,693 (0,17), 7,712 (0,10), 7,746 (0,20), 7,765 (0,18), 7,824 (0,10), 7,830 (0,16), 7,845 (0,16), 8,311 (0,22), 8,331 (0,21), 8,347 (0,44), 8,369 (0,41), 8,724 (0,83), 12,669 (0,40).

Ej.		Datos analíticos
58	*N*-[2-cloro-6-(trifluorometil)bencil]-1-(2,4-difluorofenil)-7-(dimetilamino)-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida  (86% de teoría)	LC-MS (Método 1): R_t = 1,23 min; m/z = 537,3 $[M+H]^+$. ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 1,244 (3,96), 1,259 (5,15), 1,275 (2,54), 2,889 (3,79), 2,928 (9,26), 4,791 (6,78), 6,873 (6,91), 6,896 (7,09), 7,318 (2,92), 7,323 (3,02), 7,572 (2,88), 7,619 (2,39), 7,639 (5,38), 7,659 (3,27), 7,790 (3,43), 7,805 (3,57), 7,818 (6,03), 7,838 (4,78), 7,905 (5,21), 7,925 (4,46), 8,188 (7,85), 8,211 (7,45), 8,588 (16,00), 10,251 (2,62), 10,264 (5,29), 10,276 (2,47).
59	1-(2,4-difluorofenil)-7-(dimetilamino)-4-oxo-*N*-[2-(trifluorometil)bencil]-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida  (75% de teoría)	LC-MS (Método 1): R_t = 1,21 min; m/z = 503,4 $[M+H]^+$. ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: -0,010 (2,01), 0,007 (1,99), 2,940 (7,80), 4,728 (5,35), 4,743 (5,41), 6,899 (7,30), 6,922 (7,44), 7,317 (2,38), 7,322 (2,51), 7,484 (1,65), 7,503 (3,70), 7,522 (2,30), 7,548 (1,63), 7,555 (1,70), 7,573 (2,43), 7,577 (2,54), 7,580 (2,51), 7,588 (3,28), 7,596 (2,10), 7,607 (5,24), 7,657 (2,95), 7,676 (3,89), 7,741 (4,52), 7,761 (4,24), 7,779 (1,88), 7,786 (3,19), 7,801 (3,15), 7,808 (1,76), 8,263 (8,28), 8,286 (7,89), 8,573 (16,00), 10,449 (2,12), 10,464 (4,38), 10,479 (2,00).

Ej.		Datos analíticos
60	1-(2,4-difluorofenil)-7-(dimetilamino)-*N*-[2-fluoro-6-(trifluorometil)bencil]-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida  (81% de teoría)	LC-MS (Método 1): R_t = 1,22 min; m/z = 521,3 $[M+H]^+$. ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 0,007 (3,36), 2,366 (2,57), 2,709 (2,59), 2,730 (0,61), 2,929 (6,92), 4,744 (3,85), 6,878 (6,28), 6,901 (6,36), 7,298 (1,15), 7,320 (2,22), 7,341 (1,24), 7,543 (1,40), 7,550 (1,41), 7,573 (2,16), 7,592 (1,56), 7,599 (1,38), 7,628 (2,72), 7,641 (5,46), 7,657 (16,00), 7,758 (1,32), 7,773 (1,58), 7,779 (2,63), 7,794 (2,62), 7,801 (1,49), 7,816 (1,25), 8,209 (6,65), 8,232 (6,36), 8,571 (11,91), 10,338 (1,95), 10,351 (3,90), 10,364 (1,83).

Ejemplo 61

1-(2,4-difluorofenil)-7-[(3*S*)-3-fluoropirrolidin-1-il]-4-oxo-*N*-(triciclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-il)-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida



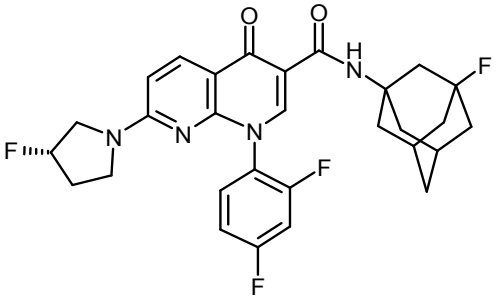
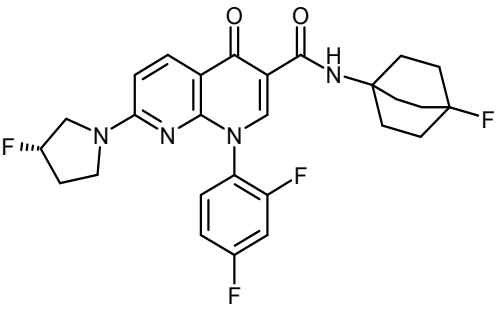
100 mg (0,26 mmol) del compuesto del Ejemplo 45A se cargaron inicialmente en 2,9 ml de DMF, se agregaron 117 mg (0,31 mmol) de HATU y 106 mg (0,82 mmol) de DIPEA, y la mezcla se agitó a 20°C durante 30 minutos. Luego se agregaron 54 mg (0,36 mmol) de 1-adamantanamina y la mezcla se agitó luego a 20°C durante 2 horas. Posteriormente, la mezcla se purificó por HPLC preparativa (eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua con 0,1% ácido fórmico). Esto proporcionó 103 mg (77% de teoría) del compuesto del título.

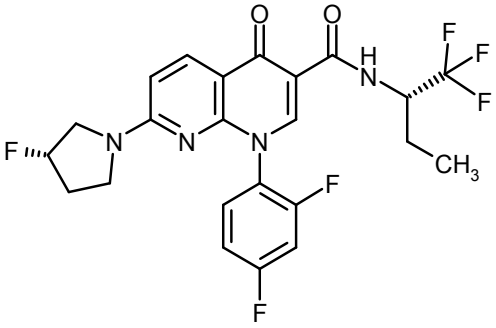
LC-MS (Método 1): R_t = 1,38 min; m/z = 523,3 $[M+H]^+$.

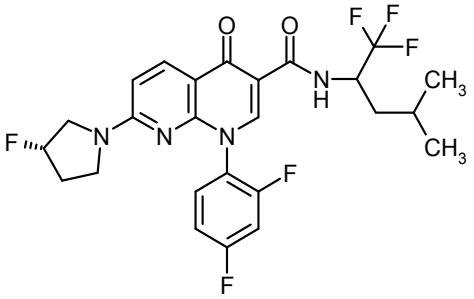
^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: -0,008 (1,49), 0,008 (1,35), 1,157 (2,39), 1,175 (4,83), 1,193 (2,46), 1,356 (0,71), 1,674 (7,25), 1,988 (8,83), 2,058 (16,00), 4,003 (0,70), 4,021 (2,07), 4,038 (2,06), 4,056 (0,68), 6,763 (0,54), 6,785 (0,56), 7,323 (0,65), 7,782 (0,40), 7,790 (0,66), 7,805 (0,66), 8,138 (1,19), 8,292 (1,32), 8,314 (1,29), 8,491 (4,34), 9,938 (2,58).

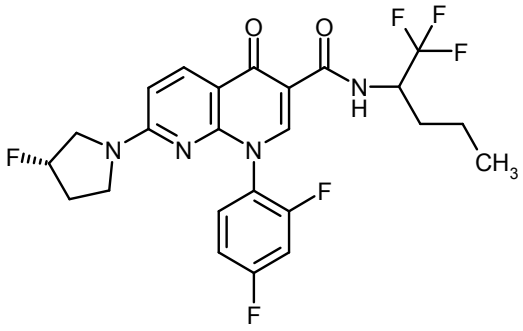
En analogía al Ejemplo 61, los ejemplos de compuesto mostrados en la Tabla 7 se prepararon haciendo reaccionar el compuesto del Ejemplo 45A con las aminas apropiadas (o sales de estas) en las condiciones de reacción descritas. Las diferencias se especifican en los respectivos ejemplos.

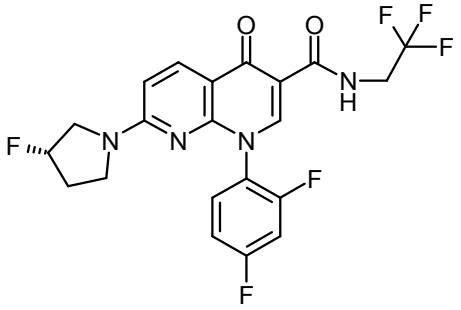
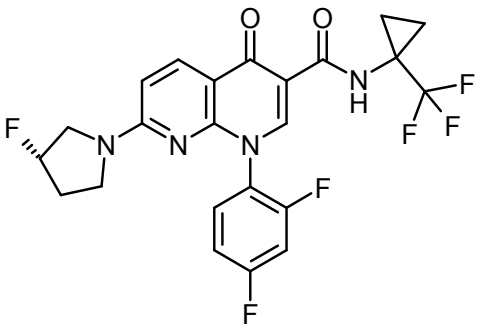
Tabla 7:

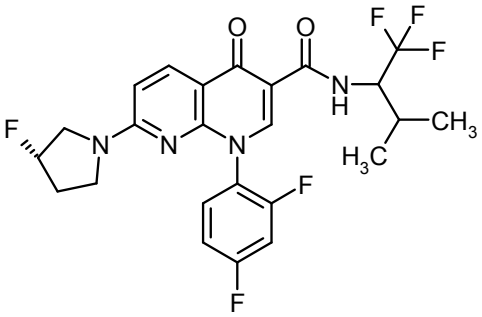
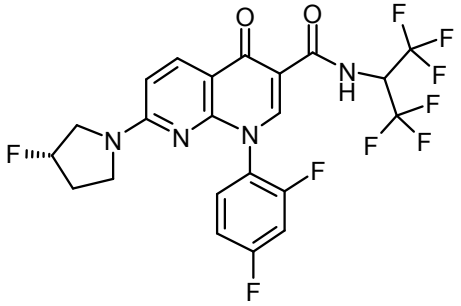
Ej.		**Datos analíticos**
62	1-(2,4-difluorofenil)-7-[(3*S*)-3-fluoropirrolidin-1-il]-*N*-(3-fluorotriciclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-il)-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida  (87% de teoría)	LC-MS (Método 1): R_t = 1,24 min MS (ESpos): m/z = 541,3 $[M+H]^+$ ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ [ppm]: 0,000 (1,22), 0,016 (1,21), 0,077 (0,68), 1,231 (0,26), 1,296 (1,42), 1,309 (1,45), 1,441 (0,77), 1,592 (16,00), 1,733 (0,25), 1,754 (0,25), 1,889 (1,68), 1,950 (1,39), 2,053 (1,22), 2,083 (2,24), 2,138 (1,82), 2,169 (0,98), 2,324 (0,52), 2,378 (3,30), 2,449 (0,56), 2,794 (0,45), 2,812 (0,99), 2,892 (3,80), 2,965 (4,40), 3,488 (0,35), 3,601 (0,79), 5,242 (0,24), 5,370 (0,24), 6,540 (0,62), 6,561 (0,61), 7,006 (0,79), 7,026 (1,24), 7,046 (1,69), 7,065 (0,86), 7,348 (0,51), 7,368 (0,89), 7,383 (0,88), 7,404 (0,39), 7,528 (0,44), 8,025 (0,47), 8,442 (3,20), 8,464 (3,08), 8,639 (5,60), 10,109 (1,88).
63	1-(2,4-difluorofenil)-*N*-(4-fluorobiciclo[2.2.2]oct-1-il)-7-[(3*S*)-3-fluoropirrolidin-1-il]-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida  (100% de teoría)	LC-MS (Método 1): R_t = 1,18 min MS (ESpos): m/z = 515,3 $[M+H]^+$ ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ [ppm]: -0,140 (0,04), 0,001 (0,37), 0,017 (0,29), 0,078 (0,19), 0,155 (0,04), 1,421 (0,08), 1,441 (0,12), 1,576 (16,00), 1,937 (0,28), 1,951 (0,53), 1,967 (0,53), 1,977 (0,58), 1,992 (0,37), 2,132 (0,03), 2,236 (0,64), 2,258 (0,61), 2,276 (0,48), 2,373 (0,04), 2,449 (0,13), 2,794 (0,12), 2,812 (0,13), 2,893 (0,28), 2,965 (0,35), 3,177 (0,03), 3,594 (0,10), 5,243 (0,03), 5,377 (0,03), 6,536 (0,08), 6,556 (0,08), 7,006 (0,17), 7,027 (0,16), 7,046 (0,23), 7,065 (0,11), 7,340 (0,07), 7,361 (0,12), 7,375 (0,12), 7,395 (0,06), 7,529 (0,12), 8,027 (0,04), 8,429 (0,48), 8,451 (0,47), 8,620 (0,81), 9,983 (0,29).

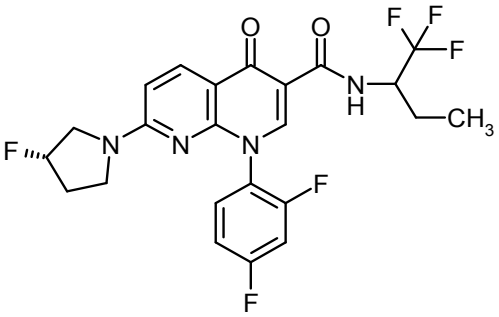
Ej.		Datos analíticos
64	1-(2,4-difluorofenil)-7-[(3*S*)-3-fluoropirrolidin-1-il]-4-oxo-*N*-[(2*S*)-1,1,1-trifluorobutan-2-il]-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida  Trabajo: Precipitar el producto con ácido clorhídrico acuoso 1 M y agua y luego filtrar el precipitado. (86% de teoría)	LC-MS (Método 2): R_t = 2,82 min MS (ESpos): m/z = 499,0 $[M+H]^+$ ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: -0,150 (0,56), -0,048 (0,52), -0,042 (0,74), -0,038 (0,83), -0,035 (0,90), -0,033 (0,93), -0,031 (1,01), -0,028 (1,10), -0,026 (1,26), -0,023 (1,40), -0,021 (1,53), -0,018 (1,77), -0,016 (2,10), -0,014 (2,33), -0,012 (3,16), -0,009 (6,86), -0,007 (6,14), -0,006 (7,26), 0,004 (4,31), 0,006 (3,08), 0,007 (4,66), 0,010 (1,10), 0,013 (0,63), 0,015 (0,47), 0,018 (0,40), 0,145 (0,56), 0,950 (7,53), 0,968 (16,00), 0,987 (7,73), 1,146 (0,34), 1,156 (0,33), 1,169 (0,46), 1,174 (0,59), 1,581 (0,39), 1,599 (1,18), 1,617 (1,60), 1,624 (1,41), 1,634 (1,83), 1,643 (1,66), 1,652 (1,56), 1,660 (1,77), 1,678 (1,30), 1,697 (0,38), 1,833 (0,51), 1,852 (1,38), 1,861 (1,57), 1,870 (1,57), 1,880 (1,73), 1,886 (1,53), 1,896 (1,36), 1,904 (1,17), 1,914 (1,01), 1,987 (0,93), 2,166 (0,83), 2,327 (0,76), 2,332 (0,60), 2,366 (0,84), 2,519 (3,20), 2,521 (3,13), 2,523 (3,42), 2,526 (3,67), 2,558 (0,99), 2,560 (0,80), 2,563 (0,66), 2,565 (0,58), 2,568 (0,53), 2,570 (0,50), 2,573 (0,42), 2,575 (0,33), 2,578 (0,33), 2,587 (0,33), 2,665 (0,55), 2,669 (0,69), 2,674 (0,52), 2,709 (0,89), 3,132 (0,37), 3,496 (0,81), 3,690 (0,92), 4,735 (1,51), 4,747 (1,40), 4,771 (0,78), 5,278 (0,44), 5,402 (0,55), 5,510 (0,34), 5,753 (4,85), 6,807 (1,77), 7,324 (2,28), 7,546 (0,78), 7,569 (1,54), 7,587 (1,29), 7,812 (1,76), 7,831 (1,67), 8,136 (0,79), 8,316 (4,26), 8,338 (4,02), 8,631 (10,61), 10,479 (4,79), 10,503 (4,55).

Ej.		Datos analíticos
65	1-(2,4-difluorofenil)-7-[(3*S*)-3-fluoropirrolidin-1-il]-4-oxo-*N*-,01,1-trifluoro-4-metilpentan-2-il]-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida (mezcla de diastereómeros)  (92% de teoría)	LC-MS (Método 1): R_t = 1,29 min MS (ESpos): m/z = 527,3 $[M+H]^+$ ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ [ppm]: 0,001 (0,58), 0,017 (0,41), 0,078 (0,30), 0,959 (1,73), 0,975 (1,96), 0,984 (3,35), 1,001 (3,17), 1,232 (0,09), 1,379 (0,07), 1,396 (0,06), 1,442 (0,38), 1,459 (0,11), 1,492 (0,12), 1,508 (0,13), 1,518 (0,12), 1,576 (16,00), 1,602 (0,52), 1,611 (0,65), 1,619 (0,37), 1,636 (0,42), 1,645 (0,30), 1,714 (0,32), 1,724 (0,41), 1,742 (0,32), 1,752 (0,52), 1,758 (0,35), 1,768 (0,16), 1,778 (0,40), 1,786 (0,49), 1,795 (0,26), 1,802 (0,22), 1,811 (0,26), 1,821 (0,16), 1,826 (0,16), 1,837 (0,09), 2,069 (0,08), 2,153 (0,08), 2,280 (0,06), 2,384 (0,11), 2,450 (0,21), 2,634 (0,36), 2,795 (0,16), 2,813 (0,23), 2,893 (0,24), 2,966 (0,30), 3,612 (0,30), 4,877 (0,15), 4,895 (0,24), 4,920 (0,24), 4,929 (0,16), 4,939 (0,13), 4,947 (0,10), 5,245 (0,08), 5,379 (0,09), 6,560 (0,22), 7,006 (0,26), 7,040 (0,52), 7,060 (0,68), 7,078 (0,35), 7,280 (0,28), 7,364 (0,21), 7,385 (0,36), 7,399 (0,36), 7,421 (0,17), 7,529 (0,22), 8,450 (1,52), 8,472 (1,49), 8,697 (1,99), 10,362 (0,46), 10,386 (0,46).

Ej.		Datos analíticos
66	1-(2,4-difluorofenil)-7-[(3S)-3-fluoropirrolidin-1-il]-4-oxo-*N*-[1,1,1-trifluoropentan-2-il]-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida (mezcla de diastereómeros)  Trabajo: Precipitar el producto con ácido clorhídrico acuoso 1 M y agua y luego filtrar el precipitado. (90% de teoría)	LC-MS (Método 2): R_t = 2,95 min MS (ESpos): m/z = 513,1 $[M+H]^+$ ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: -0,151 (0,40), -0,009 (3,50), 0,007 (3,30), 0,144 (0,41), 0,866 (0,27), 0,894 (7,06), 0,912 (16,00), 0,930 (8,28), 0,998 (0,63), 1,067 (0,57), 1,146 (0,48), 1,168 (0,59), 1,231 (0,25), 1,280 (0,26), 1,299 (0,59), 1,317 (0,99), 1,335 (1,38), 1,355 (2,83), 1,373 (1,58), 1,391 (1,13), 1,410 (0,91), 1,433 (1,07), 1,444 (1,40), 1,464 (1,26), 1,480 (0,73), 1,497 (0,45), 1,594 (0,59), 1,606 (0,60), 1,621 (0,88), 1,629 (1,55), 1,641 (1,14), 1,655 (1,61), 1,667 (1,09), 1,678 (0,85), 1,690 (0,65), 1,739 (0,85), 1,748 (1,00), 1,765 (1,39), 1,772 (1,51), 1,781 (1,19), 1,790 (1,30), 1,796 (0,94), 1,815 (0,53), 1,823 (0,45), 2,182 (0,85), 2,225 (0,67), 2,322 (0,46), 2,326 (0,53), 2,331 (0,40), 2,365 (0,64), 2,522 (1,03), 2,664 (0,37), 2,669 (0,45), 2,689 (0,62), 2,709 (0,66), 2,730 (0,62), 2,889 (0,78), 3,090 (0,45), 3,136 (0,33), 3,486 (0,70), 3,697 (0,77), 4,773 (0,73), 4,797 (1,25), 4,816 (1,27), 4,835 (0,70), 5,283 (0,36), 5,409 (0,46), 5,512 (0,26), 6,804 (1,49), 6,821 (1,46), 7,302 (1,11), 7,324 (2,12), 7,342 (1,19), 7,546 (0,65), 7,566 (1,37), 7,588 (1,15), 7,792 (0,91), 7,813 (1,86), 7,829 (1,85), 7,850 (0,81), 8,311 (3,82), 8,334 (3,68), 8,629 (9,55), 10,474 (4,44), 10,498 (4,28).

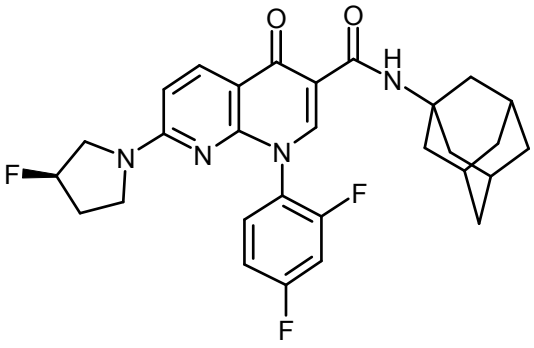
Ej.		Datos analíticos
67	1-(2,4-difluorofenil)-7-[(3*S*)-3-fluoropirrolidin-1-il]-4-oxo-*N*-(2,2,2-trifluoroetil)-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida  Trabajo: Precipitar el producto con ácido clorhídrico acuoso 1 M y agua y luego filtrar el precipitado. (91% de teoría)	LC-MS (Método 1): R_t = 1,07 min MS (ESpos): m/z = 471,2 $[M+H]^+$ ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ [ppm]: 0,001 (0,23), 0,017 (0,25), 0,079 (0,15), 1,442 (0,09), 1,571 (16,00), 2,156 (0,04), 2,390 (0,06), 2,450 (0,09), 2,794 (0,06), 2,894 (0,08), 2,966 (0,09), 3,608 (0,16), 4,098 (0,11), 4,118 (0,14), 4,137 (0,17), 4,158 (0,14), 4,177 (0,10), 5,243 (0,05), 5,375 (0,05), 6,575 (0,12), 7,006 (0,11), 7,047 (0,27), 7,066 (0,35), 7,086 (0,18), 7,365 (0,11), 7,386 (0,19), 7,400 (0,19), 7,421 (0,08), 7,529 (0,11), 8,460 (0,82), 8,470 (0,06), 8,482 (0,80), 8,492 (0,04), 8,694 (1,41), 8,705 (0,06), 10,563 (0,14), 10,579 (0,25), 10,594 (0,13).
68	1-(2,4-difluorofenil)-7-[(3*S*)-3-fluoropirrolidin-1-il]-4-oxo-*N*-[1-(trifluormetil)ciclopropil]-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida  (94% de teoría)	LC-MS (Método 1): R_t = 1,12 min MS (ESpos): m/z = 497,3 $[M+H]^+$ ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ [ppm]: 0,016 (0,30), 0,078 (0,15), 1,234 (0,52), 1,354 (0,11), 1,371 (0,17), 1,391 (1,08), 1,416 (0,12), 1,431 (0,07), 1,441 (0,18), 1,502 (0,05), 1,580 (16,00), 2,059 (0,06), 2,150 (0,06), 2,380 (0,08), 2,450 (0,14), 2,794 (0,10), 2,893 (0,23), 2,965 (0,27), 3,607 (0,23), 5,237 (0,06), 5,368 (0,07), 6,554 (0,18), 6,570 (0,17), 7,006 (0,13), 7,039 (0,36), 7,058 (0,48), 7,078 (0,24), 7,353 (0,15), 7,373 (0,26), 7,388 (0,27), 7,409 (0,13), 7,529 (0,10), 8,438 (0,91), 8,460 (0,88), 8,469 (0,07), 8,677 (1,57), 8,704 (0,07), 10,627 (0,63).

Ej.		Datos analíticos
69	1-(2,4-difluorofenil)-7-[(3*S*)-3-fluoropirrolidin-1-il]-4-oxo-*N*-[1,1,1-trifluoro-3-metilbutan-2-il])-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida (mezcla de diastereómeros)  Trabajo: Precipitar el producto con ácido clorhídrico acuoso 1 M y agua y luego filtrar el precipitado. (98% de teoría)	LC-MS (Método 1): R_t = 1,23 min MS (ESpos): m/z = 513,3 $[M+H]^+$ ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ [ppm]: 0,000 (0,84), 0,017 (0,61), 0,078 (0,50), 0,863 (0,16), 0,976 (0,27), 0,995 (0,27), 1,063 (4,55), 1,081 (4,67), 1,138 (4,58), 1,155 (4,44), 1,232 (0,20), 1,267 (0,14), 1,284 (0,14), 1,293 (0,13), 1,441 (0,48), 1,584 (16,00), 2,064 (0,15), 2,089 (0,14), 2,268 (0,22), 2,285 (0,47), 2,295 (0,51), 2,302 (0,62), 2,313 (0,65), 2,320 (0,51), 2,330 (0,50), 2,347 (0,28), 2,384 (0,18), 2,450 (0,34), 2,793 (0,23), 2,812 (0,60), 2,893 (1,00), 2,965 (1,23), 3,609 (0,52), 4,754 (0,11), 4,765 (0,33), 4,775 (0,36), 4,790 (0,46), 4,797 (0,44), 4,811 (0,34), 4,822 (0,32), 5,242 (0,15), 5,372 (0,15), 6,560 (0,39), 7,006 (0,33), 7,044 (0,86), 7,063 (1,17), 7,082 (0,60), 7,366 (0,35), 7,386 (0,62), 7,401 (0,63), 7,422 (0,29), 7,529 (0,30), 8,027 (0,13), 8,480 (2,49), 8,502 (2,40), 8,700 (3,93), 10,580 (0,77), 10,605 (0,76).
70	1-(2,4-difluorofenil)-7-[(3*S*)-3-fluoropirrolidin-1-il]-*N*-(1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida  Trabajo: Precipitar el producto con ácido clorhídrico acuoso 1 M y agua y luego filtrar el precipitado. (11% de teoría)	LC-MS (Método 1): R_t = 1,24 min MS (ESpos): m/z = 539,2 $[M+H]^+$ ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ [ppm]: -0,140 (0,11), 0,001 (0,99), 0,017 (0,82), 0,079 (0,21), 0,155 (0,11), 1,265 (0,11), 1,557 (16,00), 2,101 (0,10), 2,152 (0,11), 2,430 (0,12), 2,449 (0,24), 2,794 (0,16), 3,376 (0,10), 3,496 (0,21), 3,505 (0,21), 3,624 (0,35), 5,235 (0,09), 5,371 (0,09), 5,554 (0,15), 5,572 (0,35), 5,579 (0,18), 5,589 (0,44), 5,597 (0,38), 5,607 (0,33), 5,614 (0,46), 5,625 (0,16), 5,632 (0,32), 5,650 (0,13), 6,586 (0,25), 7,006 (0,21), 7,059 (0,55), 7,079 (0,75), 7,098 (0,37), 7,371 (0,24), 7,391 (0,40), 7,407 (0,40), 7,426 (0,17), 7,529 (0,20), 8,469 (1,94), 8,492 (1,89), 8,691 (2,87), 11,305 (0,64), 11,330 (0,63).

Ej.		Datos analíticos
71	1-(2,4-difluorofenil)-7-[(3*S*)-3-fluoropirrolidin-1-il]-4-oxo-*N*-[1,1,1-trifluorobutan-2-il])-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida (mezcla de diastereómeros)  Trabajo: Precipitar el producto con ácido clorhídrico acuoso 1 M y agua y luego filtrar el precipitado. (86% de teoría)	LC-MS (Método 1): R_t = 1,18 min MS (ESpos): m/z = 499,3 $[M+H]^+$ ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ [ppm]: 0,000 (0,22), 0,016 (0,19), 0,078 (0,13), 1,057 (0,57), 1,076 (1,25), 1,094 (0,62), 1,231 (0,04), 1,440 (0,17), 1,457 (0,05), 1,485 (0,06), 1,501 (0,06), 1,511 (0,06), 1,590 (16,00), 1,687 (0,05), 1,705 (0,10), 1,712 (0,05), 1,723 (0,12), 1,731 (0,11), 1,740 (0,15), 1,749 (0,13), 1,759 (0,13), 1,766 (0,15), 1,778 (0,05), 1,784 (0,12), 1,803 (0,04), 1,913 (0,04), 1,932 (0,11), 1,942 (0,12), 1,950 (0,12), 1,961 (0,13), 1,967 (0,11), 1,977 (0,11), 1,986 (0,09), 1,996 (0,09), 2,005 (0,05), 2,014 (0,04), 2,072 (0,03), 2,126 (0,03), 2,399 (0,05), 2,451 (0,08), 2,795 (0,06), 2,812 (0,09), 2,893 (0,08), 2,965 (0,10), 3,611 (0,14), 4,726 (0,05), 4,735 (0,06), 4,750 (0,10), 4,759 (0,10), 4,769 (0,10), 4,778 (0,10), 4,785 (0,07), 4,794 (0,06), 4,804 (0,04), 5,237 (0,04), 5,379 (0,04), 6,565 (0,10), 7,006 (0,10), 7,045 (0,22), 7,064 (0,29), 7,083 (0,15), 7,364 (0,09), 7,385 (0,15), 7,399 (0,15), 7,420 (0,07), 7,529 (0,09), 8,456 (0,66), 8,478 (0,65), 8,694 (0,97), 10,419 (0,20), 10,443 (0,20).

Ejemplo 72

1-(2,4-difluorofenil)-7-[(3*R*)-3-fluoropirrolidin-1-il]-4-oxo-*N*-(triciclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-il)-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida



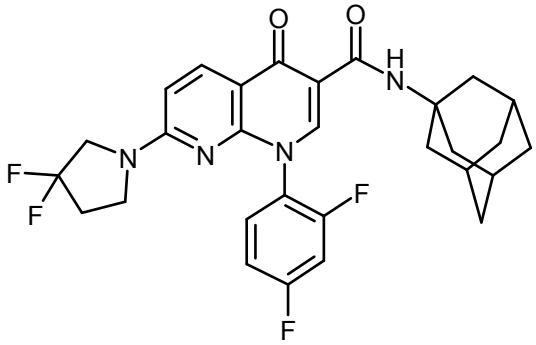
100 mg (0,26 mmol) del compuesto del Ejemplo 44A se cargaron inicialmente en 2,9 ml de DMF, se agregaron 117 mg (0,31 mmol) de HATU y 106 mg (0,82 mmol) de DIPEA, y la mezcla se agitó a 20°C durante 30 minutos. Luego se agregaron 54 mg (0,36 mmol) de 1-adamantanamina y la mezcla se agitó a 20°C durante 2 horas. Posteriormente, la mezcla se purificó directamente por HPLC preparativa (eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua con 0,1% ácido fórmico). Esto proporcionó 103 mg (77% de teoría) del compuesto del título.

LC-MS (Método 1): R_t = 1,38 min; m/z = 523,3 $[M+H]^+$.

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: -0,150 (0,23), -0,041 (0,10), -0,023 (0,69), -0,018 (0,95), -0,009 (3,93), -0,007 (3,54), 0,006 (1,08), 0,007 (1,84), 0,011 (0,32), 0,013 (0,18), 0,016 (0,13), 0,146 (0,25), 1,156 (1,38), 1,174 (2,79), 1,192 (1,39), 1,234 (0,24), 1,355 (0,69), 1,672 (7,42), 1,825 (0,14), 1,988 (4,88), 2,057 (16,00), 2,182 (0,33), 2,215 (0,29), 2,322 (0,25), 2,327 (0,32), 2,332 (0,22), 2,366 (0,28), 2,519 (1,27), 2,521 (1,30), 2,523 (1,58), 2,558 (0,24), 2,560 (0,20), 2,563 (0,17), 2,565 (0,13), 2,568 (0,14), 2,570 (0,12), 2,573 (0,13), 2,575 (0,11), 2,665 (0,25), 2,669 (0,30), 2,674 (0,22), 2,709 (0,30), 3,161 (1,88), 3,174 (1,86), 3,467 (0,26), 3,675 (0,25), 4,002 (0,39), 4,020 (1,11), 4,038 (1,09), 4,056 (0,43), 4,073 (0,52), 4,086 (0,49), 4,099 (0,18), 5,323 (0,11), 5,412 (0,14), 6,764 (0,58), 6,785 (0,57), 7,300 (0,36), 7,321 (0,67), 7,339 (0,38), 7,565 (0,42), 7,585 (0,38), 7,767 (0,35), 7,789 (0,69), 7,804 (0,68), 7,826 (0,30), 8,149 (0,45), 8,291 (1,37), 8,313 (1,30), 8,490 (4,58), 8,519 (0,13), 9,937 (2,54).

Ejemplo 73

1-(2,4-difluorofenil)-7-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-4-oxo-*N*-(triciclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-il)-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida



100 mg (0,26 mmol) del compuesto del Ejemplo 43A se cargaron inicialmente en 2,8 ml de DMF, se agregaron 112 mg (0,3 mmol) de HATU y 101 mg (0,79 mmol) de DIPEA, y la mezcla se agitó a 20°C durante 30 minutos. Luego se agregaron 52 mg (0,34 mmol) de 1-adamantanamina y la mezcla se agitó a 20°C durante 2 horas. Posteriormente, la mezcla se purificó por HPLC preparativa (eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua con 0,1% ácido fórmico). Esto proporcionó 76 mg (57% de teoría) del compuesto del título.

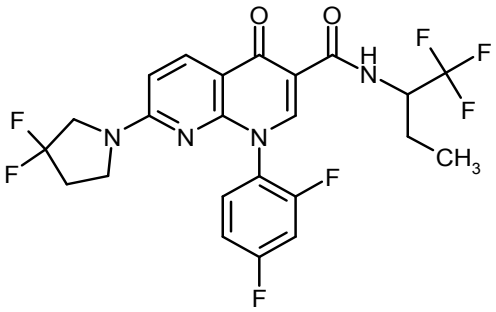
LC-MS (Método 1): R_t = 1,41 min; m/z = 541,3 $[M+H]^+$.

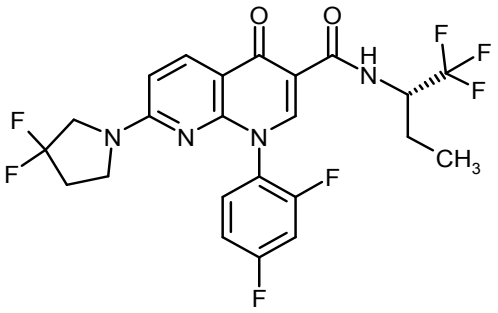
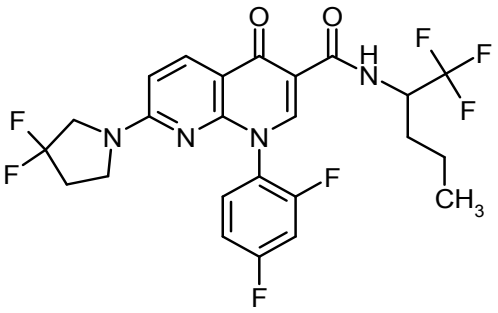
^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: -0,009 (0,75), 0,007 (0,74), 1,232 (0,33), 1,672 (7,44), 2,057 (16,00), 2,365 (0,15), 2,709 (0,15), 3,161 (2,40), 3,174 (2,48), 3,546 (0,24), 4,060 (0,26), 4,073 (0,71), 4,086 (0,69), 4,099 (0,24), 6,791 (0,59), 6,813 (0,61), 7,306 (0,40), 7,328 (0,78), 7,349 (0,43), 7,557 (0,41), 7,563

(0,43), 7,586 (0,69), 7,605 (0,43), 7,612 (0,41), 7,770 (0,49), 7,785 (0,57), 7,791 (0,97), 7,806 (0,96), 7,813 (0,55), 7,828 (0,46), 8,336 (1,86), 8,358 (1,78), 8,519 (4,96), 9,897 (2,61).

En analogía al Ejemplo 73, los ejemplos de compuesto mostrados en la Tabla 8 se prepararon haciendo reaccionar el compuesto del Ejemplo 43A con las aminas apropiadas (o sales de estas) en las condiciones de reacción descritas. Las diferencias se especifican en los respectivos ejemplos.

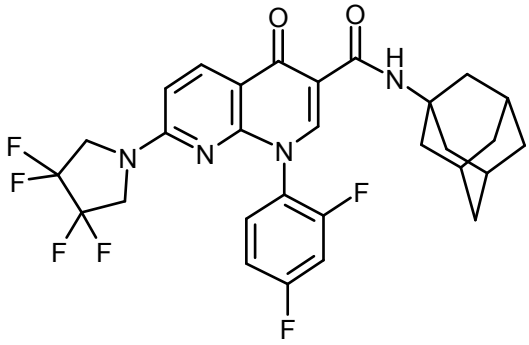
Tabla 8:

Ej.		**Datos analíticos**
74	*rac*-1-(2,4-difluorofenil)-7-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-4-oxo-*N*-[1,1,1-trifluorobutan-2-il]-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida  (88% de teoría)	LC-MS (Método 1): R_t = 1,22 min MS (ESpos): m/z = 517,2 $[M+H]^+$ ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ [ppm]: 0,079 (1,42), 1,057 (7,39), 1,076 (15,90), 1,095 (7,93), 1,232 (5,14), 1,572 (16,00), 1,705 (1,42), 1,723 (1,66), 1,740 (1,97), 1,766 (1,94), 1,784 (1,50), 1,964 (1,56), 2,450 (2,28), 3,619 (2,76), 4,753 (1,34), 6,541 (2,25), 6,563 (2,32), 7,006 (1,26), 7,045 (2,37), 7,065 (3,90), 7,078 (3,60), 7,360 (1,50), 7,380 (2,31), 7,394 (2,41), 7,529 (1,20), 8,505 (8,37), 8,528 (7,99), 8,712 (12,30), 10,344 (2,52), 10,368 (2,49).

Ej.		Datos analíticos
75	1-(2,4-difluorofenil)-7-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-4-oxo-*N*-[(2*S*)-1,1,1-trifluorobutan-2-il]-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida  (90% de teoría)	LC-MS (Método 1): R_t = 1,22 min MS (ESpos): m/z = 517,2 $[M+H]^+$ ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ [ppm]: 0,001 (3,23), 0,017 (2,20), 0,079 (1,12), 1,057 (7,43), 1,075 (16,00), 1,094 (7,94), 1,253 (5,33), 1,442 (1,10), 1,587 (6,32), 1,705 (1,64), 1,723 (1,85), 1,730 (1,63), 1,740 (2,10), 1,748 (1,79), 1,758 (1,81), 1,765 (2,06), 1,784 (1,62), 1,935 (1,36), 1,945 (1,43), 1,953 (1,47), 1,963 (1,58), 1,980 (1,25), 2,450 (2,19), 2,471 (2,26), 3,000 (0,76), 3,622 (2,74), 4,761 (1,35), 6,541 (2,20), 6,563 (2,21), 7,006 (1,01), 7,045 (2,38), 7,059 (3,52), 7,065 (3,84), 7,077 (3,64), 7,084 (3,12), 7,359 (1,55), 7,380 (2,28), 7,394 (2,36), 7,416 (1,18), 7,529 (0,88), 8,505 (8,69), 8,527 (8,30), 8,712 (12,29), 10,344 (2,49), 10,368 (2,49).
76	*rac*-1-(2,4-difluorofenil)-7-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-4-oxo-*N*-[1,1,1-trifluoropentan-2-il]-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida  (82% de teoría)	LC-MS (Método 1): R_t = 1,28 min MS (ESpos): m/z = 531,2 $[M+H]^+$ ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ [ppm]: 0,001 (3,68), 0,017 (2,94), 0,079 (1,31), 0,957 (7,45), 0,975 (16,00), 0,994 (8,03), 1,161 (4,06), 1,233 (1,72), 1,442 (2,18), 1,461 (1,88), 1,479 (2,03), 1,497 (1,61), 1,583 (14,64), 1,686 (1,15), 1,721 (1,97), 1,733 (1,47), 1,747 (2,16), 1,759 (1,56), 1,770 (1,26), 1,782 (1,01), 1,841 (1,54), 1,859 (1,34), 2,450 (2,21), 2,470 (2,11), 3,618 (2,48), 4,859 (1,21), 6,539 (2,05), 6,562 (2,05), 7,006 (1,29), 7,043 (2,11), 7,063 (3,49), 7,076 (3,17), 7,358 (1,38), 7,379 (2,09), 7,393 (2,17), 7,415 (1,10), 7,529 (1,23), 8,502 (8,83), 8,524 (8,43), 8,710 (11,39), 10,325 (2,44), 10,349 (2,44).

Ejemplo 77

1-(2,4-difluorofenil)-4-oxo-7-(3,3,4,4-tetrafluoropirrolidin-1-il)-*N*-(triciclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-il)-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida



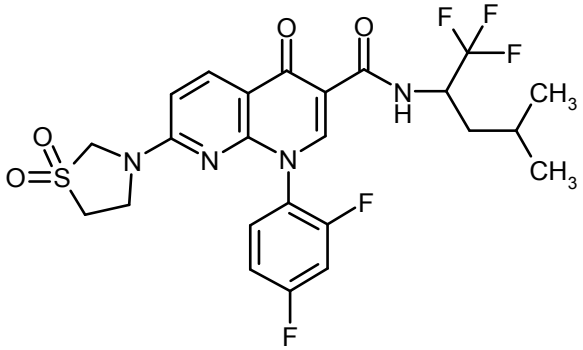
110 mg (0,21 mmol, 86% pureza) del compuesto del Ejemplo 46A se cargaron inicialmente en 2,4 ml de DMF, se agregaron 97 mg (0,26 mmol) de HATU y 88 mg (0,68 mmol) de DIPEA, y la mezcla se agitó a 20°C durante 30 minutos. Luego se agregaron 45 mg (0,3 mmol) de 1-adamantanamina y la mezcla se agitó a 20°C durante 2 horas. Posteriormente, la mezcla se purificó por HPLC preparativa (eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua con 0,1% ácido fórmico). Esto proporcionó 61 mg (50% de teoría) del compuesto del título.

LC-MS (Método 1): R_t = 1,41 min; m/z = 577,3 $[M+H]^+$.

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 0,000 (16,00), 1,235 (0,38), 1,674 (4,18), 2,060 (8,85), 3,161 (0,98), 3,175 (1,04), 4,069 (0,63), 4,083 (0,61), 6,877 (1,25), 6,899 (1,26), 7,337 (0,45), 7,570 (0,31), 7,589 (0,43), 7,612 (0,30), 7,787 (0,29), 7,809 (0,54), 7,823 (0,54), 7,846 (0,27), 8,433 (1,51), 8,455 (1,40), 8,562 (2,73), 9,835 (1,41).

Ejemplo 78

1-(2,4-difluorofenil)-7-(1,1-dióxido-1,3-tiazolidin-3-il)-4-oxo-*N*-[1,1,1-trifluoro-4-metilpentan-2-il]-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida



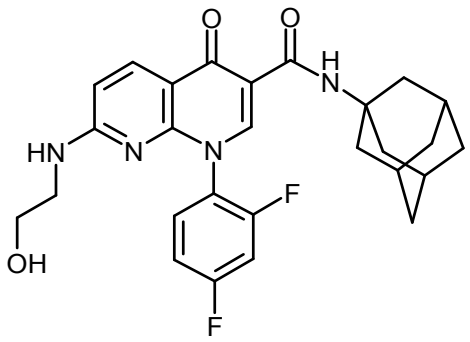
80 mg (0,15 mmol, 80% pureza) del compuesto del Ejemplo 50A se cargaron inicialmente en 1,7 ml de DMF, se agregaron 70 mg (0,18 mmol) de HATU y 63 mg (0,49 mmol) de DIPEA, y la mezcla se agitó a 20°C durante 30 minutos. Luego se agregaron 59 mg (0,39 mmol) de 1,1,1-trifluoro-4-metilpentan-2-amina clorhidrato y la mezcla se agitó a 20°C durante 2 horas. Luego se agregó 1 ml de ácido clorhídrico acuoso 1 M y 2 ml de agua, y el sólido precipitado se filtró, se lavó con 2 ml de agua y 1 ml de éter de petróleo y se secó a alto vacío. Esto proporcionó 72 mg (84% de teoría) del compuesto del título.

LC-MS (Método 1): R_t = 1,15 min; m/z = 559,3 $[M+H]^+$.

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ [ppm]: -0,140 (0,90), 0,001 (7,91), 0,017 (7,32), 0,079 (2,03), 0,155 (0,80), 0,937 (0,81), 0,957 (6,31), 0,965 (6,32), 0,973 (7,22), 0,982 (7,57), 0,988 (9,90), 1,004 (9,53), 1,233 (1,77), 1,343 (3,73), 1,430 (0,86), 1,442 (2,01), 1,580 (16,00), 1,621 (4,52), 1,647 (2,46), 1,708 (1,59), 1,718 (1,97), 1,737 (1,56), 1,746 (2,37), 1,773 (1,76), 1,799 (1,17), 2,450 (1,53), 2,602 (0,92), 2,794 (1,57), 2,894 (1,25), 2,965 (1,59), 2,999 (0,85), 3,179 (0,78), 3,379 (3,94), 3,397 (8,19), 3,414 (4,27), 3,986 (4,62), 4,003 (8,47), 4,021 (3,86), 4,390 (4,78), 4,893 (0,90), 4,918 (0,94), 6,685 (5,10), 6,708 (5,24), 7,006 (1,92), 7,064 (1,40), 7,084 (3,11), 7,104 (2,61), 7,370 (1,09), 7,385 (1,41), 7,391 (1,53), 7,405 (1,57), 7,427 (0,86), 7,529 (1,90), 8,616 (5,68), 8,639 (5,59), 8,757 (5,70), 10,146 (1,87), 10,170 (1,82).

Ejemplo 79

1-(2,4-difluorofenil)-7-[(2-hidroxietil)amino]-4-oxo-*N*-(triciclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-il)-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida

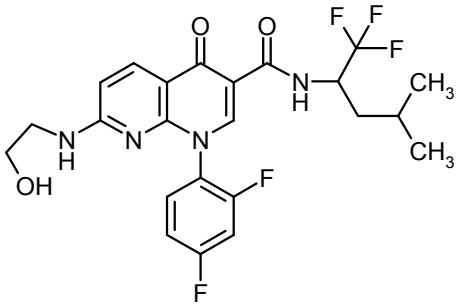


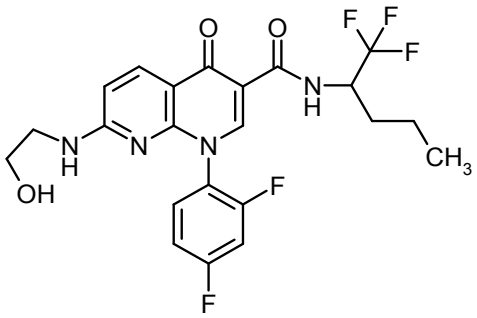
100 mg (0,28 mmol) del compuesto del Ejemplo 40A se cargaron inicialmente en 3,1 ml de DMF, se agregaron 126 mg (0,33 mmol) de HATU y 114 mg (0,89 mmol) de DIPEA, y la mezcla se agitó a 20°C durante 30 minutos. Luego se agregaron 59 mg (0,39 mmol) de 1-adamantanamina y la mezcla se agitó a 20°C durante 2 horas. Posteriormente, la mezcla se purificó por HPLC preparativa (eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua con 0,1% ácido fórmico). Esto proporcionó 77 mg (56% de teoría) del compuesto del título.
LC-MS (Método 1): R_t = 1,20 min; m/z = 495,3 $[M+H]^+$.

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: -0,013 (0,84), -0,005 (16,00), 0,003 (1,54), 0,011 (1,70), 1,665 (1,85), 2,047 (3,60), 3,025 (0,21), 3,305 (14,58), 3,320 (2,20), 4,595 (0,20), 6,661 (0,24), 6,684 (0,27), 7,302 (0,21), 7,541 (0,19), 7,760 (0,23), 7,775 (0,25), 7,940 (0,14), 8,132 (0,18), 8,425 (0,71), 9,985 (0,44).

En analogía al Ejemplo 79, los ejemplos de compuesto mostrados en la Tabla 9 se prepararon haciendo reaccionar el compuesto del Ejemplo 40A con las aminas apropiadas (o sales de estas) en las condiciones de reacción descritas. Las diferencias se especifican en los respectivos ejemplos.

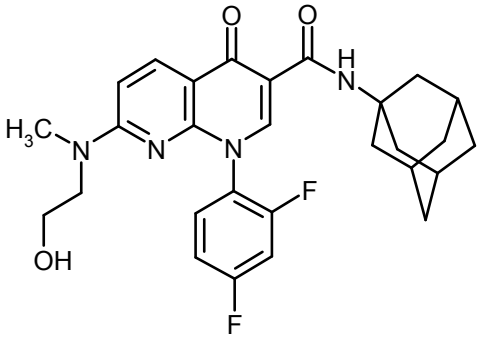
Tabla 9:

Ej.		**Datos analíticos**
80	1-(2,4-difluorofenil)-7-[(2-hidroxietil)amino]-4-oxo-*N*-[1,1,1-trifluoro-4-metilpentan-2-il]-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida  (52% de teoría)	LC-MS (Método 1): R_t = 1,08 min MS (ESpos): m/z = 499,3 $[M+H]^+$ ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ [ppm]: 0,000 (0,62), 0,009 (16,00), 0,017 (0,54), 0,078 (1,39), 0,953 (1,91), 0,969 (2,16), 0,975 (2,17), 0,981 (3,89), 0,997 (3,76), 1,590 (8,07), 1,635 (1,25), 1,709 (0,55), 1,719 (0,66), 1,737 (0,54), 1,747 (0,83), 1,753 (0,57), 1,779 (0,61), 1,791 (0,40), 1,801 (0,44), 2,449 (0,72), 2,599 (0,31), 2,601 (0,42), 2,604 (0,53), 2,633 (1,92), 2,635 (1,25), 2,637 (0,96), 2,639 (0,83), 2,641 (0,61), 2,644 (0,43), 2,646 (0,29), 2,649 (0,34), 2,794 (0,78), 3,321 (0,51), 3,334 (1,26), 3,345 (1,44), 3,359 (0,71), 3,650 (0,95), 3,662 (1,38), 3,674 (0,74), 4,889 (0,31), 4,913 (0,32), 5,459 (0,38), 5,474 (0,66), 5,488 (0,38), 6,535 (1,92), 6,557 (1,98), 7,006 (0,49), 7,032 (0,37), 7,052 (1,16), 7,073 (1,04), 7,091 (0,32), 7,282 (0,47), 7,285 (0,32), 7,364 (0,46), 7,379 (0,49), 7,386 (0,61), 7,400 (0,59), 7,407 (0,41), 7,421 (0,34), 7,529 (0,50), 8,379 (1,44), 8,401 (1,39), 8,671 (2,40), 10,330 (0,62), 10,353 (0,60).

Ej.		Datos analíticos
81	1-(2,4-difluorofenil)-7-[(2-hidroxietil)amino]-4-oxo-*N*-[1,1,1-trifluoropentan-2-il]-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida  (66% de teoría)	LC-MS (Método 1): R_t = 1,03 min MS (ESpos): m/z = 485,1 $[M+H]^+$ ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ [ppm]: 0,009 (16,00), 0,078 (1,32), 0,953 (2,90), 0,972 (6,47), 0,990 (3,32), 1,268 (0,49), 1,456 (0,71), 1,473 (0,75), 1,592 (5,81), 1,718 (0,94), 1,730 (0,71), 1,744 (0,98), 1,756 (0,76), 1,768 (0,62), 1,828 (0,76), 2,053 (0,81), 2,450 (0,67), 2,795 (0,70), 3,334 (2,18), 3,345 (2,48), 3,359 (1,19), 3,499 (2,54), 3,650 (1,68), 3,662 (2,43), 4,853 (0,54), 5,478 (1,10), 6,535 (3,40), 6,557 (3,46), 7,006 (0,52), 7,034 (0,80), 7,054 (2,29), 7,074 (2,10), 7,092 (0,63), 7,362 (0,56), 7,383 (0,82), 7,397 (0,84), 7,529 (0,52), 8,381 (2,56), 8,403 (2,49), 8,665 (5,40), 10,366 (1,05), 10,390 (1,04).

Ejemplo 82

1-(2,4-difluorofenil)-7-[(2-hidroxietil)(metil)amino]-4-oxo-*N*-(triciclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-il)-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida



100 mg (0,27 mmol) del compuesto del Ejemplo 39A se cargaron inicialmente en 3 ml de DMF, se agregaron 121 mg (0,32 mmol) de HATU y 110 mg (0,85 mmol) de DIPEA, y la mezcla se agitó a 20°C durante 30 minutos. Luego se agregaron 56 mg (0,37 mmol) de 1-adamantanamina y la mezcla se agitó a 20°C durante 2 horas. Posteriormente, la mezcla se purificó por HPLC preparativa (eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua con 0,1% ácido fórmico). Esto proporcionó 92 mg (68% de teoría) del compuesto del título.

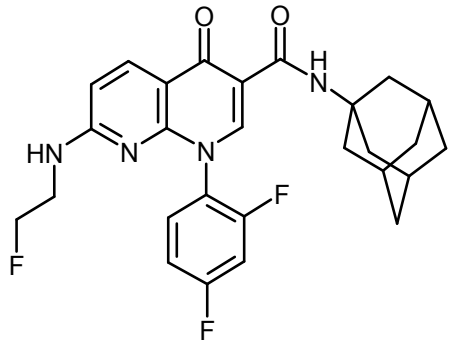
LC-MS (Método 1): R_t = 1,19 min; m/z = 509,2 $[M+H]^+$.

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: -0,150 (0,24), -0,023 (0,16), -0,020 (0,15), -0,009 (2,07), 0,007 (1,93), 0,145 (0,23), 1,146 (0,09), 1,168 (0,83), 1,174 (0,20), 1,233 (0,21), 1,270 (0,15), 1,671 (7,32), 1,987 (0,25), 2,055 (16,00), 2,322 (0,13), 2,327 (0,20), 2,365 (0,17), 2,523 (0,40), 2,669 (0,21), 2,674 (0,16), 2,709 (0,18), 3,020 (0,25), 3,162 (2,25), 3,173 (2,27), 4,073 (0,44), 4,087 (0,43), 4,648 (0,12), 6,578 (0,11), 6,903

(0,34), 7,285 (0,37), 7,290 (0,40), 7,306 (0,74), 7,312 (0,77), 7,328 (0,40), 7,332 (0,42), 7,526 (0,38), 7,533 (0,39), 7,556 (0,66), 7,574 (0,40), 7,581 (0,38), 7,747 (0,44), 7,762 (0,54), 7,769 (0,88), 7,784 (0,86), 7,790 (0,51), 7,805 (0,43), 8,143 (1,20), 8,231 (0,74), 8,254 (0,73), 8,473 (5,19), 9,954 (2,53).

Ejemplo 83

1-(2,4-difluorofenil)-7-[(2-fluoroetil)amino]-4-oxo-*N*-(triciclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-il)-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida



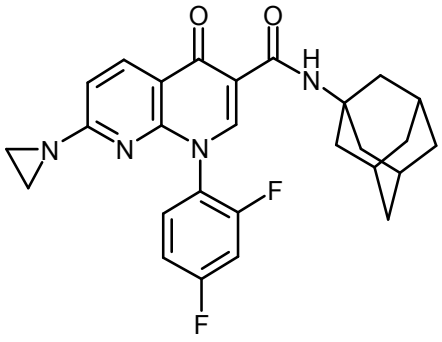
100 mg (0,17 mmol, 77% pureza) del compuesto del Ejemplo 41A se cargaron inicialmente en 2,4 ml de DMF, se agregaron 96 mg (0,25 mmol) de HATU y 87 mg (0,68 mmol) de DIPEA, y la mezcla se agitó a 20°C durante 30 minutos. Luego se agregaron 45 mg (0,3 mmol) de 1-adamantanamina y la mezcla se agitó a 20°C durante 2 horas. Posteriormente, la mezcla se purificó por HPLC preparativa (eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua con 0,1% ácido fórmico). Esto proporcionó 92 mg (87% de teoría) del compuesto del título. Asimismo, se obtuvieron 11 mg (11% de teoría) del compuesto del título del Ejemplo 84 (para su análisis véase el Ejemplo 84).

LC-MS (Método 1): R_t = 1,25 min; m/z = 497,1 $[M+H]^+$.

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: -0,009 (1,89), 0,007 (1,26), 1,174 (0,32), 1,669 (7,54), 1,988 (0,63), 2,053 (16,00), 4,243 (0,76), 4,362 (0,77), 5,753 (3,13), 6,692 (1,39), 6,714 (1,40), 7,293 (0,46), 7,316 (0,83), 7,336 (0,45), 7,535 (0,54), 7,542 (0,55), 7,564 (0,77), 7,583 (0,54), 7,590 (0,53), 7,763 (0,52), 7,778 (0,73), 7,785 (1,00), 7,800 (1,00), 7,822 (0,48), 8,126 (0,44), 8,173 (1,35), 8,195 (1,26), 8,262 (0,52), 8,459 (4,10), 9,957 (2,41).

Ejemplo 84

7-(aziridin-1-il)-1-(2,4-difluorofenil)-4-oxo-*N*-(triciclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-il)-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida



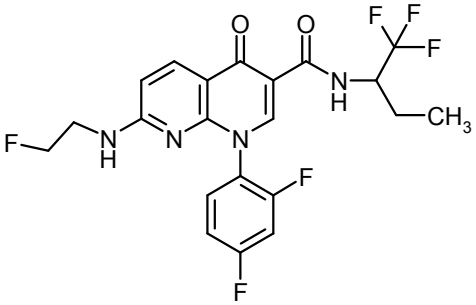
Como se describe en la preparación del compuesto del Ejemplo 83, 100 mg (0,17 mmol) del compuesto del Ejemplo 41A se usaron para obtener 11 mg (11% de teoría) del compuesto del título.

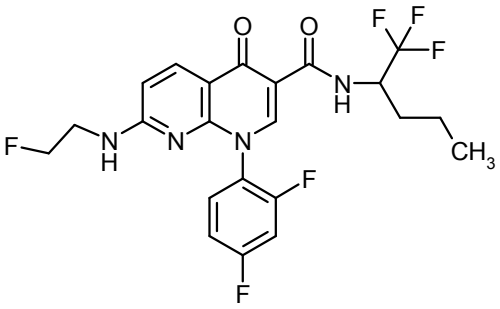
LC-MS (Método 1): R_t = 1,34 min; m/z = 479,2 $[M+H]^+$.

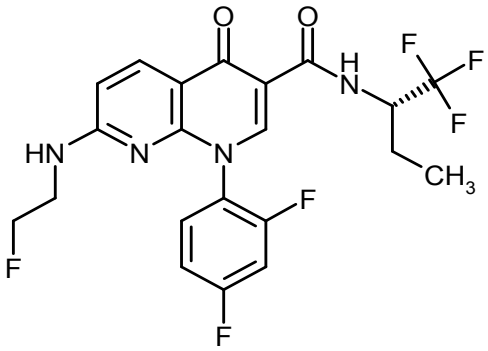
^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: -0,150 (1,66), -0,061 (0,29), -0,009 (16,00), 0,007 (12,85), 0,146 (1,63), 1,147 (0,73), 1,670 (4,93), 2,055 (10,44), 2,322 (1,15), 2,327 (1,55), 2,331 (1,20), 2,365 (1,43), 2,664 (1,49), 2,669 (1,88), 2,709 (1,75), 2,934 (1,81), 3,285 (1,03), 3,460 (0,27), 5,753 (5,19), 6,890 (1,66), 6,912 (1,65), 7,302 (0,31), 7,322 (0,58), 7,342 (0,34), 7,552 (0,36), 7,571 (0,50), 7,600 (0,38), 7,761 (0,39), 7,783 (0,61), 7,799 (0,61), 7,820 (0,29), 8,251 (1,83), 8,274 (1,69), 8,474 (3,26), 9,944 (1,67).

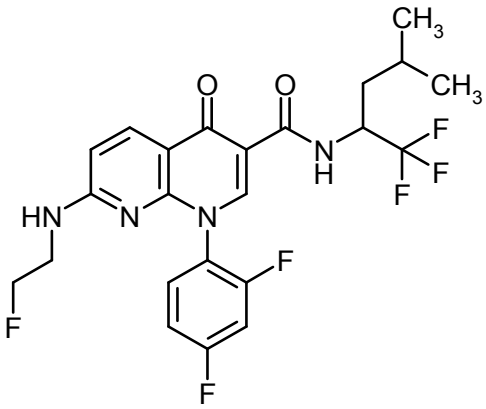
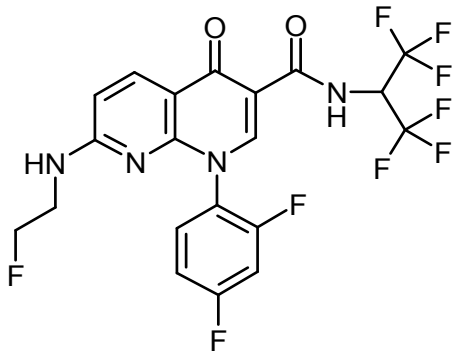
En analogía al Ejemplo 83, los ejemplos de compuesto mostrados en la Tabla 10 se prepararon haciendo reaccionar el compuesto del Ejemplo 41A con las aminas apropiadas (o sales de estas) en las condiciones de reacción descritas. Las diferencias se especifican en los respectivos ejemplos.

Tabla 10:

Ej.		**Datos analíticos**
85	*rac*-1-(2,4-difluorofenil)-7-[(2-fluoroetil)amino]-4-oxo-*N*-[1,1,1-trifluorobutan-2-il]-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida  (62% de teoría)	LC-MS (Método 1): R_t = 1,09 min MS (ESpos): m/z = 473,2 $[M+H]^+$ ^{1}H-NMR (400 MHz, CDCl3) δ [ppm]: 0,001 (0,93), 0,017 (0,79), 1,054 (1,69), 1,073 (3,70), 1,091 (1,86), 1,570 (16,00), 1,722 (0,35), 1,729 (0,30), 1,739 (0,43), 1,748 (0,36), 1,758 (0,35), 1,765 (0,42), 1,783 (0,35), 1,933 (0,29), 1,943 (0,31), 1,951 (0,33), 1,961 (0,35), 1,969 (0,30), 1,978 (0,28), 3,422 (0,41), 3,434 (0,57), 3,447 (0,46), 3,488 (0,39), 3,501 (0,48), 3,514 (0,36), 4,338 (0,59), 4,455 (0,57), 4,749 (0,32), 4,758 (0,32), 4,768 (0,29), 4,777 (0,30), 5,308 (0,55), 5,325 (0,36), 5,339 (0,64), 5,353 (0,34), 6,551 (2,21), 6,573 (2,25), 7,022 (0,32), 7,029 (0,45), 7,050 (1,36), 7,070 (1,29), 7,091 (0,34), 7,363 (0,34), 7,378 (0,45), 7,385 (0,53), 7,399 (0,54), 7,405 (0,33), 8,408 (1,71), 8,430 (1,64), 8,690 (2,98), 10,367 (0,57), 10,391 (0,56).

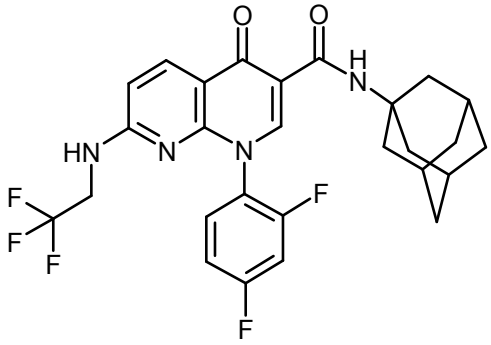
Ej.		Datos analíticos
86	*rac*-1-(2,4-difluorofenil)-7-[(2-fluoroetil)amino]-4-oxo-*N*-[(2*R*)-1,1,1-trifluoropentan-2-il]-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida  (80% de teoría)	LC-MS (Método 1): R_t = 1,18 min MS (ESpos): m/z = 487,2 $[M+H]^+$ ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 0,890 (4,26), 0,908 (9,54), 0,926 (4,93), 1,156 (4,22), 1,174 (8,57), 1,191 (4,34), 1,293 (0,33), 1,311 (0,65), 1,329 (0,91), 1,348 (1,13), 1,366 (1,05), 1,385 (0,71), 1,403 (0,59), 1,437 (0,98), 1,457 (0,87), 1,589 (0,40), 1,601 (0,41), 1,624 (1,05), 1,636 (0,79), 1,650 (1,11), 1,662 (0,77), 1,673 (0,58), 1,685 (0,45), 1,735 (0,57), 1,744 (0,68), 1,768 (1,06), 1,777 (0,82), 1,786 (0,91), 1,987 (16,00), 3,238 (1,12), 4,001 (1,31), 4,019 (3,90), 4,037 (3,86), 4,055 (1,27), 4,248 (1,63), 4,365 (1,62), 4,787 (0,88), 4,809 (0,90), 6,727 (2,72), 6,750 (2,78), 7,296 (0,91), 7,318 (1,80), 7,339 (0,95), 7,537 (1,01), 7,544 (1,05), 7,563 (1,65), 7,586 (1,05), 7,592 (1,00), 7,788 (0,71), 7,809 (1,46), 7,825 (1,47), 7,846 (0,65), 8,195 (3,34), 8,217 (3,32), 8,601 (4,68), 10,499 (2,74), 10,523 (2,63).

Ej.		Datos analíticos
87	1-(2,4-difluorofenil)-7-[(2-fluoroetil)amino]-4-oxo-*N*-[(2*S*)-1,1,1-trifluorobutan-2-il]-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida  (88% de teoría)	LC-MS (Método 1): R_t = 1,10 min MS (ESpos): m/z = 473,1 $[M+H]^+$ ^{1}H-NMR (400 MHz, CDCl3) δ [ppm]: 0,001 (0,70), 0,017 (0,67), 1,054 (2,82), 1,073 (6,18), 1,091 (3,08), 1,269 (0,84), 1,571 (16,00), 1,704 (0,44), 1,722 (0,57), 1,730 (0,49), 1,739 (0,70), 1,748 (0,60), 1,758 (0,60), 1,765 (0,71), 1,783 (0,56), 1,933 (0,48), 1,943 (0,53), 1,952 (0,56), 1,962 (0,60), 1,969 (0,51), 1,979 (0,47), 2,054 (1,54), 3,422 (0,69), 3,435 (0,96), 3,448 (0,77), 3,488 (0,65), 3,502 (0,81), 3,515 (0,60), 4,338 (0,98), 4,456 (0,97), 4,749 (0,52), 4,758 (0,53), 4,767 (0,50), 4,777 (0,51), 5,322 (0,60), 5,336 (1,10), 5,350 (0,59), 6,551 (3,52), 6,573 (3,59), 7,022 (0,52), 7,029 (0,73), 7,050 (2,28), 7,070 (2,18), 7,091 (0,57), 7,363 (0,60), 7,378 (0,75), 7,385 (0,95), 7,399 (0,92), 7,405 (0,56), 7,420 (0,47), 8,408 (2,76), 8,430 (2,69), 8,690 (4,93), 10,368 (0,96), 10,393 (0,94).

Ej.		Datos analíticos
88	1-(2,4-difluorofenil)-7-[(2-fluoroetil)amino]-4-oxo-*N*-[1,1,1-trifluoro-4-metilpentan-2-il]-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida  (81% de teoría)	LC-MS (Método 1): R_t = 1,21 min MS (ESpos): m/z = 501,1 $[M+H]^+$ ^{1}H-NMR (400 MHz, CDCl3) δ [ppm]: 0,002 (1,23), 0,018 (0,96), 0,954 (3,69), 0,961 (3,35), 0,970 (4,10), 0,977 (3,90), 0,983 (6,77), 1,000 (6,52), 1,251 (1,45), 1,269 (2,97), 1,287 (1,48), 1,562 (16,00), 1,605 (0,50), 1,613 (0,98), 1,621 (0,57), 1,638 (0,74), 1,711 (0,73), 1,721 (0,95), 1,739 (0,76), 1,749 (1,28), 1,755 (0,82), 1,784 (0,91), 1,793 (0,54), 1,803 (0,60), 2,054 (5,63), 3,422 (0,69), 3,434 (0,94), 3,447 (0,77), 3,487 (0,65), 3,501 (0,78), 3,514 (0,58), 4,123 (1,22), 4,140 (1,19), 4,338 (0,99), 4,455 (0,98), 4,892 (0,54), 4,897 (0,51), 4,916 (0,55), 5,308 (0,65), 5,322 (1,19), 5,336 (0,63), 6,548 (3,79), 6,570 (3,87), 7,024 (0,60), 7,045 (1,87), 7,066 (1,71), 7,089 (0,51), 7,364 (0,78), 7,378 (0,90), 7,385 (1,10), 7,399 (1,12), 7,406 (0,70), 7,420 (0,61), 8,402 (2,82), 8,424 (2,74), 8,693 (4,00), 10,314 (1,02), 10,338 (1,01).
89	1-(2,4-difluorofenil)-7-[(2-fluoroetil)amino]-*N*-(1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida  Trabajo: Precipitar el producto de agua/ácido clorhídrico acuoso 1 M y filtrar el precipitado. (49% de teoría)	LC-MS (Método 1): R_t = 1,16 min MS (ESpos): m/z = 513,0 $[M+H]^+$ ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: -0,009 (7,65), 0,007 (6,55), 2,520 (2,86), 2,523 (3,34), 2,525 (3,18), 3,244 (2,42), 4,249 (3,34), 4,367 (3,31), 6,293 (1,94), 6,298 (1,86), 6,317 (2,05), 6,750 (5,02), 6,772 (5,07), 7,302 (2,00), 7,306 (2,17), 7,309 (2,15), 7,322 (3,87), 7,328 (4,05), 7,344 (2,18), 7,348 (2,17), 7,351 (2,07), 7,547 (2,40), 7,554 (2,64), 7,572 (3,49), 7,576 (3,71), 7,595 (2,54), 7,602 (2,55), 7,799 (2,53), 7,814 (3,05), 7,821 (4,81), 7,836 (5,18), 7,843 (2,65), 7,857 (2,68), 8,216 (4,87), 8,239 (4,83), 8,278 (2,50), 8,290 (3,13), 8,705 (16,00), 11,489 (5,43), 11,515 (5,18).

Ejemplo 90

1-(2,4-difluorofenil)-4-oxo-*N*-(triciclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-il)-7-[(2,2,2-trifluoroetil)amino]-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida



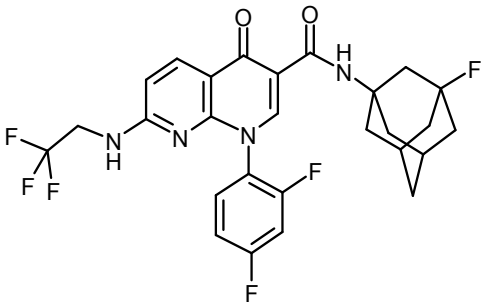
73 mg (0,18 mmol) del compuesto del Ejemplo 47A se cargaron inicialmente en 2 ml de DMF, se agregaron 83 mg (0,22 mmol) de HATU y 76 mg (0,58 mmol) de DIPEA, y la mezcla se agitó a 20°C durante 30 minutos. Luego se agregaron 39 mg (0,26 mmol) de 1-adamantanamina y la mezcla se agitó a 20°C durante 2 horas. Posteriormente, la mezcla se purificó por HPLC preparativa (eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua con 0,1% ácido fórmico). Esto proporcionó 86 mg (88% de teoría) del compuesto del título.

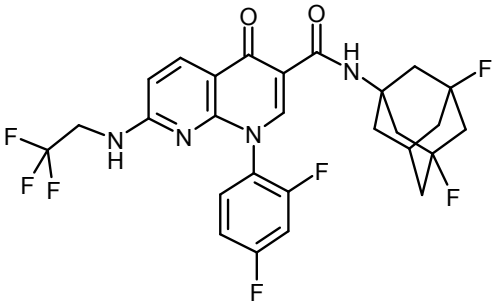
LC-MS (Método 1): R_t = 1,35 min; m/z = 533,3 $[M+H]^+$.

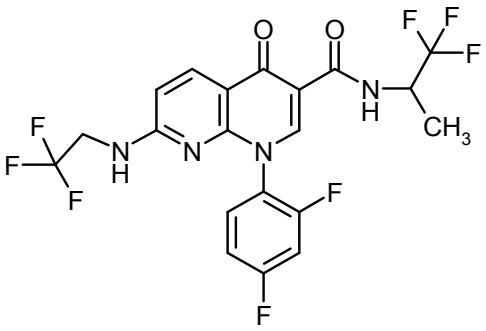
^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: -0,150 (0,27), -0,009 (2,24), 0,007 (2,13), 0,145 (0,26), 1,671 (7,23), 2,056 (16,00), 2,327 (0,23), 2,365 (0,31), 2,669 (0,25), 2,709 (0,31), 3,842 (0,52), 6,782 (1,04), 6,804 (1,05), 7,302 (0,41), 7,323 (0,76), 7,344 (0,42), 7,529 (0,49), 7,536 (0,52), 7,554 (0,73), 7,577 (0,51), 7,584 (0,50), 7,754 (0,48), 7,769 (0,58), 7,776 (0,96), 7,791 (0,95), 7,798 (0,54), 7,813 (0,47), 8,149 (0,31), 8,271 (2,14), 8,293 (2,02), 8,387 (0,42), 8,511 (4,59), 9,896 (2,62).

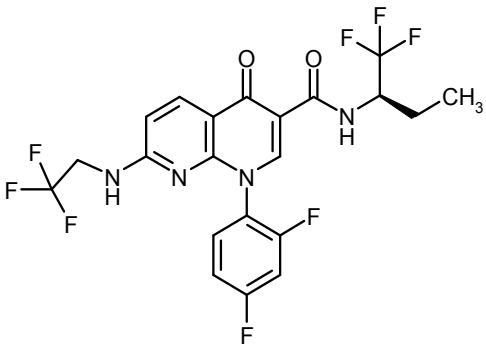
En analogía al Ejemplo 90, los ejemplos de compuesto mostrados en la Tabla 11 se prepararon haciendo reaccionar el compuesto del Ejemplo 47A o el compuesto del Ejemplo 55A con las aminas apropiadas (o sales de estas) en las condiciones de reacción descritas. Las diferencias se especifican en los respectivos ejemplos.

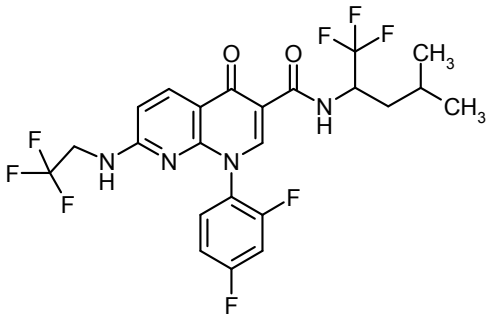
Tabla 11:

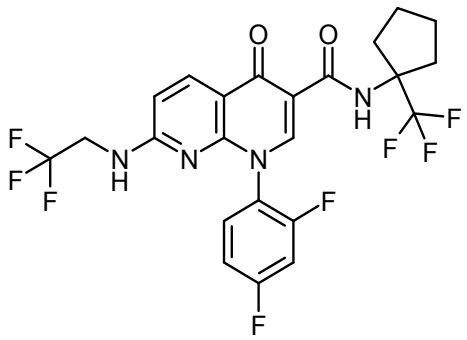
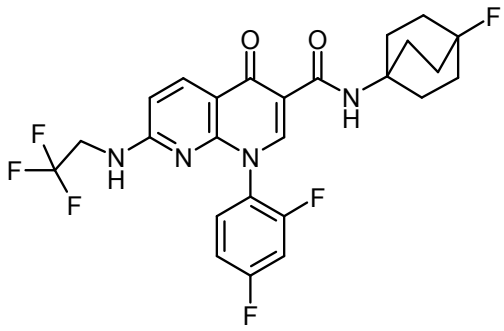
Ej.		**Datos analíticos**
91	1-(2,4-difluorofenil)-*N*-(3-fluorotriciclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-il)-4-oxo-7-[(2,2,2-trifluoroetil)amino]-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida  (62% de teoría)	LC-MS (Método 1): R_t = 1,21 min MS (ESpos): m/z = 551,2 $[M+H]^+$ ^{1}H-NMR (400 MHz, CDCl3) δ [ppm]: 0,009 (2,02), 0,078 (0,26), 1,250 (0,62), 1,268 (1,29), 1,286 (0,65), 1,576 (16,00), 1,631 (0,40), 1,891 (0,69), 1,940 (0,58), 2,053 (2,80), 2,083 (0,82), 2,132 (0,59), 2,376 (1,07), 2,894 (0,75), 2,966 (0,89), 3,798 (0,25), 3,820 (0,77), 3,837 (0,87), 3,842 (0,82), 3,859 (0,79), 3,881 (0,25), 4,104 (0,18), 4,122 (0,52), 4,140 (0,53), 4,158 (0,17), 5,245 (0,48), 6,600 (1,56), 6,622 (1,58), 7,006 (0,15), 7,024 (0,24), 7,031 (0,41), 7,044 (0,67), 7,051 (0,65), 7,063 (0,74), 7,070 (0,59), 7,076 (0,40), 7,081 (0,37), 7,351 (0,32), 7,365 (0,37), 7,372 (0,42), 7,385 (0,42), 7,394 (0,30), 7,408 (0,24), 7,529 (0,15), 8,465 (1,55), 8,487 (1,50), 8,674 (2,56), 9,991 (0,80).

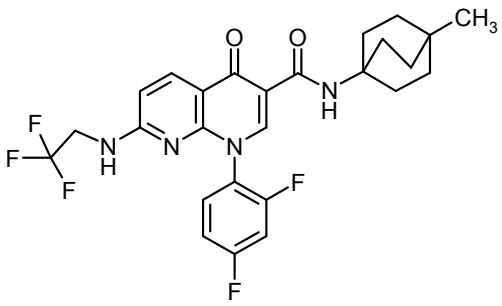
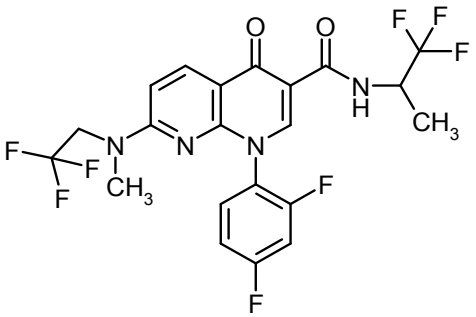
Ej.		Datos analíticos
92	1-(2,4-difluorofenil)-*N*-(3,5-difluorotriciclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-il)-4-oxo-7-[(2,2,2-trifluoroetil)amino]-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida  (33% de teoría)	LC-MS (Método 1): R_t = 1,13 min MS (ESpos): m/z = 569,3 $[M+H]^+$ ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: -0,150 (0,90), -0,009 (7,71), 0,007 (7,47), 0,145 (0,97), 1,156 (2,58), 1,174 (5,20), 1,192 (2,65), 1,804 (9,58), 1,902 (6,37), 1,987 (9,51), 2,072 (1,78), 2,112 (1,99), 2,171 (3,19), 2,327 (3,45), 2,448 (1,58), 2,669 (1,05), 2,709 (1,19), 3,161 (15,44), 3,174 (16,00), 3,842 (1,60), 4,020 (2,24), 4,038 (2,24), 4,062 (1,58), 4,075 (4,33), 4,088 (4,28), 4,101 (1,51), 6,795 (2,89), 6,818 (3,02), 7,305 (1,19), 7,326 (2,31), 7,347 (1,31), 7,532 (1,36), 7,538 (1,51), 7,561 (2,24), 7,580 (1,53), 7,586 (1,51), 7,759 (1,41), 7,774 (1,65), 7,781 (2,82), 7,796 (2,84), 7,817 (1,41), 8,279 (6,13), 8,301 (5,84), 8,419 (1,26), 8,551 (13,67), 10,210 (6,91).

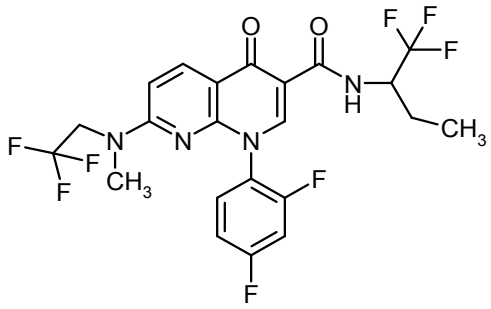
Ej.		Datos analíticos
93	1-(2,4-difluorofenil)-4-oxo-7-[(2,2,2-trifluoroetil)amino]-*N*-[1,1,1-trifluoropropan-2-il]-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida  (45% de teoría)	LC-MS (Método 1): R_t = 1,09 min MS (ESpos): m/z = 495,1 $[M+H]^+$ ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ [ppm]: 0,001 (0,87), 0,016 (0,49), 0,017 (0,80), 1,251 (0,34), 1,269 (0,71), 1,287 (0,37), 1,451 (2,80), 1,468 (2,83), 1,566 (16,00), 2,054 (1,26), 2,630 (0,83), 2,634 (0,30), 2,637 (0,20), 3,818 (0,41), 3,827 (0,36), 3,835 (0,40), 3,842 (0,52), 3,849 (0,38), 3,857 (0,36), 3,866 (0,41), 4,122 (0,27), 4,140 (0,27), 4,918 (0,24), 4,937 (0,24), 5,265 (0,36), 6,621 (1,63), 6,643 (1,66), 7,042 (0,21), 7,049 (0,33), 7,065 (0,67), 7,068 (0,60), 7,084 (0,69), 7,093 (0,41), 7,102 (0,30), 7,259 (0,24), 7,261 (0,42), 7,276 (0,51), 7,280 (0,23), 7,382 (0,30), 7,401 (0,29), 8,479 (1,56), 8,501 (1,52), 8,722 (1,17), 10,364 (0,37), 10,388 (0,36).

Ej.		Datos analíticos
94	1-(2,4-difluorofenil)-4-oxo-*N*-[(2*R*)-1,1,1-trifluorobutan-2-il]-7-[(2,2,2-trifluoroetil)amino]-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida  (45% de teoría)	LC-MS (Método 1): R_t = 1,10 min MS (ESpos): m/z = 509,2 $[M+H]^+$ ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: -0,009 (7,83), 0,007 (6,82), 0,945 (7,20), 0,963 (16,00), 0,982 (7,83), 1,617 (1,49), 1,624 (1,37), 1,634 (1,79), 1,643 (1,63), 1,652 (1,56), 1,659 (1,75), 1,678 (1,35), 1,850 (1,25), 1,860 (1,49), 1,868 (1,53), 1,878 (1,70), 1,885 (1,49), 1,895 (1,30), 1,903 (1,13), 2,523 (2,31), 3,851 (1,98), 3,869 (1,96), 3,892 (1,42), 4,735 (1,44), 4,754 (1,37), 6,819 (3,40), 6,841 (3,45), 7,306 (1,39), 7,328 (2,81), 7,345 (1,53), 7,534 (1,56), 7,542 (1,63), 7,560 (2,64), 7,565 (2,69), 7,583 (1,68), 7,590 (1,63), 7,796 (1,86), 7,805 (1,86), 7,819 (1,84), 8,300 (7,29), 8,322 (6,91), 8,467 (1,63), 8,655 (6,11), 8,662 (5,52), 10,426 (4,88), 10,450 (4,72).

Ej.		Datos analíticos
95	*rac*-1-(2,4-difluorofenil)-4-oxo-7-[(2,2,2-trifluoroetil)amino]-*N*-[1,1,1-trifluoro-4-metilpentan-2-il]-1,4-dihyidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida  (54% de teoría)	LC-MS (Método 1): R_t = 1,25 min MS (ESpos): m/z = 537,1 $[M+H]^+$ ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ [ppm]: 0,002 (1,21), 0,018 (0,98), 0,957 (3,49), 0,973 (3,84), 0,984 (6,39), 1,001 (6,32), 1,251 (0,59), 1,269 (1,24), 1,287 (0,60), 1,559 (16,00), 1,609 (0,40), 1,617 (0,79), 1,625 (0,46), 1,643 (0,60), 1,708 (0,56), 1,718 (0,76), 1,736 (0,61), 1,746 (1,03), 1,752 (0,70), 1,775 (0,71), 1,797 (0,39), 2,054 (2,17), 3,818 (0,79), 3,831 (0,85), 3,835 (0,89), 3,841 (0,82), 3,848 (0,86), 3,853 (0,88), 3,857 (0,85), 3,870 (0,78), 4,123 (0,47), 4,141 (0,46), 4,892 (0,42), 4,897 (0,39), 4,917 (0,43), 5,210 (0,48), 5,226 (0,89), 5,242 (0,47), 6,619 (3,06), 6,641 (3,12), 7,044 (0,47), 7,063 (1,28), 7,082 (1,15), 7,369 (0,62), 7,383 (0,69), 7,390 (0,77), 7,404 (0,80), 7,411 (0,52), 7,426 (0,42), 8,478 (2,53), 8,500 (2,48), 8,735 (3,20), 10,235 (0,79), 10,259 (0,78).

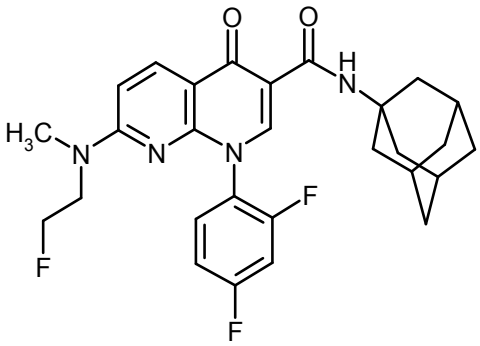
Ej.		Datos analíticos
96	1-(2,4-difluorofenil)-4-oxo-7-[(2,2,2-trifluoroetil)amino]-*N*-[1-(trifluorometil)ciclopentil]-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida  (50% de teoría)	LC-MS (Método 1): R_t = 1,21 min MS (ESpos): m/z = 535,1 $[M+H]^+$ ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: -0,009 (2,42), 0,007 (1,94), 1,174 (2,34), 1,731 (3,38), 1,749 (4,42), 1,773 (4,61), 1,790 (3,12), 1,987 (4,41), 2,026 (2,74), 2,044 (3,04), 2,061 (3,19), 2,350 (1,72), 2,365 (2,67), 2,384 (2,86), 2,418 (1,36), 3,823 (1,37), 3,847 (1,84), 3,867 (1,87), 6,807 (3,27), 6,829 (3,31), 7,299 (1,38), 7,304 (1,50), 7,321 (2,76), 7,326 (2,90), 7,342 (1,55), 7,347 (1,55), 7,532 (1,76), 7,539 (1,85), 7,557 (2,72), 7,561 (2,71), 7,580 (1,80), 7,587 (1,75), 7,762 (1,74), 7,777 (2,08), 7,784 (3,42), 7,799 (3,34), 7,805 (1,86), 7,820 (1,63), 8,293 (6,84), 8,315 (6,47), 8,454 (1,57), 8,604 (16,00), 10,523 (9,58).
97	1-(2,4-difluorofenil)-*N*-(4-fluorobiciclo[2.2.2]oct-1-il)-4-oxo-7-[(2,2,2-trifluoroetil)amino]-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida  (59% de teoría)	LC-MS (Método 1): R_t = 1,16 min MS (ESpos): m/z = 525,1 $[M+H]^+$ ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ [ppm]: 0,010 (3,66), 0,079 (0,26), 1,233 (0,17), 1,251 (0,35), 1,269 (0,74), 1,287 (0,37), 1,566 (16,00), 1,939 (0,49), 1,953 (0,93), 1,969 (0,95), 1,980 (1,01), 1,993 (0,63), 2,054 (1,38), 2,234 (1,14), 2,246 (0,89), 2,255 (1,03), 2,274 (0,83), 3,811 (0,21), 3,816 (0,49), 3,833 (0,54), 3,838 (0,50), 3,855 (0,48), 4,123 (0,29), 4,140 (0,29), 5,205 (0,26), 6,594 (1,02), 6,616 (1,03), 7,031 (0,24), 7,045 (0,44), 7,051 (0,41), 7,055 (0,26), 7,065 (0,43), 7,070 (0,38), 7,076 (0,25), 7,082 (0,21), 7,344 (0,20), 7,358 (0,22), 7,365 (0,25), 7,378 (0,26), 7,387 (0,19), 8,454 (0,99), 8,476 (0,95), 8,657 (1,56), 9,864 (0,47).

Ej.		Datos analíticos
98	1-(2,4-difluorofenil)-*N*-(4-metilbiciclo[2.2.2]oct-1-il)-4-oxo-7-[(2,2,2-trifluoroetil)amino]-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida  (56% de teoría)	LC-MS (Método 1): R_t = 1,28 min MS (ESpos): m/z = 521,2 $[M+H]^+$ ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ [ppm]: 0,001 (0,28), 0,017 (0,22), 0,816 (1,69), 1,507 (0,44), 1,527 (0,51), 1,547 (0,58), 1,564 (16,00), 2,021 (0,50), 2,041 (0,48), 2,061 (0,42), 3,816 (0,20), 3,832 (0,22), 3,838 (0,20), 3,855 (0,20), 5,174 (0,10), 6,582 (0,44), 6,604 (0,46), 7,006 (0,11), 7,023 (0,10), 7,037 (0,19), 7,044 (0,18), 7,056 (0,19), 7,062 (0,16), 7,342 (0,09), 7,363 (0,11), 7,376 (0,12), 7,399 (0,08), 7,529 (0,10), 8,464 (0,43), 8,486 (0,42), 8,674 (0,69), 9,766 (0,19).
99	*rac*-1-(2,4-difluorofenil)-7-[metil(2,2,2-trifluoroetil)amino]-4-oxo-*N*-[1,1,1-trifluoropropan-2-il]-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida  Compuesto del Ejemplo 55A y 1,1,1-trifluoropropan-2-amina	LC-MS (Método 1): R_t = 1,18 min MS (ESpos): m/z = 509,2 $[M+H]^+$ ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 1,168 (1,57), 1,232 (1,49), 1,269 (1,09), 1,368 (15,88), 1,385 (16,00), 3,094 (6,92), 4,238 (0,99), 4,872 (1,17), 4,892 (1,82), 4,911 (1,83), 4,930 (1,13), 7,099 (1,62), 7,120 (1,64), 7,306 (1,51), 7,311 (1,61), 7,328 (2,88), 7,333 (3,00), 7,349 (1,64), 7,354 (1,69), 7,547 (1,45), 7,570 (2,64), 7,595 (1,43), 7,777 (1,34), 7,792 (1,49), 7,800 (1,54), 7,808 (1,57), 7,823 (1,38), 8,408 (4,61), 8,431 (4,41), 8,692 (6,39), 8,700 (5,51), 10,428 (2,96), 10,451 (2,92).

Ej.		Datos analíticos
100	rac-1-(2,4-difluorofenil)-7-[metil(2,2,2-trifluoroetil)amino]-4-oxo-N-[1,1,1-trifluorobutan-2-il]-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida  (100% de teoría)	LC-MS (Método 1): Rt: 1,22 min MS (ESpos): m/z = 523,2 [M+H]+ 1H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,009 (6,06), 0,007 (4,96), 0,950 (7,55), 0,968 (16,00), 0,987 (7,84), 1,168 (1,87), 1,233 (1,40), 1,269 (1,13), 1,604 (1,17), 1,622 (1,56), 1,630 (1,41), 1,639 (1,87), 1,648 (1,62), 1,657 (1,61), 1,665 (1,81), 1,683 (1,39), 1,854 (1,34), 1,864 (1,54), 1,873 (1,55), 1,883 (1,71), 1,889 (1,50), 1,899 (1,34), 1,908 (1,20), 1,918 (0,98), 2,327 (0,87), 2,365 (1,13), 2,523 (1,71), 2,669 (0,82), 2,709 (1,03), 3,094 (5,27), 4,232 (0,96), 4,718 (0,86), 4,742 (1,43), 4,762 (1,30), 7,102 (1,57), 7,123 (1,59), 7,312 (1,54), 7,333 (2,90), 7,349 (1,59), 7,543 (1,60), 7,550 (1,63), 7,568 (2,65), 7,592 (1,70), 7,598 (1,57), 7,803 (1,81), 7,813 (1,79), 7,827 (1,76), 8,418 (4,92), 8,440 (4,73), 8,699 (6,82), 8,707 (6,06), 10,377 (4,66), 10,401 (4,47).

Ejemplo 101

1-(2,4-difluorofenil)-7-[(2-fluoroetil)(metil)amino]-4-oxo-*N*-(triciclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-il)-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida

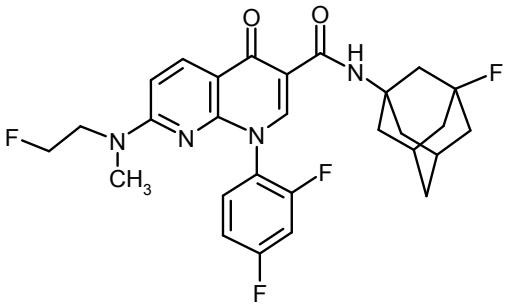


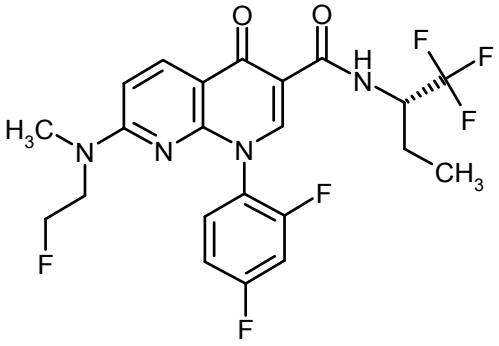
100 mg (0,27 mmol) del compuesto del Ejemplo 42A se cargaron inicialmente en 3 ml de DMF, se agregaron 121 mg (0,32 mmol) de HATU y 110 mg (0,85 mmol) de DIPEA, y la mezcla se agitó a 20°C durante 30 minutos. Luego se agregaron 56 mg (0,37 mmol) de 1-adamantanamina y la mezcla se agitó a 20°C durante

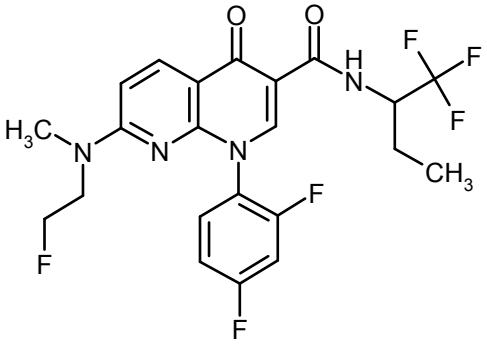
2 horas. Posteriormente, la mezcla se purificó por HPLC preparativa (eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua con 0,1% ácido fórmico). Esto proporcionó 46 mg (34% de teoría) del compuesto del título.
LC-MS (Método 1): R_t = 1,38 min; m/z = 511,3 $[M+H]^+$.
^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: -0,013 (1,34), 0,003 (1,24), 1,229 (0,37), 1,667 (7,41), 1,983 (0,28), 2,052 (16,00), 2,322 (0,18), 2,664 (0,20), 3,021 (0,65), 3,157 (1,10), 3,170 (1,12), 3,612 (0,28), 4,069 (0,29), 4,082 (0,29), 4,328 (0,22), 4,438 (0,22), 5,749 (0,29), 6,938 (0,82), 6,961 (0,82), 7,291 (0,38), 7,295 (0,41), 7,311 (0,76), 7,316 (0,78), 7,331 (0,42), 7,337 (0,42), 7,536 (0,48), 7,543 (0,50), 7,562 (0,74), 7,566 (0,74), 7,585 (0,49), 7,592 (0,47), 7,761 (0,47), 7,776 (0,58), 7,783 (0,93), 7,798 (0,91), 7,804 (0,52), 7,819 (0,43), 8,279 (1,06), 8,302 (1,01), 8,495 (4,56), 9,916 (2,39).

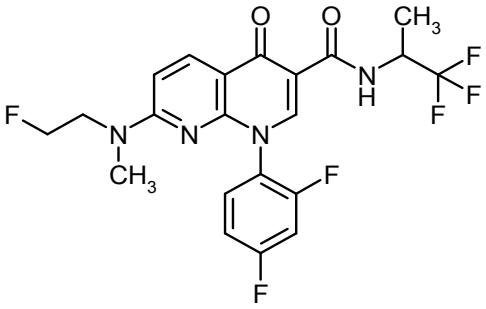
En analogía al Ejemplo 101, los ejemplos de compuesto mostrados en la Tabla 12 se prepararon haciendo reaccionar el compuesto del Ejemplo 42A con las aminas apropiadas (o sales de estas) en las condiciones de reacción descritas. Las diferencias se especifican en los respectivos ejemplos.

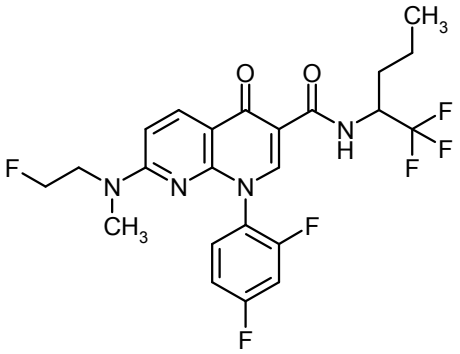
Tabla 12:

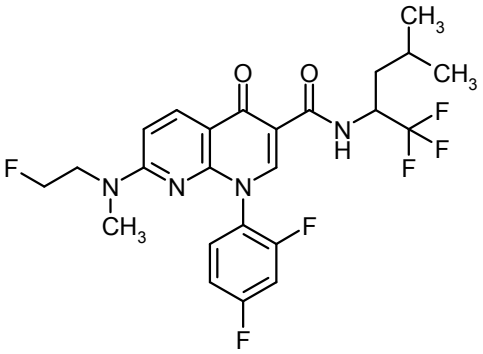
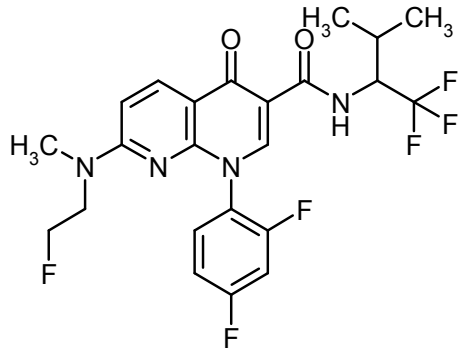
Ej.		**Datos analíticos**
102	1-(2,4-difluorofenil)-7-(4-fluorobiciclo[2.2.2]oct-1-il)-4-oxo-7-*N*-(3-fluorotriciclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-il)-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida  (90% de teoría)	LC-MS (Método 1): R_t = 1,24 min MS (ESpos): m/z = 529,3 $[M+H]^+$ ^{1}H-NMR (400 MHz, CDCl3) δ [ppm]: 0,017 (0,33), 0,078 (0,23), 1,043 (1,05), 1,059 (1,12), 1,232 (0,17), 1,581 (16,00), 1,632 (0,29), 1,890 (0,44), 1,948 (0,36), 2,051 (0,26), 2,081 (0,54), 2,137 (0,36), 2,380 (0,77), 2,450 (0,14), 2,794 (0,14), 2,893 (0,23), 2,965 (0,30), 3,136 (1,37), 3,607 (0,16), 4,304 (0,19), 4,421 (0,19), 6,695 (0,88), 6,718 (0,90), 7,006 (0,36), 7,027 (0,73), 7,047 (0,71), 7,066 (0,19), 7,333 (0,20), 7,347 (0,23), 7,355 (0,27), 7,369 (0,27), 7,529 (0,15), 8,453 (0,81), 8,476 (0,78), 8,636 (1,49), 10,081 (0,46).

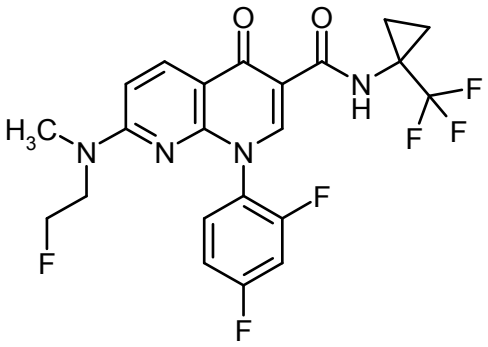
Ej.		Datos analíticos
103	1-(2,4-difluorofenil)-7-[(2-fluoroetil)(metil)amino]-4-oxo-*N*-[(2*S*)-1,1,1-trifluorobutan-2-il]-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida  (80% de teoría)	LC-MS (Método 2): R_t = 2,81 min MS (ESpos): m/z = 487,0 $[M+H]^+$ ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: -0,150 (1,09), -0,047 (1,29), -0,039 (1,70), -0,036 (1,79), -0,034 (1,99), -0,031 (2,08), -0,029 (2,31), -0,027 (2,43), -0,024 (2,68), -0,022 (2,95), -0,019 (3,40), -0,017 (3,89), -0,014 (4,70), -0,012 (5,89), -0,009 (12,50), -0,007 (10,42), 0,004 (3,50), 0,006 (2,85), 0,007 (6,27), 0,009 (1,14), 0,146 (0,86), 0,948 (7,98), 0,966 (16,00), 0,985 (7,56), 1,146 (0,53), 1,169 (1,42), 1,243 (0,90), 1,598 (1,25), 1,617 (1,59), 1,624 (1,49), 1,633 (1,96), 1,642 (1,69), 1,652 (1,62), 1,659 (1,78), 1,677 (1,33), 1,851 (1,53), 1,860 (1,67), 1,869 (1,65), 1,879 (1,82), 1,885 (1,52), 1,895 (1,39), 1,904 (1,20), 1,913 (1,01), 2,322 (0,87), 2,327 (1,15), 2,332 (0,91), 2,366 (1,73), 2,403 (0,53), 2,416 (0,72), 2,424 (0,89), 2,518 (4,50), 2,521 (4,24), 2,665 (0,61), 2,669 (0,87), 2,674 (0,60), 2,709 (1,31), 3,040 (1,83), 3,324 (1,08), 3,327 (0,74), 3,624 (1,00), 4,334 (0,70), 4,424 (0,70), 4,710 (0,98), 4,726 (1,44), 4,749 (1,41), 6,984 (2,44), 7,007 (2,46), 7,304 (1,49), 7,326 (2,78), 7,342 (1,53), 7,347 (1,53), 7,547 (1,66), 7,554 (1,78), 7,573 (2,58), 7,576 (2,63), 7,595 (1,85), 7,602 (1,70), 7,808 (1,96), 7,816 (1,71), 7,823 (1,76), 7,830 (1,89), 8,309 (3,08), 8,331 (3,03), 8,641 (5,53), 8,647 (5,09), 10,458 (4,33), 10,482 (4,24).

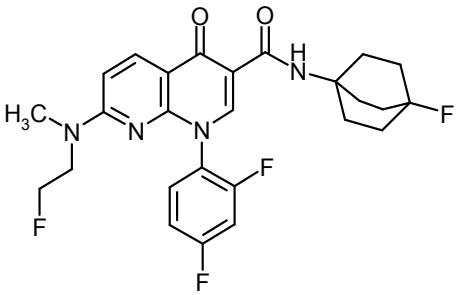
Ej.		Datos analíticos
104	*rac*-1-(2,4-difluorofenil)-7-[(2-fluoroetil)(metil)amino]-4-oxo-*N*-[1,1,1-trifluorobutan-2-il]-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida  (70% de teoría)	LC-MS (Método 3): R_t = 2,80 min MS (ESpos): m/z = 487,1 $[M+H]^+$ ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: -0,150 (1,38), -0,009 (11,87), 0,007 (11,12), 0,146 (1,29), 0,948 (7,35), 0,966 (16,00), 0,985 (7,63), 1,148 (0,57), 1,169 (1,25), 1,259 (0,90), 1,599 (1,06), 1,617 (1,43), 1,624 (1,37), 1,633 (1,78), 1,642 (1,54), 1,651 (1,62), 1,659 (1,74), 1,677 (1,47), 1,850 (1,25), 1,860 (1,53), 1,868 (1,43), 1,879 (1,72), 1,894 (1,21), 1,914 (1,00), 2,327 (1,59), 2,331 (1,26), 2,365 (2,15), 2,669 (1,51), 2,709 (1,91), 3,034 (1,72), 3,622 (1,03), 4,346 (0,78), 4,427 (0,72), 4,731 (1,51), 4,754 (1,38), 6,984 (2,40), 7,008 (2,40), 7,305 (1,50), 7,320 (2,79), 7,340 (1,60), 7,547 (1,68), 7,554 (1,91), 7,573 (2,75), 7,595 (1,78), 7,602 (1,60), 7,808 (1,96), 7,830 (1,90), 8,309 (3,31), 8,331 (3,10), 8,641 (6,21), 8,647 (5,57), 10,458 (4,46), 10,482 (4,09).

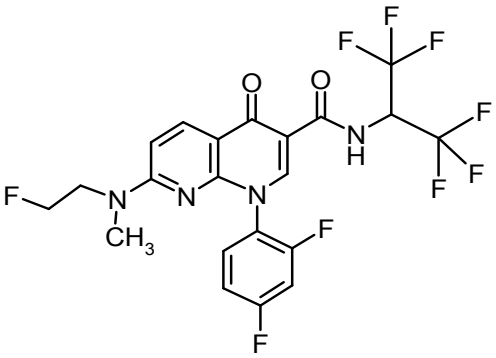
Ej.		Datos analíticos
105	*rac*-1-(2,4-difluorofenil)-7-[(2-fluoroetil)(metil)amino]-4-oxo-*N*-[1,1,1-trifluoropropan-2-il]-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida  Trabajo: Agregar agua/ácido clorhídrico acuoso 1 M y filtrar el precipitado. (72% de teoría)	LC-MS (Método 2): R_t = 2,71 min MS (ESpos): m/z = 473,1 $[M+H]^+$ ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: -0,150 (0,75), -0,009 (9,82), 0,007 (6,09), 0,146 (0,75), 1,169 (1,04), 1,242 (1,12), 1,259 (1,01), 1,272 (0,81), 1,322 (0,61), 1,339 (0,97), 1,363 (16,00), 1,381 (15,67), 2,322 (0,61), 2,327 (0,85), 2,331 (0,61), 2,365 (1,09), 2,665 (0,64), 2,669 (0,83), 2,674 (0,59), 2,709 (1,06), 2,890 (0,61), 3,037 (1,81), 3,632 (0,98), 4,338 (0,71), 4,435 (0,72), 4,863 (1,19), 4,883 (1,81), 4,904 (1,75), 4,923 (1,05), 6,982 (2,40), 7,005 (2,44), 7,300 (1,48), 7,304 (1,57), 7,321 (2,73), 7,326 (2,74), 7,343 (1,50), 7,347 (1,52), 7,547 (1,47), 7,554 (1,57), 7,573 (2,53), 7,595 (1,57), 7,602 (1,39), 7,781 (1,24), 7,796 (1,44), 7,804 (1,47), 7,812 (1,50), 7,827 (1,27), 8,300 (3,07), 8,323 (2,86), 8,634 (5,56), 8,639 (4,62), 10,509 (2,89), 10,532 (2,72).

Ej.		Datos analíticos
106	rac1-(2,4-difluorofenil)-7-[(2-fluoroetil)(metil)amino]-4-oxo-*N*-[1,1,1-trifluoropentan-2-il]-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida  Trabajo: Agregar agua/ácido clorhídrico acuoso 1 M y filtrar el precipitado. (83% de teoría)	LC-MS (Método 2): R_t = 2,93 min MS (ESpos): m/z = 501,1 $[M+H]^+$ ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: -0,009 (3,94), 0,007 (3,37), 0,881 (0,92), 0,893 (7,30), 0,912 (16,00), 0,930 (8,22), 1,168 (1,40), 1,243 (1,28), 1,259 (1,19), 1,273 (1,01), 1,298 (0,80), 1,316 (1,26), 1,322 (1,31), 1,338 (1,79), 1,353 (1,95), 1,371 (1,81), 1,389 (1,27), 1,409 (1,09), 1,430 (1,25), 1,442 (1,60), 1,462 (1,43), 1,594 (0,71), 1,606 (0,76), 1,621 (1,05), 1,628 (1,78), 1,640 (1,35), 1,654 (1,83), 1,667 (1,25), 1,677 (0,98), 1,690 (0,77), 1,739 (1,00), 1,748 (1,15), 1,765 (1,62), 1,772 (1,74), 1,780 (1,38), 1,790 (1,48), 1,796 (1,09), 2,523 (0,94), 2,890 (0,90), 3,040 (1,77), 3,616 (0,94), 3,626 (0,96), 4,324 (0,71), 4,443 (0,69), 4,773 (0,86), 4,792 (1,43), 4,816 (1,45), 4,834 (0,81), 6,983 (2,47), 7,006 (2,53), 7,298 (1,43), 7,302 (1,51), 7,319 (2,85), 7,324 (2,87), 7,340 (1,55), 7,345 (1,59), 7,545 (1,73), 7,551 (1,83), 7,570 (2,71), 7,574 (2,69), 7,593 (1,86), 7,600 (1,73), 7,790 (1,08), 7,810 (2,21), 7,828 (2,23), 7,847 (0,94), 8,305 (3,19), 8,327 (3,09), 8,641 (6,69), 10,453 (4,58), 10,477 (4,39).

Ej.		Datos analíticos
107	*rac*-1-(2,4-difluorofenil)-7-[(2-fluoroetil)(metil)amino]-4-oxo-*N*-[1,1,1-trifluoro-4-metilpentan-2-il]-1,4-dihyidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida  Trabajo: Agregar agua/ácido clorhídrico acuoso 1 M y filtrar el precipitado. (80% de teoría)	LC-MS (Método 3): R_t = 3,04 min MS (ESpos): m/z = 515,1 $[M+H]^+$ ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: -0,009 (6,42), 0,007 (4,09), 0,883 (13,44), 0,895 (14,22), 0,941 (15,51), 0,956 (16,00), 1,168 (2,55), 1,562 (3,80), 1,589 (3,13), 1,644 (4,16), 1,671 (5,56), 1,698 (2,43), 2,365 (0,82), 2,669 (0,70), 2,709 (0,89), 3,040 (2,45), 3,617 (1,28), 4,438 (0,95), 4,816 (1,94), 6,982 (3,12), 7,005 (3,15), 7,301 (2,00), 7,322 (3,69), 7,338 (1,98), 7,542 (2,15), 7,549 (2,23), 7,568 (3,47), 7,591 (2,21), 7,597 (2,11), 7,794 (1,99), 7,816 (3,88), 7,831 (3,84), 7,853 (1,76), 8,302 (4,18), 8,324 (4,00), 8,648 (13,72), 10,450 (5,71), 10,474 (5,53).
108	rac1-(2,4-difluorofenil)-7-[(2-fluoroetil)(metil)amino]-4-oxo-*N*-[1,1,1-trifluoro-3-metilbutan-2-il]-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida  Trabajo: Agregar agua/ácido clorhídrico acuoso 1 M y filtrar el precipitado. (99% de teoría)	LC-MS (Método 1): R_t = 1,22 min MS (ESpos): m/z = 501,3 $[M+H]^+$ ^{1}H-NMR (400 MHz, CDCl3) δ [ppm]: -0,000 (0,10), 0,016 (0,10), 0,077 (0,05), 1,061 (0,15), 1,079 (0,15), 1,136 (0,13), 1,153 (0,13), 1,587 (16,00), 2,285 (0,01), 2,302 (0,02), 2,312 (0,02), 2,329 (0,01), 2,450 (0,03), 2,794 (0,03), 2,892 (0,13), 2,965 (0,16), 3,144 (0,11), 3,612 (0,01), 3,641 (0,01), 4,309 (0,02), 4,419 (0,02), 4,783 (0,02), 4,806 (0,01), 6,711 (0,09), 6,734 (0,09), 7,006 (0,04), 7,022 (0,02), 7,043 (0,05), 7,063 (0,05), 7,085 (0,01), 7,352 (0,02), 7,366 (0,02), 7,374 (0,03), 7,387 (0,03), 7,394 (0,02), 7,409 (0,01), 7,529 (0,04), 8,025 (0,02), 8,490 (0,08), 8,513 (0,07), 8,697 (0,13), 10,550 (0,02), 10,575 (0,02).

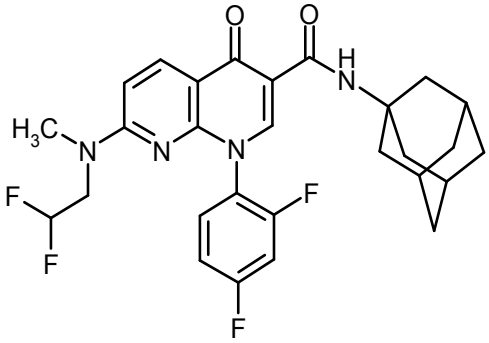
Ej.		Datos analíticos
109	1-(2,4-difluorofenil)-7-[(2-fluoroetil)(metil)amino]-4-oxo-*N*-[1-(trifluorometil)ciclopropil]-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida  Trabajo: Agregar agua/ácido clorhídrico acuoso 1 M y filtrar el precipitado. (75% de teoría)	LC-MS (Método 1): R_t = 1,11 min MS (ESpos): m/z = 485,3 $[M+H]^+$ ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ [ppm]: 0,001 (0,18), 0,017 (0,17), 0,078 (0,11), 1,223 (0,13), 1,237 (0,14), 1,267 (0,05), 1,355 (0,04), 1,371 (0,06), 1,392 (0,32), 1,417 (0,04), 1,573 (16,00), 2,449 (0,06), 2,794 (0,06), 2,893 (0,04), 2,965 (0,05), 3,140 (0,36), 3,607 (0,05), 3,620 (0,05), 3,633 (0,05), 4,307 (0,06), 4,419 (0,06), 6,705 (0,26), 6,728 (0,27), 7,006 (0,08), 7,016 (0,07), 7,030 (0,07), 7,039 (0,18), 7,048 (0,04), 7,059 (0,19), 7,080 (0,06), 7,339 (0,06), 7,353 (0,07), 7,361 (0,09), 7,375 (0,09), 7,528 (0,06), 8,449 (0,23), 8,472 (0,22), 8,673 (0,43), 10,596 (0,15).

Ej.		Datos analíticos
110	1-(2,4-difluorofenil)-*N*-(4-fluorobiciclo[2.2.2]oct-1-il)-7-[(2-fluoroetil)(metil)amino]-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida  Trabajo: Agregar agua/ácido clorhídrico acuoso 1 M y filtrar el precipitado. (88% de teoría)	LC-MS (Método 1): R_t = 1,18 min MS (ESpos): m/z = 503,3 $[M+H]^+$ ^{1}H-NMR (400 MHz, CDCl3) δ [ppm]: 0,000 (0,20), 0,017 (0,21), 0,078 (0,12), 1,041 (0,05), 1,576 (16,00), 1,937 (0,17), 1,952 (0,31), 1,967 (0,31), 1,978 (0,34), 1,992 (0,22), 2,235 (0,38), 2,246 (0,30), 2,257 (0,35), 2,276 (0,29), 2,450 (0,07), 2,602 (0,03), 2,635 (0,12), 2,639 (0,07), 2,641 (0,05), 2,644 (0,05), 2,794 (0,06), 2,965 (0,03), 3,132 (0,41), 3,565 (0,04), 3,602 (0,05), 3,613 (0,05), 3,627 (0,04), 3,667 (0,04), 4,298 (0,06), 4,415 (0,06), 6,690 (0,33), 6,713 (0,33), 6,998 (0,05), 7,006 (0,14), 7,018 (0,07), 7,026 (0,24), 7,034 (0,05), 7,046 (0,25), 7,053 (0,08), 7,066 (0,06), 7,075 (0,04), 7,256 (0,06), 7,260 (0,13), 7,281 (0,08), 7,290 (0,04), 7,294 (0,03), 7,325 (0,07), 7,339 (0,08), 7,347 (0,10), 7,361 (0,09), 7,382 (0,05), 7,529 (0,08), 8,439 (0,32), 8,462 (0,30), 8,618 (0,60), 9,956 (0,16).

Ej.		Datos analíticos
111	1-(2,4-difluorofenil)-7-[(2-fluoroetil)(metil)amino]-*N*-(1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida  (17% de teoría)	LC-MS (Método 1): R_t = 1,23 min MS (ESpos): m/z = 527,1 $[M+H]^+$ ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ [ppm]: 0,002 (0,57), 0,018 (0,49), 0,079 (0,13), 1,557 (16,00), 2,450 (0,09), 2,794 (0,09), 3,151 (0,37), 3,613 (0,07), 3,648 (0,07), 4,305 (0,07), 4,432 (0,06), 5,309 (0,16), 5,568 (0,07), 5,586 (0,08), 5,593 (0,07), 5,603 (0,06), 5,611 (0,09), 5,628 (0,07), 6,733 (0,46), 6,756 (0,47), 7,006 (0,13), 7,032 (0,08), 7,039 (0,11), 7,053 (0,09), 7,060 (0,30), 7,081 (0,32), 7,088 (0,10), 7,100 (0,08), 7,357 (0,09), 7,372 (0,11), 7,379 (0,13), 7,394 (0,13), 7,529 (0,14), 8,481 (0,36), 8,503 (0,35), 8,689 (0,72), 11,267 (0,13), 11,293 (0,12).

Ejemplo 112

7-[(2,2-difluoroetil)(metil)amino]-1-(2,4-difluorofenil)-4-oxo-*N*-(triciclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-il)-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida



278 mg (0,7 mmol) del compuesto del Ejemplo 48A se cargaron inicialmente en 7,9 ml de DMF, se agregaron 321 mg (0,84 mmol) de HATU y 291 mg (2,3 mmol) de DIPEA, y la mezcla se agitó a 20°C durante 30 minutos. Luego se agregaron 149 mg (1,0 mmol) de 1-adamantanamina y la mezcla se agitó a 20°C durante 1 hora. Posteriormente, se agregó 1 ml de ácido clorhídrico acuoso 1 M y la mezcla se purificó mediante HPLC preparativa (eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua con 0,1% ácido fórmico). Esto proporcionó 65 mg (18% de teoría) del compuesto del título.

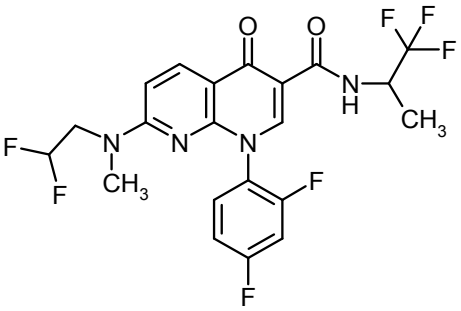
LC-MS (Método 1): R_t = 1,35 min; m/z = 529,2 $[M+H]^+$.

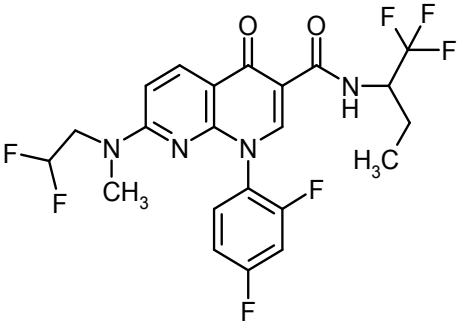
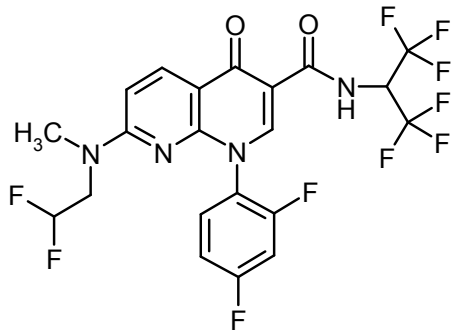
^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 1,669 (7,89), 1,946 (0,40), 1,983 (0,31), 2,055 (16,00), 3,077 (0,90), 3,157 (2,88), 3,170 (2,96), 3,725 (0,36), 4,056 (0,31), 4,069 (0,86), 4,082 (0,84), 4,095 (0,30), 6,993

(0,69), 7,016 (0,72), 7,297 (0,40), 7,319 (0,79), 7,336 (0,55), 7,540 (0,45), 7,547 (0,47), 7,569 (0,76), 7,589 (0,47), 7,595 (0,45), 7,770 (0,42), 7,786 (0,53), 7,792 (0,85), 7,807 (0,85), 7,814 (0,51), 7,829 (0,39), 8,339 (1,00), 8,361 (0,98), 8,531 (3,55), 9,880 (2,28).

En analogía al Ejemplo 112, los ejemplos de compuesto mostrados en la Tabla 13 se prepararon haciendo reaccionar el compuesto del Ejemplo 48A con las aminas apropiadas (o sales de estas) en las condiciones de reacción descritas. Las diferencias se especifican en los respectivos ejemplos.

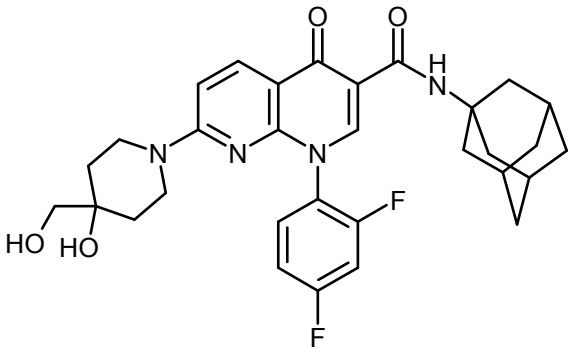
Tabla 13:

Ej.		**Datos analíticos**
113	*rac*-7-[(2,2-difluoroetil)(metil)amino]-1-(2,4-difluorofenil)-4-oxo-*N*-[1,1,1-trifluoropropan-2-il]-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida  (6% de teoría)	LC-MS (Método 1): R_t = 1,15 min MS (ESpos): m/z = 491,3 $[M+H]^+$ ^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: -0,120 (1,57), -0,007 (16,00), 0,006 (12,71), 0,116 (1,53), 1,235 (0,81), 1,368 (14,07), 1,382 (14,02), 2,361 (1,27), 2,635 (1,20), 3,101 (1,58), 3,725 (0,75), 4,890 (1,59), 4,907 (1,60), 5,753 (2,66), 7,038 (1,51), 7,311 (1,38), 7,328 (2,64), 7,340 (1,37), 7,559 (1,33), 7,577 (2,44), 7,597 (1,28), 7,790 (1,10), 7,802 (1,56), 7,820 (1,63), 7,833 (1,19), 8,362 (2,37), 8,380 (2,31), 8,672 (5,13), 8,679 (4,44), 10,466 (2,23), 10,483 (2,24).

Ej.		Datos analíticos
114	*rac*-7-[(2,2-difluoroetil)(metil)amino]-1-(2,4-difluorofenil)-4-oxo-*N*-[1,1,1-trifluorobutan-2-il]-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida  (92% de teoría)	LC-MS (Método 1): R_t = 1,19 min MS (ESpos): m/z = 505,3 $[M+H]^+$ ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: -0,009 (9,63), 0,007 (5,71), 0,949 (7,95), 0,968 (16,00), 0,986 (7,83), 1,168 (1,61), 1,233 (1,29), 1,602 (1,28), 1,620 (1,68), 1,627 (1,58), 1,637 (1,99), 1,645 (1,79), 1,655 (1,61), 1,662 (1,90), 1,680 (1,38), 1,853 (1,46), 1,862 (1,53), 1,871 (1,72), 1,881 (1,90), 1,897 (1,44), 1,907 (1,21), 1,916 (1,03), 2,327 (1,14), 2,365 (1,46), 2,669 (0,91), 2,709 (1,20), 2,730 (1,72), 2,890 (2,25), 3,091 (5,58), 3,217 (0,83), 3,709 (1,38), 4,739 (1,64), 4,754 (1,48), 7,038 (2,31), 7,060 (2,27), 7,307 (1,80), 7,328 (3,19), 7,344 (1,75), 7,550 (1,92), 7,556 (2,06), 7,576 (3,05), 7,598 (1,88), 7,605 (1,79), 7,792 (1,12), 7,814 (2,41), 7,837 (2,18), 8,368 (3,55), 8,390 (3,37), 8,680 (6,43), 8,686 (5,75), 10,412 (4,34), 10,436 (4,22).
115	7-[(2,2-difluoroetil)(metil)amino]-1-(2,4-difluorofenil)-*N*-(1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida  (17% de teoría)	LC-MS (Método 1): R_t = 1,24 min MS (ESpos): m/z = 545,0 $[M+H]^+$ ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ [ppm]: 1,269 (0,10), 1,557 (16,00), 2,054 (0,15), 3,190 (1,17), 3,597 (0,09), 3,667 (0,09), 5,611 (0,17), 6,766 (0,51), 6,789 (0,52), 7,065 (0,14), 7,083 (0,36), 7,102 (0,33), 7,120 (0,12), 7,350 (0,12), 7,371 (0,15), 7,385 (0,17), 8,536 (0,49), 8,558 (0,47), 8,723 (0,89), 11,191 (0,17), 11,215 (0,18).

Ejemplo 116

1-(2,4-difluorofenil)-7-[4-hidroxi-4-(hidroximetil)piperidin-1-il]-4-oxo-*N*-(triciclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-il)-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida



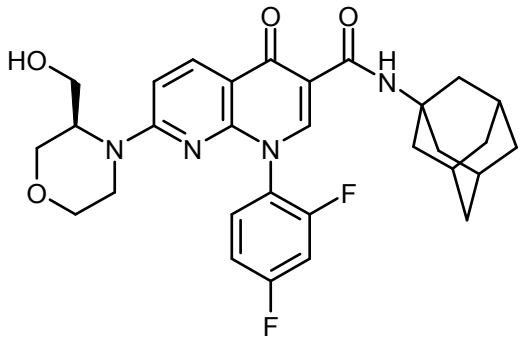
30 mg (0,07 mmol) del compuesto del Ejemplo 58A se cargaron inicialmente en 0,8 ml de DMF, se agregaron 32 mg (0,08 mmol) de HATU y 29 mg (0,22 mmol) de DIPEA, y la mezcla se agitó a 20°C durante 30 minutos. Luego se agregaron 15 mg (0,1 mmol) de 1-adamantanamina y la mezcla se agitó a 20°C durante 2 horas. Posteriormente, la mezcla se purificó por HPLC preparativa (eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua con 0,1% ácido fórmico). Esto proporcionó 6 mg (15% de teoría) del compuesto del título.

LC-MS (Método 1): R_t = 1,14 min; m/z = 565,2 $[M+H]^+$.

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: -0,150 (0,51), -0,009 (4,42), 0,007 (3,91), 0,146 (0,50), 1,146 (0,38), 1,234 (0,81), 1,322 (0,81), 1,450 (0,78), 1,670 (7,49), 2,055 (16,00), 2,327 (0,82), 2,365 (1,03), 2,669 (0,87), 2,709 (1,05), 3,083 (0,65), 3,136 (2,56), 3,150 (2,63), 3,899 (0,89), 4,287 (2,59), 4,550 (1,22), 5,753 (5,06), 7,062 (1,93), 7,085 (1,95), 7,302 (0,43), 7,324 (0,82), 7,348 (0,44), 7,553 (0,53), 7,576 (0,76), 7,595 (0,52), 7,602 (0,53), 7,760 (0,50), 7,781 (1,00), 7,796 (1,00), 7,818 (0,47), 8,225 (2,67), 8,248 (2,48), 8,468 (5,33), 9,938 (2,87).

Ejemplo 117

1-(2,4-difluorofenil)-7-[(3*R*)-3-(hidroximetil)morfolin-4-il]-4-oxo-*N*-(triciclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-il)-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida



117 mg (0,28 mmol) del compuesto del Ejemplo 53A se cargaron inicialmente en 3,2 ml de DMF, se agregaron 128 mg (0,34 mmol) de HATU y 116 mg (0,9 mmol) de DIPEA, y la mezcla se agitó a 20°C durante 30 minutos. Luego se agregaron 60 mg (0,4 mmol) de 1-adamantanamina y la mezcla se agitó a 20°C durante 2 horas. Posteriormente, se agregó 1 ml de ácido clorhídrico acuoso 1 M y la mezcla se purificó

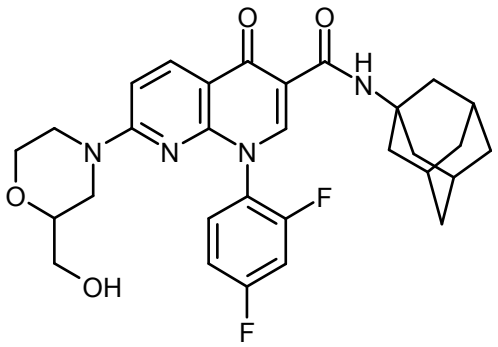
mediante HPLC preparativa (eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua con 0,1% ácido fórmico). Esto proporcionó 24 mg (15% de teoría) del compuesto del título.

LC-MS (Método 1): R_t = 1,18 min; m/z = 551,2 $[M+H]^+$.

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ [ppm]: 0,001 (0,73), 0,017 (0,73), 1,233 (2,05), 1,430 (0,33), 1,562 (16,00), 1,693 (0,38), 1,724 (1,25), 1,745 (1,30), 1,775 (0,35), 2,120 (1,10), 2,180 (3,88), 3,262 (0,20), 3,537 (0,28), 3,564 (0,26), 3,594 (0,26), 3,780 (0,43), 3,949 (0,23), 4,028 (0,38), 4,059 (0,53), 5,309 (0,70), 6,568 (0,24), 6,764 (0,32), 6,787 (0,33), 7,006 (0,26), 7,040 (0,58), 7,060 (0,66), 7,078 (0,27), 7,375 (0,24), 7,529 (0,23), 8,470 (1,03), 8,493 (0,99), 8,650 (0,95), 9,856 (0,49).

Ejemplo 118

rac-1-(2,4-difluorofenil)-7-[2-(hidroximetil)morfolin-4-il]-4-oxo-*N*-(triciclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-il)-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida



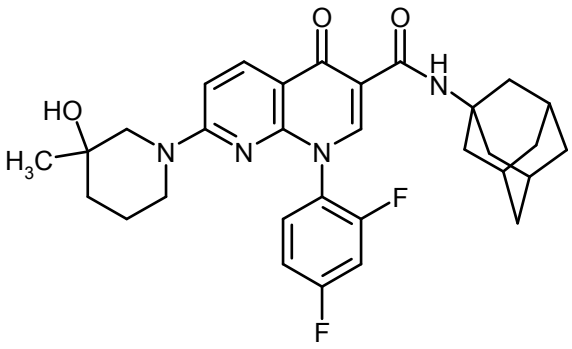
60 mg (0,14 mmol) del compuesto del Ejemplo 51A se cargaron inicialmente en 1,6 ml de DMF, se agregaron 66 mg (0,17 mmol) de HATU y 60 mg (0,46 mmol) de DIPEA, y la mezcla se agitó a 20°C durante 30 minutos. Luego se agregaron 30 mg (0,2 mmol) de 1-adamantanamina y la mezcla se agitó a 20°C durante 2 horas. Posteriormente, se agregó 1 ml de ácido clorhídrico acuoso 1 M y la mezcla se purificó mediante HPLC preparativa (eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua con 0,1% ácido fórmico). Esto proporcionó 28 mg (35% de teoría) del compuesto del título.

LC-MS (Método 1): R_t = 1,18 min; m/z = 551,2 $[M+H]^+$.

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ [ppm]: -0,139 (0,05), 0,002 (0,46), 0,018 (0,36), 0,079 (0,09), 0,156 (0,04), 1,233 (0,14), 1,251 (0,34), 1,269 (0,70), 1,287 (0,34), 1,560 (16,00), 1,693 (0,12), 1,724 (0,41), 1,745 (0,42), 1,776 (0,12), 1,830 (0,08), 2,054 (1,26), 2,121 (0,37), 2,181 (1,27), 2,450 (0,04), 2,865 (0,05), 2,886 (0,05), 3,003 (0,05), 3,037 (0,05), 3,568 (0,12), 3,580 (0,12), 3,595 (0,15), 3,609 (0,15), 3,624 (0,10), 3,651 (0,07), 3,907 (0,10), 3,941 (0,14), 3,957 (0,14), 3,986 (0,13), 4,105 (0,10), 4,123 (0,29), 4,140 (0,28), 4,159 (0,09), 6,746 (0,31), 6,769 (0,32), 7,006 (0,14), 7,031 (0,21), 7,051 (0,21), 7,069 (0,07), 7,349 (0,08), 7,364 (0,08), 7,371 (0,11), 7,384 (0,10), 7,392 (0,06), 7,406 (0,05), 7,529 (0,10), 8,469 (0,34), 8,492 (0,33), 8,659 (0,60), 9,865 (0,20).

Ejemplo 119

rac-1-(2,4-difluorofenil)-7-(3-hidroxi-3-metilpiperidin-1-il)-4-oxo-*N*-(triciclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-il)-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida



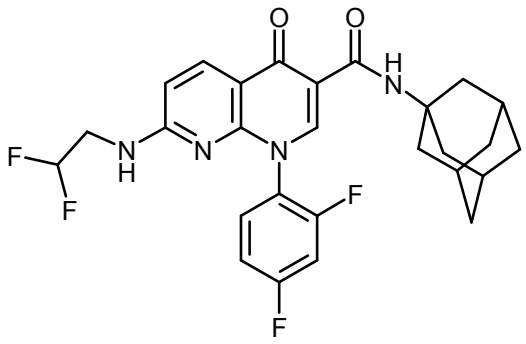
100 mg (0,23 mmol) del compuesto del Ejemplo 54A se cargaron inicialmente en 2,6 ml de DMF, se agregaron 103 mg (0,3 mmol) de HATU y 94 mg (0,73 mmol) de DIPEA, y la mezcla se agitó a 20°C durante 30 minutos. Luego se agregaron 48 mg (0,32 mmol) de 1-adamantanamina y la mezcla se agitó a 20°C durante 2 horas. Posteriormente, la mezcla se ajustó hasta pH 7 con ácido clorhídrico acuoso 1 M y se purificó por HPLC preparativa (eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua con 0,1% ácido fórmico). Esto proporcionó 110 mg (88% de teoría) del compuesto del título.

LC-MS (Método 1): R_t = 1,28 min; m/z = 549,4 $[M+H]^+$.

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: -0,009 (1,67), 0,007 (1,02), 0,992 (1,31), 1,017 (1,70), 1,086 (0,32), 1,094 (0,32), 1,104 (0,31), 1,146 (0,33), 1,168 (1,13), 1,236 (0,84), 1,269 (0,74), 1,521 (1,16), 1,584 (0,75), 1,615 (0,51), 1,669 (7,59), 1,746 (0,53), 1,826 (0,43), 2,053 (16,00), 2,366 (0,23), 2,523 (0,75), 2,689 (0,26), 2,709 (0,23), 2,730 (1,08), 2,890 (1,46), 3,085 (0,20), 3,150 (0,25), 3,228 (0,50), 3,263 (0,70), 3,407 (0,23), 3,615 (0,34), 4,366 (0,89), 4,379 (1,15), 7,021 (1,80), 7,044 (1,80), 7,305 (0,43), 7,324 (0,76), 7,343 (0,41), 7,547 (0,47), 7,554 (0,49), 7,572 (0,73), 7,595 (0,44), 7,602 (0,39), 7,756 (0,31), 7,772 (0,59), 7,793 (0,57), 8,185 (2,02), 8,208 (1,86), 8,453 (4,93), 8,464 (0,25), 9,935 (0,21), 9,957 (2,41).

Ejemplo 120

7-[(2,2-difluoroetil)amino]-1-(2,4-difluorofenil)-4-oxo-*N*-(triciclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-il)-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida



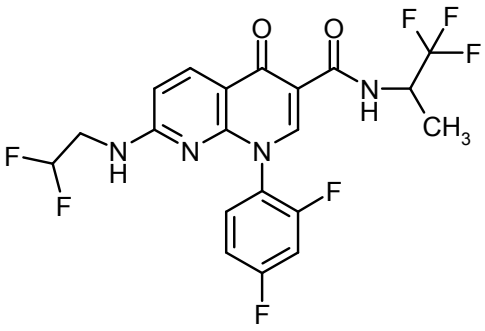
130 mg (0,23 mmol, 67% pureza) del compuesto del Ejemplo 49A se cargaron inicialmente en 2,6 ml de DMF, se agregaron 105 mg (0,28 mmol) de HATU y 95 mg (0,73 mmol) de DIPEA, y la mezcla se agitó a 20°C durante 30 minutos. Luego se agregaron 49 mg (0,32 mmol) de 1-adamantanamina y la mezcla se agitó a 20°C durante 2 horas. Posteriormente, se agregó 1 ml de ácido clorhídrico acuoso 1 M y la mezcla se purificó mediante HPLC preparativa (eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua con 0,1% ácido fórmico). Esto proporcionó 99 mg (84% de teoría) del compuesto del título.

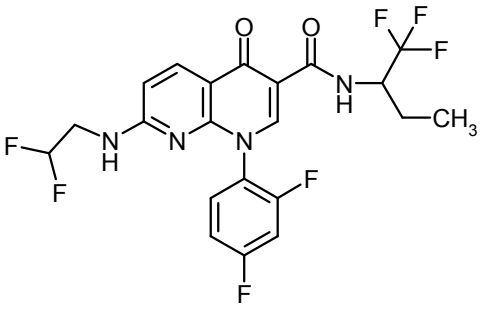
LC-MS (Método 1): R_t = 1,28 min; m/z = 515,3 $[M+H]^+$.

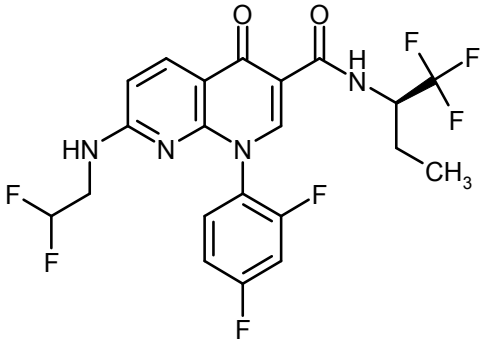
^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ [ppm]: 0,002 (1,20), 0,018 (1,39), 0,921 (0,24), 0,935 (0,24), 1,557 (16,00), 1,694 (0,36), 1,725 (1,30), 1,746 (1,36), 1,778 (0,36), 2,054 (0,23), 2,122 (1,14), 2,182 (4,00), 3,495 (1,71), 3,507 (1,69), 3,529 (0,20), 3,540 (0,21), 5,195 (0,31), 5,542 (0,21), 5,672 (0,22), 5,683 (0,42), 5,693 (0,20), 5,824 (0,20), 6,561 (1,16), 6,583 (1,18), 7,006 (0,25), 7,033 (0,30), 7,048 (0,53), 7,053 (0,54), 7,067 (0,57), 7,072 (0,46), 7,085 (0,26), 7,259 (0,44), 7,342 (0,24), 7,356 (0,27), 7,363 (0,33), 7,376 (0,36), 7,385 (0,24), 7,398 (0,20), 7,529 (0,25), 8,441 (1,07), 8,463 (1,04), 8,678 (1,99), 9,832 (0,56).

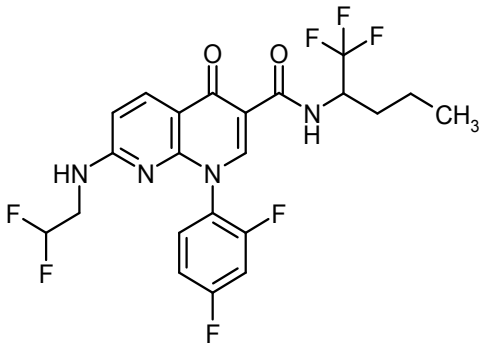
En analogía al Ejemplo 120, los ejemplos de compuesto mostrados en la Tabla 14 se prepararon haciendo reaccionar el compuesto del Ejemplo 49A con las aminas apropiadas (o sales de estas) en las condiciones de reacción descritas. Las diferencias se especifican en los respectivos ejemplos.

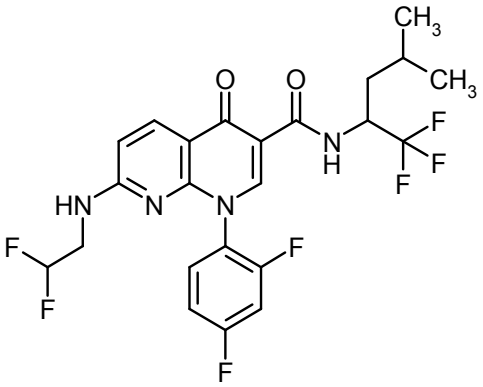
Tabla 14:

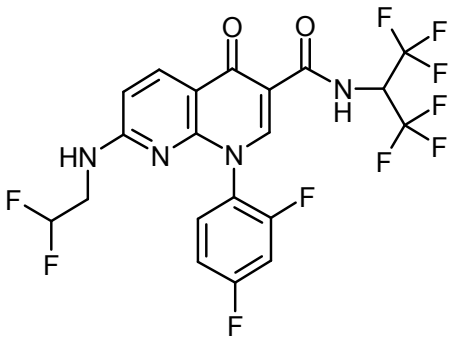
Ej.		**Datos analíticos**
121	*rac*-7-[(2,2-difluoroetil)amino]-1-(2,4-difluorofenil)-4-oxo-*N*-[1,1,1-trifluoropropan-2-il]-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida  (90% de teoría)	LC-MS (Método 1): R_t = 1,06 min MS (ESpos): m/z = 477,2 $[M+H]^+$ ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ [ppm]: 0,017 (1,03), 0,079 (0,26), 1,251 (0,34), 1,269 (0,70), 1,287 (0,39), 1,451 (6,74), 1,469 (6,79), 1,568 (16,00), 2,054 (1,31), 2,451 (0,23), 3,499 (0,63), 3,536 (0,64), 4,122 (0,29), 4,140 (0,28), 4,899 (0,41), 4,918 (0,64), 4,937 (0,63), 4,955 (0,39), 5,279 (1,13), 5,309 (0,61), 5,542 (0,54), 5,673 (0,56), 5,683 (1,08), 5,693 (0,54), 5,824 (0,52), 6,593 (3,50), 6,615 (3,54), 7,006 (0,26), 7,049 (0,54), 7,056 (0,78), 7,075 (2,30), 7,094 (2,15), 7,112 (0,69), 7,377 (0,78), 7,398 (0,72), 7,529 (0,24), 8,444 (3,15), 8,466 (3,09), 8,713 (3,35), 10,386 (0,98), 10,410 (0,97).

Ej.		Datos analíticos
122	*rac*-7-[(2,2-difluoroetil)amino]-1-(2,4-difluorofenil)-4-oxo-*N*-[1,1,1-trifluorobutan-2-il]-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida  (82% de teoría)	LC-MS (Método 1): R_t = 1,11 min MS (ESpos): m/z = 491,2 $[M+H]^+$ ^{1}H-NMR (400 MHz, CDC_{l3}) δ [ppm]: 0,001 (0,67), 0,017 (0,70), 0,079 (0,19), 1,055 (0,55), 1,074 (1,22), 1,092 (0,61), 1,563 (16,00), 1,704 (0,09), 1,723 (0,11), 1,730 (0,10), 1,740 (0,14), 1,748 (0,12), 1,758 (0,12), 1,765 (0,14), 1,784 (0,11), 1,936 (0,09), 1,947 (0,10), 1,954 (0,11), 1,966 (0,11), 1,982 (0,09), 2,449 (0,13), 2,794 (0,14), 3,507 (0,13), 3,538 (0,12), 4,751 (0,11), 4,761 (0,10), 4,769 (0,10), 4,779 (0,11), 5,259 (0,11), 5,272 (0,18), 5,309 (0,26), 5,544 (0,10), 5,674 (0,11), 5,685 (0,21), 5,695 (0,11), 5,825 (0,11), 6,594 (0,73), 6,616 (0,76), 7,006 (0,16), 7,050 (0,10), 7,056 (0,14), 7,076 (0,41), 7,095 (0,35), 7,101 (0,21), 7,113 (0,12), 7,365 (0,12), 7,386 (0,15), 7,400 (0,16), 7,406 (0,12), 7,529 (0,16), 8,450 (0,69), 8,471 (0,67), 8,722 (0,95), 10,309 (0,19), 10,332 (0,19).

Ej.		Datos analíticos
123	7-[(2,2-difluoroetil)amino]-1-(2,4-difluorofenil)-4-oxo-*N*-[(2*R*)-1,1,1-trifluorobutan-2-il]-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida  (57% de teoría)	LC-MS (Método 1): R_t = 1,07 min MS (ESpos): m/z = 491,2 $[M+H]^+$ ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: -0,150 (0,74), -0,009 (10,07), 0,007 (5,25), 0,145 (0,82), 0,944 (7,49), 0,963 (16,00), 0,981 (7,84), 1,156 (1,80), 1,174 (3,56), 1,192 (1,78), 1,597 (1,15), 1,615 (1,63), 1,623 (1,41), 1,632 (1,89), 1,641 (1,58), 1,650 (1,56), 1,658 (1,75), 1,676 (1,37), 1,849 (1,38), 1,859 (1,62), 1,867 (1,55), 1,877 (1,76), 1,883 (1,53), 1,894 (1,40), 1,903 (1,14), 1,913 (0,95), 1,987 (6,41), 2,327 (0,95), 2,365 (0,89), 2,558 (0,69), 2,664 (0,75), 2,669 (1,03), 2,709 (0,91), 3,402 (2,56), 4,020 (1,51), 4,038 (1,49), 4,732 (1,51), 4,746 (1,41), 5,640 (0,74), 5,779 (1,39), 5,922 (0,72), 6,782 (4,45), 6,805 (4,51), 7,305 (1,56), 7,327 (2,88), 7,343 (1,55), 7,549 (1,71), 7,556 (1,80), 7,575 (2,74), 7,598 (1,73), 7,604 (1,59), 7,815 (2,18), 7,824 (1,83), 7,829 (1,78), 7,837 (2,02), 8,254 (6,67), 8,276 (6,39), 8,321 (1,84), 8,641 (5,85), 8,646 (5,13), 10,457 (4,94), 10,481 (4,71).

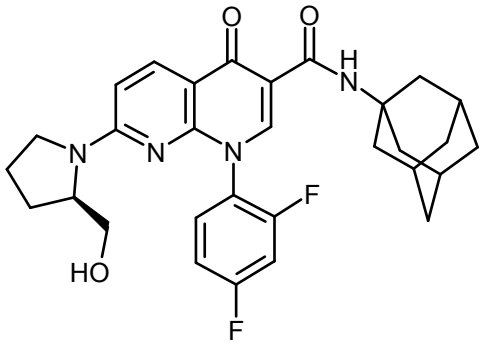
Ej.		Datos analíticos
124	7-[(2,2-difluoroetil)amino]-1-(2,4-difluorofenil)-4-oxo-*N*-[1,1,1-trifluoropentan-2-il]-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida  (71% de teoría)	LC-MS (Método 1): R_t = 1,20 min MS (ESpos): m/z = 505,2 $[M+H]^+$ ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 0,005 (1,90), 0,890 (6,75), 0,909 (15,05), 0,927 (7,74), 1,156 (4,23), 1,173 (8,48), 1,191 (4,30), 1,312 (0,96), 1,329 (1,40), 1,348 (1,72), 1,367 (1,56), 1,385 (1,04), 1,404 (0,88), 1,424 (1,11), 1,437 (1,48), 1,457 (1,31), 1,472 (0,74), 1,592 (0,61), 1,604 (0,65), 1,618 (0,92), 1,627 (1,59), 1,639 (1,22), 1,653 (1,70), 1,664 (1,18), 1,676 (0,88), 1,688 (0,67), 1,737 (0,88), 1,746 (1,04), 1,763 (1,53), 1,769 (1,62), 1,779 (1,26), 1,787 (1,38), 1,812 (0,55), 1,987 (16,00), 3,366 (1,27), 3,403 (2,26), 3,438 (1,27), 4,001 (1,31), 4,019 (3,84), 4,037 (3,80), 4,055 (1,25), 4,771 (0,78), 4,790 (1,36), 4,814 (1,37), 4,832 (0,75), 5,638 (0,66), 5,780 (1,31), 5,921 (0,65), 6,781 (4,18), 6,803 (4,27), 7,299 (1,29), 7,303 (1,36), 7,320 (2,62), 7,325 (2,71), 7,341 (1,46), 7,346 (1,44), 7,546 (1,54), 7,553 (1,57), 7,572 (2,53), 7,576 (2,52), 7,594 (1,60), 7,601 (1,51), 7,797 (1,02), 7,817 (2,15), 7,835 (2,14), 7,854 (0,92), 8,250 (6,07), 8,272 (5,87), 8,319 (1,69), 8,640 (6,16), 10,453 (4,66), 10,477 (4,50).

Ej.		Datos analíticos
125	*rac*-7-[(2,2-difluoroetil)amino]-1-(2,4-difluorofenil)-4-oxo-*N*-[1,1,1-trifluoro-4-metilpentan-2-il]-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida  (96% de teoría)	LC-MS (Método 1): R_t = 1,22 min MS (ESpos): m/z = 519,1 $[M+H]^+$ ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ [ppm]: 0,001 (0,59), 0,017 (0,56), 0,954 (2,22), 0,963 (2,28), 0,970 (2,57), 0,984 (4,16), 1,001 (3,93), 1,251 (1,68), 1,269 (3,42), 1,287 (1,71), 1,568 (16,00), 1,616 (0,64), 1,625 (0,38), 1,643 (0,48), 1,708 (0,48), 1,719 (0,63), 1,737 (0,50), 1,747 (0,87), 1,753 (0,56), 1,766 (0,35), 1,775 (0,61), 1,782 (0,64), 1,790 (0,37), 1,799 (0,40), 2,054 (6,64), 3,502 (0,44), 3,538 (0,43), 3,546 (0,42), 3,553 (0,36), 4,104 (0,50), 4,122 (1,47), 4,140 (1,45), 4,158 (0,48), 4,892 (0,37), 4,897 (0,34), 4,916 (0,37), 5,255 (0,47), 5,270 (0,87), 5,285 (0,44), 5,542 (0,38), 5,673 (0,38), 5,683 (0,74), 5,693 (0,38), 5,824 (0,37), 6,592 (2,49), 6,614 (2,55), 7,051 (0,40), 7,071 (1,29), 7,091 (1,19), 7,109 (0,35), 7,364 (0,49), 7,379 (0,56), 7,386 (0,68), 7,400 (0,67), 7,407 (0,44), 7,421 (0,34), 8,442 (2,11), 8,464 (2,05), 8,725 (2,43), 10,256 (0,68), 10,280 (0,67).

Ej.		Datos analíticos
126	7-[(2,2-difluoroetil)amino]-1-(2,4-difluorofenil)-*N*-(1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida  Purificación por HPLC preparativa (eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua con 0,1% ácido fórmico). (70% de teoría)	LC-MS (Método 1): R_t = 1,17 min MS (ESpos): m/z = 531,2 $[M+H]^+$ ^{1}H-NMR (400 MHz, CDCl3) δ [ppm]: 0,002 (1,44), 0,018 (1,22), 1,251 (0,71), 1,269 (1,54), 1,287 (0,74), 1,557 (16,00), 2,054 (2,72), 3,479 (0,46), 3,493 (0,41), 3,501 (0,69), 3,516 (0,89), 3,528 (0,69), 3,537 (0,74), 3,547 (0,81), 3,552 (0,81), 3,563 (0,70), 3,583 (0,40), 3,589 (0,39), 4,123 (0,59), 4,141 (0,59), 5,294 (1,00), 5,309 (1,40), 5,544 (0,71), 5,554 (0,41), 5,566 (0,63), 5,584 (0,82), 5,591 (0,71), 5,601 (0,65), 5,609 (0,84), 5,626 (0,60), 5,674 (0,67), 5,685 (1,33), 5,695 (0,66), 5,825 (0,65), 6,615 (4,34), 6,637 (4,44), 7,065 (0,66), 7,071 (1,01), 7,089 (2,38), 7,096 (1,19), 7,108 (2,23), 7,116 (1,30), 7,126 (0,83), 7,129 (0,72), 7,133 (0,46), 7,136 (0,50), 7,371 (0,88), 7,385 (0,97), 7,393 (1,05), 7,407 (1,17), 7,414 (0,71), 7,428 (0,61), 8,465 (3,85), 8,486 (3,76), 8,720 (6,71), 11,176 (1,18), 11,201 (1,17).

Ejemplo 127

rac-1-(2,4-difluorofenil)-7-[2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il]-4-oxo-*N*-(triciclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-il)-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida



100 mg (0,25 mmol) del compuesto del Ejemplo 52A se cargaron inicialmente en 2,8 ml de DMF, se agregaron 114 mg (0,3 mmol) de HATU y 103 mg (0,8 mmol) de DIPEA, y la mezcla se agitó a 20°C durante 30 minutos. Luego se agregaron 49 mg (0,32 mmol) de 1-adamantanamina y la mezcla se agitó a

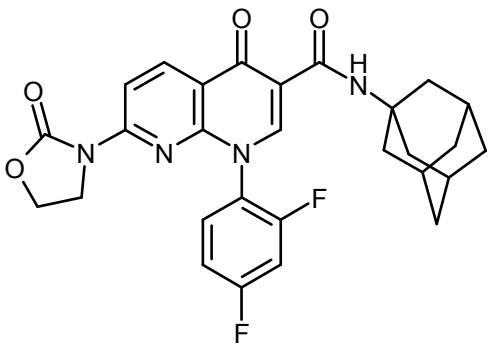
20°C durante 2 horas. Posteriormente, se agregó 1 ml de ácido clorhídrico acuoso 1 M y la mezcla se purificó mediante HPLC preparativa (eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua con 0,1% ácido fórmico). Esto proporcionó 76 mg (57% de teoría) del compuesto del título.

LC-MS (Método 1): R_t = 1,27 min; m/z = 535,3 $[M+H]^+$.

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: -0,150 (1,22), -0,009 (14,65), 0,007 (10,98), 0,018 (0,98), 0,025 (0,54), 0,058 (0,18), 0,083 (0,13), 0,146 (1,22), 1,146 (0,44), 1,168 (0,21), 1,225 (0,57), 1,243 (2,78), 1,259 (2,59), 1,273 (1,71), 1,355 (0,26), 1,586 (0,40), 1,670 (7,56), 1,752 (0,51), 1,827 (0,87), 1,926 (0,77), 2,055 (16,00), 2,137 (0,14), 2,274 (0,14), 2,322 (0,73), 2,327 (0,95), 2,332 (0,68), 2,365 (1,41), 2,390 (0,22), 2,523 (4,43), 2,559 (0,82), 2,669 (0,94), 2,674 (0,67), 2,689 (0,41), 2,709 (1,31), 2,730 (0,71), 2,890 (1,05), 3,129 (0,49), 3,139 (0,52), 3,147 (0,50), 3,157 (0,47), 3,427 (0,20), 3,466 (0,24), 3,600 (0,16), 3,616 (0,21), 3,625 (0,18), 3,958 (0,15), 4,340 (0,14), 4,462 (0,13), 6,705 (0,26), 6,867 (0,15), 7,278 (0,46), 7,299 (0,76), 7,317 (0,42), 7,547 (0,39), 7,731 (0,37), 7,753 (0,65), 7,769 (0,65), 7,889 (0,12), 7,954 (0,13), 8,019 (0,12), 8,239 (0,99), 8,261 (0,85), 8,471 (2,45), 9,962 (2,29)

Ejemplo 128

1-(2,4-difluorofenil)-4-oxo-7-(2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il)-*N*-(triciclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-il)-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida



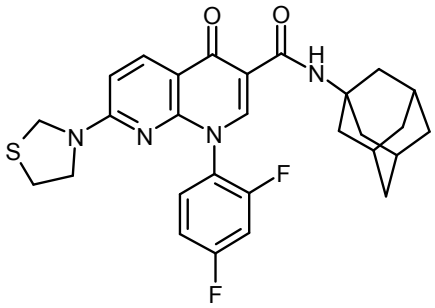
28 mg (0,04 mmol, 59% pureza (HPLC)) del compuesto del Ejemplo 61A se cargaron inicialmente en 1 ml de DMF, se agregaron 24 mg (0,06 mmol) de HATU y 18 mg (0,14 mmol) de DIPEA, y la mezcla se agitó a 20°C durante 30 minutos. Luego se agregaron 12 mg (0,08 mmol) de 1-adamantanamina y la mezcla se agitó a 23°C durante 9 horas. La mezcla se dejó reposar durante 13 h y luego se purificó por HPLC preparativa (eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua con 0,1% ácido fórmico). Esto proporcionó 12 mg (54% de teoría) del compuesto del título.

LC-MS (Método 1): R_t = 1,30 min; m/z = 521,2 $[M+H]^+$.

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: -0,150 (1,16), -0,009 (10,40), 0,007 (9,44), 0,016 (0,60), 0,021 (0,38), 0,146 (1,19), 1,680 (5,04), 2,072 (16,00), 2,322 (0,58), 2,327 (0,93), 2,331 (0,68), 2,366 (1,10), 2,520 (1,96), 2,523 (2,04), 2,525 (1,76), 2,558 (0,72), 2,560 (0,57), 2,563 (0,46), 2,565 (0,45), 2,660 (0,41), 2,664 (0,63), 2,669 (0,93), 2,674 (0,61), 2,709 (1,14), 3,285 (0,67), 3,711 (0,38), 3,730 (0,79), 3,753 (0,82), 3,771 (0,39), 4,356 (0,52), 4,377 (0,83), 4,385 (0,86), 4,397 (0,50), 4,405 (0,50), 7,353 (0,60), 7,565 (0,42), 7,598 (0,52), 7,613 (0,40), 7,620 (0,40), 7,827 (0,41), 7,842 (0,43), 7,849 (0,71), 7,864 (0,73), 7,871 (0,38), 8,265 (2,34), 8,287 (2,47), 8,678 (2,58), 8,700 (2,77), 8,703 (4,30), 9,720 (1,95).

Ejemplo 129

1-(2,4-difluorofenil)-4-oxo-7-(1,3-tiazolidin-3-il)-*N*-(triciclo[3.3.1.1$^{3.7}$]dec-1-il)-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida



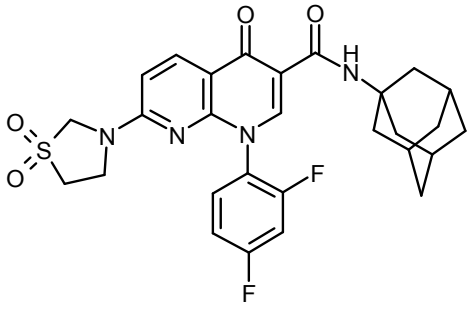
200 mg (0,26 mmol) del compuesto del Ejemplo 59A se cargaron inicialmente en 5,8 ml de DMF, se agregaron 235 mg (0,62 mmol) de HATU y 212 mg (1,64 mmol) de DIPEA, y la mezcla se agitó a 20°C durante 30 minutos. Luego se agregaron 109 mg (0,72 mmol) de 1-adamantanamina y la mezcla se agitó a 20°C durante 2 horas. Posteriormente, la mezcla se purificó por HPLC preparativa (eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua con 0,1% ácido fórmico). Esto proporcionó 130 mg (48% de teoría) del compuesto del título.

LC-MS (Método 1): R_t = 1,48 min; m/z = 523,2 $[M+H]^+$.

1H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: -0,009 (1,08), -0,001 (16,00), 0,007 (0,50), 1,672 (1,96), 1,987 (0,08), 2,058 (4,16), 3,084 (0,32), 3,099 (0,63), 3,115 (0,32), 3,161 (0,22), 3,174 (0,23), 3,614 (0,33), 4,419 (0,44), 6,885 (0,59), 6,907 (0,60), 7,303 (0,12), 7,319 (0,21), 7,346 (0,11), 7,546 (0,14), 7,553 (0,15), 7,572 (0,20), 7,594 (0,14), 7,601 (0,13), 7,775 (0,14), 7,789 (0,17), 7,796 (0,26), 7,811 (0,25), 7,833 (0,12), 8,330 (0,74), 8,353 (0,68), 8,515 (1,27), 9,898 (0,67).

Ejemplo 130

1-(2,4-difluorofenil)-7-(1,1-dióxido-1,3-tiazolidin-3-il)-4-oxo-*N*-(triciclo[3.3.1.1$^{3.7}$]dec-1-il)-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida



Se cargaron inicialmente 98 mg (0,19 mmol) ,el compuesto del Ejemplo 129 en 1,4 ml de dioxano y se agregó 0,7 ml de agua, 98 mg (0,56 mmol) de hidrogenofosfato de dipotasio y 344 mg (0,56 mmol) de OXONE®, y la mezcla se agitó a 23°C durante 8 h y luego se dejó reposar durante 13 h. Se agregó agua a la muestra, el sólido precipitado se filtró y el último se purificó luego por HPLC preparativa (eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua con 0,1% de ácido fórmico). Esto proporcionó 67 mg (64% de teoría) del

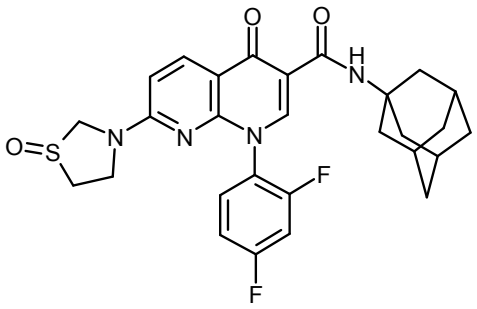
compuesto del título. Asimismo, se obtuvieron 12 mg (12% de teoría) del compuesto del título del Ejemplo 131 (para su análisis véase el Ejemplo 131).

LC-MS (Método 1): R_t = 1,20 min; m/z = 555,3 $[M+H]^+$.

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: -0,009 (1,95), 0,007 (1,22), 1,673 (7,35), 2,061 (16,00), 2,072 (4,15), 3,526 (1,04), 3,544 (2,15), 3,562 (1,26), 3,799 (0,98), 4,560 (1,05), 6,963 (1,49), 6,985 (1,48), 7,318 (0,45), 7,340 (0,78), 7,361 (0,44), 7,564 (0,55), 7,571 (0,57), 7,590 (0,76), 7,613 (0,53), 7,620 (0,49), 7,791 (0,53), 7,806 (0,64), 7,813 (1,01), 7,828 (0,98), 7,835 (0,55), 7,850 (0,47), 8,420 (2,63), 8,442 (2,44), 8,562 (5,10), 9,841 (2,67).

Ejemplo 131

1-(2,4-difluorofenil)-7-(1-óxido-1,3-tiazolidin-3-il)-4-oxo-*N*-(triciclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-il)-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida



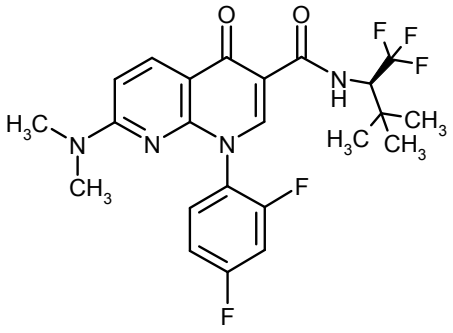
Como se describe en la preparación del compuesto del Ejemplo 130, 98 mg (0,19 mmol) del compuesto del Ejemplo 129 se usaron para obtener 12 mg (12% de teoría) del compuesto del título.

LC-MS (Método 1): R_t = 1,09 min; m/z = 539,3 $[M+H]^+$.

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: -0,009 (2,26), 0,007 (1,41), 1,026 (1,00), 1,043 (0,87), 1,234 (0,36), 1,673 (7,26), 2,061 (16,00), 2,522 (1,08), 3,072 (0,45), 3,923 (0,56), 4,312 (0,41), 4,622 (0,35), 6,964 (2,06), 6,986 (2,07), 7,338 (0,60), 7,578 (0,45), 7,809 (0,56), 8,177 (2,22), 8,377 (2,66), 8,399 (2,45), 8,534 (4,78), 9,883 (2,63).

Ejemplo 132

1-(2,4-difluorofenil)-7-(dimetilamino)-4-oxo-*N*-[(2*S*)-1,1,1-trifluoro-3,3-dimetilbutan-2-il]-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida



A 100 mg (0,29 mmol) del compuesto del Ejemplo 36A y 73 mg (0,72 mmol) de *N*-metilmorfolina en 3,1 ml de DMF se agregó, a 0°C, 0,58 ml (0,58 mmol) de cloroformiato de isopropilo (1 M en tolueno), y la mezcla se agitó a 0°C durante 1 h. Luego, a 0°C, se agregaron 58 mg (0,38 mmol) de (*R*)-2,2-dimetil-1-

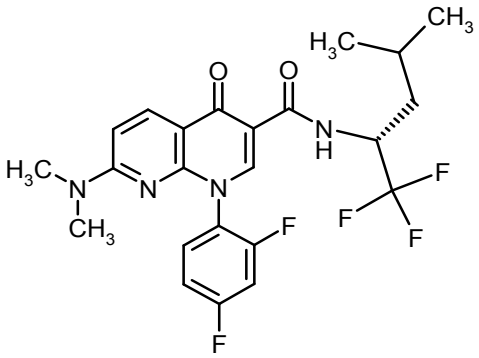
trifluorometilpropilamina y la mezcla se agitó a 20°C durante 16 horas. Posteriormente, la mezcla se concentró y purificó por HPLC preparativa (eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua con 0,1% ácido fórmico). Esto proporcionó 20 mg (15% de teoría) del compuesto del título.

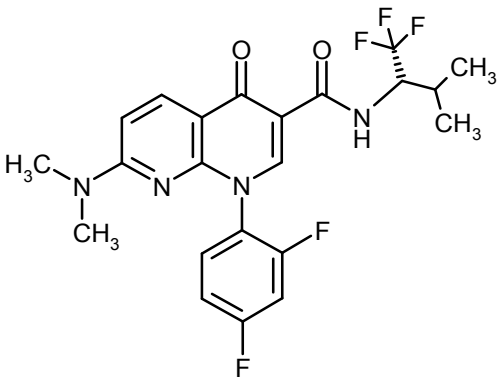
LC-MS (Método 1): R_t = 1,26 min; m/z = 483,2 $[M+H]^+$.

1H-NMR (400 MHz, CDCl3) δ [ppm]: 0,080 (0,08), 1,174 (1,07), 1,266 (0,04), 1,551 (16,00), 3,000 (0,35), 4,651 (0,04), 4,675 (0,05), 4,698 (0,04), 6,669 (0,13), 6,692 (0,13), 7,006 (0,07), 7,042 (0,07), 7,061 (0,07), 7,371 (0,03), 7,385 (0,04), 7,392 (0,05), 7,407 (0,04), 7,528 (0,07), 8,449 (0,12), 8,472 (0,12), 8,688 (0,20), 10,742 (0,04), 10,768 (0,04).

En analogía al Ejemplo 132, los ejemplos de compuesto mostrados en la Tabla 15 se prepararon haciendo reaccionar el compuesto del Ejemplo 36A con las aminas apropiadas (o sales de estas) en las condiciones de reacción descritas. Las diferencias se especifican en los respectivos ejemplos.

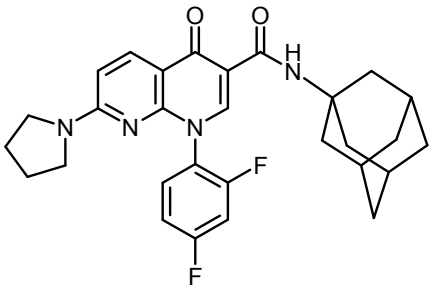
Tabla 15:

Ej.		**Datos analíticos**
133	1-(2,4-difluorofenil)-7-(dimetilamino)-4-oxo-*N*-[(2*R*)-1,1,1-trifluoro-4-metilpentan-2-il]-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida  (23% de teoría)	LC-MS (Método 1): R_t = 1,29 min MS (ESpos): m/z = 483,2 $[M+H]^+$ ^{1}H-NMR (400 MHz, CDCl3) δ [ppm]: -0,139 (0,03), 0,156 (0,03), 0,958 (0,19), 0,974 (0,22), 0,983 (0,32), 0,999 (0,28), 1,266 (0,06), 1,551 (16,00), 1,609 (0,06), 1,634 (0,04), 1,713 (0,03), 1,723 (0,04), 1,752 (0,04), 1,787 (0,05), 3,000 (0,35), 4,894 (0,03), 6,671 (0,13), 6,694 (0,13), 7,006 (0,07), 7,038 (0,08), 7,059 (0,07), 7,367 (0,04), 7,388 (0,05), 7,402 (0,05), 7,424 (0,02), 7,528 (0,07), 8,415 (0,13), 8,438 (0,13), 8,684 (0,18), 10,389 (0,04), 10,415 (0,04).

Ej.		Datos analíticos
134	1-(2,4-difluorofenil)-7-(dimetilamino)-4-oxo-*N*-[(2*S*)-1,1,1-trifluoro-3-metilbutan-2-il]-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida  (49% de teoría)	LC-MS (Método 1): R_t = 1,23 min MS (ESpos): m/z = 469,2 $[M+H]^+$ ^{1}H-NMR (400 MHz, CDCl3) δ [ppm]: 0,000 (0,22), 0,017 (0,20), 0,078 (0,13), 1,062 (0,81), 1,079 (0,83), 1,137 (0,70), 1,154 (0,72), 1,265 (0,08), 1,576 (16,00), 2,300 (0,10), 2,310 (0,11), 2,450 (0,07), 2,793 (0,07), 3,000 (1,08), 4,789 (0,08), 6,670 (0,59), 6,693 (0,60), 7,006 (0,09), 7,023 (0,11), 7,042 (0,23), 7,062 (0,21), 7,367 (0,11), 7,382 (0,13), 7,389 (0,14), 7,403 (0,14), 7,425 (0,08), 7,529 (0,09), 8,444 (0,57), 8,467 (0,55), 8,687 (0,79), 10,606 (0,13), 10,632 (0,12).

Ejemplo 135

1-(2,4-difluorofenil)-4-oxo-7-(pirrolidin-1-il)-*N*-(triciclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-il)-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida



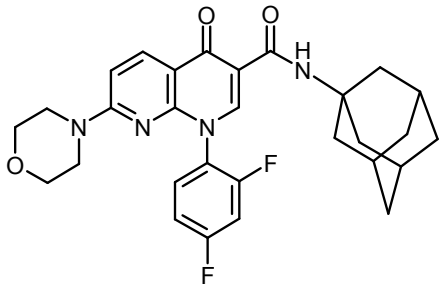
A 80 mg (0,22 mmol) del compuesto del Ejemplo 57A y 54,5 mg (0,54 mmol) de N-metilmorfolina en 2,6 ml de DMF se agregó, a 0°C, 0,43 ml (0,43 mmol) de cloroformiato de isopropilo (1 M en tolueno), y la mezcla se agitó a 0°C durante 1 h. Luego, a 0°C, se agregaron 42 mg (0,28 mmol) de 1-adamantanamina y la mezcla se agitó a 20°C durante 2 horas. Luego de 12 h a 20°C, la mezcla se purificó por HPLC preparativa (eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua con 0,1% ácido fórmico). Esto proporcionó 20 mg (19% de teoría) del compuesto del título.

LC-MS (Método 1): R_t = 1,47 min; m/z = 505,3 $[M+H]^+$.

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 1,67 (m, 6 H), 1,74-1,99 (m, 4H), 2,06 (m, 9H), 2,99 – 3,23 (m, 2H), 3,34-3,48 (m, 2H), 6,70 (d, 1H), 7,28-7,34 (m, 1H), 7,53 – 7,60 (m, 1H), 7,74 - 7,81 (m, 1H), 8,25 (d, 1H), 8,47 (s, 1H), 9,97 (br. s, 1H).

Ejemplo 136

1-(2,4-difluorofenil)-7-(morfolin-4-il)-4-oxo-*N*-(triciclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-il)-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida



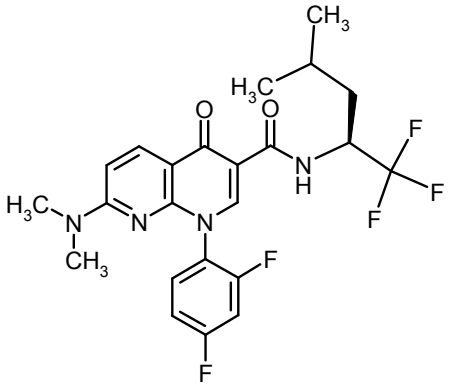
A 80 mg (0,17 mmol, 83% pureza) del compuesto del Ejemplo 56A y 43 mg (0,43 mmol) de N-metilmorfolina en 2 ml de DMF se agregó, a 0°C, 0,34 ml (0,34 mmol) de cloroformiato de isopropilo (1 M en tolueno), y la mezcla se agitó a 0°C durante 1 h. Luego, a 0°C, se agregaron 34 mg (0,22 mmol) de 1-adamantanamina y la mezcla se agitó a 20°C durante 2 horas. La mezcla se purificó por HPLC preparativa (eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua con 0,1% ácido fórmico). Esto proporcionó 29 mg (33% de teoría) del compuesto del título.

LC-MS (Método 1): R_t = 1,47 min; m/z = 521,2 $[M+H]^+$.

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 0,000 (16,00), 1,671 (3,77), 2,055 (7,92), 3,443 (1,72), 3,454 (1,40), 3,574 (1,56), 3,587 (1,91), 7,064 (0,97), 7,087 (0,98), 7,301 (0,21), 7,323 (0,42), 7,340 (0,22), 7,550 (0,28), 7,572 (0,40), 7,592 (0,28), 7,763 (0,25), 7,785 (0,50), 7,800 (0,49), 7,821 (0,23), 8,296 (1,30), 8,318 (1,21), 8,491 (2,61), 9,897 (1,31).

Ejemplo 137

1-(2,4-difluorofenil)-7-(dimetilamino)-4-oxo-*N*-[(2S)-1,1,1-trifluoro-4-metilpentan-2-il]-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida



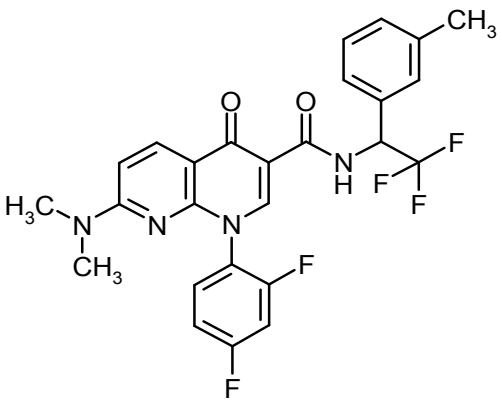
A 100 mg (0,29 mmol) del compuesto del Ejemplo 36A y 73 mg (0,72 mmol) de *N*-metilmorfolina en 3,1 ml de DMF se agregó, a 0°C, 0,58 ml (0,58 mmol) de cloroformiato de isopropilo (1 M en tolueno), y la mezcla se agitó a 0°C durante 1 h. Luego, a 0°C, se agregaron 58 mg (0,38 mmol) de (*S*)-1,1,1-trifluoro-4-metil-2-pentilamina y la mezcla se agitó a 20°C durante 16 horas. Luego la mezcla se purificó por HPLC preparativa (eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua con 0,1% ácido fórmico). Esto proporcionó 104 mg (74% de teoría) del compuesto del título.

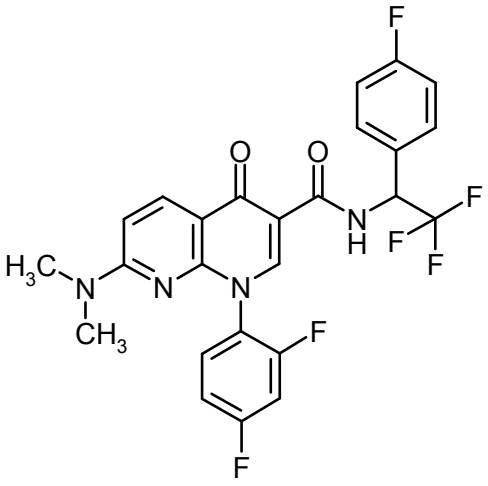
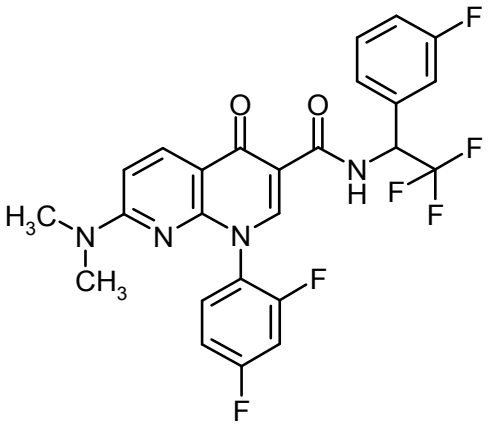
LC-MS (Método 1): R_t = 1,28 min; m/z = 483,2 $[M+H]^+$.

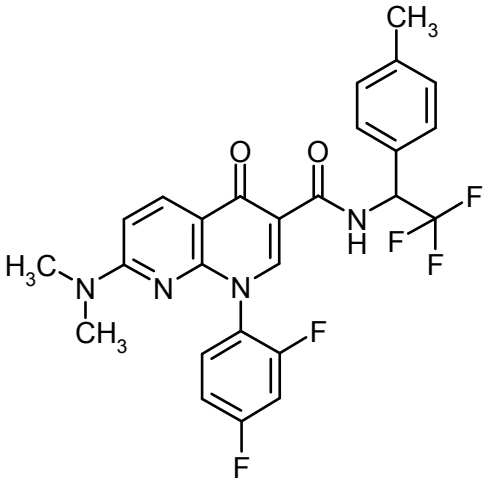
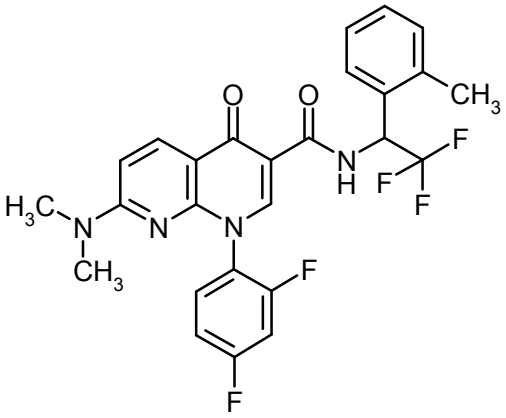
^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ [ppm]: 0,958 (4,49), 0,975 (5,14), 0,983 (6,83), 0,999 (6,13), 1,266 (0,96), 1,564 (16,00), 1,609 (1,34), 1,635 (0,88), 1,713 (0,67), 1,723 (0,84), 1,751 (1,06), 1,786 (1,05), 2,999 (7,99), 4,919 (0,54), 6,671 (2,93), 6,693 (3,01), 7,019 (0,67), 7,039 (1,67), 7,058 (1,54), 7,367 (0,65), 7,387 (0,97), 7,402 (0,99), 7,424 (0,49), 8,414 (2,85), 8,437 (2,78), 8,683 (4,11), 10,391 (0,96), 10,415 (0,98).

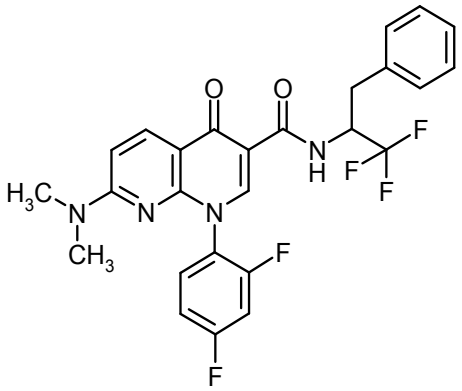
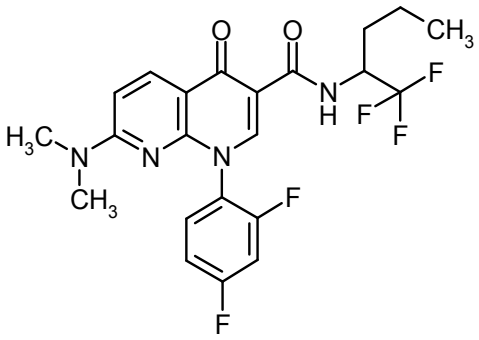
En analogía al Ejemplo 137, los ejemplos de compuesto mostrados en la Tabla 16 se prepararon haciendo reaccionar el compuesto del Ejemplo 36A o 60A con las aminas apropiadas (o sales de estas) en las condiciones de reacción descritas. Las diferencias se especifican en los respectivos ejemplos.

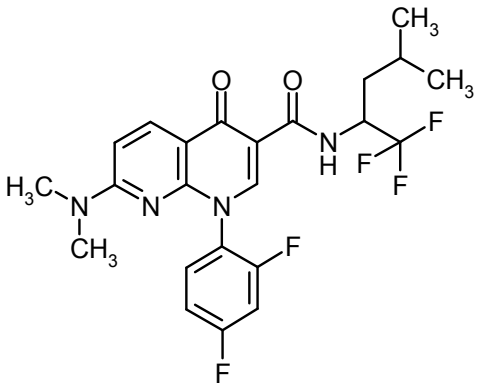
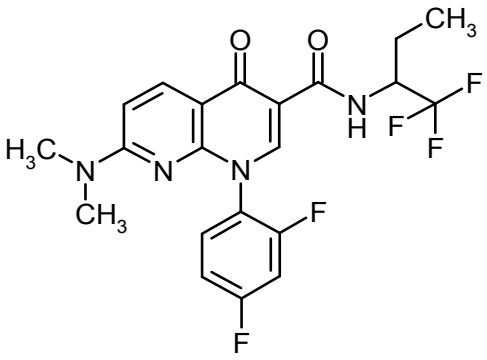
Tabla 16:

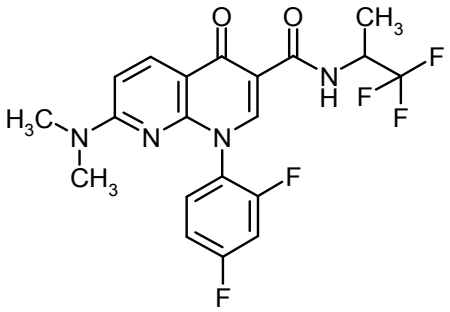
Ej.		**Datos analíticos**
138	*rac*-1-(2,4-difluorofenil)-7-(dimetilamino)-4-oxo-*N*-[2,2,2-trifluoro-1-(3-metilfenil)etil]-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida  (35% de teoría)	LC-MS (Método 1): R_t = 1,36 min MS (ESpos): m/z = 517,2 $[M+H]^+$ ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: -0,009 (2,14), 0,007 (1,88), 1,387 (4,58), 2,351 (16,00), 2,522 (0,44), 2,890 (0,83), 2,950 (2,67), 5,962 (0,92), 5,984 (1,25), 6,006 (0,84), 6,942 (4,11), 6,965 (4,18), 7,245 (1,22), 7,262 (1,92), 7,310 (0,79), 7,332 (1,20), 7,355 (7,81), 7,371 (2,23), 7,391 (0,56), 7,553 (0,46), 7,573 (0,79), 7,750 (0,44), 7,769 (0,66), 7,783 (0,53), 7,791 (0,49), 7,819 (0,49), 7,834 (0,47), 8,326 (4,55), 8,349 (4,33), 8,424 (0,68), 8,618 (8,10), 11,425 (2,01), 11,449 (1,94).

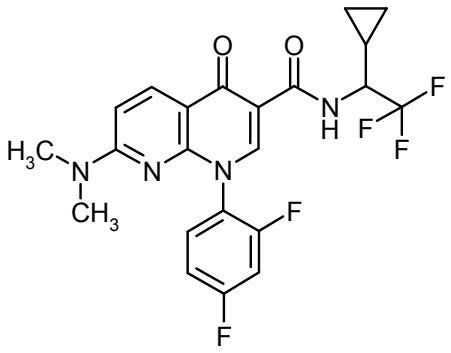
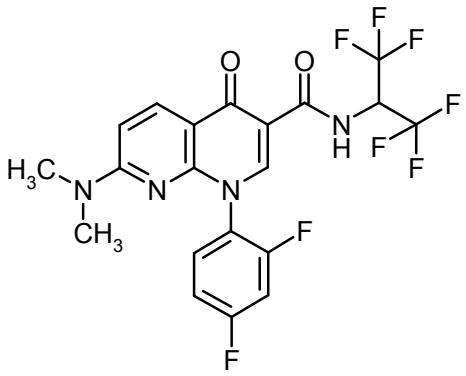
Ej.		Datos analíticos
139	*rac*-1-(2,4-difluorofenil)-7-(dimetilamino)-4-oxo-*N*-[2,2,2-trifluoro-1-(4-fluorofenil)etil]-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida  (37% de teoría)	LC-MS (Método 1): R_t = 1,32 min MS (ESpos): m/z = 521,2 $[M+H]^+$ ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 0,007 (4,07), 2,072 (1,25), 2,951 (5,22), 6,091 (1,85), 6,113 (2,53), 6,134 (1,71), 6,946 (7,80), 6,969 (7,93), 7,308 (6,62), 7,330 (12,46), 7,352 (6,41), 7,574 (1,76), 7,608 (4,02), 7,622 (4,54), 7,641 (3,07), 7,753 (0,93), 7,768 (0,94), 7,818 (1,05), 7,833 (1,00), 8,322 (8,62), 8,345 (8,23), 8,622 (16,00), 11,479 (4,76), 11,503 (4,56)
140	*rac*-1-(2,4-difluorofenil)-7-(dimetilamino)-4-oxo-*N*-[2,2,2-trifluoro-1-(3-fluorofenil)etil]-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida  (34% de teoría)	LC-MS (Método 1): R_t = 1,25 min MS (ESpos): m/z = 521,2 $[M+H]^+$ ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: -0,009 (12,35), 0,004 (4,35), 0,006 (3,57), 0,007 (5,74), 2,072 (2,45), 2,366 (0,89), 2,526 (7,91), 2,669 (0,95), 2,709 (0,99), 2,954 (4,94), 6,134 (1,60), 6,156 (2,15), 6,177 (1,39), 6,950 (7,54), 6,973 (7,35), 7,285 (1,95), 7,299 (3,43), 7,306 (3,99), 7,321 (2,88), 7,326 (2,96), 7,413 (3,90), 7,431 (4,16), 7,528 (2,24), 7,544 (3,21), 7,549 (4,29), 7,564 (4,14), 7,569 (2,98), 7,584 (2,43), 7,753 (0,97), 7,769 (0,91), 7,819 (0,98), 7,835 (0,95), 8,331 (8,79), 8,353 (8,26), 8,627 (16,00), 11,500 (4,07), 11,523 (3,81).

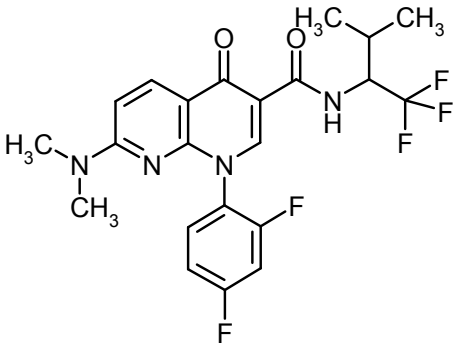
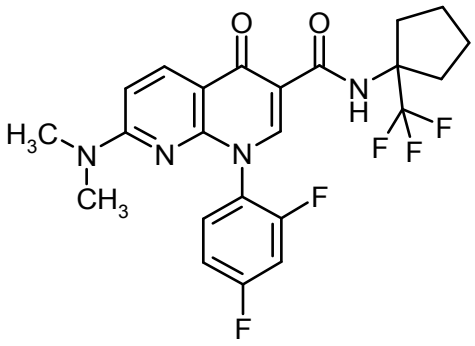
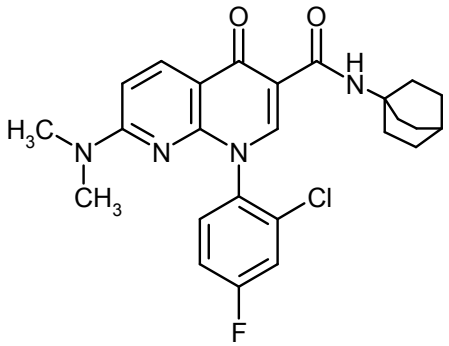
Ej.		Datos analíticos
141	*rac*-1-(2,4-difluorofenil)-7-(dimetilamino)-4-oxo-*N*-[2,2,2-trifluoro-1-(4-metilfenil)etil]-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida  (39% de teoría)	LC-MS (Método 1): R_t = 1,36 min MS (ESpos): m/z = 517,2 $[M+H]^+$ ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: -0,009 (5,89), 0,007 (3,81), 2,072 (0,71), 2,324 (16,00), 2,523 (1,41), 2,948 (2,94), 5,962 (0,99), 5,983 (1,29), 6,005 (0,83), 6,943 (4,65), 6,966 (4,56), 7,275 (4,04), 7,295 (5,29), 7,326 (0,91), 7,427 (3,90), 7,447 (2,96), 7,572 (0,93), 7,753 (0,49), 7,766 (0,52), 7,819 (0,53), 7,833 (0,52), 8,322 (5,43), 8,345 (5,01), 8,617 (9,31), 11,420 (2,08), 11,443 (1,96).
142	*rac*-1-(2,4-difluorofenil)-7-(dimetilamino)-4-oxo-*N*-[2,2,2-trifluoro-1-(2-metilfenil)etil]-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida  (39% de teoría)	LC-MS (Método 1): R_t = 1,24 min MS (ESpos): m/z = 517,1 $[M+H]^+$ ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: -0,009 (2,71), 0,007 (2,25), 2,072 (2,19), 2,443 (16,00), 2,523 (0,78), 2,946 (4,02), 3,287 (0,69), 6,149 (1,47), 6,170 (2,06), 6,192 (1,37), 6,937 (6,45), 6,960 (6,55), 7,291 (1,26), 7,297 (1,95), 7,314 (6,35), 7,329 (4,65), 7,346 (2,90), 7,361 (2,05), 7,379 (0,78), 7,460 (1,86), 7,568 (1,13), 7,739 (0,68), 7,755 (0,71), 7,814 (0,75), 7,830 (0,71), 8,307 (7,18), 8,330 (6,80), 8,615 (11,47), 11,459 (3,56), 11,482 (3,44).

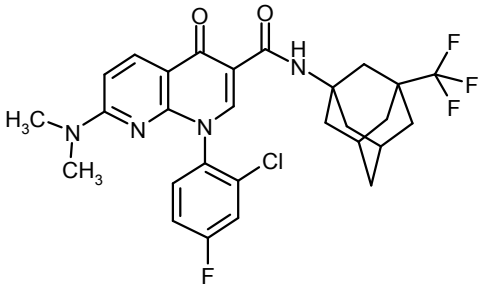
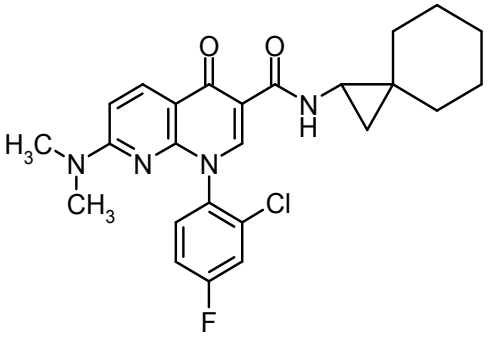
Ej.		Datos analíticos
143	*rac*-1-(2,4-difluorofenil)-7-(dimetilamino)-4-oxo-*N*-(1,1,1-trifluoro-3-fenilpropan-2-il)-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida  (35% de teoría)	LC-MS (Método 1): R_t = 1,35 min MS (ESpos): m/z = 517,2 $[M+H]^+$ ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: -0,009 (8,70), 0,007 (3,77), 2,072 (2,06), 2,085 (3,79), 2,730 (7,16), 2,890 (12,47), 2,901 (7,59), 2,936 (13,83), 2,963 (8,00), 3,219 (4,15), 3,246 (3,55), 5,082 (2,18), 6,915 (12,58), 6,938 (12,45), 7,201 (3,83), 7,273 (8,46), 7,310 (10,19), 7,547 (3,56), 7,767 (2,90), 8,268 (16,00), 8,291 (14,62), 8,479 (7,19), 8,489 (5,88), 10,590 (7,45), 10,614 (6,89).
144	*rac*-1-(2,4-difluorofenil)-7-(dimetilamino)-4-oxo-*N*-(1,1,1-trifluoropentan-2-il)-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida  (53% de teoría)	LC-MS (Método 1): R_t = 1,30 min MS (ESpos): m/z = 469,2 $[M+H]^+$ ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: -0,013 (4,68), 0,003 (4,35), 0,887 (7,06), 0,906 (16,00), 0,924 (8,19), 1,327 (1,40), 1,345 (1,67), 1,365 (1,60), 1,384 (1,10), 1,436 (1,51), 1,620 (1,70), 1,647 (1,76), 1,765 (1,63), 2,942 (6,60), 4,807 (1,43), 6,923 (9,13), 6,946 (9,28), 7,298 (1,43), 7,320 (2,82), 7,341 (1,57), 7,544 (1,76), 7,551 (1,83), 7,570 (2,68), 7,593 (1,82), 7,599 (1,70), 7,803 (2,27), 7,819 (2,25), 8,266 (10,01), 8,289 (9,57), 8,608 (8,67), 10,482 (4,88), 10,505 (4,71).

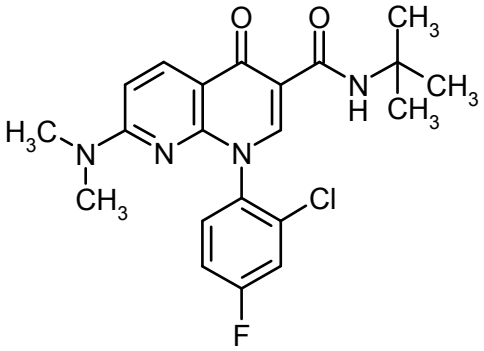
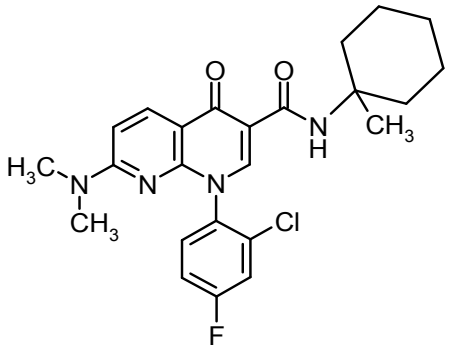
Ej.		Datos analíticos
145	*rac*-1-(2,4-difluorofenil)-7-(dimetilamino)-4-oxo-*N*-(1,1,1-trifluoro-4-metilpentan-2-il)-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida  (57% de teoría)	LC-MS (Método 1): R_t = 1,35 min MS (ESpos): m/z = 483,3 $[M+H]^+$ ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: -0,150 (1,26), -0,009 (16,00), 0,007 (10,57), 0,146 (1,29), 0,880 (5,73), 0,895 (5,90), 0,941 (6,27), 0,957 (6,46), 1,146 (0,73), 1,560 (1,57), 1,587 (1,17), 1,642 (1,65), 1,669 (2,24), 1,696 (1,06), 2,072 (1,51), 2,322 (1,23), 2,327 (1,62), 2,331 (1,26), 2,366 (1,23), 2,562 (0,81), 2,669 (1,73), 2,709 (1,45), 2,946 (3,80), 4,829 (0,84), 6,928 (5,15), 6,950 (5,20), 7,301 (0,87), 7,318 (1,71), 7,344 (0,98), 7,547 (1,01), 7,553 (1,01), 7,574 (1,54), 7,594 (0,90), 7,602 (0,84), 7,792 (0,98), 7,813 (1,79), 7,828 (1,68), 7,850 (0,84), 8,268 (5,62), 8,291 (5,29), 8,619 (7,16), 10,483 (2,69), 10,507 (2,69).
146	*rac*-1-(2,4-difluorofenil)-7-(dimetilamino)-4-oxo-*N*-(1,1,1-trifluorobutan-2-il)-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida  (62% de teoría)	LC-MS (Método 1): R_t = 1,24 min MS (ESpos): m/z = 455,2 $[M+H]^+$ ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: -0,001 (4,33), 0,946 (7,55), 0,965 (16,00), 0,983 (7,69), 1,595 (1,19), 1,613 (1,56), 1,620 (1,42), 1,630 (1,86), 1,638 (1,67), 1,648 (1,59), 1,655 (1,75), 1,673 (1,41), 1,848 (1,44), 1,858 (1,61), 1,867 (1,61), 1,876 (1,78), 2,947 (7,03), 4,730 (1,52), 6,929 (9,36), 6,951 (9,37), 7,304 (1,59), 7,321 (2,83), 7,347 (1,51), 7,550 (1,86), 7,557 (1,92), 7,576 (2,68), 7,598 (1,83), 7,605 (1,69), 7,804 (1,92), 8,275 (10,57), 8,297 (10,00), 8,614 (6,93), 10,490 (4,90), 10,514 (4,63).

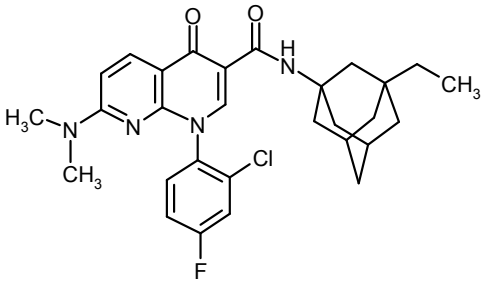
Ej.		Datos analíticos
147	*rac*-1-(2,4-difluorofenil)-7-(dimetilamino)-4-oxo-*N*-(1,1,1-trifluoropropan-2-il)-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida  (19% de teoría)	LC-MS (Método 1): R_t = 1,12 min MS (ESpos): m/z = 441,2 $[M+H]^+$ ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: -0,150 (1,12), -0,020 (3,11), -0,018 (3,55), -0,016 (4,21), -0,013 (5,41), -0,009 (14,12), 0,006 (5,28), 0,007 (8,66), 0,012 (1,18), 0,145 (1,10), 1,360 (16,00), 1,377 (15,75), 2,520 (2,59), 2,523 (2,85), 2,526 (2,97), 2,890 (1,83), 2,943 (6,81), 4,860 (1,18), 4,880 (1,75), 4,901 (1,76), 4,919 (1,11), 6,927 (8,83), 6,949 (8,89), 7,301 (1,35), 7,305 (1,53), 7,308 (1,40), 7,322 (2,65), 7,327 (2,68), 7,344 (1,47), 7,348 (1,54), 7,351 (1,34), 7,551 (1,61), 7,558 (1,67), 7,576 (2,49), 7,599 (1,58), 7,606 (1,51), 7,777 (1,17), 7,791 (1,44), 7,799 (1,42), 7,808 (1,45), 7,823 (1,18), 8,267 (10,58), 8,290 (9,97), 8,607 (6,25), 10,543 (3,19), 10,566 (3,05).

Ej.		Datos analíticos
148	*rac-N*-(1-ciclopropil-2,2,2-trifluoroetil)-1-(2,4-difluorofenil)-7-(dimetilamino)-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida  (74% de teoría)	LC-MS (Método 1): R_t = 1,19 min MS (ESpos): m/z = 467,1 $[M+H]^+$ ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: -0,009 (4,53), 0,007 (4,41), 0,327 (2,82), 0,497 (2,60), 0,509 (3,84), 0,521 (3,29), 0,531 (2,72), 0,542 (2,82), 0,562 (3,54), 0,573 (3,26), 0,583 (2,87), 0,593 (2,39), 0,645 (2,81), 0,657 (2,81), 0,667 (2,39), 1,182 (2,22), 1,194 (3,92), 1,203 (2,68), 1,206 (2,53), 1,215 (3,80), 2,072 (3,10), 2,949 (9,68), 4,383 (3,15), 4,405 (3,10), 6,930 (14,26), 6,953 (14,42), 7,302 (2,24), 7,305 (2,12), 7,319 (4,12), 7,324 (4,25), 7,341 (2,27), 7,345 (2,40), 7,348 (2,24), 7,548 (2,78), 7,555 (2,90), 7,574 (4,04), 7,578 (4,12), 7,580 (3,77), 7,597 (2,92), 7,603 (2,87), 7,802 (3,38), 7,818 (3,35), 8,278 (16,00), 8,301 (15,12), 8,603 (14,27), 10,622 (4,05), 10,644 (3,96).
149	1-(2,4-difluorofenil)-7-(dimetilamino)-*N*-(1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida  (24% de teoría)	LC-MS (Método 1): R_t = 1,33 min MS (ESpos): m/z = 495,2 $[M+H]^+$ ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: -0,009 (5,51), 0,007 (5,59), 2,322 (1,36), 2,327 (1,80), 2,332 (1,30), 2,366 (1,80), 2,669 (2,09), 2,710 (1,92), 2,956 (4,44), 6,294 (1,45), 6,318 (1,56), 6,955 (8,61), 6,978 (8,77), 7,312 (1,37), 7,334 (2,59), 7,355 (1,58), 7,558 (1,81), 7,565 (1,71), 7,588 (2,61), 7,606 (1,75), 7,613 (1,76), 7,799 (1,84), 7,814 (2,03), 7,820 (3,27), 7,835 (3,25), 7,842 (1,91), 7,857 (1,68), 8,293 (9,07), 8,316 (8,62), 8,716 (16,00), 11,478 (4,79), 11,503 (4,49).

Ej.		Datos analíticos
150	*rac*-1-(2,4-difluorofenil)-7-(dimetilamino)-4-oxo-*N*-(1,1,1-trifluoro-3-metilbutan-2-il)-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida  (37% de teoría)	LC-MS (Método 1): R_t = 1,22 min MS (ESpos): m/z = 469,2 $[M+H]^+$ ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: -0,150 (1,70), -0,009 (16,00), 0,007 (14,74), 0,146 (1,81), 0,951 (8,74), 0,968 (8,97), 1,021 (7,68), 1,038 (7,74), 2,245 (1,16), 2,949 (3,60), 4,769 (1,02), 6,929 (5,45), 6,952 (5,59), 7,326 (1,56), 7,557 (1,03), 7,576 (1,53), 7,599 (1,02), 7,812 (1,31), 7,828 (1,28), 8,300 (6,15), 8,323 (5,88), 8,622 (4,12), 10,677 (2,77), 10,702 (2,67).
151	1-(2,4-difluorofenil)-7-(dimetilamino)-4-oxo-*N*-[1-(trifluorometil)ciclopentil]-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida  (28% de teoría)	LC-MS (Método 1): R_t = 1,33 min MS (ESpos): m/z = 481,2 $[M+H]^+$ ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: -0,001 (16,00), 1,773 (0,24), 2,056 (0,17), 2,366 (0,17), 2,942 (0,38), 6,920 (0,41), 6,942 (0,42), 7,325 (0,15), 7,578 (0,14), 7,791 (0,18), 7,806 (0,18), 8,271 (0,46), 8,294 (0,44), 8,563 (0,84), 10,583 (0,47).
152	*N*-(biciclo[2.2.2]oct-1-il)-1-(2-cloro-4-fluorofenil)-7-(dimetilamino)-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida  Compuesto del Ej. 60A y biciclo[2.2.2]oct-1-ilamina (34% de teoría)	LC-MS (Método 1): R_t = 1,30 min MS (ESpos): m/z = 469,1 $[M+H]^+$ ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: -0,013 (6,24), 0,003 (6,28), 1,540 (2,38), 1,547 (3,51), 1,555 (3,25), 1,632 (9,41), 1,638 (9,20), 1,650 (8,75), 1,865 (10,16), 1,877 (8,30), 1,887 (10,18), 1,905 (7,68), 2,885 (6,02), 2,900 (7,48), 6,867 (7,56), 6,890 (7,82), 7,456 (3,08), 7,463 (3,36), 7,752 (3,65), 7,759 (6,96), 7,773 (7,07), 7,781 (7,29), 7,795 (3,43), 8,239 (8,11), 8,261 (7,78), 8,386 (16,00), 9,878 (7,48).

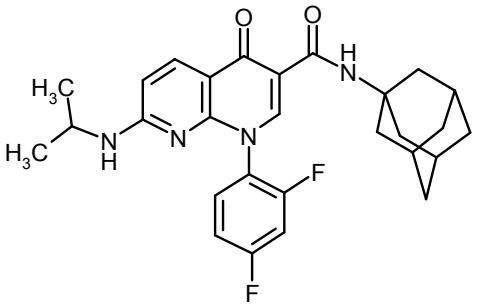
Ej.		Datos analíticos
153	1-(2-cloro-4-fluorofenil)-7-(dimetilamino)-4-oxo-*N*-[3-(trifluorometil)triciclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-il]-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida  Compuesto del Ej. 60A y 3-(trifluorometil)triciclo[3.3.1.1^{3,7}]decan-1-amina clorhidrato (33% de teoría)	LC-MS (Método 1): R_t = 1,39 min MS (ESpos): m/z = 563,1 $[M+H]^+$ ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 1,639 (2,93), 1,671 (4,03), 1,713 (10,59), 1,914 (3,34), 1,945 (4,32), 2,106 (4,81), 2,129 (13,92), 2,231 (5,97), 2,908 (5,71), 6,886 (6,89), 6,909 (6,87), 7,457 (1,72), 7,471 (3,06), 7,478 (3,24), 7,500 (2,00), 7,773 (5,39), 7,796 (5,10), 7,810 (3,24), 8,249 (7,62), 8,271 (7,26), 8,411 (16,00), 10,124 (7,70).
154	1-(2-cloro-4-fluorofenil)-7-(dimetilamino)-4-oxo-*N*-(espiro[2.5]oct-1-il)-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida  Compuesto del Ej. 60A y espiro[2.5]octan-1-amina (13% de teoría)	LC-MS (Método 1): R_t = 1,36 min MS (ESpos): m/z = 469,2 $[M+H]^+$ ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: -0,009 (5,56), 0,007 (3,50), 0,337 (1,60), 0,350 (3,09), 0,362 (2,78), 0,375 (1,28), 0,725 (1,89), 0,739 (2,80), 0,757 (1,66), 1,269 (1,62), 1,328 (1,59), 1,440 (3,49), 1,470 (6,97), 2,669 (0,55), 2,721 (1,33), 2,732 (2,29), 2,751 (2,17), 2,763 (1,19), 2,909 (6,10), 6,877 (7,56), 6,900 (7,61), 7,445 (1,59), 7,453 (1,80), 7,467 (2,80), 7,474 (2,89), 7,488 (1,78), 7,495 (1,91), 7,764 (3,55), 7,771 (5,42), 7,786 (6,06), 7,793 (5,35), 7,802 (1,98), 7,807 (2,24), 7,824 (1,44), 8,254 (8,13), 8,277 (7,61), 8,437 (0,53), 8,468 (16,00), 10,048 (2,79), 10,062 (2,29).

Ej.		Datos analíticos
155	*N-terc-butil*-1-(2-cloro-4-fluorofenil)-7-(dimetilamino)-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida  Compuesto del Ej. 60A y *terc*-butilamina (42% de teoría)	LC-MS (Método 1): R_t = 1,22 min MS (ESpos): m/z = 417,2 $[M+H]^+$ ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: -0,009 (1,09), 0,007 (1,06), 1,387 (16,00), 1,405 (0,38), 2,522 (0,31), 2,908 (1,02), 6,880 (1,21), 6,903 (1,22), 7,445 (0,26), 7,452 (0,29), 7,466 (0,45), 7,473 (0,49), 7,487 (0,30), 7,494 (0,34), 7,763 (0,54), 7,769 (1,06), 7,784 (1,13), 7,791 (1,06), 7,805 (0,53), 8,253 (1,27), 8,275 (1,20), 8,423 (2,46), 10,033 (1,08).
156	1-(2-cloro-4-fluorofenil)-7-(dimetilamino)-*N*-(1-metilciclohexil)-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida  Compuesto del Ej. 60A y (1-metilciclohexil)amina clorhidrato (22% de teoría)	LC-MS (Método 1): R_t = 1,28 min MS (ESpos): m/z = 457,1 $[M+H]^+$ ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: -0,150 (0,51), -0,009 (4,50), 0,007 (3,96), 0,146 (0,48), 1,225 (0,49), 1,240 (0,53), 1,343 (1,13), 1,382 (16,00), 1,459 (0,75), 1,495 (2,35), 1,505 (2,20), 1,558 (0,57), 2,072 (0,55), 2,105 (0,98), 2,322 (0,45), 2,327 (0,59), 2,331 (0,44), 2,366 (0,57), 2,523 (1,30), 2,664 (0,52), 2,669 (0,68), 2,674 (0,50), 2,709 (0,65), 2,911 (2,70), 6,882 (3,55), 6,905 (3,65), 7,444 (0,76), 7,451 (0,90), 7,465 (1,31), 7,472 (1,48), 7,486 (0,91), 7,493 (1,02), 7,762 (1,52), 7,769 (1,68), 7,776 (1,81), 7,784 (1,75), 7,791 (3,15), 7,798 (1,70), 7,812 (1,59), 8,276 (3,96), 8,299 (3,71), 8,419 (8,02), 10,045 (2,98).

Ej.		Datos analíticos
157	1-(2-cloro-4-fluorofenil)-7-(dimetilamino)-*N*-(3-etiltriciclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-il)-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida  Compuesto del Ej. 60A y (3-etil-1-adamantil)amina clorhidrato (43% de teoría)	LC-MS (Método 1): R_t = 1,59 min MS (ESpos): m/z = 523,3 $[M+H]^+$ ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: -0,150 (1,83), -0,009 (16,00), 0,007 (14,17), 0,146 (1,83), 0,766 (3,31), 0,785 (8,94), 0,803 (4,23), 1,125 (1,12), 1,144 (3,75), 1,163 (3,04), 1,182 (0,90), 1,403 (6,87), 1,528 (0,66), 1,560 (1,24), 1,613 (1,23), 1,644 (0,71), 1,742 (5,91), 1,959 (2,01), 2,016 (2,78), 2,044 (1,35), 2,108 (2,98), 2,322 (1,08), 2,326 (1,39), 2,331 (1,04), 2,365 (1,34), 2,664 (1,16), 2,669 (1,54), 2,674 (1,12), 2,709 (1,39), 2,904 (3,63), 6,878 (4,36), 6,901 (4,54), 7,446 (0,93), 7,453 (1,12), 7,467 (1,66), 7,475 (1,90), 7,488 (1,08), 7,495 (1,29), 7,764 (2,14), 7,771 (4,16), 7,785 (4,35), 7,792 (4,13), 7,806 (1,99), 8,248 (5,12), 8,270 (4,82), 8,392 (10,95), 9,982 (4,20).

Ejemplo 158

1-(2,4-difluorofenil)-4-oxo-7-(propan-2-ilamino)-*N*-(triciclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-il)-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida



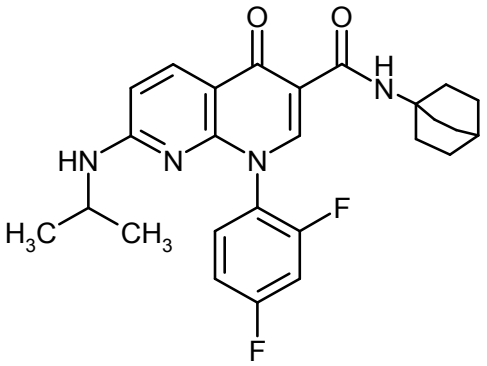
A 100 mg (0,28 mmol) del compuesto del Ejemplo 38A y 70 mg (0,7 mmol) de *N*-metilmorfolina en 2,5 ml de DMF se agregó, a 0°C, 0,56 ml (0,56 mmol) de cloroformiato de isopropilo (1 M en tolueno), y la mezcla se agitó a 0°C durante 1 h. Luego, a 0°C, se agregaron 34 mg (0,22 mmol) de 1-adamantanamina y la mezcla se agitó a 20°C durante 2 horas. Luego de 12 h, la mezcla se purificó por HPLC preparativa (eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua con 0,1% ácido fórmico). Esto proporcionó 2 mg (2% de teoría) del compuesto del título.

LC-MS (Método 1): R_t = 1,39 min; m/z = 493,3 $[M+H]^+$.

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ [ppm]: 1,098 (4,13), 1,117 (4,71), 1,132 (3,93), 1,265 (2,61), 1,567 (12,87), 1,691 (1,63), 1,721 (5,40), 1,745 (5,60), 1,775 (1,65), 2,015 (1,00), 2,117 (5,05), 2,185 (16,00), 3,500 (0,95), 3,693 (0,81), 3,710 (1,29), 3,727 (1,30), 3,743 (0,82), 4,797 (1,15), 4,814 (1,12), 6,410 (2,16), 6,432 (2,22), 6,997 (1,04), 7,015 (2,62), 7,036 (2,60), 7,052 (1,03), 7,336 (0,81), 7,357 (1,29), 7,371 (1,35), 7,393 (0,61), 8,344 (2,01), 8,365 (1,98), 8,624 (6,01), 9,938 (2,22).

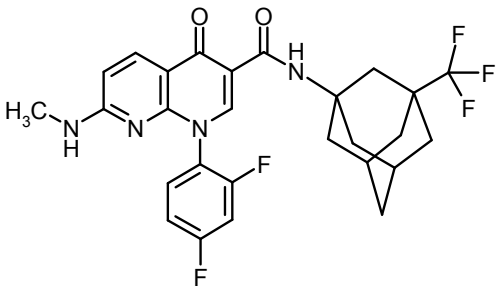
En analogía al Ejemplo 158, el ejemplo de compuesto mostrado en la Tabla 17 se preparó haciendo reaccionar el compuesto del Ejemplo 38A con las aminas apropiadas (o sales de estas) en las condiciones de reacción descritas. Las diferencias se especifican en los respectivos ejemplos.

Tabla 17:

Ej.		**Datos analíticos**
159	*N*-(biciclo[2.2.2]oct-1-il)-1-(2,4-difluorofenil)-4-oxo-7-(propan-2-ilamino)-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida  (10% de teoría)	LC-MS (Método 1): R_t = 1,27 min MS (ESpos): m/z = 467,2 $[M+H]^+$ ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: -0,019 (1,74), -0,016 (2,07), -0,009 (6,78), 0,005 (3,03), 0,007 (4,37), 0,949 (9,89), 0,963 (11,01), 0,995 (13,19), 1,011 (11,80), 1,542 (3,78), 1,549 (5,44), 1,557 (4,95), 1,583 (1,41), 1,633 (15,56), 1,639 (15,24), 1,651 (14,55), 1,818 (3,29), 1,839 (3,03), 1,867 (16,00), 1,878 (13,44), 1,888 (15,97), 1,906 (11,40), 2,072 (2,38), 2,523 (3,78), 2,526 (4,13), 3,497 (1,95), 3,513 (1,94), 6,586 (5,23), 6,608 (5,28), 7,278 (2,03), 7,282 (2,25), 7,285 (2,19), 7,299 (3,89), 7,303 (4,11), 7,321 (2,28), 7,325 (2,35), 7,328 (2,17), 7,336 (2,29), 7,356 (2,15), 7,524 (2,49), 7,531 (2,79), 7,550 (3,94), 7,554 (4,11), 7,572 (2,66), 7,579 (2,48), 7,742 (4,31), 7,757 (3,59), 7,764 (5,12), 7,779 (4,76), 7,786 (2,93), 7,801 (2,21), 8,098 (4,22), 8,120 (4,08), 8,427 (15,57), 8,447 (2,59), 9,912 (9,63), 10,202 (1,52).

Ejemplo 160

1-(2,4-difluorofenil)-7-(metilamino)-4-oxo-*N*-[3-(trifluorometil)triciclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-il]-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida



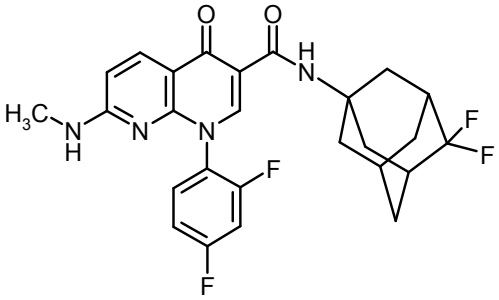
A 80 mg (0,24 mmol) del compuesto del Ejemplo 37A y 61 mg (0,6 mmol) de N-metilmorfolina en 2,2 ml de DMF se agregó, a 0°C, 0,48 ml (0,48 mmol) de cloroformiato de isopropilo (1 M en tolueno), y la mezcla se agitó a 0°C durante 1 h. Luego, a 0°C, se agregaron 34 mg (0,22 mmol) de 1-(3-trifluorometil)adamantanamina y la mezcla se agitó a 20°C durante 2 horas. Luego de 12 h, la mezcla se purificó por HPLC preparativa (eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua con 0,1% ácido fórmico). Esto proporcionó 57 mg (42% de teoría) del compuesto del título.

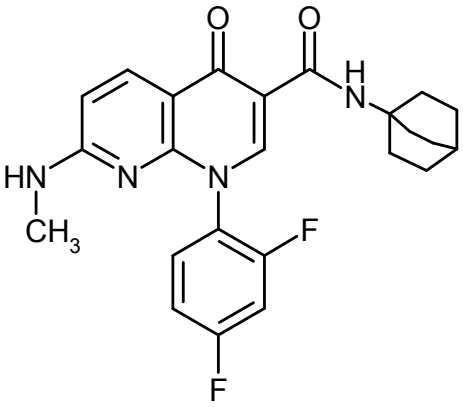
LC-MS (Método 1): R_t = 1,27 min; m/z = 533,1 $[M+H]^+$.

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: -0,009 (6,50), 0,007 (6,34), 1,639 (3,23), 1,668 (4,16), 1,714 (11,64), 1,915 (4,17), 1,942 (5,42), 2,107 (6,21), 2,128 (16,00), 2,230 (6,76), 3,672 (1,64), 5,753 (4,27), 6,622 (5,65), 6,645 (5,71), 7,295 (1,67), 7,317 (3,10), 7,338 (1,74), 7,538 (2,09), 7,544 (2,19), 7,567 (3,02), 7,586 (2,14), 7,593 (2,09), 7,756 (2,14), 7,778 (4,13), 7,793 (4,26), 7,815 (2,78), 8,141 (1,63), 8,447 (11,87), 10,142 (6,07).

En analogía al Ejemplo 160, los ejemplos de compuesto mostrados en la Tabla 18 se prepararon haciendo reaccionar el compuesto del Ejemplo 37A con las aminas apropiadas (o sales de estas) en las condiciones de reacción descritas. Las diferencias se especifican en los respectivos ejemplos.

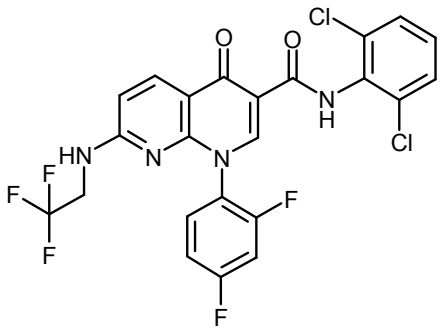
Tabla 18:

Ej.		**Datos analíticos**
161	1-(2,4-difluorofenil)-*N*-(4,4-difluorotriciclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-il)-7-(metilamino)-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida  (56% de teoría)	LC-MS (Método 1): R_t = 1,16 min MS (ESpos): m/z = 501,3 $[M+H]^+$ ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: -0,005 (16,00), 1,740 (1,03), 1,783 (7,48), 1,820 (1,02), 2,061 (12,90), 2,272 (6,60), 2,297 (4,96), 6,615 (3,10), 6,637 (3,14), 7,287 (1,11), 7,309 (2,02), 7,329 (1,05), 7,530 (1,11), 7,537 (1,20), 7,559 (1,89), 7,578 (1,13), 7,585 (1,13), 7,754 (1,14), 7,769 (1,46), 7,775 (2,28), 7,790 (2,33), 7,797 (1,64), 7,812 (1,67), 8,116 (1,04), 8,136 (1,04), 8,442 (5,93), 10,085 (3,75).

Ej.		Datos analíticos
162	*N*-(biciclo[2.2.2]oct-1-il)-1-(2,4-difluorofenil)-7-(metilamino)-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida  (9% de teoría)	LC-MS (Método 1): R_t = 1,17 min MS (ESpos): m/z = 439,1 $[M+H]^+$ ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 1,546 (5,04), 1,631 (14,89), 1,863 (15,35), 1,885 (16,00), 1,903 (11,48), 2,068 (2,97), 6,605 (5,86), 6,627 (5,97), 7,304 (3,93), 7,531 (2,28), 7,555 (3,73), 7,573 (2,19), 7,768 (4,61), 7,783 (4,99), 7,805 (3,68), 8,111 (2,11), 8,423 (11,13), 9,900 (7,11).

Ejemplo 163

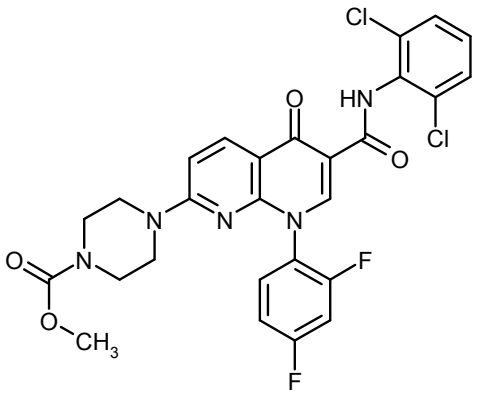
N-(2,6-diclorofenil)-1-(2,4-difluorofenil)-4-oxo-7-[(2,2,2-trifluoroetil)amino]-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida



Se disolvieron 152 mg (0,94 mmol) de 2,6-dicloroanilina en 10 ml de diclorometano, se agregaron 0,94 ml (0,94 mmol) de trimetilaluminio (solución 1 M en tolueno) y la mezcla se agitó a 23°C (en argón) durante una hora. Luego se agregaron 200 mg (0,47 mmol) del compuesto del Ejemplo 30A y la mezcla se agitó a 23°C durante 16 h. Se agregaron 5 ml de agua, luego la mezcla se filtró por kieselguhr y se lavó con acetato de etilo y metanol, y los eluatos combinados se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (Método 7). Esto proporcionó 57 mg (22% de teoría) del compuesto del título.
LC-MS (Método 1): R_t = 1,11 min; m/z = 543,1 $[M+H]^+$.
^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: -0,031 (2,20), -0,020 (3,38), -0,017 (3,92), -0,009 (13,57), 0,005 (4,57), 0,007 (7,84), 1,156 (3,89), 1,174 (7,63), 1,192 (3,94), 1,249 (2,03), 1,987 (12,97), 2,520 (4,06), 2,523 (4,45), 3,863 (1,67), 3,885 (1,55), 4,020 (3,06), 4,037 (2,99), 6,844 (2,50), 6,866 (2,42), 7,324 (2,25), 7,330 (2,28), 7,355 (4,12), 7,375 (5,28), 7,396 (4,49), 7,540 (1,76), 7,547 (1,79), 7,577 (16,00), 7,589 (2,18), 7,597 (12,49), 7,815 (1,39), 7,830 (1,72), 7,837 (2,62), 7,852 (2,82), 7,859 (1,49), 8,359 (5,18), 8,381 (4,91), 8,500 (1,33), 8,730 (11,18), 11,946 (7,80).

Ejemplo 164

4-{6-[(2,6-diclorofenil)carbamoil]-8-(2,4-difluorofenil)-5-oxo-5,8-dihidro-1,8-naftiridin-2-il}piperazina-1-carboxilato de metilo



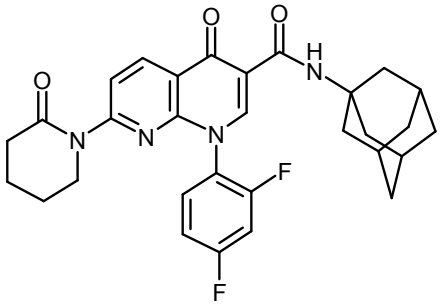
Se disolvieron 77 mg (0,47 mmol) de 2,6-dicloroanilina en diclorometano, se agregaron 0,47 ml (0,47 mmol) de trimetilaluminio (solución 1 M en tolueno) y la mezcla se agitó a 23°C (en argón) durante una hora. Luego se agregaron 120 mg (0,24 mmol) del compuesto del Ejemplo 29A y la mezcla se agitó a 23°C durante 16 h. La mezcla se purificó por HPLC preparativa (Método 7). Esto proporcionó 80 mg (57% de teoría) del compuesto del título.

LC-MS (Método 1): R_t = 1,10 min; m/z = 588,1 $[M+H]^+$.

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: -0,009 (2,56), 0,007 (2,34), 1,156 (2,57), 1,174 (5,27), 1,192 (2,63), 1,987 (9,53), 2,522 (1,04), 2,524 (0,92), 3,394 (3,43), 3,407 (2,81), 3,536 (3,09), 3,610 (16,00), 4,002 (0,76), 4,020 (2,20), 4,038 (2,22), 4,055 (0,75), 7,132 (2,23), 7,155 (2,27), 7,336 (0,99), 7,354 (1,74), 7,375 (2,28), 7,395 (1,92), 7,576 (6,94), 7,597 (6,13), 7,840 (1,12), 7,855 (1,12), 8,381 (3,02), 8,403 (2,84), 8,713 (6,16), 11,950 (3,67).

Ejemplo 165

1-(2,4-difluorofenil)-4-oxo-7-(2-oxopiperidin-1-il)-*N*-(triciclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-il)-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida



Se agitaron 104 mg (0,32 mmol) de carbonato de cesio, 5 mg (0,02 mmol) de acetato de aladio(II) y 12 mg (0,02 mmol) de Xantphos en 5 ml de dioxano en argón a 20°C durante 10 minutos. Luego se agregaron 100 mg (0,21 mmol) del compuesto del Ejemplo 65A y 25 mg (0,26 mmol) de δ-valerolactama y la mezcla se agitó a 80°C durante 1 h. Posteriormente, la mezcla se agregó a 30 ml de agua y se llevó a pH 1 con ácido clorhídrico acuoso 1 M. El sólido precipitado se filtró con succión y se lavó con agua, éter de petróleo y acetonitrilo. El residuo se disolvió luego en DCM, se agregó carbono activado y luego la mezcla se agitó a

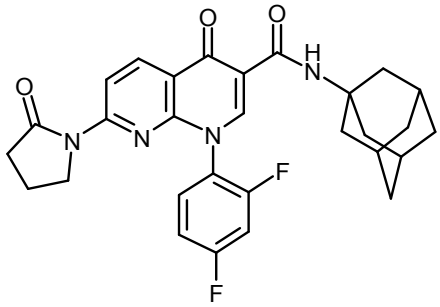
TA. La mezcla se filtró a través de kieselguhr y los constituyentes volátiles se retiraron luego a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía preparativa de capa fina (eluyente: THF; extractante: acetato de etilo). Las fracciones que contenían producto se concentraron a presión reducida y el residuo se agitó luego con ácido clorhídrico acuoso 1 M. Luego el precipitado se filtró por succión, se lavó con agua, acetonitrilo y acetato de etilo y se secó a alto vacío. Esto proporcionó 12 mg (10% de teoría) del compuesto del título.

LC-MS (Método 1): R_t = 1,35 min; m/z = 533,5 $[M+H]^+$.

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ [ppm]: 1,265 (0,20), 1,442 (0,16), 1,567 (16,00), 1,730 (0,51), 1,750 (0,51), 1,852 (0,42), 2,129 (0,45), 2,187 (1,47), 3,597 (0,23), 7,040 (0,12), 7,060 (0,35), 7,079 (0,32), 7,394 (0,12), 7,409 (0,12), 8,176 (0,45), 8,198 (0,48), 8,672 (0,49), 8,694 (0,44), 8,807 (0,77), 9,701 (0,22).

Ejemplo 166

1-(2,4-difluorofenil)-4-oxo-7-(2-oxopirrolidin-1-il)-*N*-(triciclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-il)-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida



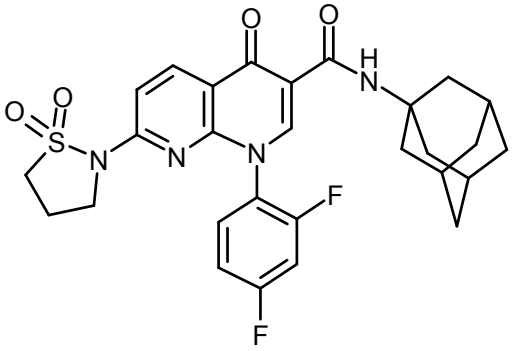
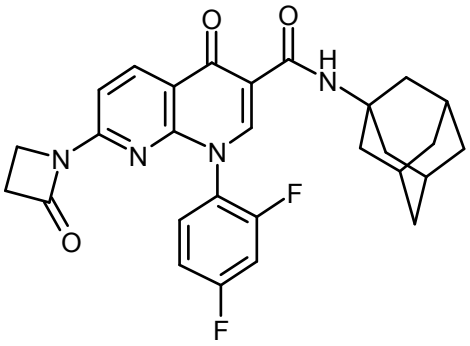
Se agitaron 208 mg (0,64 mmol) de carbonato de cesio, 10 mg (0,04 mmol) de acetato de aladio(II) y 25 mg (0,04 mmol) de Xantphos en 5,6 ml de dioxano (en argón) a 20°C durante 10 minutos. Luego se agregaron 200 mg (0,43 mmol) del compuesto del Ejemplo 65A y 36 mg (0,43 mmol) de 2-pirrolidinona y la mezcla se agitó a 110°C durante 22 h. Posteriormente, la mezcla se filtró y el filtrado se purificó por HPLC preparativa (eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua con 0,1% ácido fórmico). Esto proporcionó 13 mg (6% de teoría) del compuesto del título.

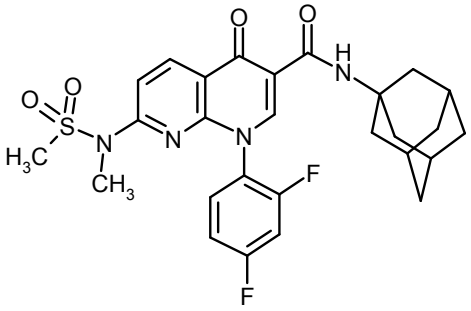
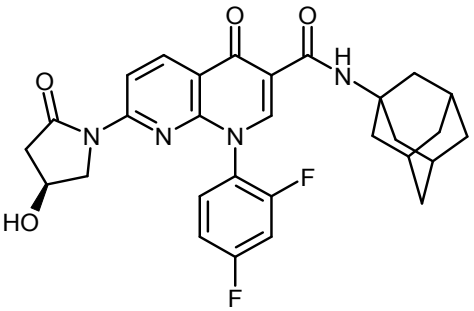
LC-MS (Método 1): R_t = 1,33 min; m/z = 519,2 $[M+H]^+$.

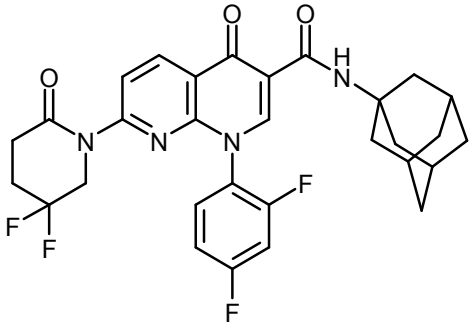
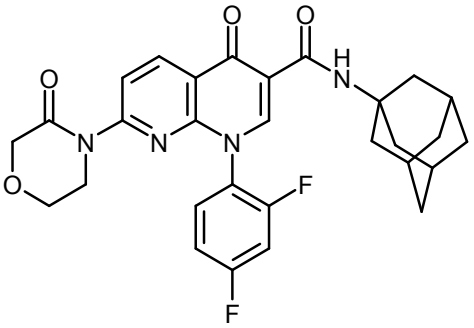
^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: -0,150 (1,78), -0,009 (16,00), 0,008 (15,04), 0,146 (1,89), 1,146 (0,80), 1,235 (0,55), 1,679 (4,33), 1,956 (0,66), 1,976 (0,50), 2,072 (9,96), 2,322 (1,13), 2,327 (1,68), 2,331 (1,16), 2,365 (1,94), 2,523 (4,23), 2,525 (3,79), 2,558 (2,30), 2,575 (1,51), 2,582 (1,43), 2,595 (0,88), 2,665 (1,49), 2,669 (1,89), 2,674 (1,46), 2,709 (2,20), 3,286 (1,67), 3,426 (0,36), 3,549 (0,83), 3,570 (0,83), 3,587 (0,49), 7,354 (0,52), 7,616 (0,53), 7,642 (0,36), 7,845 (0,57), 7,860 (0,58), 8,464 (1,62), 8,486 (1,97), 8,658 (1,94), 8,680 (1,65), 8,705 (2,97), 9,725 (1,56).

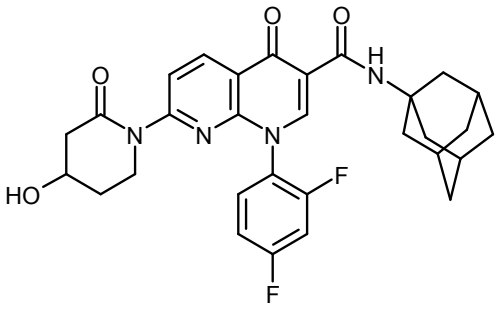
En analogía al Ejemplo 166, los ejemplos de compuesto mostrados en la Tabla 19 se prepararon haciendo reaccionar el compuesto del Ejemplo 65A con las aminas apropiadas (o sales de estas) en las condiciones de reacción descritas. Las diferencias se especifican en los respectivos ejemplos.

Tabla 19:

Ej.		**Datos analíticos**
167	1-(2,4-difluorofenil)-7-(1,1-dióxido-1,2-tiazolidin-2-il)-4-oxo-*N*-(triciclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-il)-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida  (52% de teoría)	LC-MS (Método 1): R_t = 1,26 min MS (ESpos): m/z = 555,2 $[M+H]^+$ ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: -0,013 (1,19), 0,003 (1,16), 1,672 (7,13), 2,063 (16,00), 2,067 (13,86), 2,091 (0,91), 2,297 (1,24), 2,315 (1,97), 2,332 (1,36), 3,575 (0,95), 3,594 (2,09), 3,606 (2,00), 3,616 (1,55), 3,634 (0,64), 7,320 (0,73), 7,325 (0,76), 7,340 (2,97), 7,362 (2,60), 7,537 (0,49), 7,555 (0,69), 7,559 (0,70), 7,578 (0,50), 7,813 (0,54), 7,820 (0,91), 7,835 (0,91), 7,842 (0,52), 8,612 (2,64), 8,634 (2,52), 8,653 (4,54), 9,730 (2,56).
168	1-(2,4-difluorofenil)-4-oxo-7-(2-oxoazetidin-1-il)-*N*-(triciclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-il)-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida  (9% de teoría)	LC-MS (Método 1): R_t = 1,31 min MS (ESpos): m/z = 505,4 $[M+H]^+$ ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 1,156 (0,38), 1,174 (0,71), 1,192 (0,39), 1,234 (0,73), 1,676 (7,37), 1,987 (1,27), 2,067 (16,00), 2,327 (0,39), 2,365 (0,42), 2,669 (0,41), 2,709 (0,40), 3,088 (1,46), 3,100 (1,49), 3,386 (1,28), 4,020 (0,29), 4,038 (0,29), 7,327 (0,44), 7,349 (0,82), 7,366 (0,61), 7,576 (0,50), 7,598 (0,77), 7,618 (0,50), 7,696 (2,27), 7,717 (2,38), 7,810 (0,46), 7,832 (0,88), 7,847 (0,90), 7,869 (0,46), 8,654 (2,35), 8,675 (2,58), 8,681 (4,17), 9,709 (2,41).

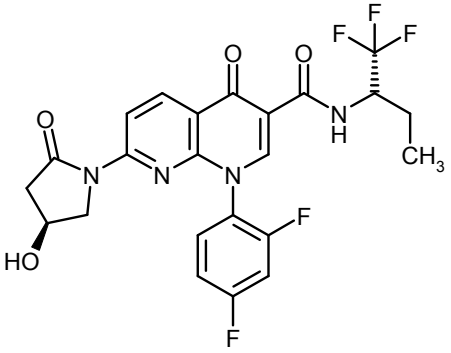
Ej.		Datos analíticos
169	1-(2,4-difluorofenil)-7-[metil(metilsulfonil)amino]-4-oxo-*N*-(triciclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-il)-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida  (45% de teoría)	LC-MS (Método 1): R_t = 1,26 min MS (ESpos): m/z = 543,2 $[M+H]^+$ ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: -0,154 (0,08), -0,005 (16,00), 0,141 (0,08), 1,674 (2,57), 2,068 (8,74), 3,036 (4,34), 3,226 (4,18), 7,329 (0,13), 7,351 (0,27), 7,372 (0,14), 7,540 (0,80), 7,562 (0,83), 7,576 (0,17), 7,594 (0,25), 7,617 (0,17), 7,624 (0,16), 7,823 (0,15), 7,845 (0,31), 7,860 (0,31), 7,867 (0,18), 7,881 (0,15), 8,630 (0,81), 8,653 (0,77), 8,699 (1,49), 9,689 (0,87).
170	1-(2,4-difluorofenil)-7-[(4*S*)-4-hidroxi-2-oxopirrolidin-1-il]-4-oxo-*N*-(triciclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-il)-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida  (34% de teoría)	LC-MS (Método 1): R_t = 1,16 min MS (ESpos): m/z = 535,2 $[M+H]^+$ ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: -0,149 (1,21), -0,008 (10,86), 0,008 (9,92), 0,146 (1,23), 1,147 (0,47), 1,676 (8,65), 2,059 (8,89), 2,072 (16,00), 2,327 (1,28), 2,366 (1,28), 2,391 (0,39), 2,524 (2,59), 2,670 (1,06), 2,674 (0,83), 2,710 (1,13), 2,899 (0,30), 2,932 (0,38), 3,288 (1,29), 3,441 (0,36), 3,466 (0,65), 3,499 (0,39), 3,637 (0,32), 3,667 (0,50), 4,284 (0,71), 5,283 (0,52), 5,343 (0,51), 7,368 (0,63), 7,601 (0,62), 7,621 (0,76), 7,649 (0,38), 7,845 (0,52), 7,864 (0,57), 8,365 (0,43), 8,467 (0,57), 8,481 (0,65), 8,503 (0,80), 8,666 (2,59), 8,688 (2,08), 8,704 (4,17), 9,725 (2,21).

Ej.		Datos analíticos
171	7-(5,5-difluoro-2-oxopiperidin-1-il)-1-(2,4-difluorofenil)-4-oxo-*N*-(triciclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-il)-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida  (77% de teoría)	LC-MS (Método 1): R_t = 1,31 min MS (ESpos): m/z = 569,3 $[M+H]^+$ ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 1,680 (7,72), 2,075 (16,00), 2,366 (1,00), 2,387 (0,85), 2,406 (1,26), 2,424 (0,94), 2,444 (0,66), 2,720 (1,48), 2,738 (2,68), 2,756 (1,18), 3,955 (1,20), 3,987 (2,25), 4,019 (1,16), 7,388 (0,84), 7,641 (0,46), 7,661 (0,78), 7,683 (0,45), 7,857 (0,42), 7,878 (0,82), 7,894 (0,81), 7,915 (0,40), 8,155 (1,85), 8,177 (2,01), 8,670 (2,00), 8,692 (1,84), 8,749 (3,57), 9,679 (2,44).
172	1-(2,4-difluorofenil)-4-oxo-7-(3-oxomorfolin-4-il)-*N*-(triciclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-il)-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida  (17% de teoría)	LC-MS (Método 1): R_t = 1,28 min MS (ESpos): m/z = 535,2 $[M+H]^+$ ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: -0,150 (1,50), -0,009 (13,61), 0,007 (12,45), 0,146 (1,55), 1,146 (0,70), 1,590 (0,77), 1,681 (7,53), 2,075 (16,00), 2,322 (1,13), 2,327 (1,57), 2,331 (1,05), 2,366 (1,89), 2,522 (3,55), 2,665 (1,16), 2,669 (1,59), 2,673 (1,17), 2,709 (1,95), 3,544 (1,38), 3,558 (2,29), 3,570 (1,65), 3,898 (1,63), 4,277 (3,49), 4,284 (3,49), 7,355 (0,77), 7,605 (0,85), 7,861 (0,97), 7,876 (0,88), 8,339 (2,75), 8,361 (3,02), 8,681 (3,13), 8,703 (2,70), 8,739 (4,78), 9,687 (2,58).

Ej.		Datos analíticos
173	*rac*-1-(2,4-difluorofenil)-7-[4-hidroxi-2-oxopiperidin-1-il]-4-oxo-*N*-(triciclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-il)-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida  (15% de teoría)	LC-MS (Método 1): R_t = 1,12 min MS (ESpos): m/z = 549,3 $[M+H]^+$ ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: -0,150 (1,72), -0,009 (14,59), 0,007 (14,85), 0,083 (0,31), 0,146 (1,85), 1,146 (0,73), 1,156 (0,94), 1,174 (1,95), 1,192 (0,90), 1,237 (0,44), 1,672 (7,27), 1,987 (3,59), 2,059 (16,00), 2,322 (1,28), 2,327 (1,93), 2,365 (2,81), 2,523 (5,04), 2,669 (2,18), 2,673 (1,72), 2,709 (2,92), 3,432 (0,48), 3,682 (0,31), 4,020 (1,01), 4,037 (0,80), 4,056 (0,34), 6,840 (0,42), 7,319 (0,42), 7,337 (0,82), 7,360 (0,57), 7,575 (0,55), 7,606 (0,86), 7,631 (0,52), 7,821 (0,76), 7,837 (0,59), 8,470 (0,46), 8,519 (1,15), 9,805 (0,84), 12,106 (1,28).

Ejemplo 174

1-(2,4-difluorofenil)-7-[(4*S*)-4-hidroxi-2-oxopirrolidin-1-il]-4-oxo-*N*-[(2*S*)-1,1,1-trifluorobutan-2-il]-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida



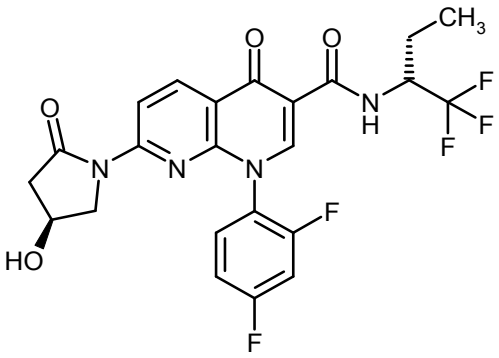
Se agitaron 412 mg (1,3 mmol) de carbonato de cesio, 34 mg (0,15 mmol) de acetato de aladio(II) y 88 mg (0,15 mmol) de Xantphos en dioxano (en una atmósfera de argón) a 20°C durante 10 minutos. Luego se agregaron 400 mg (0,84 mmol) del compuesto del Ejemplo 68A y 85 mg (0,84 mmol) de (4*S*)-4-hidroxi-pirrolidin-2-ona y la mezcla se agitó a 80°C durante 40 min. Posteriormente, la mezcla se agregó a agua y se llevó a pH 1 con ácido clorhídrico acuoso 1 M. El sólido precipitado se filtró con succión, se lavó con agua y éter de petróleo, y luego se purificó por cromatografía en columna (cartucho de gel de sílice; gradiente de ciclohexano/acetato de etilo (5:1→ 2:1→1:1). Esto proporcionó 169 mg (38% de teoría) del compuesto del título.

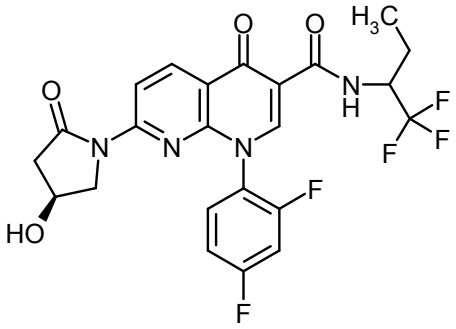
LC-MS (Método 1): R_t = 1,01 min; m/z = 511,3 $[M+H]^+$.

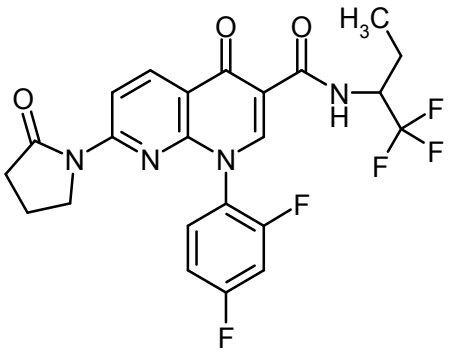
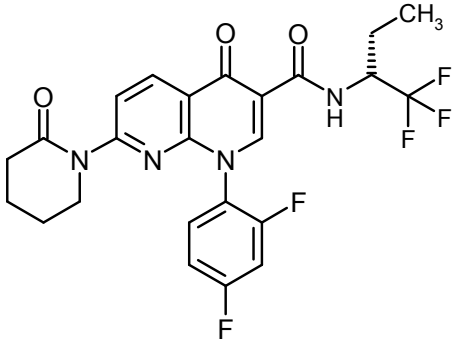
^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: -0,001 (16,00), 0,958 (1,16), 0,976 (2,31), 0,995 (1,20), 1,174 (0,23), 1,234 (0,33), 1,565 (0,20), 1,686 (0,37), 1,894 (0,30), 1,987 (0,32), 2,336 (0,30), 2,379 (0,33), 2,943 (0,26), 3,437 (0,27), 3,469 (0,43), 3,503 (0,26), 3,674 (0,30), 4,288 (0,45), 4,764 (0,26), 5,293 (0,38), 5,343 (0,30), 7,373 (0,37), 7,629 (0,42), 7,877 (0,31), 8,516 (0,39), 8,538 (0,45), 8,698 (1,21), 8,720 (1,05), 8,849 (0,86), 10,208 (0,55), 10,232 (0,57).

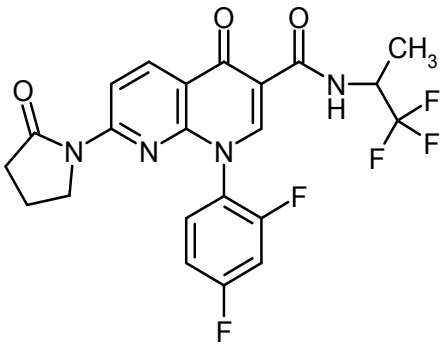
En analogía al Ejemplo 174, los ejemplos de compuesto mostrados en la Tabla 20 se prepararon haciendo reaccionar los respectivos compuestos de los Ejemplos 66A-70A con las aminas apropiadas (o sales de estas) en las condiciones de reacción descritas. Las diferencias se especifican en los respectivos ejemplos.

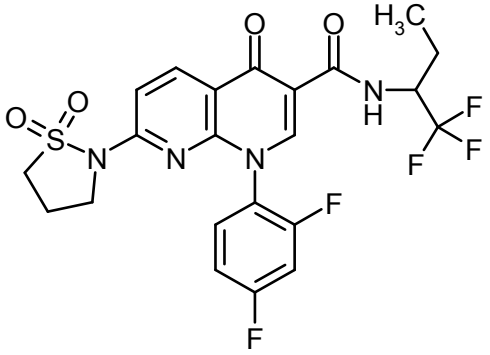
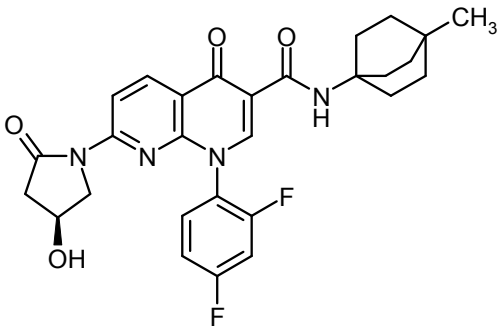
Tabla 20:

Ej.		**Datos analíticos**
175	1-(2,4-Difluorofenil)-7-[(4*S*)-4-hidroxi-2-oxopirrolidin-1-il]-4-oxo-*N*-[(2*R*)-1,1,1-trifluorobutan-2-il]-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida  Compuesto del Ej. 67A y (4*S*)-4-hidroxipirrolidin-2-ona (48% de teoría)	LC-MS (Método 1): R_t = 0,99 min; m/z = 511,4 $[M+H]^+$. ^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: -0,009 (0,77), -0,003 (16,00), 0,004 (0,49), 0,964 (5,50), 0,979 (11,59), 0,994 (5,60), 1,634 (0,80), 1,640 (0,40), 1,649 (1,07), 1,654 (0,94), 1,662 (1,26), 1,669 (1,12), 1,677 (1,07), 1,683 (1,16), 1,697 (0,87), 1,865 (0,40), 1,872 (0,89), 1,879 (1,04), 1,886 (1,06), 1,894 (1,17), 1,899 (1,06), 1,908 (0,94), 1,914 (0,79), 1,922 (0,66), 2,342 (1,02), 2,362 (1,10), 2,376 (1,18), 2,397 (1,08), 2,898 (0,72), 2,910 (0,78), 2,933 (1,41), 2,945 (1,40), 2,967 (0,70), 2,979 (0,64), 3,444 (0,98), 3,468 (1,29), 3,479 (1,06), 3,503 (1,12), 3,632 (0,76), 3,642 (0,89), 3,656 (0,78), 3,667 (1,25), 3,677 (0,91), 3,692 (0,70), 3,701 (0,60), 4,286 (2,23), 4,759 (0,98), 4,765 (1,02), 4,778 (0,96), 4,793 (0,54), 5,294 (0,49), 5,348 (0,44), 5,752 (2,39), 7,354 (0,90), 7,371 (1,72), 7,388 (0,93), 7,608 (1,00), 7,627 (1,78), 7,646 (0,98), 7,869 (1,43), 7,880 (1,22), 7,886 (1,37), 8,503 (1,49), 8,520 (2,77), 8,537 (1,79), 8,700 (8,73), 8,718 (7,10), 8,850 (3,69), 8,857 (3,69), 10,211 (3,77), 10,230 (3,59).

Ej.		Datos analíticos
176	1-(2,4-difluorofenil)-7-[(4*S*)-4-hidroxi-2-oxopirrolidin-1-il]-4-oxo-*N*-[1,1,1-trifluorobutan-2-il]-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida (mezcla de diastereómeros)  Compuesto del Ej. 66A y (4*R*)-4-hidroxipirrolidin-2-ona; 110°C durante 6 h (44% de teoría)	LC-MS (Método 1): R_t = 1,01 min; m/z = 511,1 $[M+H]^+$. ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: -0,009 (6,49), 0,007 (6,13), 0,898 (1,89), 0,960 (7,36), 0,978 (15,05), 0,996 (7,39), 1,156 (3,78), 1,174 (7,50), 1,192 (3,75), 1,625 (1,27), 1,643 (1,78), 1,650 (1,47), 1,660 (1,95), 1,669 (1,81), 1,679 (1,62), 1,686 (1,92), 1,704 (1,44), 1,866 (1,43), 1,876 (1,62), 1,885 (1,74), 1,894 (1,69), 1,901 (1,72), 1,908 (1,51), 1,987 (14,10), 2,335 (1,77), 2,357 (1,34), 2,378 (1,74), 2,400 (1,55), 2,906 (1,12), 2,942 (1,40), 3,439 (1,38), 3,470 (2,50), 3,503 (1,70), 3,640 (1,26), 3,664 (1,63), 4,020 (3,12), 4,038 (3,14), 4,280 (2,69), 4,764 (1,63), 4,778 (1,57), 5,287 (2,24), 5,295 (2,18), 5,344 (1,88), 5,354 (1,85), 5,753 (16,00), 7,373 (2,43), 7,607 (1,71), 7,630 (2,72), 7,653 (1,31), 7,870 (1,88), 8,502 (2,22), 8,516 (2,66), 8,524 (2,78), 8,539 (2,90), 8,699 (12,77), 8,721 (10,04), 8,849 (5,98), 8,855 (5,41), 10,209 (4,47), 10,233 (4,26).

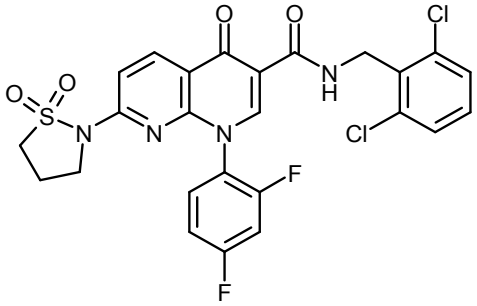
Ej.		Datos analíticos
177	*rac*-1-(2,4-difluorofenil)-4-oxo-7-(2-oxopirrolidin-1-il)-*N*-[1,1,1-trifluorobutan-2-il]-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida  Compuesto del Ej. 66A y pirrolidin-2-ona; 110°C durante 6 h (10% de teoría)	LC-MS (Método 1): R_t = 1,15 min; m/z = 495,3 $[M+H]^+$. ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: -0,150 (1,83), -0,009 (16,00), 0,007 (15,91), 0,146 (1,93), 0,958 (5,12), 0,977 (11,28), 0,995 (5,59), 1,156 (2,03), 1,174 (3,85), 1,192 (2,09), 1,234 (2,67), 1,642 (1,04), 1,659 (1,22), 1,685 (1,20), 1,703 (0,89), 1,894 (1,21), 1,947 (2,11), 1,962 (2,97), 1,987 (5,90), 2,327 (1,10), 2,366 (1,85), 2,563 (3,59), 2,582 (4,46), 2,590 (4,72), 2,602 (2,58), 2,610 (2,36), 2,669 (1,47), 2,709 (2,18), 3,533 (1,53), 3,550 (2,74), 3,573 (2,86), 3,591 (1,58), 4,020 (1,08), 4,038 (1,03), 4,764 (1,01), 7,339 (0,95), 7,360 (1,97), 7,381 (1,09), 7,598 (1,26), 7,620 (1,88), 7,639 (1,26), 7,646 (1,22), 7,878 (1,35), 8,500 (6,13), 8,522 (7,62), 8,690 (7,51), 8,713 (6,15), 8,850 (3,94), 10,209 (3,35), 10,232 (3,25).
178	1-(2,4-difluorofenil)-4-oxo-7-(2-oxopiperidin-1-il)-*N*-[(2*R*)-1,1,1-trifluorobutan-2-il]-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida  Compuesto del Ej. 67A y piperidin-2-ona (35% de teoría)	LC-MS (Método 1): R_t = 1,15 min; m/z = 509,4 $[M+H]^+$. ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 0,959 (8,20), 0,978 (16,00), 0,996 (7,69), 1,662 (2,25), 1,755 (15,41), 1,894 (1,98), 3,526 (7,02), 4,765 (1,79), 7,342 (1,95), 7,363 (3,27), 7,602 (2,15), 7,624 (3,24), 7,643 (1,92), 7,869 (2,39), 8,133 (8,33), 8,155 (8,74), 8,624 (8,95), 8,646 (8,06), 8,860 (6,39), 10,191 (4,92), 10,214 (4,57).

Ej.		Datos analíticos
179	*rac*-1-(2,4-difluorofenil)-4-oxo-7-(2-oxopirrolidin-1-il)-*N*-[1,1,1-trifluoropropan-2-il]-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida  Compuesto del Ej. 69A y 2-pirrolidinona; 110°C durante 6 h (15% de teoría)	LC-MS (Método 1): R_t = 1,12 min; m/z = 481,2 $[M+H]^+$. ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: -0,150 (1,18), -0,009 (10,63), 0,007 (10,36), 0,145 (1,32), 1,381 (15,86), 1,399 (16,00), 1,946 (2,60), 1,960 (3,95), 1,981 (3,04), 2,365 (1,72), 2,561 (4,22), 2,580 (5,74), 2,588 (6,01), 2,601 (3,24), 2,608 (2,87), 2,669 (1,28), 2,709 (1,89), 3,531 (2,16), 3,549 (3,95), 3,570 (3,71), 4,912 (1,69), 4,933 (1,69), 7,339 (1,49), 7,361 (2,84), 7,382 (1,99), 7,598 (1,65), 7,620 (2,46), 7,639 (1,69), 7,855 (1,59), 8,496 (8,78), 8,518 (10,67), 8,681 (11,27), 8,703 (9,08), 8,843 (5,97), 10,258 (3,24), 10,281 (3,07).

Ej.		Datos analíticos
180	*rac*-1-(2,4-difluorofenil)-7-(1,1-dióxido-1,2-tiazolidin-2-il)-4-oxo-*N*-[1,1,1-trifluorobutan-2-il]-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida  Compuesto del Ej. 66A y 1,3-propano sultam; 110°C durante 6 h (44% de teoría)	LC-MS (Método 1): R_t = 1,09 min; m/z = 531,1 $[M+H]^+$. ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: -0,009 (4,11), 0,007 (2,26), 0,957 (7,72), 0,975 (16,00), 0,993 (7,78), 1,620 (1,16), 1,638 (1,63), 1,646 (1,74), 1,655 (1,95), 1,663 (1,71), 1,673 (1,65), 1,680 (1,79), 1,698 (1,35), 1,862 (1,46), 1,872 (1,66), 1,881 (1,67), 1,890 (1,83), 1,897 (1,61), 1,907 (1,46), 1,915 (1,14), 1,925 (0,98), 1,987 (1,19), 2,290 (1,50), 2,307 (5,22), 2,325 (8,04), 2,342 (5,26), 2,359 (1,49), 3,593 (4,45), 3,603 (8,33), 3,610 (8,78), 3,619 (8,50), 3,629 (6,96), 3,647 (2,73), 4,757 (1,58), 4,774 (1,48), 7,310 (1,63), 7,326 (2,99), 7,331 (3,06), 7,347 (1,80), 7,352 (1,81), 7,374 (8,75), 7,396 (8,90), 7,537 (1,80), 7,543 (1,86), 7,562 (2,84), 7,566 (2,80), 7,585 (1,80), 7,592 (1,66), 7,818 (1,14), 7,838 (2,25), 7,854 (2,25), 7,875 (1,01), 8,647 (8,78), 8,669 (8,39), 8,804 (8,06), 10,221 (5,01), 10,245 (4,79).
181	1-(2,4-difluorofenil)-7-[(4*S*)-4-hidroxi-2-oxopirrolidin-1-il]-*N*-(4-metilbiciclo[2.2.2]oct-1-il)-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida  Compuesto del Ej. 70A y (4*R*)-4-hidroxipirrolidin-2-ona; 110°C durante 17 h (2% de teoría)	LC-MS (Método 1): R_t = 1,15 min; m/z = 523,4 $[M+H]^+$. ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 0,8 (s, 3H), 1,43-1,52 (m, 6H), 1,89-1,98 (m, 6H), 3,41-3,52 (m, 1H), 3,59-3,72 (m, 1H), 4,24-4,30 (m, 2H), 5,26-5,30 (m, 0,5H), 5,32-5,35 (m, 0,5H), 7,32-7,40 (m, 1H), 7,54-7,66 (m, 1H), 7,77-7,90 (m, 1H), 8,45-8,51 (m, 1H), 8,67 (d, 1H), 8,70 (s, 1H), 9,66 (s, 1H).

Ejemplo 182

N-(2,6-diclorobencil)-1-(2,4-difluorofenil)-7-(1,1-dióxido-1,2-tiazolidin-2-il)-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida



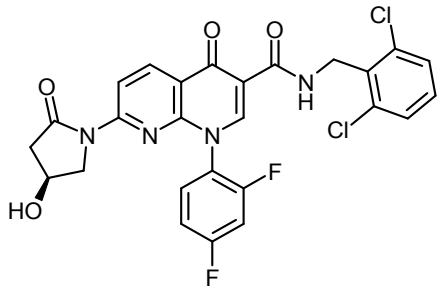
Se agitaron 7 mg (0,03 mmol) de acetato de aladio(II) y 18 mg (0,03 mmol) de Xantphos en 3,6 ml de dioxano en una atmósfera de argón a 20°C durante 10 minutos. Luego se agregaron 150 mg (0,3 mmol) del compuesto del Ejemplo 72A, 74 mg (0,06 mmol) de 1,3-propano sultam y 148 mg (0,46 mmol) de carbonato de cesio y la mezcla se agitó a 110°C durante 6 h. Luego de enfriarse hasta 23°C, la mezcla se purificó mediante HPLC preparativa (eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua con 0,1% ácido fórmico). Esto proporcionó 95 mg (51% de teoría) del compuesto del título.

LC-MS (Método 1): R_t = 1,15 min; m/z = 579,2 $[M+H]^+$.

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 1,156 (4,54), 1,174 (8,71), 1,192 (4,39), 1,987 (16,00), 2,297 (4,76), 2,314 (6,89), 2,331 (5,14), 3,577 (4,62), 3,590 (8,77), 3,606 (8,06), 3,634 (2,43), 4,020 (4,03), 4,037 (3,96), 4,815 (3,11), 4,827 (3,16), 4,845 (3,08), 4,859 (2,88), 7,325 (3,46), 7,334 (7,37), 7,356 (6,87), 7,380 (2,99), 7,399 (5,75), 7,420 (4,45), 7,526 (13,43), 7,546 (9,83), 7,555 (3,20), 7,811 (2,87), 7,826 (2,86), 8,595 (6,46), 8,617 (6,25), 8,754 (11,28), 10,157 (2,54), 10,171 (4,84).

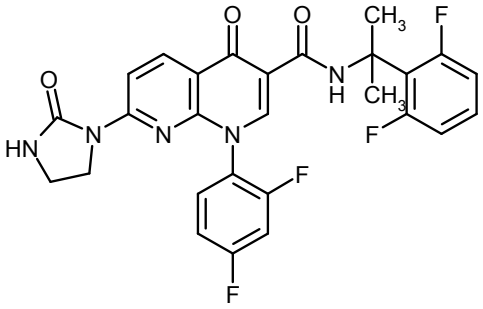
En analogía al Ejemplo 182, el ejemplo de compuesto mostrado en la Tabla 21 se preparó haciendo reaccionar el compuesto del Ejemplo 72A con las aminas apropiadas (o sales de estas) en las condiciones de reacción descritas. Las diferencias se especifican en los respectivos ejemplos.

Tabla 21:

Ej.		Datos analíticos
183	*N*-(2,6-diclorobencil)-1-(2,4-difluorofenil)-7-[(4*S*)-4-hidroxi-2-oxopirrolidin-1-il]-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida  (4% de teoría)	LC-MS (Método 1): R_t = 1,00 min; m/z = 559,1 $[M+H]^+$. ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 2,83-3,00 (m, 1H), 3,42-3,52 (m, 1H), 3,56-3,73 (m, 1H), 4,24-4,30 (m, 1H), 4,78-4,90 (m, 2H), 5,25-5,29 (m, 0,5H), 5,31-5,36 (m, 0,5H), 7,33-7,43 (m, 2H), 7,54 (d, 1H), 7,56-7,66 (m, 1H), 8,44-8,52 (m, 1H), 8,66 (d, 1H), 8,79 (s, 1H), 10,13-10,19 (m, 1H).

Ejemplo 184

1-(2,4-difluorofenil)-*N*-[2-(2,6-difluorofenil)propan-2-il]-4-oxo-7-(2-oxoimidazolidin-1-il)-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida



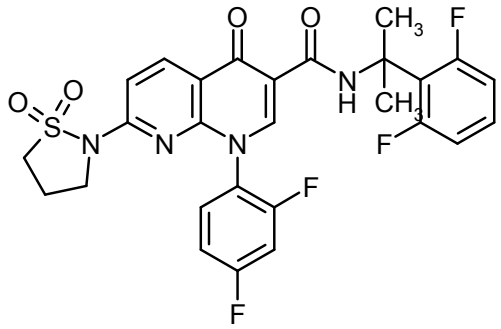
Se agitaron 5 mg (0,02 mmol) de acetato de aladio(II) y 13 mg (0,02 mmol) de Xantphos en 2,7 ml de dioxano en una atmósfera de argón a 20°C durante 10 minutos. Luego se agregaron 150 mg (0,23 mmol, 75% pureza) del compuesto del Ejemplo 71A, 40 mg (0,46 mmol) de 2-imidazolidinona y 112 mg (0,35 mmol) de carbonato de cesio y la mezcla se agitó a 110°C durante 6 h. Luego de enfriarse hasta 23°C, la mezcla se purificó mediante HPLC preparativa (eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua con 0,1% ácido fórmico). Esto proporcionó 45 mg (35% de teoría) del compuesto del título.

LC-MS (Método 1): R_t = 1,00 min; m/z = 540,2 $[M+H]^+$.

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 1,839 (16,00), 1,987 (1,18), 3,534 (1,12), 3,555 (1,83), 3,576 (1,84), 6,942 (2,23), 6,963 (3,18), 6,989 (2,62), 7,248 (1,08), 7,269 (1,75), 7,275 (1,24), 7,284 (1,63), 7,289 (1,21), 7,304 (1,85), 7,556 (1,46), 7,607 (3,76), 7,810 (1,62), 7,825 (1,63), 8,387 (3,80), 8,409 (4,82), 8,546 (4,78), 8,568 (4,25), 8,575 (7,71), 10,534 (4,55).

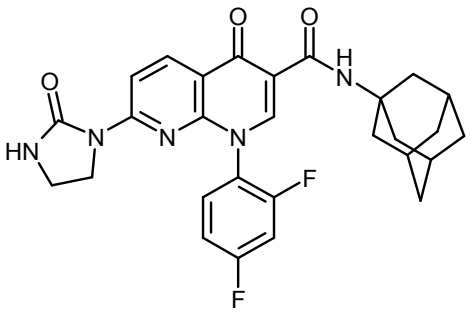
En analogía al Ejemplo 184, el ejemplo de compuesto mostrado en la Tabla 22 se preparó haciendo reaccionar el compuesto del Ejemplo 71A con las aminas apropiadas (o sales de estas) en las condiciones de reacción descritas. Las diferencias se especifican en los respectivos ejemplos.

Tabla 22:

Ej.		Datos analíticos
185	1-(2,4-difluorofenil)-*N*-[2-(2,6-difluorofenil)propan-2-il]-7-(1,1-dióxido-1,2-tiazolidin-2-il)-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida  y 1,3-propano sultam (68% de teoría)	LC-MS (Método 1): R_t = 1,16 min MS (ESpos): m/z = 575,3 $[M+H]^+$ ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 1,157 (4,28), 1,175 (8,38), 1,193 (4,21), 1,842 (10,49), 1,989 (16,00), 2,302 (1,66), 2,319 (2,48), 2,336 (1,72), 3,576 (1,42), 3,595 (2,93), 3,613 (2,62), 3,624 (1,78), 3,642 (0,79), 4,003 (1,40), 4,021 (3,96), 4,039 (3,85), 4,057 (1,24), 6,946 (1,55), 6,967 (2,19), 6,992 (1,69), 7,251 (0,78), 7,256 (0,76), 7,271 (1,60), 7,292 (1,53), 7,309 (0,73), 7,363 (2,74), 7,385 (2,84), 7,507 (0,64), 7,513 (0,65), 7,535 (0,99), 7,555 (0,61), 7,562 (0,57), 7,795 (0,70), 7,801 (1,09), 7,816 (1,08), 7,823 (0,60), 8,597 (5,07), 8,650 (2,78), 8,672 (2,60), 10,470 (2,95).

Ejemplo 186

1-(2,4-difluorofenil)-4-oxo-7-(2-oxoimidazolidin-1-il)-*N*-(triciclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-il)-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida



Una mezcla de 200 mg (0,4 mmol) del compuesto del Ejemplo 65A, 147 mg (1,7 mmol) de 2-imidazolidinona, 118 mg (0,9 mmol) de carbonato de potasio, 83 mg (0,4 mmol) de yoduro de cobre(I) y 32 mg (0,4 mmol) de trans-*N,N'*-dimetil-1,2-ciclohexanodiamina en 5 ml de DMF se agitó a 110°C durante 22 h. Posteriormente, la mezcla se filtró y el filtrado se purificó por HPLC preparativa (eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua con 0,1% ácido fórmico). Esto proporcionó 7 mg (3% de teoría) del compuesto del título.

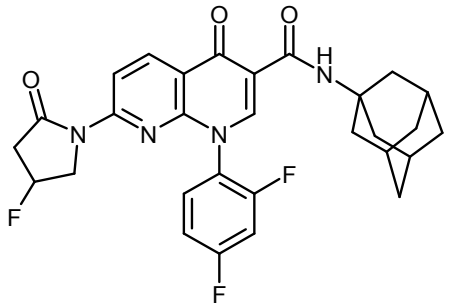
^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: -0,150 (1,07), -0,009 (9,84), 0,007 (8,65), 0,146 (1,15), 1,677 (7,23), 2,068 (16,00), 2,327 (0,71), 2,365 (0,96), 2,669 (0,75), 2,709 (0,97), 3,563 (0,92), 7,341 (0,77), 7,601 (2,15), 7,836 (0,93), 7,851 (0,93), 8,144 (0,84), 8,368 (2,57), 8,391 (3,21), 8,515 (3,29), 8,537 (2,43), 8,638 (4,84), 9,797 (2,58).

LC-MS (Método 1): R_t = 1,21 min

MS (ESpos): m/z = 520,2 $[M+H]^+$

Ejemplo 187

1-(2,4-difluorofenil)-7-[4-fluoro-2-oxopirrolidin-1-il]-4-oxo-*N*-(triciclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-il)-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida



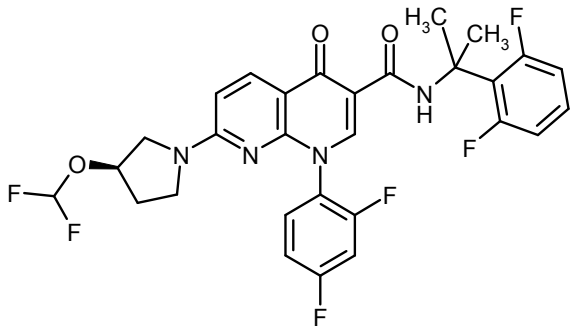
A 150 mg (0,28 mmol) del compuesto del Ejemplo 170 en 5 ml de DCM a -78°C se agregó gota a gota 143 mg (0,84 mmol) de DAST, y la mezcla se agitó a -78°C durante 3 horas. Luego la mezcla se calentó hasta 20°C y se agregó solución acuosa saturada de cloruro de sodio. Se extrajo el producto con acetato de etilo. El solvente se retiró a presión reducida y el residuo se purificó directamente por HPLC preparativa (eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua con 0,1% ácido fórmico). Esto proporcionó 6 mg (4% de teoría) del compuesto del título.

LC-MS (Método 1): R_t = 1,31 min; m/z = 537,4 $[M+H]^+$.

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 1,67 (br. s, 6 H), 2,07 (br.s, 9H), 2,73-2,83 (m), 3,7-3,9 (m), 3,94-4,04 (m), 4,48-4,59 (m, 1H), 5,30-5,36 (m), 5,43-5,48 (m), 7,11 (d, 1H), 7,31-7,42 (m, 1H), 7,57 – 7,73 (m, 1H), 7,83 - 7,91 (m, 1H), 8,44-8,49 (m, 1H), 8,69-8,74 (m, 2H), 9,70 (br. s, 1H).

Ejemplo 188

7-[(3*R*)-3-(difluorometoxi)pirrolidin-1-il]-1-(2,4-difluorofenil)-*N*-[2-(2,6-difluorofenil)propan-2-il]-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida



400 mg (0,74 mmol) del compuesto del Ejemplo 21 y 71 mg (0,37 mmol) de yoduro de cobre(I) se cargaron inicialmente en 11 ml de acetonitrilo en una atmósfera de argón. Se agregó gota a gota a este mezcla a 55°C una solución de 264 mg (1,48 mmol) de ácido 2,2-difluoro-2-(fluorosulfonil)acético en 6 ml de acetonitrilo, y la mezcla se agitó luego a 55°C durante 20 minutos. Luego se agregaron gota a gota otros 528 mg (3 mmol) de ácido 2,2-difluoro-2-(fluorosulfonil)acético en 29 ml de acetonitrilo, y la mezcla se agitó luego a 55°C durante 6 horas. El solvente se retiró a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC preparativa

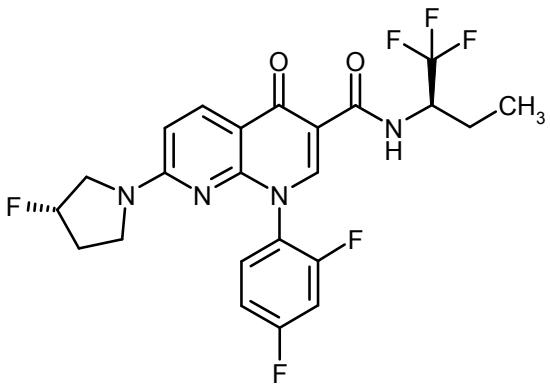
(en tres partes; eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua con 0,1% ácido fórmico). Esto proporcionó 121 mg (28% de teoría) del compuesto del título.

LC-MS (Método 1): R_t = 1,24 min; m/z = 591,4 $[M+H]^+$.

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 0,006 (0,90), 1,156 (1,80), 1,174 (3,60), 1,192 (1,83), 1,826 (16,00), 1,987 (6,86), 2,147 (0,58), 2,365 (0,31), 2,709 (0,28), 3,493 (0,35), 3,590 (0,46), 4,002 (0,54), 4,020 (1,61), 4,037 (1,60), 4,055 (0,52), 4,844 (0,36), 4,933 (0,27), 6,549 (0,46), 6,739 (0,96), 6,771 (1,40), 6,793 (1,37), 6,936 (2,38), 6,958 (3,19), 6,983 (2,59), 6,995 (0,39), 7,227 (0,45), 7,242 (1,03), 7,248 (1,00), 7,263 (2,26), 7,278 (2,13), 7,283 (2,14), 7,299 (1,07), 7,508 (0,75), 7,514 (0,77), 7,536 (1,28), 7,556 (0,76), 7,563 (0,71), 7,739 (0,59), 7,760 (1,20), 7,776 (1,19), 7,797 (0,54), 8,132 (0,39), 8,314 (2,17), 8,336 (2,09), 8,420 (6,84), 10,672 (4,67).

Ejemplo 189

1-(2,4-difluorofenil)-7-[(3*S*)-3-fluoropirrolidin-1-il]-4-oxo-*N*-[(2*R*)-1,1,1-trifluorobutan-2-il]-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida



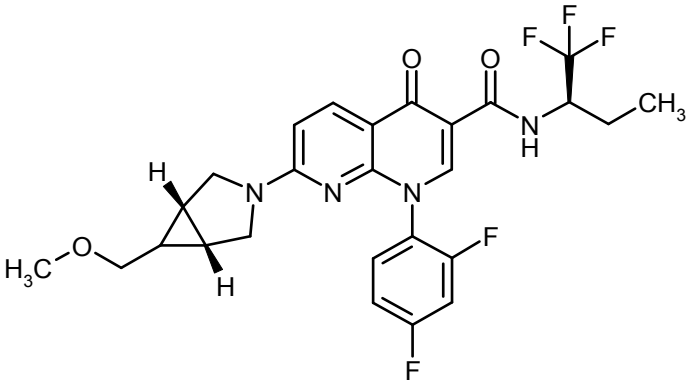
De acuerdo con GP3, se hizo reaccionar 100 mg (224 µmol) del compuesto del Ejemplo 67A con 34 mg (0,27 mmol) de (*S*)-3-fluoropirrolidina clorhidrato y 0,14 ml (0,79 mmol) de *N,N*-diisopropiletilamina en 1 ml de dimetilformamida. El producto bruto se diluyó con 0,5 ml de acetonitrilo y se purificó por medio de HPLC preparativa (columna: Chromatorex C18, 10 µm, 125 x 30 mm, solvente: acetonitrilo / 0,05% gradiente de ácido fórmico; (0 a 3 min. 10% acetonitrilo hasta 35 min. 90% acetonitrilo y otros 3 min. 90% acetonitrilo), y se obtuvo 97,5 mg (86% de teoría, 99% pureza) del compuesto del título.

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 10,49 (d, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,33 (d, 1H), 7,86-7,78 (m, 1H), 7,63-7,53 (m, 1H), 7,36-7,29 (m, 1H), 6,85-6,77 (m, 1H), 5,55-5,23 (m, 1H), 4,80-4,67 (m, 1H), 3,85-3,05 (m, 4H), 2,33-1,97 (m, 2H), 1,93-1,82 (m, 1H), 1,70-1,57 (m, 1H), 0,97 (t, 3H).

LC-MS (Método 1): R_t = 1,22 min; 499 $[M+H]^+$.

Ejemplo 190

1-(2,4-difluorofenil)-7-[(1*R*,5*S*)-6-(metoximetil)-3-azabiciclo[3.1.0]hex-3-il]-4-oxo-*N*-[(2*R*)-1,1,1-trifluorobutan-2-il]-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida



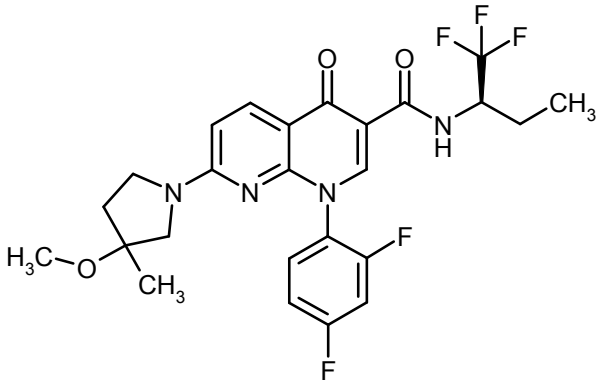
De acuerdo con GP3, se hizo reaccionar 100 mg (224 µmol) del compuesto del Ejemplo 67A con 44 mg (0,27 mmol) de (1*R*,5*S*)-6-(metoximetil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano clorhidrato y 0,14 ml (0,79 mmol) de *N,N*-diisopropiletilamina en 2,2 ml de dimetilformamida. El producto bruto se diluyó con acetonitrilo y se purificó por medio de HPLC preparativa (columna: Chromatorex C18, 10 µm, 125 x 30 mm, solvente: acetonitrilo / 0,05% gradiente de ácido fórmico; (0 a 3 min. 10% acetonitrilo hasta 35 min. 90% acetonitrilo y otros 3 min. 90% acetonitrilo), y se obtuvo 107 mg (89% de teoría, 99% pureza) del compuesto del título.

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ [ppm] = 10,49 (d, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,28 (d, 1H), 7,84-7,76 (m, 1H), 7,64-7,53 (m, 1H), 7,36-7,28 (m, 1H), 6,73 (d, 1H), 4,79-4,66 (m, 1H), 3,73-3,11 (m, 6H), 3,20 (s, 3H), 1,94-1,82 (m, 1H), 1,71-1,50 (m, 3H), 0,96 (t, 3H), 0,85-0,74 (m, 1H).

LC-MS (Método 3): R_t = 2,29 min; 537 $[M+H]^+$.

Ejemplo 191

1-(2,4-difluorofenil)-7-[3-metoxi-3-metilpirrolidin-1-il]-4-oxo-*N*-[(2*R*)-1,1,1-trifluorobutan-2-il]-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida (mezcla de diastereómero)



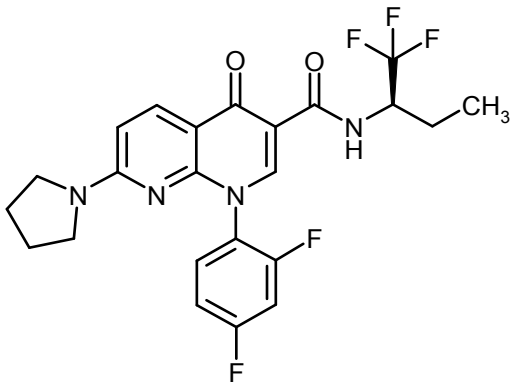
De acuerdo con GP3, se hizo reaccionar 100 mg (224 µmol) del compuesto del Ejemplo 67A con 43 mg (0,27 mmol) de *rac*-3-metoxi-3-metilpirrolidina clorhidrato y 0,14 ml (0,79 mmol) de *N,N*-diisopropiletilamina en 2,2 ml de dimetilformamida. El producto bruto se diluyó con acetonitrilo y se purificó por medio de HPLC preparativa (columna: Chromatorex C18, 10 µm, 125 x 30 mm, solvente: acetonitrilo / 0,05% gradiente de ácido fórmico; (0 a 3 min. 10% acetonitrilo hasta 35 min. 90% acetonitrilo y otros 3 min. 90% acetonitrilo), y se obtuvo 105 mg (89% de teoría, 99% pureza) del compuesto del título.

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 10,51 (d, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,31-8,24 (m, 1H), 7,86-7,76 (m, 1H), 7,64-7,52 (m, 1H), 7,37-7,28 (m, 1H), 6,74 (d, 1H), 4,80-4,67 (m, 1H), 3,63-2,83 (m, 7H), 2,24-2,01 (m, 1H), 1,94-1,57 (m, 3H), 1,35-1,20 (2x s, 3H), 0,97 (t, 3H).

LC-MS (Método 3): R_t = 2,30 min; 525 $[M+H]^+$.

Ejemplo 192

1-(2,4-difluorofenil)-4-oxo-7-(pirrolidin-1-il)-*N*-[(2*R*)-1,1,1-trifluorobutan-2-il]-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida



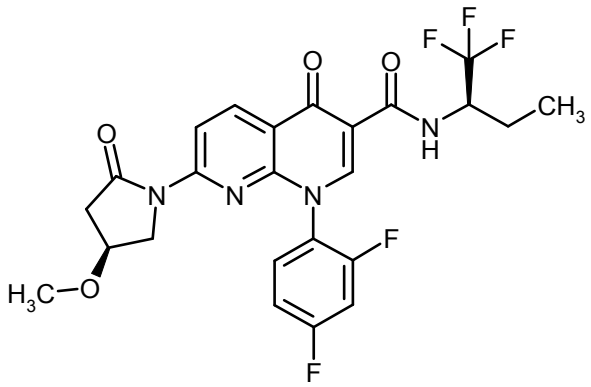
De acuerdo con GP1, 100 mg (269 µmol) del compuesto del Ejemplo 57A se hizo reaccionar con 66,1 mg (40,4 µmol) de (2*R*)-1,1,1-trifluorobutan-2-amina clorhidrato en presencia de 102 mg (269 µmol) de HATU y 153 µl (876 µmol) de *N,N*-diisopropiletilamina en 2,7 ml de dimetilformamida. Luego de la purificación por HPLC preparativa (columna: Chromatorex C18, 10 µm, 125 x 30 mm, solvente: acetonitrilo / 0,05% gradiente de ácido fórmico; (0 a 3 min. 10% acetonitrilo hasta 35 min. 90% acetonitrilo y otros 3 min. 90% acetonitrilo), se obtuvo 24 mg (19% de teoría, 100% pureza) del compuesto del título.

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 10,53 (d, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,28 (d, 1H), 7,85-7,75 (m, 1H), 7,61-7,52 (m, 1H), 7,35-7,27 (m, 1H), 6,75 (d, 1H), 4,80-4,68 (m, 1H), 3,51-3,34 (br. s, 2H), 3,21-3,02 (br. s, 2H), 1,99-1,74 (m, 5H), 1,70-1,56 (m, 1H), 0,97 (t, 3H).

LC-MS (Método 1): R_t = 1,31 min; 481 $[M+H]^+$.

Ejemplo 193

1-(2,4-Difluorofenil)-7-[(4*S*)-4-metoxi-2-oxopirrolidin-1-il]-4-oxo-*N*-[(2*R*)-1,1,1-trifluorobutan-2-il]-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida



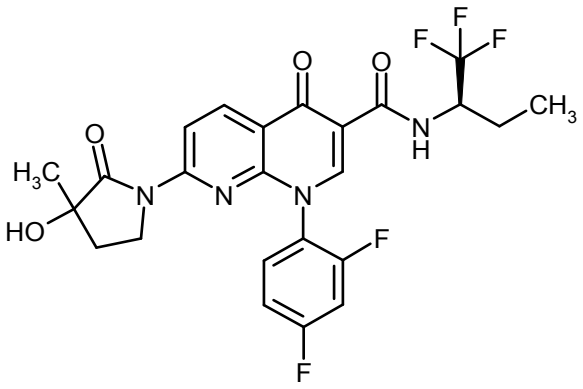
A una solución de 50 mg (98 µmol) del compuesto del Ejemplo 175 en 1 ml de DCM se agregaron 24 µl (0,39 mmol, 4 eq.) de yoduro de metilo y 270 mg (2,11 mmol, 21,5 eq.) de óxido de plata(I), y la suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 d y a reflujo durante 3 d. Posteriormente, la mezcla se enfrió hasta TA y el producto bruto se purificó mediante HPLC preparativa (columna: Chromatorex C18, 10 µm, 125 x 30 mm, solvente: acetonitrilo / 0,05% gradiente de ácido fórmico; (0 a 3 min. 10% acetonitrilo hasta 35 min. 90% acetonitrilo y otros 3 min. 90% acetonitrilo)), y se obtuvo 28,4 mg (55% de teoría, 99% pureza) del compuesto del título.

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 10,21 (d, 1H), 8,87 (d, 1H), 8,72 (d, 1H), 8,49 (d, 1H), 7,92-7,84 (m, 1H), 7,71-7,59 (m, 1H), 7,42-7,33 (m, 1H), 4,83-4,71 (m, 1H), 4,06-4,00 (m, 1H), 3,74-3,54 (m, 2H), 3,22/3,17 (2x s, 3H), 3,01-2,90 (m, 1H), 2,64-2,56 (m, 1H), 1,96-1,83 (m, 1H), 1,73-1,60 (m, 1H), 0,98 (t, 3H).

LC-MS (Método 1): R_t = 1,11 min; 525 $[M+H]^+$.

Ejemplo 194

1-(2,4-difluorofenil)-7-[3-hidroxi-3-metil-2-oxopirrolidin-1-il]-4-oxo-*N*-[(2*R*)-1,1,1-trifluorobutan-2-il]-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida (mezcla de diastereómero)



De acuerdo con GP2, 163 mg (366 µmol) del compuesto del Ejemplo 67A se hizo reaccionar con 42,1 mg (366 µmol) del compuesto del Ejemplo 2A en presencia de 179 mg (548 µmol) de carbonato de cesio, 15 mg (66 µmol) de acetato de paladio(II) y 38 mg (66 µmol) de Xantphos en 8,2 ml de dioxano. Luego de la purificación por cromatografía ultrarrápida (dos veces, gradiente de acetato de etilo/ciclohexano), se obtuvo 153,6 mg (75% de teoría, 94% pureza) del compuesto del título.

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 10,21 (d, 1H), 8,87 (s, 1H), 8,74 (d, 1H), 8,54 (d, 1H), 7,92-7,84 (m, 1H), 7,66-7,58 (m, 1H), 7,40-7,30 (m, 1H), 5,72 (d, 1H), 4,84-4,70 (m, 1H), 3,60-3,49 (m, 1H), 3,45-3,34 (m, 1H), 2,06-1,85 (m, 3H), 1,72-1,62 (m, 1H), 1,29/1,27 (2x s, 3H), 0,98 (t, 3H).

LC-MS (Método 3): R_t = 1,95 min; 525 $[M+H]^+$.

130 mg del compuesto del título (mezcla de diastereómero) se separó en los diastereómeros por HPLC quiral (HPLC preparativa: columna: Daicel® Chiralpak AD-H, 5 µm, 250 x 20 mm; eluyente: 85% CO_2 / 15% isopropanol; velocidad de flujo 80 ml/min; 40°C, detección: 210 nm).

Esto proporcionó (en la secuencia de elución desde la columna) 37,2 mg de diastereómero 1 (99% de) R_t = 6,04 min y 32,7 mg (99% de) de diastereómero 2 R_t = 7,33 min.

[HPLC analítica: columna: SFC Daicel® Chiralpak AD, 3 ml/min; 90% CO_2 / 10% isopropanol]

El diastereómero 1 se purificó adicionalmente por medio de HPLC preparativa (columna: Chromatorex C18, 10 µm, 125 x 30 mm, solvente: acetonitrilo / 0,05% gradiente de ácido fórmico; (0 a 3 min. 10% acetonitrilo hasta 35 min. 90% acetonitrilo y otros 3 min. 90% acetonitrilo)), y se obtuvo 24,6 mg (13% de teoría, 99% pureza) del compuesto del título del Ejemplo 196.

El diastereómero 2 se purificó adicionalmente por medio de HPLC preparativa (columna: Chromatorex C18, 10 µm, 125 x 30 mm, solvente: acetonitrilo / 0,05% gradiente de ácido fórmico; (0 a 3 min. 10% acetonitrilo hasta 35 min. 90% acetonitrilo y otros 3 min. 90% acetonitrilo)), y se obtuvo 20,6 mg (11% de teoría, 99% pureza) del compuesto del título del Ejemplo 197.

Ejemplo 195

1-(2,4-difluorofenil)-7-[3-hidroxi-3-metil-2-oxopirrolidin-1-il]-4-oxo-*N*-[(2*R*)-1,1,1-trifluorobutan-2-il]-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida (diastereómero 1)

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 10,21 (d, 1H), 8,86 (s, 1H), 8,74 (d, 1H), 8,54 (d, 1H), 7,92-7,84 (m, 1H), 7,67-7,58 (m, 1H), 7,40-7,32 (m, 1H), 5,72 (d, 1H), 4,83-4,71 (m, 1H), 3,60-3,49 (m, 1H), 3,45-3,34 (m, 1H), 2,07-1,84 (m, 3H), 1,74-1,60 (m, 1H), 1,29/1,27 (2x s, 3H), 0,98 (t, 3H).

LC-MS (Método 1): R_t = 1,04 min; 525 $[M+H]^+$.

Ejemplo 196

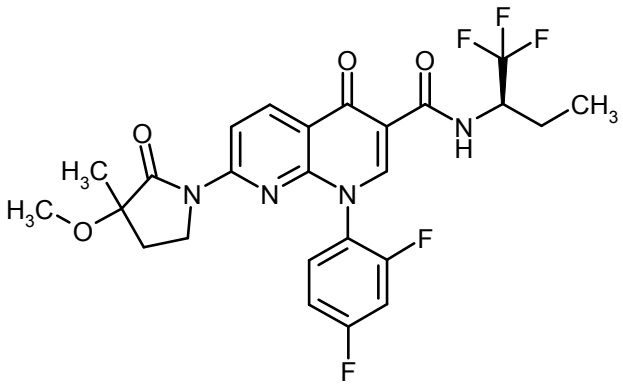
1-(2,4-difluorofenil)-7-[3-hidroxi-3-metil-2-oxopirrolidin-1-il]-4-oxo-*N*-[(2*R*)-1,1,1-trifluorobutan-2-il]-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida (diastereómero 2)

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 10,21 (d, 1H), 8,86 (s, 1H), 8,74 (d, 1H), 8,54 (d, 1H), 7,92-7,84 (m, 1H), 7,66-7,59 (m, 1H), 7,39-7,33 (m, 1H), 5,72 (d, 1H), 4,82-4,72 (m, 1H), 3,60-3,49 (m, 1H), 3,45-3,34 (m, 1H), 2,05-1,85 (m, 3H), 1,71-1,59 (m, 1H), 1,29/1,27 (2x s, 3H), 0,98 (t, 3H).

LC-MS (Método 1): R_t = 1,04 min; 525 $[M+H]^+$.

Ejemplo 197

1-(2,4-difluorofenil)-7-[3-metoxi-3-metil-2-oxopirrolidin-1-il]-4-oxo-*N*-[(2*R*)-1,1,1-trifluorobutan-2-il]-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida (mezcla de diastereómeros)



A una solución de 30 mg (57 µmol) de la mezcla de diastereómeros del Ejemplo 194 en 1 ml de DCM se agregaron 28 µl (0,46 mmol, 8 eq.) de yoduro de metilo y 170 mg (1,37 mmol, 24 eq.) de óxido de plata(I), y la suspensión resultante se agitó a reflujo durante 3 d. Posteriormente, la mezcla se enfrió hasta TA y se filtró, y se obtuvieron 30,0 mg (96% de teoría, 99% pureza) del compuesto del título.

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 10,20 (d, 1H), 8,87 (s, 1H), 8,75 (d, 1H), 8,54 (d, 1H), 7,91-7,83 (m, 1H), 7,66-7,58 (m, 1H), 7,41-7,33 (m, 1H), 4,83-4,73 (m, 1H), 3,53-3,39 (m, 2H), 3,21/3,18 (2x s, 3H), 2,29-2,17 (m, 1H), 2,01-2,84 (m, 2H), 1,73-1,61 (m, 1H), 1,33/1,31 (2x s, 3H), 0,98 (t, 3H).

LC-MS (Método 3): R_t = 2,24 min; 539 $[M+H]^+$.

30 mg del compuesto del título (mezcla de diastereómero) se separó en los diastereómeros por HPLC quiral (HPLC preparativa: Chiralpak-IF 5 µm 250 x 20 mm; eluyente: 100% metanol, 0,2% dietilamina; temperatura: 30°C; velocidad de flujo: 15 ml/min; detección UV: 220 nm).

Esto proporcionó (en la secuencia de elución desde la columna) 11 mg de diastereómero 1 (99% de) R_t = 7,26 min y 6 mg (97,4% de) de diastereómero 2 R_t = 8,36 min.

[HPLC analítica: columna: Chiralpak IF 5 µm 250 x 4,6 mm; eluyente: 100% metanol, 0,2% dietilamina; temperatura: 40°C; velocidad de flujo: 1 ml/min; detección UV: 235 nm]

El diastereómero 1 se purificó adicionalmente (columna: Chromatorex C18, 10 µm, 125 x 30 mm, solvente: acetonitrilo / 0,05% gradiente de ácido fórmico; (0 a 3 min. 10% acetonitrilo hasta 35 min. 90% acetonitrilo y otros 3 min. 90% acetonitrilo)), y se obtuvo 6,4 mg (21% de teoría, 99% pureza) del compuesto del título del Ejemplo 198.

El diastereómero 2 se purificó adicionalmente por medio de HPLC preparativa (columna: Chromatorex C18, 10 µm, 125 x 30 mm, solvente: acetonitrilo / 0,05% gradiente de ácido fórmico; (0 a 3 min. 10% acetonitrilo hasta 35 min. 90% acetonitrilo y otros 3 min. 90% acetonitrilo)), y se obtuvo 3,6 mg (12% de teoría, 99% pureza) del compuesto del título del Ejemplo 199.

Ejemplo 198:

1-(2,4-difluorofenil)-7-[3-metoxi-3-metil-2-oxopirrolidin-1-il]-4-oxo-*N*-[(2*R*)-1,1,1-trifluorobutan-2-il]-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida (diastereómero 1)

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 10,19 (d, 1H), 8,87 (s, 1H), 8,75 (d, 1H), 8,54 (d, 1H), 7,91-7,83 (m, 1H), 7,66-7,58 (m, 1H), 7,39-7,33 (m, 1H), 4,84-4,70 (m, 1H), 3,60-3,38 (m, 2H), 3,20/3,18 (2x s, 3H), 2,28-2,17 (m, 1H), 2,02-1,84 (m, 2H), 1,74-1,60 (m, 1H), 1,33/1,31 (2x s, 3H), 0,98 (t, 3H).

LC-MS (Método 3): R_t = 2,26 min; 539 $[M+H]^+$.

Ejemplo 199:

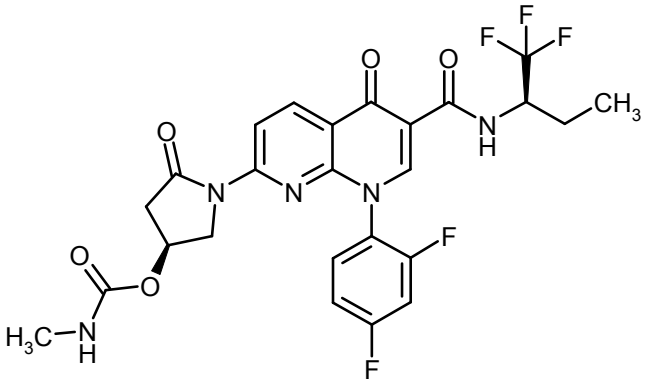
1-(2,4-difluorofenil)-7-[3-metoxi-3-metil-2-oxopirrolidin-1-il]-4-oxo-*N*-[(2*R*)-1,1,1-trifluorobutan-2-il]-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida (diastereómero 2)

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 10,19 (d, 1H), 8,87 (s, 1H), 8,75 (d, 1H), 8,54 (d, 1H), 7,91-7,83 (m, 1H), 7,65-7,59 (m, 1H), 7,39-7,33 (m, 1H), 4,83-4,72 (m, 1H), 3,60-3,37 (m, 2H), 3,21/3,18 (2x s, 3H), 2,28-2,17 (m, 1H), 2,01-1,84 (m, 2H), 1,72-1,60 (m, 1H), 1,33/1,31 (2x s, 3H), 0,98 (t, 3H).

LC-MS (Método 3): R_t = 2,24 min; 539 $[M+H]^+$.

Ejemplo 200:

(3*S*)-1-[8-(2,4-difluorofenil)-5-oxo-6-{[(2*R*)-1,1,1-trifluorobutan-2-il]carbamoil}-5,8-dihidro-1,8-naftiridin-2-il]-5-oxopirrolidin-3-il metil carbamato



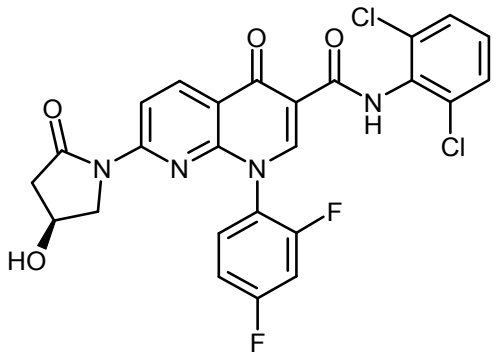
A una solución de 100 mg (196 µmol) del compuesto del Ejemplo 175 en 4 ml de DCM se agregaron 18,3 mg (196 µmol) de cloruro de metilcarbamoilo, 4,8 mg (39 µmol) de 4-dimetilaminopiridina y 30 µl (0,22 mmol) de trietilamina, y la mezcla se agitó a TA durante la noche. El solvente se retiró luego a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC preparativa (columna: Kromasil C18, 10 µm, 125 x 30 mm, solvente: acetonitrilo / 0,05% gradiente de ácido fórmico (0 a 3 min. 10% acetonitrilo hasta 35 min. 90% acetonitrilo y otros 3 min. 90% acetonitrilo)). Se obtuvieron 31,9 mg (28% de teoría, 99% pureza) del compuesto del título.

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 10,20 (d, 1H), 8,88-8,85 (m, 1H), 8,73 (d, 1H), 8,51-8,45 (m, 1H), 7,91-7,81 (m, 1H), 7,66-7,55 (m, 1H), 7,41-7,32 (m, 1H), 7,22-7,08 (m, 1H), 5,15-5,09 (m, 1H), 4,84-4,71 (m, 1H), 3,89-3,77 (m, 1H), 3,68-3,54 (m, 1H), 3,20-3,09 (m, 1H), 1,96-1,84 (m, 1H), 1,73-1,60 (m, 1H), 0,98 (t, 3H).

LC-MS (Método 4): R_t = 3,27 min; 568 $[M+H]^+$.

Ejemplo 201:

N-(2,6-diclorofenil)-1-(2,4-difluorofenil)-7-[(4*S*)-4-hidroxi-2-oxopirrolidin-1-il]-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida



De acuerdo con GP2, 100 mg (153 µmol, 73,6% pureza) del compuesto del Ejemplo 81A se hizo reaccionar con 15,5 mg (153 µmol) de (4*S*)-4-hidroxipirolidin-2-ona en presencia de 74,8 mg (230 µmol) de carbonato de cesio, 6,2 mg (28 µmol) de acetato de paladio(II) y 16 mg (28 µmol) de Xantphos en 2 ml de dioxano. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (gradiente de ciclohexano/acetato de etilo) y

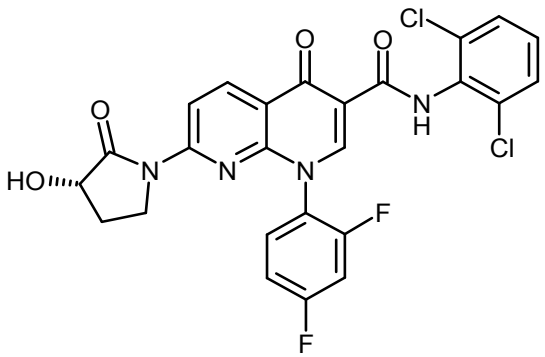
finalmente por cromatografía preparativa de capa fina (diclorometano/metanol = 95/5, placas de 20 x 20 cm, 1 mm de sílice). La fracción del producto se visualizó por detección UV y raspó, y se eluyó de gel de sílice con acetato de etilo. La mezcla se filtró a través de Celite y el solvente se retiró a presión reducida. El residuo se liofilizó de agua/acetonitrilo, y se obtuvieron 27,3 mg (33% de teoría; 100% pureza) del compuesto del título.

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ [ppm] = 11,7 (s, 1H), 8,92 (s, 1H), 8,77 (d, 1H), 8,57-8,52 (m, 1H), 7,96-7,86 (m, 1H), 7,67-7,57 (m, 3H), 7,42-7,33 (m, 2H), 5,33 (dd, 1H), 4,32-4,25 (m, 1H), 3,74-3,63 (m, 1H), 3,54-3,43 (m, 1H), 3,01-2,89 (m, 1H), 2,43-2,31 (m, 1H).

LC-MS (Método 1): R_t = 1,03 min; 545 $[M+H]^+$.

Ejemplo 202:

N-(2,6-diclorofenil)-1-(2,4-difluorofenil)-7-[(3*S*)-3-hidroxi-2-oxopirrolidin-1-il]-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida



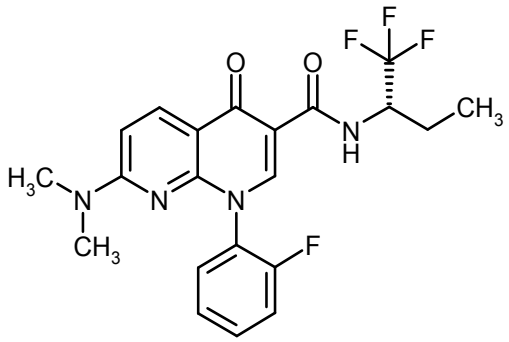
De acuerdo con GP2, 150 mg (275 µmol, 88% pureza) del compuesto del Ejemplo 81A se hizo reaccionar con 27,8 mg (275 µmol) de (3*S*)-3-hidroxipirolidin-2-ona en presencia de 56,9 mg (412 µmol) de carbonato de potasio, 6,2 mg (27 µmol) de acetato de paladio(II) y 32 mg (55 µmol) de Xantphos en 2,8 ml de dioxano. El producto bruto se purificó dos veces mediante HPLC preparativa (columna: Chromatorex C18, 10 µm, 125 x 30 mm, solvente: acetonitrilo / 0,05% gradiente de ácido fórmico (0 a 3 min. 10% acetonitrilo hasta 35 min. 90% acetonitrilo y otros 3 min. 90% acetonitrilo). Se obtuvieron 49,2 mg (33% de teoría, 100% pureza) del compuesto del título.

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 11,69 (s, 1H), 8,93 (s, 1H), 8,79 (d, 1H), 8,58-8,52 (m, 1H), 7,94-7,85 (m, 1H), 7,66-7,57 (m, 3H), 7,42-7,32 (m, 2H), 5,91 (d, 1H), 4,46-4,34 (m, 1H), 3,64-3,51 (m, 1H), 3,39-3,27 (m, 1H), 2,38-2,27 (m, 1H), 1,86-1,69 (m, 1H).

LC-MS (Método 3): R_t = 1,83 min; 545 $[M+H]^+$.

Ejemplo 203:

7-(dimetilamino)-1-(2-fluorofenil)-4-oxo-*N*-[(2*S*)-1,1,1-trifluorobutan-2-il]-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida



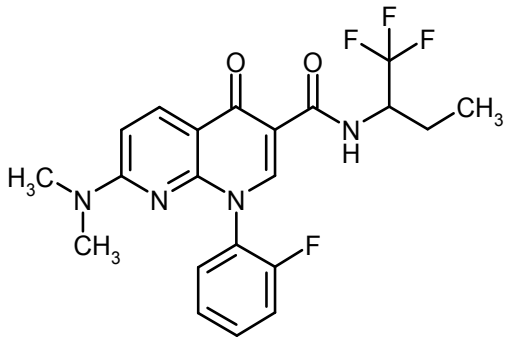
De acuerdo con GP1, 100 mg (306 µmol) del compuesto del Ejemplo 62A se hizo reaccionar con 58,3 mg (458 µmol) de (*S*)-2-trifluorometilpropilamina en presencia de 116 mg (306 µmol) de HATU y 160 µl (917 µmol) de *N*,*N*-diisopropiletilamina en 3,2 ml de dimetilformamida. La reacción finalizó agregando ácido clorhídrico acuoso 1 M y 10 ml de agua, y el precipitado se filtró con succión. El sólido precipitado se lavó con agua y se secó a alto vacío durante la noche. El residuo se absorbió en 2 ml de diclorometano y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (gradiente de ciclohexano/acetato de etilo), y se obtuvo 87,4 mg (65% de teoría; 99% pureza) del compuesto del título.

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 10,51 (d, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,29 (d, 1H), 7,77-7,69 (m, 1H), 7,66-7,59 (m, 1H), 7,52-7,46 (m, 1H), 7,45-7,39 (m, 1H), 6,94 (d, 1H), 4,80-4,66 (m, 1H), 2,93 (br. s, 6H), 1,94-1,82 (m, 1H), 1,71-1,56 (m, 1H), 0,97 (t, 3H).

LC-MS (Método 3): R_t = 2,18 min; 437 $[M+H]^+$.

Ejemplo 204:

rac-7-(dimetilamino)-1-(2-fluorofenil)-4-oxo-*N*-[1,1,1-trifluorobutan-2-il]-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida



De acuerdo con GP1, 100 mg del compuesto del Ejemplo 62A se hizo reaccionar con 75,0 mg (458 µmol) de *rac*-2-trifluorometilpropilamina clorhidrato en presencia de 116 mg (306 µmol) de HATU y 160 µl (917 µmol) de *N*,*N*-diisopropiletilamina en 3,2 ml de dimetilformamida. La reacción finalizó agregando ácido clorhídrico acuoso 1 M y 10 ml de agua, y el precipitado se filtró con succión. El sólido precipitado se lavó con agua y se secó a alto vacío durante la noche. El residuo se absorbió en 2 ml de diclorometano y se

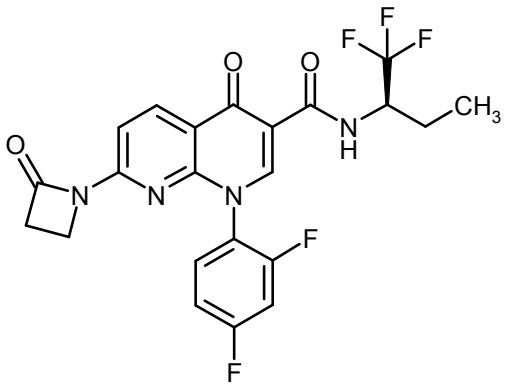
purificó mediante cromatografía ultrarrápida (gradiente de ciclohexano/acetato de etilo), y se obtuvo 98,6 mg (73% de teoría; 99% pureza) del compuesto del título.

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 10,51 (d, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,29 (d, 1H), 7,76-7,69 (m, 1H), 7,66-7,59 (m, 1H), 7,52-7,46 (m, 1H), 7,45-7,39 (m, 1H), 6,94 (d, 1H), 4,80-4,68 (m, 1H), 2,93 (br. s, 6H), 1,93-1,84 (m, 1H), 1,69-1,58 (m, 1H), 0,97 (t, 3H).

LC-MS (Método 3): R_t = 2,14 min; 437 $[M+H]^+$.

Ejemplo 205:

1-(2,4-difluorofenil)-4-oxo-7-(2-oxoazetidin-1-il)-*N*-[(2*R*)-1,1,1-trifluorobutan-2-il]-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida



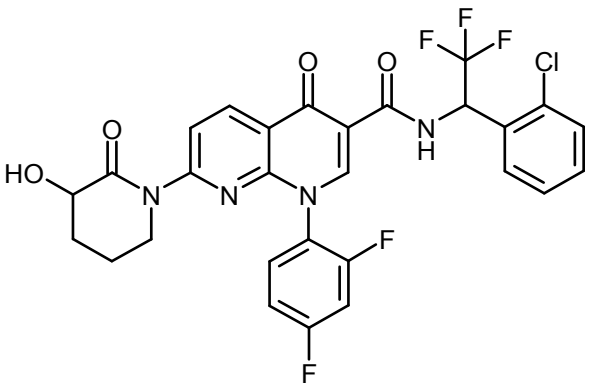
De acuerdo con GP2, se hizo reaccionar 100 mg (224 µmol) del compuesto del Ejemplo 67A con 15,9 mg (224 µmol) de azetidinona en presencia de 11,6 mg (0,011 mmol) de complejo tris(dibencilidenacetona)dipaladio-cloroformo y 19 mg (34 µmol) de Xantphos en 5 ml de tolueno a 90°C. El producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (gradiente de ciclohexano/acetato de etilo) y HPLC preparativa (columna: Chromatorex C18, 10 µm, 125 x 30 mm, solvente: acetonitrilo / 0,05% gradiente de ácido fórmico (0 a 3 min. 10% acetonitrilo hasta 35 min. 90% acetonitrilo y otros 3 min. 90% acetonitrilo). Se obtuvieron 18,5 mg (17% de teoría, 99% pureza) del compuesto del título.

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ [ppm] = 10,20 (d, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,69 (d, 1H), 7,90-7,82 (m, 1H), 7,74 (d, 1H), 7,64-7,57 (m, 1H), 7,39-7,31 (m, 1H), 4,83-4,71 (m, 1H), 3,45-3,35 (m, 2H), 3,14-3,07 (m, 2H), 1,95-1,83 (m, 1H), 1,73-1,59 (m, 1H), 0,97 (t, 3H).

LC-MS (Método 3): R_t = 2,15 min; 481 $[M+H]^+$.

Ejemplo 206:

rac-*N*-[(1*R*)-1-(2-clorofenil)-2,2,2-trifluoroetil]-1-(2,4-difluorofenil)-7-[3-hidroxi-2-oxopiperidin-1-il]-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida (mezcla de diastereómeros)



De acuerdo con GP2, 150 mg (273 µmol, 96% pureza) del compuesto del Ejemplo 73A se hizo reaccionar con 31,4 mg (273 µmol) de 3-hidroxi-2-piperidona en presencia de 56,5 mg (409 µmol) de carbonato de potasio, 6,1 mg (27 µmol) de acetato de paladio(II) y 32 mg (55 µmol) de Xantphos en 2,7 ml de dioxano. El residuo se purificó por cromatografía instantánea (gradiente de ciclohexano/acetato de etilo) y HPLC preparativa (columna: Chromatorex C18, 10 µm, 125 x 30 mm, solvente: acetonitrilo / 0,05% gradiente de ácido fórmico (0 a 3 min. 10% acetonitrilo hasta 35 min. 90% acetonitrilo y otros 3 min. 90% acetonitrilo). Se obtuvieron 69,8 mg (42% de teoría, 100% pureza) del compuesto del título.

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 11,29 (d, 1H), 8,88 (s, 1H), 8,70 (d, 1H), 8,19-8,10 (m, 1H), 7,93-7,77 (m, 1H), 7,67-7,48 (m, 5H), 7,40-7,31 (m, 1H), 6,53-6,42 (m, 1H), 5,53-5,46 (m, 1H), 4,27-4,18 (m, 1H), 3,71-3,59 (m, 1H), 3,54-3,41 (m, 1H), 2,12-2,02 (m, 1H), 1,84-1,73 (m, 2H), 1,71-1,58 (m, 1H).

LC-MS (Método 3): R_t = 2,18 min; 607 $[M+H]^+$.

58 mg del compuesto del título (mezcla de diastereómeros racémicos) se separaron en los diastereómeros enantioméricos por HPLC quiral (HPLC preparativa: columna: Chiralcel OZ-H 5 µm 250 x 20 mm; eluyente: 75% etanol, 25% isohexano; temperatura: 40°C; velocidad de flujo: 15 ml/min; detección UV: 220 nm).

Esto proporcionó (en la secuencia de elución de la columna) 14 mg de diastereómero 1 (enantiómero A) (99% de) R_t = 6,63 min, 12 mg (99% de) de diastereómero 2 (enantiómero A) R_t = 7,71 min, 11 mg (99% de) de diastereómero 1 (enantiómero B) R_t = 12,9 min, y 18 mg (99%de) de diastereómero 2 (enantiómero B) R_t = 18,3 min.

[HPLC analítica: columna: Chiralcel OZ-H 5 µm 250 x 4,6 mm; eluyente: 75% etanol, 25% isohexano; temperatura: 40°C; velocidad de flujo: 1 ml/min; detección UV: 220 nm]

El diastereómero 1 (enantiómero A) se purificó adicionalmente por medio de HPLC preparativa (columna: Chromatorex C18, 10 µm, 125 x 30 mm, solvente: acetonitrilo / 0,05% gradiente de ácido fórmico; (0 a 3 min. 10% acetonitrilo hasta 35 min. 90% acetonitrilo y otros 3 min. 90% acetonitrilo)), y se obtuvo 10,4 mg (6,2% de teoría, 99% pureza) del compuesto del título del Ejemplo 207.

El diastereómero 2 (enantiómero A) se purificó adicionalmente por medio de HPLC preparativa (columna: Chromatorex C18, 10 µm, 125 x 30 mm, solvente: acetonitrilo / 0,05% gradiente de ácido fórmico; (0 a 3 min. 10% acetonitrilo hasta 35 min. 90% acetonitrilo y otros 3 min. 90% acetonitrilo)), y se obtuvo 8,4 mg (5% de teoría, 99% pureza) del compuesto del título del Ejemplo 208.

El diastereómero 1 (enantiómero B) se purificó adicionalmente por medio de HPLC preparativa (columna: Chromatorex C18, 10 µm, 125 x 30 mm, solvente: acetonitrilo / 0,05% gradiente de ácido fórmico; (0 a 3 min. 10% acetonitrilo hasta 35 min. 90% acetonitrilo y otros 3 min. 90% acetonitrilo)), y se obtuvo 8,7 mg (5% de teoría, 99% pureza) del compuesto del título del Ejemplo 209.

El diastereómero 2 (enantiómero B) se purificó adicionalmente por medio de HPLC preparativa (columna: Chromatorex C18, 10 µm, 125 x 30 mm, solvente: acetonitrilo / 0,05% gradiente de ácido fórmico; (0 a 3 min. 10% acetonitrilo hasta 35 min. 90% acetonitrilo y otros 3 min. 90% acetonitrilo)), y se obtuvo 11,4 mg (6,8% de teoría, 99% pureza) del compuesto del título del Ejemplo 210.

Ejemplo 207:

N-[(1*R*)-1-(2-clorofenil)-2,2,2-trifluoroetil]-1-(2,4-difluorofenil)-7-[3-hidroxi-2-oxopiperidin-1-il]-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida (diastereómero 1, enantiómero A)

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 11,29 (d, 1H), 8,88 (s, 1H), 8,70 (d, 1H), 8,18-8,11 (m, 1H), 7,92-7,77 (m, 1H), 7,67-7,48 (m, 5H), 7,40-7,31 (m, 1H), 6,53-6,43 (m, 1H), 5,52-5,47 (m, 1H), 4,26-4,18 (m, 1H), 3,72-3,59 (m, 1H), 3,52-3,41 (m, 1H), 2,11-2,02 (m, 1H), 1,84-1,73 (m, 2H), 1,71-1,58 (m, 1H).

LC-MS (Método 3): R_t = 2,21 min; 607 $[M+H]^+$.

Ejemplo 208:

N-[(1*R*)-1-(2-clorofenil)-2,2,2-trifluoroetil]-1-(2,4-difluorofenil)-7-[3-hidroxi-2-oxopiperidin-1-il]-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida (diastereómero 2, enantiómero A)

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 11,29 (d, 1H), 8,88 (s, 1H), 8,70 (d, 1H), 8,18-8,11 (m, 1H), 7,91-7,78 (m, 1H), 7,67-7,48 (m, 5H), 7,40-7,31 (m, 1H), 6,53-6,43 (m, 1H), 5,52-5,47 (m, 1H), 4,26-4,18 (m, 1H), 3,72-3,59 (m, 1H), 3,52-3,41 (m, 1H), 2,11-2,02 (m, 1H), 1,84-1,73 (m, 2H), 1,71-1,58 (m, 1H).

LC-MS (Método 3): R_t = 2,21 min; 607 $[M+H]^+$.

Ejemplo 209:

N-[(1*R*)-1-(2-clorofenil)-2,2,2-trifluoroetil]-1-(2,4-difluorofenil)-7-[3-hidroxi-2-oxopiperidin-1-il]-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida (diastereómero 1, enantiómero B)

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 11,29 (d, 1H), 8,88 (s, 1H), 8,70 (d, 1H), 8,18-8,11 (m, 1H), 7,91-7,78 (m, 1H), 7,67-7,48 (m, 5H), 7,40-7,31 (m, 1H), 6,53-6,43 (m, 1H), 5,52-5,47 (m, 1H), 4,26-4,18 (m, 1H), 3,72-3,59 (m, 1H), 3,52-3,41 (m, 1H), 2,11-2,02 (m, 1H), 1,84-1,73 (m, 2H), 1,71-1,58 (m, 1H).

LC-MS (Método 3): R_t = 2,20 min; 607 $[M+H]^+$.

Ejemplo 210:

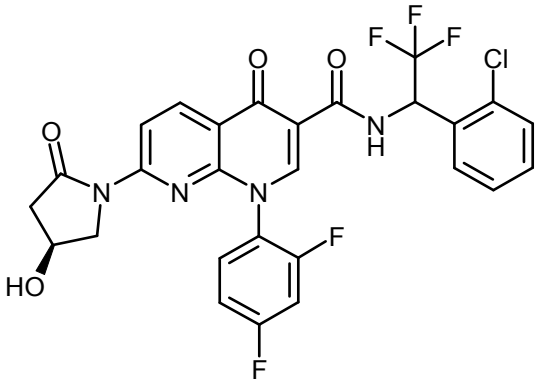
N-[(1*R*)-1-(2-clorofenil)-2,2,2-trifluoroetil]-1-(2,4-difluorofenil)-7-[3-hidroxi-2-oxopiperidin-1-il]-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida (diastereómero 2, enantiómero B)

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 11,29 (d, 1H), 8,88 (s, 1H), 8,70 (d, 1H), 8,18-8,11 (m, 1H), 7,92-7,77 (m, 1H), 7,67-7,48 (m, 5H), 7,40-7,31 (m, 1H), 6,53-6,43 (m, 1H), 5,52-5,47 (m, 1H), 4,26-4,18 (m, 1H), 3,72-3,59 (m, 1H), 3,52-3,41 (m, 1H), 2,11-2,02 (m, 1H), 1,84-1,73 (m, 2H), 1,71-1,58 (m, 1H).

LC-MS (Método 3): R_t = 2,21 min; 607 $[M+H]^+$.

Ejemplo 211:

N-[1-(2-clorofenil)-2,2,2-trifluoroetil]-1-(2,4-difluorofenil)-7-[(4*S*)-4-hidroxi-2-oxopirrolidin-1-il]-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida (mezcla de diastereómero)



De acuerdo con GP2, 750 mg (1,36 mmol, 96% pureza) del compuesto del Ejemplo 73A se hizo reaccionar con 138 mg (1,36 mmol) de (4*S*)-4-hidroxipirolidin-2-ona en presencia de 283 mg (2,04 mmol) de carbonato de potasio, 30,6 mg (136 µmol) de acetato de paladio(II) y 158 mg (273 µmol) de Xantphos en 14 ml de dioxano. La mezcla se filtró, se lavó con acetonitrilo y se concentró, y el producto bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (gradiente de ciclohexano/acetato de etilo). Se obtuvieron 555 mg (65% de teoría, 95% pureza) del compuesto del título.

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 11,33 (d, 1H), 8,86 (s, 1H), 8,75 (d, 1H), 8,57-8,51 (m, 1H), 7,93-7,76 (m, 1H), 7,67-7,48 (m, 5H), 7,41-7,32 (m, 1H), 6,53-6,42 (m, 1H), 5,37-5,27 (m, 1H), 4,31-4,25 (m, 1H), 3,72-3,61 (m, 1H), 3,51-3,42 (m, 1H), 3,00-2,88 (m, 1H), 2,42-2,31 (m, 1H).

LC-MS (Método 3): R_t = 2,13 min; 593 $[M+H]^+$.

550 mg del compuesto del título (mezcla de diastereómero) se separó en los diastereómeros por HPLC quiral (HPLC preparativa: columna: Chiralpak AZ-H 5 µm 250 x 20 mm; eluyente: 50% isopropanol, 50% isohexano; temperatura: 25°C; velocidad de flujo: 15 ml/min; detección UV: 210 nm).

Esto proporcionó (en la secuencia de elución desde la columna) 229 mg de diastereómero 1 (99% de) R_t = 0,96 min y 235 mg (99% de) de diastereómero 2 R_t = 1,44 min.

[HPLC analítica: columna: Chiralcel AZ-3 3 µm 50 x 4,6 mm; eluyente: 50% isopropanol, 50% isohexano; velocidad de flujo: 1 ml/min; detección UV: 220 nm]

El diastereómero 1 se purificó adicionalmente por medio de HPLC preparativa (columna: Chromatorex C18, 10 µm, 125 x 30 mm, solvente: acetonitrilo / 0,05% gradiente de ácido fórmico; (0 a 3 min. 10% acetonitrilo hasta 35 min. 90% acetonitrilo y otros 3 min. 90% acetonitrilo)), y se obtuvo 151,6 mg (19% de teoría, 100% pureza) del compuesto del título del Ejemplo 212.

El diastereómero 2 se purificó adicionalmente por medio de HPLC preparativa (columna: Chromatorex C18, 10 µm, 125 x 30 mm, solvente: acetonitrilo / 0,05% gradiente de ácido fórmico; (0 a 3 min. 10% acetonitrilo hasta 35 min. 90% acetonitrilo y otros 3 min. 90% acetonitrilo)), y se obtuvo 151,7 mg (19% de teoría, 100% pureza) del compuesto del título del Ejemplo 213.

Ejemplo 212:

N-[1-(2-clorofenil)-2,2,2-trifluoroetil]-1-(2,4-difluorofenil)-7-[(4*S*)-4-hidroxi-2-oxopirrolidin-1-il]-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida (diastereómero A)

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 11,33 (d, 1H), 8,86 (s, 1H), 8,75 (d, 1H), 8,57-8,51 (m, 1H), 7,91-7,78 (m, 1H), 7,67-7,48 (m, 5H), 7,41-7,33 (m, 1H), 6,52-6,42 (m, 1H), 5,32 (dd, 1H), 4,31-4,25 (m, 1H), 3,72-3,61 (m, 1H), 3,51-3,41 (m, 1H), 3,00-2,88 (m, 1H), 2,41-2,31 (m, 1H).

LC-MS (Método 3): R_t = 2,07 min; 593 $[M+H]^+$.

Ejemplo 213:

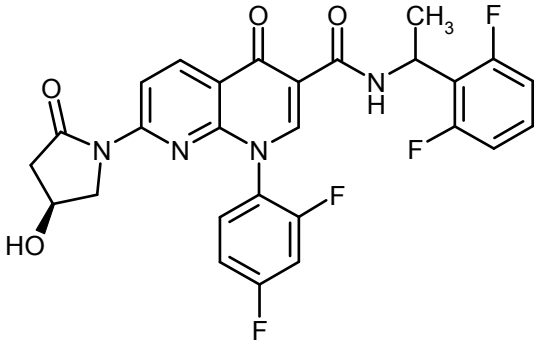
N-[1-(2-clorofenil)-2,2,2-trifluoroetil]-1-(2,4-difluorofenil)-7-[(4*S*)-4-hidroxi-2-oxopirrolidin-1-il]-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida (diastereómero B)

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 11,33 (d, 1H), 8,86 (s, 1H), 8,75 (d, 1H), 8,57-8,51 (m, 1H), 7,93-7,76 (m, 1H), 7,67-7,48 (m, 5H), 7,42-7,32 (m, 1H), 6,52-6,42 (m, 1H), 5,32 (dd, 1H), 4,31-4,25 (m, 1H), 3,71-3,61 (m, 1H), 3,52-3,42 (m, 1H), 3,00-2,88 (m, 1H), 2,42-2,32 (m, 1H).

LC-MS (Método 3): R_t = 2,07 min; 593 $[M+H]^+$.

Ejemplo 214:

1-(2,4-difluorofenil)-*N*-[1-(2,6-difluorofenil)etil]-7-[(4*S*)-4-hidroxi-2-oxopirrolidin-1-il]-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida (mezcla de diastereómeros)



De acuerdo con GP1, 90 mg (0,15 mmol, 65% pureza) del compuesto del Ejemplo 63A se hizo reaccionar con 34,4 mg (219 µmol) de *rac*-1-(2,6-difluorofenil)etilamina en presencia de 55,4 mg (146 µmol) de HATU y 35,5 µl (204 µmol) de *N*,*N*-diisopropiletilamina en 1,44 ml de dimetilformamida. El producto bruto se purificó por medio de cromatografía ultrarrápida (gradiente de ciclohexano/acetato de etilo), y se obtuvo 51,2 mg (65% de teoría; 100% pureza) del compuesto del título.

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 10,54-10,48 (m, 1H), 8,75-8,67 (m, 2H), 8,53-8,46 (m, 1H), 7,89-7,75 (m, 1H), 7,66-7,55 (m, 1H), 7,43-7,30 (m, 2H), 7,16-7,05 (m, 2H), 5,68-5,56 (m, 1H), 5,35-5,26 (m, 1H), 4,31-4,24 (m, 1H), 3,71-3,60 (m, 1H), 3,52-3,40 (m, 1H), 2,99-2,87 (m, 1H), 2,40-2,31 (m, 1H), 1,57 (d, 3H).

LC-MS (Método 1): R_t = 1,02 min; 541 $[M+H]^+$.

39 mg del compuesto del título (mezcla de diastereómero) se separó en los diastereómeros por HPLC quiral (HPLC preparativa: columna: Chiralpak AZ-H 5 µm 250 x 20 mm; eluyente: 50% isopropanol, 50% isohexano; temperatura: 25°C; velocidad de flujo: 15 ml/min; detección UV: 210 nm).

Esto proporcionó (en la secuencia de elución desde la columna) 14,9 mg de diastereómero 1 (99% de) R_t = 1,14 min y 12,9 mg (99% de) de diastereómero 2 R_t = 1,81 min.

[HPLC analítica: columna: Chiralcel AZ-3 3 µm 50 x 4,6 mm; eluyente: 50% isopropanol, 50% isohexano; velocidad de flujo: 1 ml/min; detección UV: 220 nm].

El diastereómero 1 se purificó adicionalmente por medio de cromatografía ultrarrápida (gradiente de ciclohexano/acetato de etilo), y se obtuvo 14,3 mg (18% de teoría; 100% pureza) del compuesto del Ejemplo 215.

El diastereómero 2 se purificó adicionalmente por medio de cromatografía ultrarrápida (gradiente de ciclohexano/acetato de etilo), y se obtuvo 9,8 mg (12% de teoría; 100% pureza) del compuesto del Ejemplo 216.

Ejemplo 215:

1-(2,4-difluorofenil)-*N*-[1-(2,6-difluorofenil)etil]-7-[(4*S*)-4-hidroxi-2-oxopirrolidin-1-il]-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida (diastereómero 1)

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 10,54-10,49 (m, 1H), 8,75-8,69 (m, 2H), 8,52-8,47 (m, 1H), 7,87-7,78 (m, 1H), 7,65-7,58 (m, 1H), 7,43-7,32 (m, 2H), 7,15-7,07 (m, 2H), 5,68-5,56 (m, 1H), 5,35-5,25 (m, 1H), 4,31-4,24 (m, 1H), 3,71-3,60 (m, 1H), 3,51-3,41 (m, 1H), 2,99-2,87 (m, 1H), 2,40-2,31 (m, 1H), 1,57 (d, 3H).

LC-MS (Método 1): R_t = 0,99 min; 541 $[M+H]^+$.

Ejemplo 216:

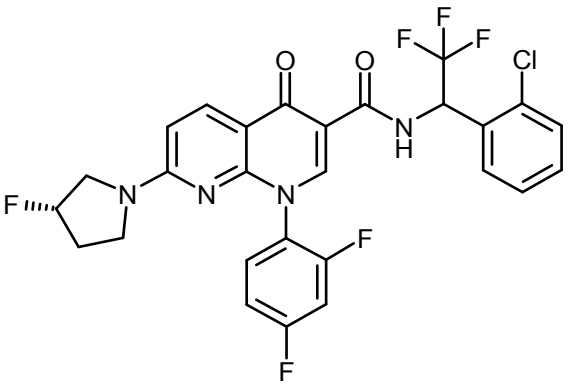
1-(2,4-difluorofenil)-*N*-[1-(2,6-difluorofenil)etil]-7-[(4*S*)-4-hidroxi-2-oxopirrolidin-1-il]-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida (diastereómero 2)

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 10,54-10,48 (m, 1H), 8,75-8,69 (m, 2H), 8,53-8,47 (m, 1H), 7,90-7,76 (m, 1H), 7,66-7,56 (m, 1H), 7,43-7,31 (m, 2H), 7,16-7,07 (m, 2H), 5,68-5,57 (m, 1H), 5,31 (dd, 1H), 4,31-4,24 (m, 1H), 3,71-3,60 (m, 1H), 3,52-3,41 (m, 1H), 2,99-2,86 (m, 1H), 2,41-2,31 (m, 1H), 1,57 (d, 3H).

LC-MS (Método 1): R_t = 0,98 min; 541 $[M+H]^+$.

Ejemplo 217:

N-[1-(2-clorofenil)-2,2,2-trifluoroetil]-1-(2,4-difluorofenil)-7-[(3*S*)-3-fluoropirrolidin-1-il]-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida (mezcla de diastereómero)



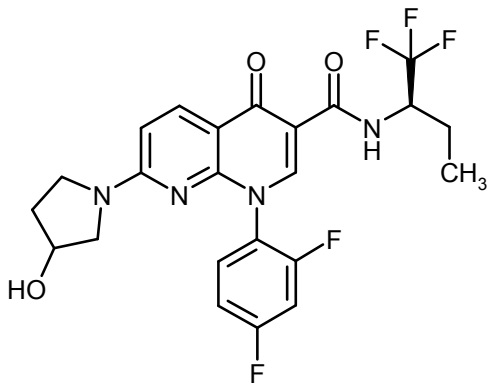
De acuerdo con GP3, se hizo reaccionar 150 mg (273 µmol, 96% pureza) del compuesto del Ejemplo 73A con 41 mg (0,33 mmol) de (*S*)-3-fluoropirrolidina clorhidrato y 0,21 ml (1,2 mmol) de *N*,*N*-diisopropiletilamina en 2,7 ml de dimetilformamida. El producto bruto se diluyó con acetonitrilo y se purificó por medio de HPLC preparativa (columna: Chromatorex C18, 10 µm, 125 x 30 mm, solvente: acetonitrilo / 0,05% gradiente de ácido fórmico; (0 a 3 min. 10% acetonitrilo hasta 35 min. 90% acetonitrilo y otros 3 min. 90% acetonitrilo), y se obtuvo 142 mg (90% de teoría, 100% pureza) del compuesto del título.

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 11,62 (d, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,37 (d, 1H), 7,88-7,70 (m, 1H), 7,65-7,45 (m, 1H), 7,37-7,26 (m, 1H), 6,88-6,77 (m, 1H), 6,50-6,40 (m, 1H), 5,55-5,23 (m, 1H), 3,84-3,06 (m, 4H), 2,34-1,96 (m, 2H).

LC-MS (Método 3): R_t = 2,40 min; 581 $[M+H]^+$.

Ejemplo 218:

1-(2,4-Difluorofenil)-7-[3-hidroxipirrolidin-1-il]-4-oxo-*N*-[(2*S*)-1,1,1-trifluorobutan-2-il]-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida (mezcla de diastereómero)



De acuerdo con GP1, 250 mg (626 µmol) del compuesto del Ejemplo 88A se hizo reaccionar con 154 mg (939 µmol) de (2*R*)-1,1,1-trifluorobutan-2-amina clorhidrato en presencia de 238 mg (626 µmol) de HATU y 153 µl (876 µmol) de *N*,*N*-diisopropiletilamina en 6,3 ml de dimetilformamida. Luego de la purificación por cromatografía ultrarrápida (gradiente de ciclohexano/acetato de etilo), se obtuvo 204 mg (66% de teoría, 100% pureza) del compuesto del título.

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 10,53 (d, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,28 (d, 1H), 7,86-7,75 (m, 1H), 7,61-7,53 (m, 1H), 7,36-7,28 (m, 1H), 6,80-6,70 (m, 1H), 5,10-4,87 (m, 1H), 4,80-4,67 (m, 1H), 4,43,4,21 (m, 1H), 3,60-3,01 (m, 4H), 2,09-1,56 (m, 4H), 0,97 (t, 3H).

LC-MS (Método 1): R_t = 1,05 min; 497 $[M+H]^+$.

169,9 mg del compuesto del título (mezcla de diastereómero) se separó en los diastereómeros por HPLC quiral (HPLC preparativa: método de separación: columna: Chiralcel OZ-H 5 µm 250 x 20 mm; eluyente: 25% isopropanol, 75% isohexano; temperatura: 30°C; velocidad de flujo: 15 ml/min; detección UV: 270 nm).

Esto proporcionó (en la secuencia de elución desde la columna) 88 mg de diastereómero 1 (99% de) R_t = 5,35 min y 75 mg (97% de) de diastereómero 2 R_t = 5,91 min.

[HPLC analítica: columna: Chiralcel OZ-H 5 µm 250 x 4,6 mm; eluyente: 30% isopropanol, 70% isohexano; temperatura: 30°C; velocidad de flujo: 1 ml/min; detección UV: 270 nm]

El diastereómero 1 se purificó adicionalmente por medio de cromatografía ultrarrápida (gradiente de ciclohexano/acetato de etilo), y se obtuvo 60 mg (19% de teoría; 97% pureza) del compuesto del título del Ejemplo 219.

El diastereómero 2 se purificó adicionalmente por medio de cromatografía ultrarrápida (gradiente de ciclohexano/acetato de etilo), y se obtuvo 46 mg (14% de teoría; 98% pureza) del compuesto del título del Ejemplo 220.

Ejemplo 219:

1-(2,4-difluorofenil)-7-[3-hidroxipirrolidin-1-il]-4-oxo-*N*-[(2*S*)-1,1,1-trifluorobutan-2-il]-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida (diastereómero 1)

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 10,52 (d, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,28 (d, 1H), 7,85-7,76 (m, 1H), 7,61-7,51 (m, 1H), 7,36-7,27 (m, 1H), 6,80-6,70 (m, 1H), 5,09-4,88 (m, 1H), 4,80-4,67 (m, 1H), 4,42,4,21 (m, 1H), 3,60-2,98 (m, 4H), 2,08-1,55 (m, 4H), 0,97 (t, 3H).

LC-MS (Método 1): R_t = 1,01 min; 497 $[M+H]^+$.

Ejemplo 220:

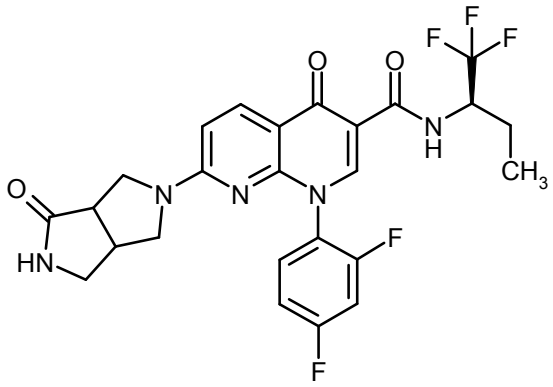
1-(2,4-difluorofenil)-7-[3-hidroxipirrolidin-1-il]-4-oxo-*N*-[(2*S*)-1,1,1-trifluorobutan-2-il]-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida (diastereómero 2)

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 10,53 (d, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,28 (d, 1H), 7,86-7,76 (m, 1H), 7,61-7,53 (m, 1H), 7,36-7,28 (m, 1H), 6,80-6,71 (m, 1H), 5,08-4,87 (m, 1H), 4,80-4,67 (m, 1H), 4,43,4,22 (m, 1H), 3,58-3,00 (m, 4H), 2,08-1,57 (m, 4H), 0,97 (t, 3H).

LC-MS (Método 1): R_t = 1,05 min; 497 $[M+H]^+$.

Ejemplo 221:

1-(2,4-difluorofenil)-4-oxo-7-[4-oxohexahidropirrolo[3,4-*c*]pirrol-2(1*H*)-il]-*N*-[(2*R*)-1,1,1-trifluorobutan-2-il]-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida (mezcla de diastereómeros)



A una solución de 242 mg (381 µmol) de la mezcla de diastereómeros del Ejemplo 83A en 3 ml de THF se agregó, a 0°C, 476 µl (1,90 mmol) de ácido clorhídrico (4M en dioxano). La mezcla se agitó a 0°C durante 30 min y a TA durante la noche. El solvente se retiró a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC preparativa (columna: Chromatorex C18, 10 µm, 125 x 30 mm, solvente: acetonitrilo / 0,05% gradiente de

ácido fórmico; (0 a 3 min. 10% acetonitrilo hasta 35 min. 90% acetonitrilo y otros 3 min. 90% acetonitrilo), y se obtuvo 168 mg (83% de teoría, 100% pureza) del compuesto del título.

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 10,48 (d, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,31 (d, 1H), 7,87-7,70 (m, 2H), 7,63-7,52 (m, 1H), 7,37-7,27 (m, 1H), 6,87-6,70 (br. s, 1H), 4,80-4,66 (m, 1H), 3,92-2,88 (br. m, 8H), 1,94-1,81 (m, 1H), 1,70-1,56 (m, 1H), 0,97 (t, 3H).

LC-MS (Método 3): R_t = 1,74 min; 536 $[M+H]^+$.

167 mg del compuesto del título (mezcla de diastereómero) se separó en los diastereómeros por HPLC quiral (HPLC preparativa: columna: Chiralpak AD-H 5 µm 250 x 20 mm; eluyente: 30% isopropanol, 70% isohexano; temperatura: 25°C; velocidad de flujo: 20 ml/min; detección UV: 230 nm).

Esto proporcionó (en la secuencia de elución desde la columna) 63,6 mg de diastereómero 1 (99% de) R_t = 3,46 min y 67,9 mg (99% de) de diastereómero 2 R_t = 6,09 min.

[HPLC analítica: columna: Diacel AD-3 3 µm 30 x 4,6 mm; eluyente: 70% isopropanol, 50% isohexano; detección UV: 220 nm].

El diastereómero 1 se purificó adicionalmente por medio de HPLC preparativa (columna: Chromatorex C18, 10 µm, 125 x 30 mm, solvente: acetonitrilo / 0,05% gradiente de ácido fórmico; (0 a 3 min. 10% acetonitrilo hasta 35 min. 90% acetonitrilo y otros 3 min. 90% acetonitrilo)), y se obtuvo 41 mg (20% de teoría, 100% pureza) del compuesto del título del Ejemplo 222.

El diastereómero 2 se purificó adicionalmente por medio de HPLC preparativa (columna: Chromatorex C18, 10 µm, 125 x 30 mm, solvente: acetonitrilo / 0,05% gradiente de ácido fórmico; (0 a 3 min. 10% acetonitrilo hasta 35 min. 90% acetonitrilo y otros 3 min. 90% acetonitrilo)), y se obtuvo 38 mg (18% de teoría, 100% pureza) del compuesto del título del Ejemplo 223.

Ejemplo 222:

1-(2,4-difluorofenil)-4-oxo-7-[4-oxohexahidropirrolo[3,4-*c*]pirrol-2(1*H*)-il]-*N*-[(2*R*)-1,1,1-trifluorobutan-2-il]-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida (diastereómero 1)

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 10,48 (d, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,31 (d, 1H), 7,86-7,73 (m, 2H), 7,63-7,53 (m, 1H), 7,37-7,28 (m, 1H), 6,87-6,71 (br. s, 1H), 4,80-4,68 (m, 1H), 3,93-2,89 (br. m, 8H), 1,94-1,81 (m, 1H), 1,70-1,57 (m, 1H), 0,97 (t, 3H).

LC-MS (Método 1): R_t = 0,97 min; 536 $[M+H]^+$.

Ejemplo 223:

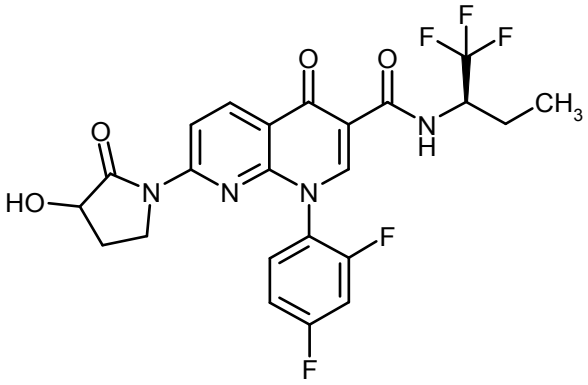
1-(2,4-difluorofenil)-4-oxo-7-[4-oxohexahidropirrolo[3,4-*c*]pirrol-2(1*H*)-il]-*N*-[(2*R*)-1,1,1-trifluorobutan-2-il]-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida (diastereómero 2)

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 10,48 (d, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,31 (d, 1H), 7,86-7,73 (m, 2H), 7,63-7,54 (m, 1H), 7,37-7,28 (m, 1H), 6,87-6,70 (br. s, 1H), 4,81-4,67 (m, 1H), 3,93-2,89 (br. m, 8H), 1,94-1,82 (m, 1H), 1,70-1,57 (m, 1H), 0,97 (t, 3H).

LC-MS (Método 1): R_t = 0,97 min; 536 $[M+H]^+$.

Ejemplo 224:

1-(2,4-Difluorofenil)-7-[3-hidroxi-2-oxopirrolidin-1-il]-4-oxo-*N*-[(2*R*)-1,1,1-trifluorobutan-2-il]-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida (mezcla de diastereómero)



De acuerdo con GP2, 150 mg (326 µmol) del compuesto del Ejemplo 67A (97% pureza) se hizo reaccionar con 33,0 mg (326 µmol) de *rac*-3-hidroxi-2-pirrolidin-2-ona en presencia de 67,7 mg (490 µmol) de carbonato de potasio, 7,3 mg (33 µmol) de acetato de paladio(II) y 38 mg (65 µmol) de Xantphos en 3 ml de dioxano. La mezcla de reacción se filtró, se lavó con acetonitrilo y se concentró, y el residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (gradiente de ciclohexano/acetato de etilo). Se obtuvieron 92,5 mg (55% de teoría, 99% pureza) del compuesto del título.

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 10,21 (d, 1H), 8,86 (s, 1H), 8,73 (d, 1H), 8,56-8,49 (m, 1H), 7,92-7,82 (m, 1H), 7,67-7,56 (m, 1H), 7,40-7,31 (m, 1H), 5,90 (d, 1H), 4,84-4,70 (m, 1H), 4,44-4,32 (m, 1H), 3,63-3,49 (m, 1H), 3,37-3,23 (m, 1H), 2,37-2,26 (m, 1H), 1,96-1,59 (m, 3H), 0,98 (t, 3H).

LC-MS (Método 3): R_t = 1,88 min; 511 $[M+H]^+$.

90 mg del compuesto del título (mezcla de diastereómero) se separó en los diastereómeros por HPLC quiral (HPLC preparativa: columna: Chiralcel OX-H 5 µm 250 x 20 mm; eluyente: 40% etanol, 60% isohexano; temperatura: 30°C; velocidad de flujo: 15 ml/min; detección UV: 220 nm).

Esto proporcionó (en la secuencia de elución desde la columna) 43 mg de diastereómero 1 (99% de) R_t = 8,76 min y 46 mg (99% de) de diastereómero 2 R_t = 10,65 min.

[HPLC analítica: columna: Chiralcel OX-H 5 µm 250 x 4,6 mm; eluyente: 40% etanol, 60% isohexano; temperatura: 30°C; velocidad de flujo: 1 ml/min; detección UV: 220 nm]

El diastereómero 1 se purificó adicionalmente por medio de HPLC preparativa (columna: Chromatorex C18, 10 µm, 125 x 30 mm, solvente: acetonitrilo / 0,05% gradiente de ácido fórmico; (0 a 3 min. 10% acetonitrilo hasta 35 min. 90% acetonitrilo y otros 3 min. 90% acetonitrilo)), y se obtuvo 36,6 mg (22% de teoría, 100% pureza) del compuesto del título del Ejemplo 225.

El diastereómero 2 se purificó adicionalmente por medio de HPLC preparativa (columna: Chromatorex C18, 10 µm, 125 x 30 mm, solvente: acetonitrilo / 0,05% gradiente de ácido fórmico; (0 a 3 min. 10% acetonitrilo hasta 35 min. 90% acetonitrilo y otros 3 min. 90% acetonitrilo)), y se obtuvo 36,7 mg (22% de teoría, 100% pureza) del compuesto del título del Ejemplo 226.

Ejemplo 225:

1-(2,4-Difluorofenil)-7-[3-hidroxi-2-oxopirrolidin-1-il]-4-oxo-*N*-[(2*R*)-1,1,1-trifluorobutan-2-il]-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida (diastereómero 1)

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 10,21 (d, 1H), 8,86 (s, 1H), 8,73 (d, 1H), 8,56-8,50 (m, 1H), 7,92-7,82 (m, 1H), 7,66-7,57 (m, 1H), 7,40-7,32 (m, 1H), 5,90 (d, 1H), 4,84-4,70 (m, 1H), 4,44-4,33 (m, 1H), 3,63-3,51 (m, 1H), 3,38-3,25 (m, 1H), 2,38-2,26 (m, 1H), 1,96-1,60 (m, 3H), 0,98 (t, 3H).

LC-MS (Método 3): R_t = 1,86 min; 511 $[M+H]^+$.

Ejemplo 226:

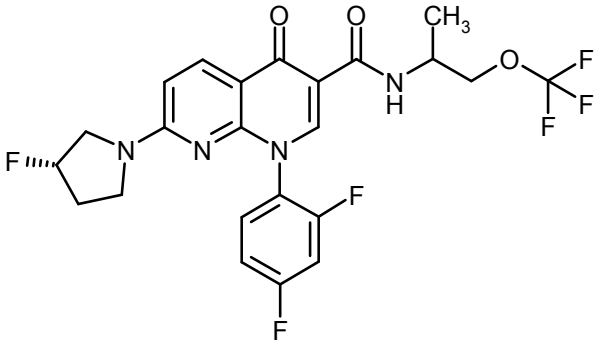
1-(2,4-Difluorofenil)-7-[3-hidroxi-2-oxopirrolidin-1-il]-4-oxo-*N*-[(2*R*)-1,1,1-trifluorobutan-2-il]-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida (diastereómero 2)

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 10,21 (d, 1H), 8,86 (s, 1H), 8,73 (d, 1H), 8,56-8,49 (m, 1H), 7,91-7,83 (m, 1H), 7,66-7,57 (m, 1H), 7,39-7,33 (m, 1H), 5,90 (d, 1H), 4,83-4,70 (m, 1H), 4,44-4,33 (m, 1H), 3,63-3,50 (m, 1H), 3,38-3,24 (m, 1H), 2,37-2,26 (m, 1H), 1,96-1,60 (m, 3H), 0,98 (t, 3H).

LC-MS (Método 3): R_t = 1,87 min; 511 $[M+H]^+$.

Ejemplo 227:

1-(2,4-difluorofenil)-7-[(3*S*)-3-fluoropirrolidin-1-il]-4-oxo-*N*-[1-(trifluorometoxi)propan-2-il]-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida (mezcla de diastereómeros)



De acuerdo con GP3, se hizo reaccionar 150 mg (325 µmol) del compuesto del Ejemplo 74A con 48,9 g (390 µmol) de (*S*)-3-fluoropirrolidina clorhidrato y 0,20 ml (1,1 mmol) de *N*,*N*-diisopropiletilamina en 1,45 ml de dimetilformamida. El producto bruto se diluyó con acetonitrilo y se purificó por medio de HPLC preparativa (columna: Chromatorex C18, 10 µm, 125 x 30 mm, solvente: acetonitrilo / 0,05% gradiente de ácido fórmico; (0 a 3 min. 10% acetonitrilo hasta 35 min. 90% acetonitrilo y otros 3 min. 90% acetonitrilo), y se obtuvo 141 mg (84% de teoría, 99% pureza) del compuesto del título.

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 10,15 (d, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,32 (d, 1H), 7,85-7,74 (m, 1H), 7,64-7,51 (m, 1H), 7,37-7,27 (m, 1H), 6,84-6,74 (m, 1H), 5,56-5,22 (m, 1H), 4,39-4,28 (m, 1H), 4,21-4,11 (m, 2H), 3,88-3,03 (m, 4H), 2,38-1,92 (m, 2H), 1,25 (d, 3H).

LC-MS (Método 3): R_t = 2,13 min; 515 $[M+H]^+$.

135 mg del compuesto del título (mezcla de diastereómero) se separó en los diastereómeros por HPLC quiral (HPLC preparativa: columna: OZ-H 5 µm 250 x 20 mm; eluyente: 50% etanol (con 2% dietilamina), 50% isohexano; temperatura: 25°C; velocidad de flujo: 15 ml/min; detección UV: 210 nm).

Esto proporcionó (en la secuencia de elución desde la columna) 50 mg de diastereómero 1 (99% de) R_t = 1,02 min y 57 mg (92,3% de) de diastereómero 2 R_t = 1,33 min.

[HPLC analítica: columna: Chiralpak OZ-3 3 µm 50 x 4,6 mm; eluyente: 50% etanol (con 2% dietilamina), 50% isohexano; velocidad de flujo: 1 ml/min; detección UV: 220 nm]

El diastereómero 1 se purificó adicionalmente por medio de HPLC preparativa (columna: Chromatorex C18, 10 µm, 125 x 30 mm, solvente: acetonitrilo / 0,05% gradiente de ácido fórmico; (0 a 3 min. 10% acetonitrilo hasta 35 min. 90% acetonitrilo y otros 3 min. 90% acetonitrilo)), y se obtuvo 40,5 mg (24% de teoría, 99% pureza) del compuesto del título del Ejemplo 228.

El diastereómero 2 se purificó adicionalmente por medio de HPLC preparativa (columna: Chromatorex C18, 10 µm, 125 x 30 mm, solvente: acetonitrilo / 0,05% gradiente de ácido fórmico; (0 a 3 min. 10% acetonitrilo hasta 35 min. 90% acetonitrilo y otros 3 min. 90% acetonitrilo)), y se obtuvo 46,7 mg (28% de teoría, 99% pureza) del compuesto del título del Ejemplo 229.

Ejemplo 228:

1-(2,4-difluorofenil)-7-[(3*S*)-3-fluoropirrolidin-1-il]-4-oxo-*N*-[1-(trifluorometoxi)propan-2-il]-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida (diastereómero 1)

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 10,15 (d, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,32 (d, 1H), 7,84-7,76 (m, 1H), 7,63-7,52 (m, 1H), 7,37-7,28 (m, 1H), 6,83-6,75 (m, 1H), 5,55-5,24 (m, 1H), 4,39-4,29 (m, 1H), 4,20-4,12 (m, 2H), 3,82-3,05 (m, 4H), 2,35-1,99 (m, 2H), 1,25 (d, 3H).

LC-MS (Método 3): R_t = 2,09 min; 515 $[M+H]^+$.

Ejemplo 229:

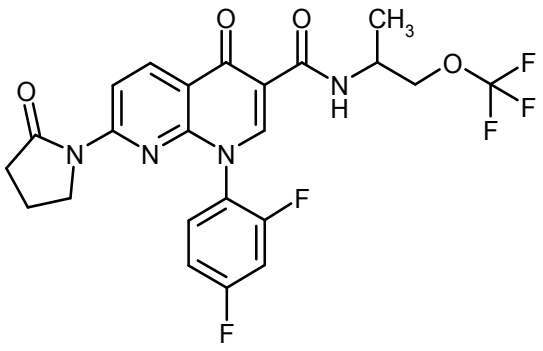
1-(2,4-difluorofenil)-7-[(3*S*)-3-fluoropirrolidin-1-il]-4-oxo-*N*-[1-(trifluorometoxi)propan-2-il]-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida (diastereómero 2)

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 10,15 (d, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,32 (d, 1H), 7,84-7,75 (m, 1H), 7,64-7,53 (m, 1H), 7,37-7,27 (m, 1H), 6,84-6,74 (m, 1H), 5,57-5,22 (m, 1H), 4,39-4,29 (m, 1H), 4,21-4,12 (m, 2H), 3,83-3,03 (m, 4H), 2,36-1,92 (m, 2H), 1,25 (d, 3H).

LC-MS (Método 3): R_t = 2,08 min; 515 $[M+H]^+$.

Ejemplo 230:

rac-1-(2,4-difluorofenil)-4-oxo-7-(2-oxopirrolidin-1-il)-*N*-[1-(trifluorometoxi)propan-2-il]-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida



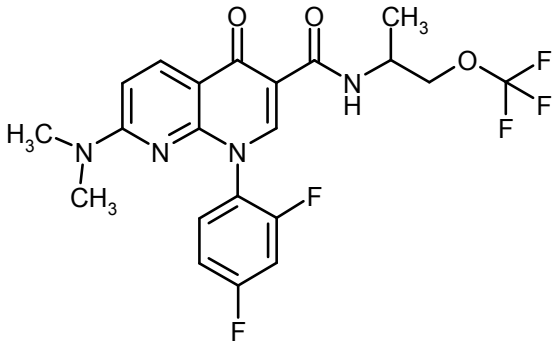
De acuerdo con GP2, 150 mg (325 µmol) del compuesto del Ejemplo 74A se hizo reaccionar con 27,6 mg (325 µmol) de pirrolidin-2-ona en presencia de 67,3 mg (487 µmol) de carbonato de potasio, 13 mg (58 µmol) de acetato de paladio(II) y 34 mg (58 µmol) de Xantphos en 4 ml de dioxano. El producto bruto se disolvió en 3 ml de acetonitrilo y 0,5 ml de agua y se purificó por medio de HPLC preparativa (columna: Chromatorex C18, 10 µm, 125 x 30 mm, solvente: acetonitrilo / 0,05% gradiente de ácido fórmico; (0 a 3 min. 10% acetonitrilo hasta 35 min. 90% acetonitrilo y otros 3 min. 90% acetonitrilo), y se obtuvo 3,3 mg (2% de teoría, 99% pureza) del compuesto del título.

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 9,92 (d, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,69 (d, 1H), 8,49 (d, 1H), 7,89-7,91 (m, 1H), 7,65-7,58 (m, 1H), 7,39-7,33 (m, 1H), 4,41-4,32 (m, 1H), 4,22-4,14 (m, 2H), 3,61-3,50 (m, 2H), 2,00-1,91 (m, 2H), 1,26 (d, 3H).

LC-MS (Método 3): R_t = 2,04 min; 511 $[M+H]^+$.

Ejemplo 231:

1-(2,4-difluorofenil)-7-(dimetilamino)-4-oxo-*N*-[1-(trifluorometoxi)propan-2-il]-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida



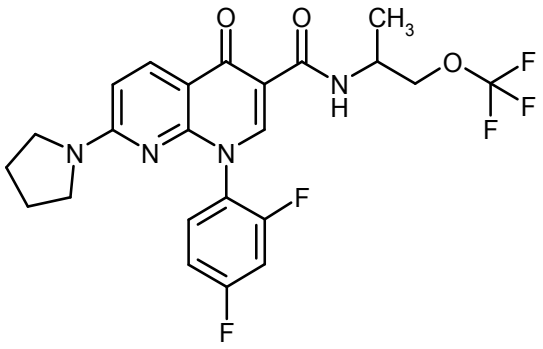
De acuerdo con GP1, 100 mg (290 µmol) del compuesto del Ejemplo 36A se hizo reaccionar con 78,0 mg (434 µmol) de (+)-1-(trifluorometoxi)propan-2-amina clorhidrato (rotación óptica: +10°, c = 0,4000g/100ml, MeOH, 20°C) en presencia de 110 mg (290 µmol) de HATU y 151 µl (869 µmol) de *N*,*N*-diisopropiletilamina en 3 ml de dimetilformamida. Se agregó 1 ml de ácido clorhídrico acuoso 1M y 10 ml de agua, y el precipitado se filtró con succión y se secó a alto vacío durante la noche. El producto bruto se purificó por medio de cromatografía ultrarrápida (gradiente de ciclohexano/acetato de etilo), y se obtuvo 80 mg (58% de teoría; 99% pureza) del compuesto del título (mezcla no racémica).

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 10,15 (d, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,28 (d, 1H), 7,83-7,75 (m, 1H), 7,61-7,54 (m, 1H), 7,35-7,29 (m, 1H), 6,92 (d, 1H), 4,39-4,29 (m, 1H), 4,20-4,12 (m, 2H), 2,94 (br. s, 6H); 1,25 (d, 3H).

LC-MS (Método 1): R_t = 1,12 min; 471 $[M+H]^+$.

Ejemplo 232:

1-(2,4-difluorofenil)-4-oxo-7-(pirrolidin-1-il)-*N*-[1-(trifluorometoxi)propan-2-il]-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida



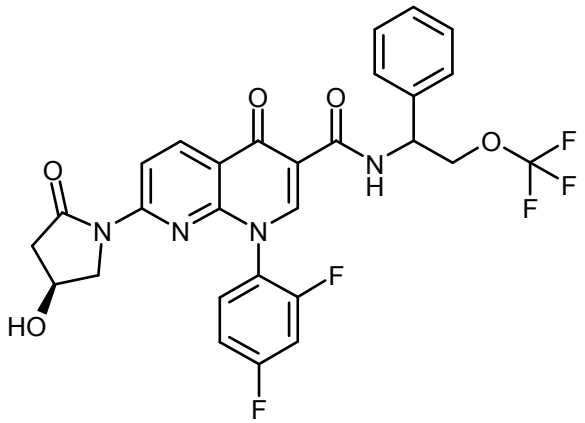
De acuerdo con GP1, 100 mg del compuesto del Ejemplo 57A se hizo reaccionar con 72,5 mg (404 µmol) de (+)-1-(trifluorometoxi)propan-2-amina clorhidrato (rotación óptica: +10°, c = 0,4000g/100ml, MeOH, 20°C) en presencia de 102 mg (269 µmol) de HATU y 141 µl (808 µmol) de *N*,*N*-diisopropiletilamina en 3 ml de dimetilformamida. Se agregó 1 ml de ácido clorhídrico acuoso 1M y 10 ml de agua, y el precipitado se filtró con succión y se secó a alto vacío durante la noche. El producto bruto se purificó por medio de cromatografía ultrarrápida (gradiente de ciclohexano/acetato de etilo), y se obtuvo 97 mg (72% de teoría; 99% pureza) del compuesto del título (mezcla no racémica).

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 10,17 (d, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,27 (d, 1H), 7,82-7,74 (m, 1H), 7,60-7,53 (m, 1H), 7,34-7,28 (m, 1H), 6,73 (d, 1H), 4,39-4,29 (m, 1H), 4,21-4,12 (m, 2H), 3,50-3,35 (br. s, 2H), 3,23-3,02 (br. s, 2H), 2,01-1,73 (m, 4H), 1,25 (d, 3H).

LC-MS (Método 1): R_t = 1,21 min; 497 $[M+H]^+$.

Ejemplo 233:

1-(2,4-difluorofenil)-7-[(4*S*)-4-hidroxi-2-oxopirrolidin-1-il]-4-oxo-*N*-[1-fenil-2-(trifluorometoxi)etil]-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida



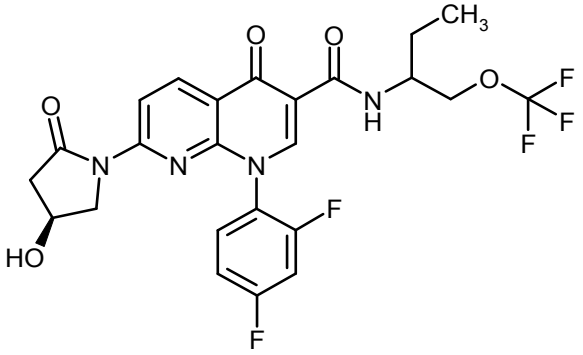
De acuerdo con GP2, 200 mg (363 µmol) del compuesto del Ejemplo 75A (95% pureza) se hizo reaccionar con 36,7 mg (363 µmol) de (*S*)-(-)-4-hidroxi-2-pirrolidinona en presencia de 75,2 mg (544 µmol) de carbonato de potasio, 8,1 mg (36 µmol) de acetato de paladio(II) y 42 mg (73 µmol) de Xantphos en 3,6 ml de dioxano. El producto bruto se purificó dos veces mediante HPLC preparativa (columna: Chromatorex C18, 10 µm, 125 x 30 mm, solvente: acetonitrilo / 0,05% gradiente de ácido fórmico; (0 a 3 min. 10% acetonitrilo hasta 35 min. 90% acetonitrilo y otros 3 min. 90% acetonitrilo), y se obtuvo 37,8 mg (18% de teoría, 100% pureza) del compuesto del título (mezcla no racémica).

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 10,60 (d, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,74 (d, 1H), 8,55-8,48 (m, 1H), 7,90-7,81 (m, 1H), 7,66-7,58 (m, 1H), 7,51-7,29 (m, 6H), 5,55-5,48 (m, 1H), 5,32 (dd, 1H), 4,53-4,40 (m, 2H), 4,31-4,25 (m, 1H), 3,72-3,61 (m, 1H), 3,52-3,42 (m, 1H), 3,00-2,88 (m, 1H), 2,42-2,29 (m, 1H).

LC-MS (Método 3): R_t = 1,94 min; 589 $[M+H]^+$.

Ejemplo 234:

1-(2,4-difluorofenil)-7-[(4*S*)-4-hidroxi-2-oxopirrolidin-1-il]-4-oxo-*N*-[1-(trifluorometoxi)butan-2-il]-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida (mezcla de diastereómeros)



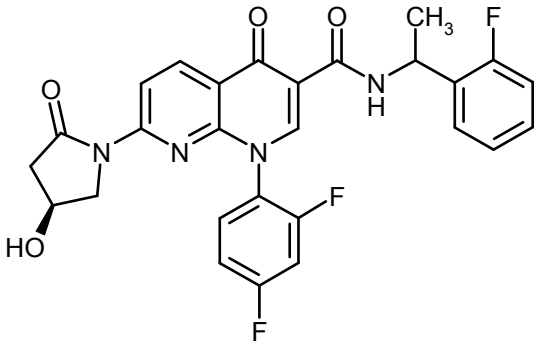
De acuerdo con GP2, 100 mg (210 µmol) del compuesto del Ejemplo 76A se hizo reaccionar con 21,2 mg (210 µmol) de (*S*)-(-)-4-hidroxi-2-pirrolidinona en presencia de 103 mg (315 µmol) de carbonato de cesio, 8,5 mg (38 µmol) de acetato de paladio(II) y 18 mg (31 µmol) de Xantphos en 2,1 ml de dioxano. El producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (gradiente de ciclohexano/acetato de etilo) y cromatografía preparativa de capa fina (placas de sílice de 1 mm, 20x20 cm, ciclohexano/acetato de etilo= 35/65). La fracción del producto se visualizó por detección UV y raspó, y se eluyó de gel de sílice con acetato de etilo. La mezcla se filtró a través de Celite y el solvente se retiró a presión reducida. El residuo se liofilizó de agua/acetonitrilo, y se obtuvieron 17 mg (15% de teoría; 100% pureza) del compuesto del título.

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 9,90 (d, 1H), 8,79 (s, 1H), 8,70 (d, 1H), 8,53-8,47 (m, 1H), 7,92-7,81 (m, 1H), 7,67-7,58 (m, 1H), 7,41-7,33 (m, 1H), 5,32 (dd, 1H), 4,31-4,13 (m, 4H), 3,72-3,62 (m, 1H), 3,52-3,43 (m, 1H), 3,00-2,88 (m, 1H), 2,41-2,32 (m, 1H), 1,76-1,53 (m, 2H), 0,95 (t, 3H).

LC-MS (Método 1): R_t = 0,99 min; 541 $[M+H]^+$.

Ejemplo 235:

1-(2,4-difluorofenil)-*N*-[1-(2-fluorofenil)etil]-7-[(4*S*)-4-hidroxi-2-oxopirrolidin-1-il]-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida (mezcla de diastereómeros)



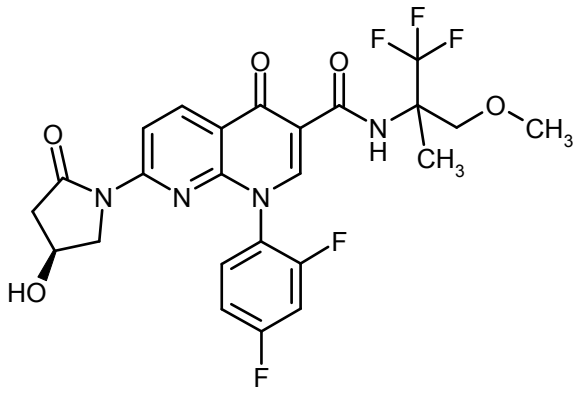
De acuerdo con GP2, 97,0 mg (212 µmol) del compuesto del Ejemplo 77A se hizo reaccionar con 21,4 mg (212 µmol) de (*S*)-(-)-4-hidroxi-2-pirrolidinona en presencia de 104 mg (318 µmol) de carbonato de cesio, 8,6 mg (38 µmol) de acetato de paladio(II) y 18 mg (31 µmol) de Xantphos en 2 ml de dioxano. El producto bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (gradiente de ciclohexano/acetato de etilo) y se liofilizó a partir de acetonitrilo/agua. Se obtuvieron 45,8 mg (41% de teoría, 100% pureza) del compuesto del título.

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 10,33 (d, 1H), 8,74 (s, 1H), 8,71 (d, 1H), 8,54-8,48 (m, 1H), 7,90-7,78 (m, 1H), 7,66-7,57 (m, 1H), 7,48-7,42 (m, 1H), 7,41-7,29 (m, 2H), 7,24-7,16 (m, 2H), 5,44-5,26 (m, 2H), 4,31-4,24 (m, 1H), 3,72-3,60 (m, 1H), 3,52-3,42 (m, 1H), 2,99-2,87 (m, 1H), 2,42-2,31 (m, 1H), 1,52 (d, 3H).

LC-MS (Método 1): R_t = 0,97 min; 523 $[M+H]^+$.

Ejemplo 236:

1-(2,4-difluorofenil)-7-[(4*S*)-4-hidroxi-2-oxopirrolidin-1-il]-4-oxo-*N*-[1,1,1-trifluoro-3-metoxi-2-metilpropan-2-il]-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida (mezcla de diastereómeros)



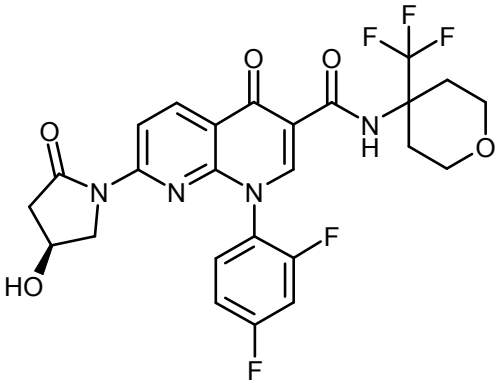
De acuerdo con GP2, 110 mg (231 µmol) del compuesto del Ejemplo 78A se hizo reaccionar con 23,3 mg (231 µmol) de (*S*)-(-)-4-hidroxi-2-pirrolidinona en presencia de 96,9 mg (297 µmol) de carbonato de cesio, 8,0 mg (36 µmol) de acetato de paladio(II) y 18 mg (31 µmol) de Xantphos en 2,3 ml de dioxano. El producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (gradiente de ciclohexano/acetato de etilo) y cromatografía preparativa de capa fina (placas de sílice de 1 mm, 20x20 cm, diclorometano/metanol = 95/5). La fracción del producto se visualizó por detección UV y raspó, y se eluyó de gel de sílice con acetato de etilo. La mezcla se filtró a través de Celite y el solvente se retiró a presión reducida. El residuo se liofilizó de agua/acetonitrilo, y se obtuvieron 49 mg (39% de teoría; 100% pureza) del compuesto del título.

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 10,50 (br. s, 1H), 8,79 (s, 1H), 8,71 (d, 1H), 8,54-8,48 (m, 1H), 7,91-7,81 (m, 1H), 7,67-7,59 (m, 1H), 7,41-7,33 (m, 1H), 5,32 (dd, 1H), 4,31-4,26 (m, 1H), 3,91-3,84 (m, 1H), 3,77-3,61 (m, 2H), 3,52-3,42 (m, 1H), 3,36 (s, 3H), 2,99-2,88 (m, 1H), 2,41-2,31 (m, 1H), 1,64 (s, 3H).

LC-MS (Método 1): R_t = 0,96 min; 541 $[M+H]^+$.

Ejemplo 237:

1-(2,4-difluorofenil)-7-[(4*S*)-4-hidroxi-2-oxopirrolidin-1-il]-4-oxo-*N*-[4-(trifluorometil)tetrahidro-2*H*-piran-4-il]-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida



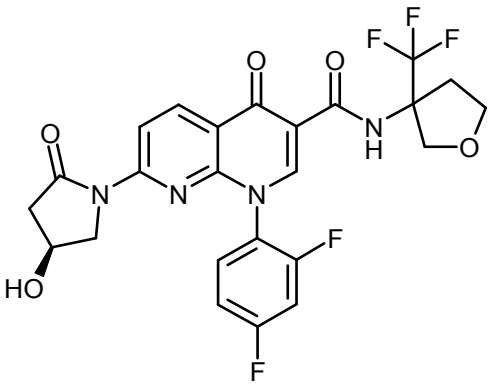
De acuerdo con GP2, 106 mg (217 µmol) del compuesto del Ejemplo 79A se hizo reaccionar con 21,9 mg (217 µmol) de (*S*)-(-)-4-hidroxi-2-pirrolidinona en presencia de 106 mg (326 µmol) de carbonato de cesio, 8,8 mg (39 µmol) de acetato de paladio(II) y 23 mg (39 µmol) de Xantphos en 2,3 ml de dioxano. El producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (gradiente de ciclohexano/acetato de etilo) y dos veces por cromatografía preparativa de capa fina (placas de sílice de 1 mm, 20x20 cm, ciclohexano/acetato de etilo= 1/1, luego diclorometano/metanol = 90/10). La fracción del producto se visualizó por detección UV y raspó, y se eluyó de gel de sílice con acetato de etilo o diclorometano. La mezcla se filtró a través de un filtro fino y el solvente se retiró a presión reducida. El residuo se liofilizó de agua/acetonitrilo, y se obtuvieron 42,8 mg (35% de teoría; 99% pureza) del compuesto del título.

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 10,34 (s, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,72 (d, 1H), 8,55-8,50 (m, 1H), 7,92-7,83 (m, 1H), 7,67-7,59 (m, 1H), 7,41-7,33 (m, 1H), 5,32 (dd, 1H), 4,31-4,25 (m, 1H), 3,94-3,85 (m, 2H), 3,72-3,62 (m, 1H), 3,58-3,42 (m, 3H), 3,00-2,89 (m, 1H), 2,45-2,31 (m, 2H), 1,95-1,83 (m, 2H).

LC-MS (Método 4): R_t = 2,83 min; 553 $[M+H]^+$.

Ejemplo 238:

1-(2,4-difluorofenil)-7-[(4*S*)-4-hidroxi-2-oxopirrolidin-1-il]-4-oxo-*N*-[3-(trifluorometil)tetrahidrofuran-3-il]-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida (mezcla de diastereómeros)



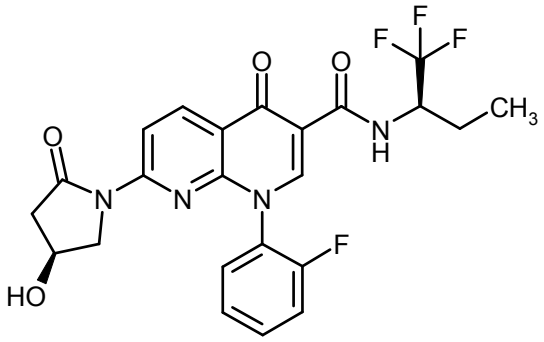
De acuerdo con GP1, 82 mg (0,13 mmol, 65% pureza) del compuesto del Ejemplo 63A se hizo reaccionar con 30,9 mg (199 µmol) de *rac*-3-(trifluorometil)tetrahidrofuran-3-amina en presencia de 50,5 mg (133 µmol) de HATU y 32,0 µl (186 µmol) de *N*,*N*-diisopropiletilamina en 1,3 ml de dimetilformamida. El producto bruto se purificó por medio de cromatografía ultrarrápida (gradiente de ciclohexano/acetato de etilo), y se obtuvo 39,8 mg (56% de teoría; 100% pureza) del compuesto del título.

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 10,62 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,71 (d, 1H), 8,55-8,50 (m, 1H), 7,91-7,81 (m, 1H), 7,67-7,59 (m, 1H), 7,41-7,33 (m, 1H), 5,32 (dd, 1H), 4,34-4,25 (m, 2H), 4,16-4,09 (m, 1H), 4,01-3,93 (m, 1H), 3,92-3,83 (m, 1H), 3,71-3,61 (m, 1H), 3,52-3,41 (m, 1H), 3,00-2,88 (m, 1H), 2,41-2,31 (m, 1H).

LC-MS (Método 1): R_t = 0,90 min; 539 $[M+H]^+$.

Ejemplo 239:

1-(2-fluorofenil)-7-[(4*S*)-4-hidroxi-2-oxopirrolidin-1-il]-4-oxo-*N*-[(2*R*)-1,1,1-trifluorobutan-2-il]-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida



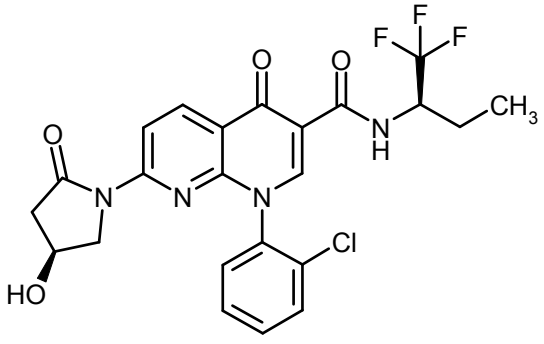
De acuerdo con GP2, 130 mg (304 µmol) del compuesto del Ejemplo 82A se hizo reaccionar con 30,7 mg (304 µmol) de (*S*)-(-)-4-hidroxi-2-pirrolidinona en presencia de 149 mg (456 µmol) de carbonato de cesio, 12 mg (55 µmol) de acetato de paladio(II) y 63,3 mg (109 µmol) de Xantphos en 6 ml de dioxano. El producto bruto se diluyó con 3 ml de acetonitrilo y 0,5 ml de agua y se purificó por medio de HPLC preparativa (columna: Chromatorex C18, 10 µm, 125 x 30 mm, solvente: acetonitrilo / 0,05% gradiente de ácido fórmico; (0 a 3 min. 10% acetonitrilo hasta 35 min. 90% acetonitrilo y otros 3 min. 90% acetonitrilo), y se obtuvo 51,3 mg (35% de teoría, 99% pureza) del compuesto del título.

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 10,23 (d, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,72 (d, 1H), 8,55-8,49 (m, 1H), 7,82-7,76 (m, 1H), 7,72-7,65 (m, 1H), 7,57-7,43 (m, 2H), 5,32 (dd, 1H), 4,84-4,70 (m, 1H), 4,29-4,22 (m, 1H), 3,69-3,57 (m, 1H), 3,50-3,39 (m, 1H), 2,99-2,87 (m, 1H), 2,41-2,30 (m, 1H), 1,96-1,84 (m, 1H), 1,73-1,59 (m, 1H), 0,98 (t, 3H).

LC-MS (Método 1): R_t = 0,96 min; 493 $[M+H]^+$.

Ejemplo 240:

1-(2-clorofenil)-7-[(4*S*)-4-hidroxi-2-oxopirrolidin-1-il]-4-oxo-*N*-[(2*R*)-1,1,1-trifluorobutan-2-il]-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida (mezcla de atropisómeros)



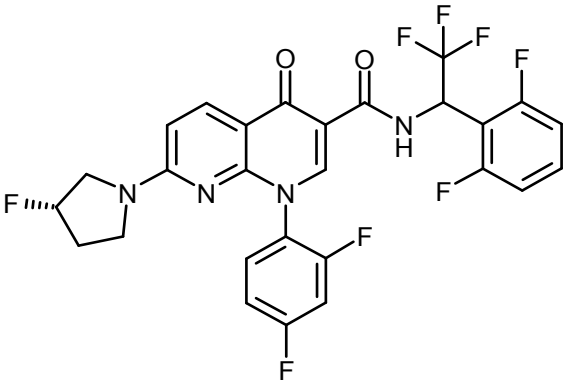
De acuerdo con GP1, 30 mg (75 µmol) del compuesto del Ejemplo 64A se hizo reaccionar con 18,4 mg (113 µmol) de (*R*)-1,1,1-trifluoro-2-butilamina clorhidrato en presencia de 29 mg (75 µmol) de HATU y 39 µl (0,23 mmol) de *N*,*N*-diisopropiletilamina en 0,8 ml de dimetilformamida. La mezcla se diluyó con 1 ml de acetonitrilo y 0,5 ml de agua y la solución se purificó por medio de HPLC preparativa (columna: Chromatorex C18, 10 µm, 125 x 30 mm, solvente: acetonitrilo / 0,05% gradiente de ácido fórmico; 0 a 3 min. 10% acetonitrilo hasta 35 min. 90% acetonitrilo y otros 3 min. 90% acetonitrilo). Se obtuvieron 23 mg (60% de teoría, 99% pureza) del compuesto del título (como mezcla de atropisómeros).

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 10,25 (d, 1H), 8,75 (d, 1H), 8,72 (d, 1H), 8,51 (dd, 1H), 7,84-7,76 (m, 2H), 7,70-7,59 (m, 2H), 5,31 (dd, 1H), 4,84-4,70 (m, 1H), 4,27-4,20 (m, 1H), 3,61-3,52 (m, 1H), 3,41-3,34 (m, 1H), 2,97-2,87 (m, 1H), 2,40-2,30 (m, 1H), 1,96-1,84 (m, 1H), 1,75-1,60 (m, 1H), 1,02-0,95 (m, 3H).

LC-MS (Método 1): R_t = 1,00 min; 509 $[M+H]^+$.

Ejemplo 241:

1-(2,4-difluorofenil)-*N*-[1-(2,6-difluorofenil)-2,2,2-trifluoroetil]-7-[(3*S*)-3-fluoropirrolidin-1-il]-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida (mezcla de diastereómeros)



De acuerdo con GP3, se hizo reaccionar 150 mg (283 µmol) del compuesto del Ejemplo 80A con 43 mg (0,28 mmol) de (*S*)-3-fluoropirrolidina clorhidrato y 0,17 ml (0,99 mmol) de *N*,*N*-diisopropiletilamina en 1,3 ml de dimetilformamida. El producto bruto se purificó mediante HPLC preparativa (columna: Chromatorex C18, 10 µm, 125 x 40 mm, solvente: acetonitrilo / 0,05% gradiente de ácido fórmico; (0 a 3 min. 10% acetonitrilo hasta 40 min. 90% acetonitrilo y otros 3 min. 90% acetonitrilo), y se obtuvo 119 mg (72% de teoría, 100% pureza) del compuesto del título.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] = 11,61 (d, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,36 (d, 1H), 7,89-7,69 (m, 1H), 7,67-7,51 (m, 2H), 7,38-7,25 (m, 3H), 6,82 (br. d, 1H), 6,49-6,38 (m, 1H), 5,57-5,23 (m, 1H), 3,86-3,44 (m, 3H), 3,25-3,01 (m, 1H), 2,32-2,08 (m, 2H).

LC-MS (Método 1): R_t = 1,31 min; 583 $[M+H]^+$.

131 mg del compuesto del título (mezcla de diastereómero) se separó en los diastereómeros por HPLC quiral (HPLC preparativa: columna: Daicel Chiralpak IC 5 µm 250 x 20 mm; eluyente: 50% isohexano, 50% etanol/dietilamina al 0,2%; temperatura 40°C; velocidad de flujo: 20 ml/min; detección UV: 220 nm).

Esto proporcionó (en la secuencia de elución desde la columna) 57 mg de diastereómero 1 (99% de) R_t = 4,13 min y 58 mg (99% de) de diastereómero 2 R_t = 5,55 min.

[HPLC analítica: columna: Daicel Chiralpak IC 5 µm 250 x 4,6 mm; eluyente: 50% isohexano, 50% etanol/dietilamina al 0,2%; temperatura 40°C; velocidad de flujo: 1 ml/min; detección UV: 235 nm]

Ejemplo 242:

1-(2,4-difluorofenil)-*N*-[1-(2,6-difluorofenil)-2,2,2-trifluoroetil]-7-[(3*S*)-3-fluoropirrolidin-1-il]-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida (diastereómero 1)

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] = 11,61 (d, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,36 (d, 1H), 7,89-7,69 (m, 1H), 7,68-7,51 (m, 2H), 7,37-7,23 (m, 3H), 6,88-6,73 (m, 1H), 6,50-6,34 (m, 1H), 5,57-5,21 (m, 1H), 3,87-3,34 (m, 3H), 3,22-3,01 (m, 1H), 2,34-1,94 (m, 2H).

LC-MS (Método 3): R_t = 2,36 min; 583 $[M+H]^+$.

Ejemplo 243:

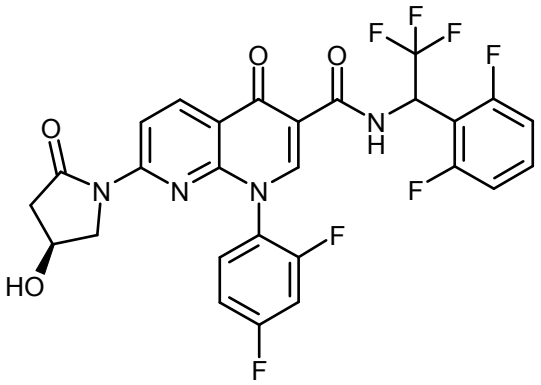
1-(2,4-difluorofenil)-*N*-[1-(2,6-difluorofenil)-2,2,2-trifluoroetil]-7-[(3*S*)-3-fluoropirrolidin-1-il]-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida (diastereómero 2)

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] = 11,61 (d, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,36 (d, 1H), 7,90-7,69 (m, 1H), 7,67-7,49 (m, 2H), 7,38-7,26 (m, 3H), 6,82 (br. d, 1H), 6,49-6,37 (m, 1H), 5,58-5,21 (m, 1H), 3,86-3,34 (m, 3H), 3,24-3,00(m, 1H), 2,34-1,97 (m, 2H).

LC-MS (Método 3): R_t = 2,34 min; 583 $[M+H]^+$.

Ejemplo 244:

1-(2,4-difluorofenil)-*N*-[1-(2,6-difluorofenil)-2,2,2-trifluoroetil]-7-[(4*S*)-4-hidroxi-2-oxopirrolidin-1-il]-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida (mezcla de diastereómeros)



De acuerdo con GP2, 200 mg (377 µmol) del compuesto del Ejemplo 80A se hizo reaccionar con 45,8 mg (453 µmol) de (4*S*)-4-hidroxipirolidin-2-ona en presencia de 78,3 mg (566 µmol) de carbonato de potasio, 17 mg (75 µmol) de acetato de paladio(II) y 44 mg (75 µmol) de Xantphos en 3,4 ml de dioxano. El producto bruto se purificó mediante HPLC preparativa (columna: Chromatorex C18, 10 µm, 125 x 40 mm, solvente: acetonitrilo / 0,1% gradiente de ácido fórmico; (0 a 3 min. 10% acetonitrilo hasta 40 min. 90% acetonitrilo y otros 3 min. 90% acetonitrilo), y se obtuvo 168 mg (75% de teoría, 100% pureza) del compuesto del título.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] = 11,37 (d, 1H), 8,87 (s, 1H), 8,75 (d, 1H), 8,52 (dd, 1H), 7,94-7,75 (m, 1H), 7,68-7,57 (m, 2H), 7,42-7,26 (m, 3H), 6,50-6,39 (m, 1H), 5,37-5,26 (m, 1H), 4,28 (br. d, 1H), 3,73-3,60 (m, 1H), 3,53-3,40 (m, 1H), 3,01-2,87 (m, 1H), 2,42-2,31 (m, 1H).

LC-MS (Método 3): R_t = 2,01 min; 595 $[M+H]^+$.

133 mg del compuesto del título (mezcla de diastereómero) se separó en los diastereómeros por HPLC quiral (HPLC preparativa: columna: Daicel Chiralpak ID 5 µm 250 x 20 mm; eluyente: 80% isohexano, 20% etanol; temperatura: 23°C; velocidad de flujo: 30 ml/min; detección UV: 220 nm).

Esto proporcionó (en la secuencia de elución desde la columna) 53,9 mg de diastereómero 1 (99% de) R_t = 2,12 min y 52,2 mg (99% de) de diastereómero 2 R_t = 3,03 min.

[HPLC analítica: columna: Daicel Chiralpak ID-3 3 µm 50 x 4,6 mm; eluyente: 80% isohexano, 20% etanol; temperatura: 30°C; velocidad de flujo: 1 ml/min; detección UV: 220 nm]

Ejemplo 245:

1-(2,4-difluorofenil)-*N*-[1-(2,6-difluorofenil)-2,2,2-trifluoroetil]-7-[(4*S*)-4-hidroxi-2-oxopirrolidin-1-il]-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida (diastereómero 1)

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] = 11,37 (d, 1H), 8,88 (s, 1H), 8,75 (d, 1H), 8,52 (dd, 1H), 7,92-7,76 (m, 1H), 7,68-7,57 (m, 2H), 7,41-7,25 (m, 3H), 6,50-6,39 (m, 1H), 5,32 (dd, 1H), 4,28 (br. d, 1H), 3,72-3,60 (m, 1H), 3,46 (t, 1H), 3,00-2,87 (m, 1H), 2,37 (dd, 1H).

LC-MS (Método 3): R_t = 2,01 min; 595 $[M+H]^+$.

Ejemplo 246:

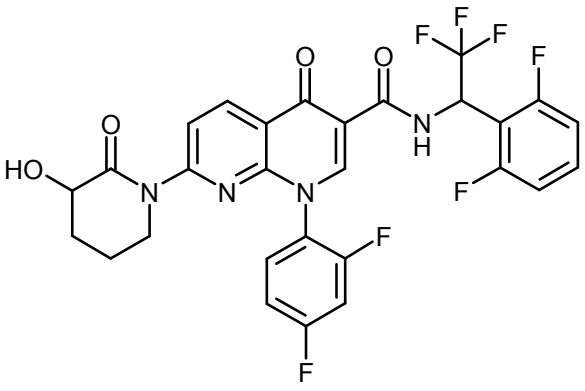
1-(2,4-difluorofenil)-*N*-[1-(2,6-difluorofenil)-2,2,2-trifluoroetil]-7-[(4*S*)-4-hidroxi-2-oxopirrolidin-1-il]-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida (diastereómero 2)

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] = 11,37 (dd, 1H), 8,87 (s, 1H), 8,75 (d, 1H), 8,52 (dd, 1H), 7,95-7,75 (m, 1H), 7,68-7,57 (m, 2H), 7,41-7,26 (m, 3H), 6,50-6,38 (m, 1H), 5,32 (dd, 1H), 4,31-4,25 (br. d, 1H), 3,71-3,60 (m, 1H), 3,52-3,41 (m, 1H), 3,00-2,88 (m, 1H), 2,37 (dd, 1H).

LC-MS (Método 3): R_t = 2,00 min; 595 $[M+H]^+$.

Ejemplo 247:

1-(2,4-difluorofenil)-*N*-[1-(2,6-difluorofenil)-2,2,2-trifluoroetil]-7-[3-hidroxi-2-oxopiperidin-1-il]-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida (mezcla de diastereómeros)



De acuerdo con GP2, 150 mg (283 µmol) del compuesto del Ejemplo 80A se hizo reaccionar con 39,1 mg (340 µmol) de *rac*-3-hidroxipiperidin-2-ona en presencia de 58,7 mg (425 µmol) de carbonato de potasio, 13 mg (57 µmol) de acetato de paladio(II) y 33 mg (57 µmol) de Xantphos en 2,5 ml de dioxano. El producto bruto se purificó mediante HPLC preparativa (columna: Chromatorex C18, 10 µm, 125 x 40 mm, solvente: acetonitrilo / 0,1% gradiente de ácido fórmico; (0 a 3 min. 10% acetonitrilo hasta 40 min. 90% acetonitrilo y otros 3 min. 90% acetonitrilo), y se obtuvo 102 mg (59% de teoría, 100% pureza) del compuesto del título.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] = 11,34 (br. d, 1H), 8,89 (s, 1H), 8,70 (d, 1H), 8,17-8,09 (m, 1H), 7,94-7,75 (m, 1H), 7,68-7,56 (m, 2H), 7,41-7,27 (m, 3H), 6,51-6,39 (m, 1H), 5,52-5,46 (m, 1H), 4,27-4,17 (m, 1H), 3,71-3,58 (m, 1H), 3,54-3,40 (m, 1H), 2,12-2,01 (m, 1H), 1,86-1,71 (m, 1H), 1,71-1,57 (m, 1H).

LC-MS (Método 3): R_t = 2,11 min; 609 $[M+H]^+$.

91,2 mg del compuesto del título (mezcla de diastereómeros racémicos) se separaron en los diastereómeros enantioméricos por HPLC quiral (HPLC preparativa: columna: Daicel Chiralpak AZ-H 5 µm 250 x 30 mm; eluyente: 50% isohexano, 20% etanol; temperatura: 25°C; velocidad de flujo: 50 ml/min; detección UV: 220 nm).

Esto proporcionó (en la secuencia de elución de la columna) 17,8 mg de diastereómero 1 (96,5% de) R_t = 3,19 min, 14,5 mg (95% de) de diastereómero 2 R_t = 4,21 min, 17,4 mg (97% de) de diastereómero 3 R_t = 6,11 min, y 14,5 mg (97%de) de diastereómero 4 R_t = 10,80 min.

[HPLC analítica: columna: Diacel AZ-3 3 µm 50 x 4,6 mm; eluyente: 50% isohexano, 50% etanol; temperatura: 30°C; velocidad de flujo: 1 ml/min; detección UV: 220 nm]

Ejemplo 248:

1-(2,4-difluorofenil)-*N*-[1-(2,6-difluorofenil)-2,2,2-trifluoroetil]-7-[3-hidroxi-2-oxopiperidin-1-il]-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida (diastereómero 1)

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] = 11,34 (br. d, 1H), 8,89 (s, 1H), 8,70 (d, 1H), 8,17-8,10 (m, 1H), 7,93-7,76 (m, 1H), 7,68-7,57 (m, 2H), 7,40-7,27 (m, 3H), 6,51-6,39 (m, 1H), 5,52-5,46 (m, 1H), 4,27-4,18 (m, 1H), 3,71-3,59 (m, 1H), 3,54-3,41 (m, 1H), 2,12-2,01 (m, 1H), 1,83-1,73 (m, 2H), 1,71-1,58 (m, 1H).

LC-MS (Método 3): R_t = 2,12 min; 609 $[M+H]^+$.

Ejemplo 249:

1-(2,4-difluorofenil)-*N*-[1-(2,6-difluorofenil)-2,2,2-trifluoroetil]-7-[3-hidroxi-2-oxopiperidin-1-il]-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida (diastereómero 2)

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] = 11,37-11,31 (m, 1H), 8,89 (s, 1H), 8,70 (d, 1H), 8,13 (dd, 1H), 7,94-7,75 (m, 1H), 7,68-7,56 (m, 2H), 7,41-7,26 (m, 3H), 6,51-6,38 (m, 1H), 5,52-5,46 (m, 1H), 4,27-4,16 (m, 1H), 3,72-3,58 (m, 1H), 3,53-3,39 (m, 1H), 2,12-2,01 (m, 1H), 1,83-1,73 (m, 2H), 1,72-1,57 (m, 1H).

LC-MS (Método 3): R_t = 2,13 min; 609 $[M+H]^+$.

Ejemplo 250:

1-(2,4-difluorofenil)-*N*-[1-(2,6-difluorofenil)-2,2,2-trifluoroetil]-7-[3-hidroxi-2-oxopiperidin-1-il]-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida (3er diastereómero)

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] = 11,37-11,31 (m, 1H), 8,89 (s, 1H), 8,70 (d, 1H), 8,13 (dd, 1H), 7,94-7,75 (m, 1H), 7,68-7,56 (m, 2H), 7,40-7,26 (m, 3H), 6,51-6,39 (m, 1H), 5,52-5,46 (m, 1H), 4,26-4,17 (m, 1H), 3,72-3,59 (m, 1H), 3,52-3,40 (m, 1H), 2,12-2,01 (m, 1H), 1,84-1,73 (m, 2H), 1,72-1,58 (m, 1H).
LC-MS (Método 3): R_t = 2,12 min; 609 $[M+H]^+$.

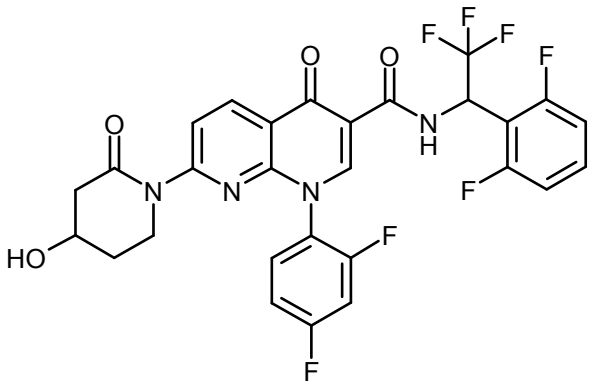
Ejemplo 251:

1-(2,4-difluorofenil)-*N*-[1-(2,6-difluorofenil)-2,2,2-trifluoroetil]-7-[3-hidroxi-2-oxopiperidin-1-il]-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida (4to diastereómero)

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] = 11,34 (br. d, 1H), 8,89 (s, 1H), 8,70 (d, 1H), 8,17-8,09 (m, 1H), 7,93-7,76 (m, 1H), 7,68-7,57 (m, 2H), 7,40-7,28 (m, 3H), 6,51-6,39 (m, 1H), 5,52-5,46 (m, 1H), 4,27-4,18 (m, 1H), 3,70-3,59 (m, 1H), 3,54-3,41 (m, 1H), 2,12-2,02 (m, 1H), 1,83-1,73 (m, 2H), 1,70-1,58 (m, 1H).
LC-MS (Método 3): R_t = 2,13 min; 609 $[M+H]^+$.

Ejemplo 252:

rac-1-(2,4-difluorofenil)-*N*-[1-(2,6-difluorofenil)-2,2,2-trifluoroetil]-7-[4-hidroxi-2-oxopiperidin-1-il]-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida (mezcla de diastereómeros)



De acuerdo con GP2, 150 mg (283 µmol) del compuesto del Ejemplo 80A se hizo reaccionar con 39,1 mg (340 µmol) de *rac*-4-hidroxipiperidin-2-ona en presencia de 58,7 mg (425 µmol) de carbonato de potasio, 13 mg (57 µmol) de acetato de paladio(II) y 33 mg (57 µmol) de Xantphos en 2,5 ml de dioxano. El producto bruto se purificó mediante HPLC preparativa (columna: Chromatorex C18, 10 µm, 125 x 40 mm, solvente: acetonitrilo / 0,1% gradiente de ácido fórmico; (0 a 3 min. 10% acetonitrilo hasta 40 min. 90% acetonitrilo y otros 3 min. 90% acetonitrilo), y se obtuvo 113 mg (65% de teoría, 100% pureza) del compuesto del título.
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] = 11,38-11,31 (m, 1H), 8,89 (s, 1H), 8,67 (d, 1H), 8,15-8,08 (m, 1H), 7,94-7,76 (m, 1H), 7,68-7,56 (m, 2H), 7,41-7,24 (m, 3H), 6,51-6,38 (m, 1H), 5,10-5,01 (m, 1H), 4,11-4,01 (m, 1H), 3,69-3,57 (m, 1H), 3,50-3,38 (m, 1H), 2,84-2,72 (m, 1H), 2,46-2,37 (m, 1H), 1,99-1,87 (m, 1H), 1,78-1,66 (m, 1H).
LC-MS (Método 3): R_t = 2,12 min; 609 $[M+H]^+$.
100 mg del compuesto del título (mezcla de diastereómeros racémicos) se separaron en los diastereómeros enantioméricos por HPLC quiral (HPLC preparativa: columna: Daicel Chiralpak ID 5 µm 250 x 50 mm; eluyente: 50% isohexano, 20% etanol; temperatura: 40°C; velocidad de flujo: 15 ml/min; detección UV: 220 nm).

Esto proporcionó (en la secuencia de elución de la columna) 22 mg de diastereómero 1 (99% de) R_t = 8,70 min, 24 mg (99% de) de diastereómero 2 R_t = 11,80 min, 24 mg (99,5% de) de diastereómero 3 R_t = 6,47 min, y 24 mg (99,5%de) de diastereómero 4 R_t = 5,94 min.

[HPLC analítica: columna: Daicel Chiralcel OZ-H 5 µm 250 x 4,6 mm; eluyente: 50% isohexano, 50% etanol; temperatura: 40°C; velocidad de flujo: 1 ml/min; detección UV: 220 nm]

Ejemplo 253:

1-(2,4-difluorofenil)-*N*-[1-(2,6-difluorofenil)-2,2,2-trifluoroetil]-7-[4-hidroxi-2-oxopiperidin-1-il]-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida (diastereómero 1)

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] = 11,39-11,31 (m, 1H), 8,89 (s, 1H), 8,67 (d, 1H), 8,15-8,09 (m, 1H), 7,94-7,76 (m, 1H), 7,68-7,57 (m, 2H), 7,41-7,27 (m, 3H), 6,51-6,39 (m, 1H), 5,10-5,04 (m, 1H), 4,12-4,01 (m, 1H), 3,69-3,59 (m, 1H), 3,48-3,38 (m, 1H), 2,83-2,72 (m, 1H), 2,47-2,37 (m, 1H), 1,99-1,88 (m, 1H), 1,79-1,67 (m, 1H).

LC-MS (Método 3): R_t = 1,99 min; 609 $[M+H]^+$.

Ejemplo 254:

1-(2,4-difluorofenil)-*N*-[1-(2,6-difluorofenil)-2,2,2-trifluoroetil]-7-[4-hidroxi-2-oxopiperidin-1-il]-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida (diastereómero 2)

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] = 11,34 (br. d, 1H), 8,89 (s, 1H), 8,67 (d, 1H), 8,15-8,09 (m, 1H), 7,93-7,76 (m, 1H), 7,68-7,57 (m, 2H), 7,40-7,26 (m, 3H), 6,50-6,39 (m, 1H), 5,10-5,02 (m, 1H), 4,12-4,01 (m, 1H), 3,68-3,57 (m, 1H), 3,50-3,39 (m, 1H), 2,84-2,72 (m, 1H), 2,47-2,37- (m, 1H), 2,00-1,88 (m, 1H), 1,78-1,66 (m, 1H).

LC-MS (Método 3): R_t = 2,00 min; 609 $[M+H]^+$.

Ejemplo 255:

1-(2,4-difluorofenil)-*N*-[1-(2,6-difluorofenil)-2,2,2-trifluoroetil]-7-[4-hidroxi-2-oxopiperidin-1-il]-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida (3er diastereómero)

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] = 11,38-11,32 (m, 1H), 8,89 (s, 1H), 8,67 (d, 1H), 8,16-8,07 (m, 1H), 7,95-7,75 (m, 1H), 7,68-7,57 (m, 2H), 7,41-7,26 (m, 3H), 6,51-6,39 (m, 1H), 5,11-5,02 (m, 1H), 4,11-4,01 (m, 1H), 3,69-3,58 (m, 1H), 3,48-3,38 (m, 1H), 2,84-2,72 (m, 1H), 2,48-2,37 (m, 1H), 2,00-1,88 (m, 1H), 1,79-1,67 (m, 1H).

LC-MS (Método 3): R_t = 1,99 min; 609 $[M+H]^+$.

Ejemplo 256:

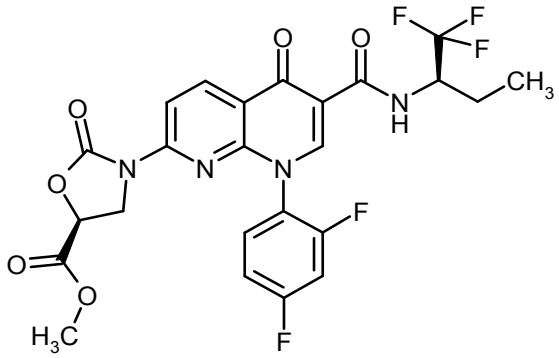
1-(2,4-difluorofenil)-*N*-[1-(2,6-difluorofenil)-2,2,2-trifluoroetil]-7-[4-hidroxi-2-oxopiperidin-1-il]-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida (4to diastereómero)

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] = 11,35 (d, 1H), 8,89 (s, 1H), 8,67 (d, 1H), 8,15-8,09 (m, 1H), 7,93-7,77 (m, 1H), 7,68-7,58 (m, 2H), 7,40-7,28 (m, 3H), 6,50-6,39 (m, 1H), 5,10-5,04 (m, 1H), 4,11-4,02 (m, 1H), 3,68-3,58 (m, 1H), 3,50-3,39 (m, 1H), 2,83-2,73 (m, 1H), 2,47-2,37 (m, 1H), 1,99-1,88 (m, 1H), 1,78-1,67 (m, 1H).

LC-MS (Método 3): R_t = 2,00 min; 609 $[M+H]^+$.

Ejemplo 257:

(5S)-3-[8-(2,4-difluorofenil)-5-oxo-6-{[(2R)-1,1,1-trifluorobutan-2-il]carbamoil}-5,8-dihidro-1,8-naftiridin-2-il]-2-oxo-1,3-oxazolidina-5-carboxilato de metilo



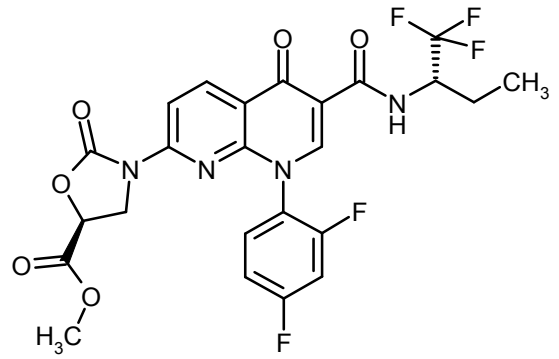
De acuerdo con GP2, 100 mg (224 µmol) del compuesto del Ejemplo 67A se hizo reaccionar con 39,1 mg (269 µmol) del compuesto del Ejemplo 96 en presencia de 46,5 mg (269 µmol) de carbonato de potasio, 10 mg (45 µmol) de acetato de paladio(II) y 26 mg (45 µmol) de Xantphos en 2 ml de 1,4-dioxano. El producto bruto se diluyó con acetonitrilo y agua y se purificó por medio de HPLC preparativa (columna: Chromatorex C18, 10 µm, 125 x 40 mm, solvente: acetonitrilo / 0,05% gradiente de ácido fórmico; (0 a 3 min. 10% acetonitrilo hasta 40 min. 90% acetonitrilo y otros 3 min. 90% acetonitrilo), y se obtuvo 101 mg (81% de teoría, 100% pureza) del compuesto del título.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 0,98 (t, 3H), 1,60-1,72 (m, 1H), 1,84-1,95 (m, 1H), 3,73 (d, 3H), 3,77-3,89 (m, 1H), 3,96-4,08 (m, 1H), 4,70-4,83 (m, 1H), 5,23-5,32 (m, 1H), 7,37 (td, 1H), 7,63 (br. t, 1H), 7,82-7,93 (m, 1H), 8,26 (dd, 1H), 8,75 (d, 1H), 8,86 (d, 1H), 10,18 (d, 1H).

LC-MS (Método 2): R_t = 2,07 min; 555 $[M+H]^+$.

Ejemplo 258:

(5*S*)-3-[8-(2,4-difluorofenil)-5-oxo-6-{[(2*S*)-1,1,1-trifluorobutan-2-il]carbamoil}-5,8-dihidro-1,8-naftiridin-2-il]-2-oxo-1,3-oxazolidina-5-carboxilato de metilo



De acuerdo con GP2, 500 mg (1,12 mmol, 94% pureza) del compuesto del Ejemplo 68A se hizo reaccionar con 195 mg (1,35 mmol) del compuesto del Ejemplo 96 en presencia de 233 mg (1,68 mmol) de carbonato de potasio, 50,4 mg (224 µmol) de acetato de paladio(II) y 130 mg (224 µmol) de Xantphos en 10 ml de 1,4-dioxano. El producto bruto se diluyó con acetonitrilo y agua y se purificó por medio de HPLC preparativa (columna: Chromatorex C18, 10 µm, 125 x 40 mm, solvente: acetonitrilo / 0,05% gradiente de

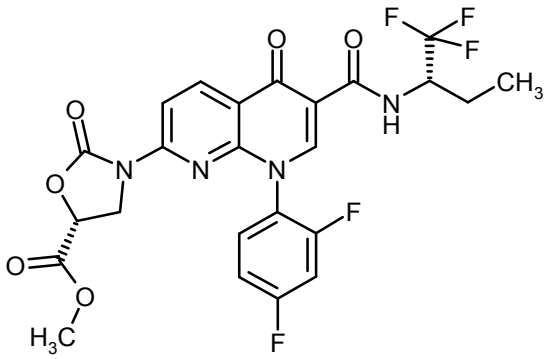
ácido fórmico; (0 a 3 min. 10% acetonitrilo hasta 40 min. 90% acetonitrilo y otros 3 min. 90% acetonitrilo), y se obtuvo 504 mg (81% de teoría, 100% pureza) del compuesto del título.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 0,98 (t, 3H), 1,60-1,74 (m, 1H), 1,83-1,97 (m, 1H), 3,73 (d, 3H), 3,77-3,89 (m, 1H), 3,96-4,08 (m, 1H), 4,70-4,85 (m, 1H), 5,22-5,31 (m, 1H), 7,32-7,41 (m, 1H), 7,63 (td, 1H), 7,88 (td, 1H), 8,26 (t, 1H), 8,75 (d, 1H), 8,86 (s, 1H), 10,18 (d, 1H).

LC-MS (Método 1): R_t = 1,13 min; 555 $[M+H]^+$.

Ejemplo 259:

(5*R*)-3-[8-(2,4-difluorofenil)-5-oxo-6-{[(2*S*)-1,1,1-trifluorobutan-2-il]carbamoil}-5,8-dihidro-1,8-naftiridin-2-il]-2-oxo-1,3-oxazolidina-5-carboxilato de metilo



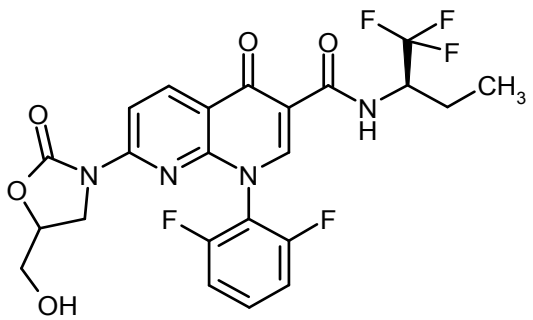
De acuerdo con GP2, 500 mg (1,12 mmol, 94% pureza) del compuesto del Ejemplo 68A se hizo reaccionar con 195 mg (1,35 mmol) del compuesto del Ejemplo 99 en presencia de 233 mg (1,68 mmol) de carbonato de potasio, 50,4 mg (224 µmol) de acetato de paladio(II) y 130 mg (224 µmol) de Xantphos en 10 ml de 1,4-dioxano. El producto bruto se diluyó con acetonitrilo y agua y se purificó por medio de HPLC preparativa (columna: Chromatorex C18, 10 µm, 125 x 40 mm, solvente: acetonitrilo / 0,05% gradiente de ácido fórmico; (0 a 3 min. 10% acetonitrilo hasta 40 min. 90% acetonitrilo y otros 3 min. 90% acetonitrilo), y se obtuvo 497 mg (80% de teoría, 100% pureza) del compuesto del título.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 0,98 (t, 3H), 1,59-1,74 (m, 1H), 1,83-1,96 (m, 1H), 3,73 (d, 3H), 3,77-3,89 (m, 1H), 3,96-4,09 (m, 1H), 4,70-4,84 (m, 1H), 5,23-5,32 (m, 1H), 7,32-7,41 (m, 1H), 7,57-7,68 (m, 1H), 7,82-7,94 (m, 1H), 8,26 (dd, 1H), 8,75 (d, 1H), 10,18 (d, 1H), 8,86 (d, 1H).

LC-MS (Método 1): R_t = 1,14 min; 555 $[M+H]^+$.

Ejemplo 260:

rac-1-(2,6-difluorofenil)-7-[5-(hidroximetil)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]-4-oxo-*N*-[(2*R*)-1,1,1-trifluorobutan-2-il]-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida



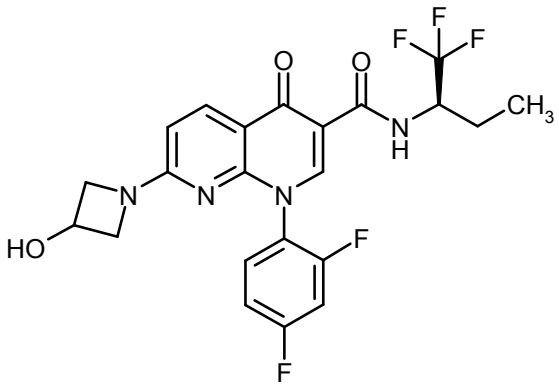
De acuerdo con GP2, 40 mg (89,7 µmol, 99% pureza) del compuesto del Ejemplo 86A se hizo reaccionar con 12,6 mg (108 µmol) de *rac*-5-(hidroximetil)-1,3-oxazolidin-2-ona en presencia de 18,6 mg (135 µmol) de carbonato de potasio, 4,0 mg (18 µmol) de acetato de paladio(II) y 10 mg (18 µmol) de Xantphos en 1 ml de 1,4-dioxano. La mezcla de reacción se diluyó con acetonitrilo y agua, se filtró y purificó por medio de HPLC preparativa (columna: Chromatorex C18, 10 µm, 125 x 40 mm, solvente: acetonitrilo / 0,05% gradiente de ácido fórmico; (0 a 3 min. 10% acetonitrilo hasta 40 min. 90% acetonitrilo y otros 3 min. 90% acetonitrilo) y adicionalmente por cromatografía ultrarrápida (gradiente de ciclohexano/acetato de etilo), y se obtuvo 10 mg (21% de teoría, 100% pureza) del compuesto del título.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 0,98 (t, 3H), 1,59-1,75 (m, 1H), 1,83-1,96 (m, 1H), 3,42-3,55 (m, 2H), 3,56-3,66 (m, 1H), 3,75 (t, 1H), 4,62-4,71 (m, 1H), 4,72-4,83 (m, 1H), 5,18 (t, 1H), 7,39-7,50 (m, 2H), 7,69-7,80 (m, 1H), 8,34 (d, 1H), 8,73 (d, 1H), 9,01 (s, 1H), 10,12 (d, 1H).

LC-MS (Método 2): R_t = 1,88 min; 527 $[M+H]^+$.

Ejemplo 261:

1-(2,4-difluorofenil)-7-(3-hidroxiazetidin-1-yl)-4-oxo-*N*-[(2*R*)-1,1,1-trifluorobutan-2-il]-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida



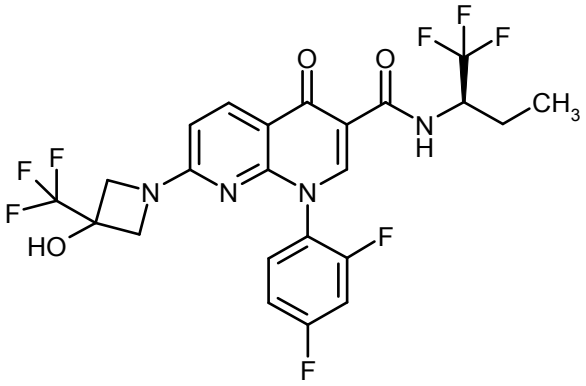
De acuerdo con GP3, 50,0 mg (112 µmol) del compuesto del Ejemplo 67A se hizo reaccionar con 14,7 mg (135 µmol) de 3-hidroxiazetidina clorhidrato y 68 µl (0,39 mmol) de *N*,*N*-diisopropilamina en 0,5 ml de dimetilformamida. La solución de reacción se diluyó con 0,5 ml de acetonitrilo y agua y se purificó por medio de HPLC preparativa (columna: Chromatorex C18, 10 µm, 125 x 30 mm, solvente: acetonitrilo / 0,05% gradiente de ácido fórmico; 0 a 3 min. 10% acetonitrilo hasta 40 min. 90% acetonitrilo y otros 3 min. 90% acetonitrilo). Se obtuvieron 50,7 mg (93% de teoría, 99% pureza) del compuesto del título.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 0,96 (t, 3H), 1,57-1,70 (m, 1H), 1,82-1,94 (m, 1H), 3,50-3,81 (br. m, 2H), 3,89-4,32 (br. m, 2H), 4,49-4,57 (m, 1H), 4,67-4,80 (m, 1H), 5,72 (d, 1H), 6,60 (d, 1H), 7,28-7,34 (m, 1H), 7,52-7,60 (m, 1H), 7,75-7,84 (m, 1H), 8,28 (d, 1H), 8,61 (s, 1H), 10,48 (d, 1H).

LC-MS (Método 1): R_t = 1,00 min; 483 $[M+H]^+$.

Ejemplo 262:

1-(2,4-difluorofenil)-7-[3-hidroxi-3-(trifluorometil)azetidin-1-il]-4-oxo-*N*-[(2*R*)-1,1,1-trifluorobutan-2-il]-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida



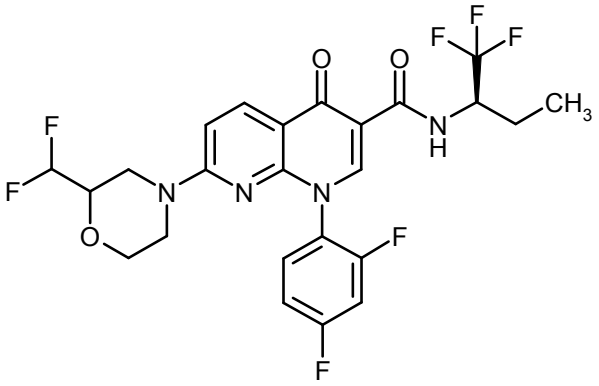
De acuerdo con GP3, 50,0 mg (112 µmol) del compuesto del Ejemplo 67A se hizo reaccionar con 19,0 mg (135 µmol) de 3-(trifluorometil)azetidin-3-ol y 68 µl (0,39 mmol) de *N*,*N*-diisopropiletilamina en 0,5 ml de dimetilformamida. La mezcla de reacción se diluyó con 0,5 ml de acetonitrilo y se purificó por medio de HPLC preparativa (columna: Chromatorex C18, 10 µm, 125 x 30 mm, solvente: acetonitrilo / 0,05% gradiente de ácido fórmico; (0 a 3 min. 10% acetonitrilo hasta 40 min. 90% acetonitrilo y otros 3 min. 90% acetonitrilo), y se obtuvo 51,9 mg (83% de teoría, 99% pureza) del compuesto del título.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 0,97 (t, 3H). 1,57-1,71 (m, 1H), 1,82-1,94 (m, 1H), 3,67-4,51 (br. m, 4H), 4,68-4,81 (m, 1H), 6,75 (d, 1H), 7,29-7,36 (m, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,54-7,62 (m, 1H), 7,77-7,86 (m, 1H), 8,38 (d, 1H), 8,66 (s, 1H), 10,42 (d, 1H).

LC-MS (Método 3): R_t = 2,14 min; 551 $[M+H]^+$.

Ejemplo 263:

7-[2-(difluorometil)morfolin-4-il]-1-(2,4-difluorofenil)-4-oxo-*N*-[(2*R*)-1,1,1-trifluorobutan-2-il]-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida (mezcla de diastereómeros)



De acuerdo con GP3, 100 mg (224 µmol) del compuesto del Ejemplo 67A se hizo reaccionar con 36,9 mg (269 µmol) de *rac*-2-(difluorometil)morfolina y 137 µl (785 µmol) de *N*,*N*-diisopropiletilamina en 1 ml de dimetilformamida. La solución de reacción se purificó mediante HPLC preparativa (columna: Chromatorex C18, 10 µm, 125 x 30 mm, solvente: acetonitrilo / 0,05% gradiente de ácido fórmico; (0 a 3 min. 10% acetonitrilo hasta 40 min. 90% acetonitrilo y otros 3 min. 90% acetonitrilo), y se obtuvo 103 mg (83% de teoría, 99% pureza) del compuesto del título.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 0,97 (t, 3H), 1,57-1,71 (m, 1H), 1,83-1,94 (m, 1H), 2,83-2,96 (m, 1H), 3,05-3,16 (m, 1H), 3,48-3,58 (m, 1H), 3,63-3,74 (m, 1H), 3,91-4,04 (m, 2H), 4,07-4,16 (m, 1H),

4,70-4,79 (m, 1H), 6,02 (t, 1H), 7,16 (d, 1H), 7,27-7,35 (m, 1H), 7,48-7,70 (m, 1H), 7,77-7,86 (m, 1H), 8,36 (d, 1H), 8,66-8,69 (m, 1H), 10,43 (d, 1H).

LC-MS (Método 3): R_t = 2,19 min; 547 $[M+H]^+$.

98 mg del compuesto del título (mezcla de diastereómero) se separó en los diastereómeros por HPLC quiral (HPLC preparativa: columna: Daicel Chiralcel OX-H 5 µm 250 x 20 mm; eluyente: 25% etanol, 75% isohexano; temperatura: 40°C; velocidad de flujo: 15 ml/min; detección UV: 220 nm).

Esto proporcionó (en la secuencia de elución desde la columna) 46 mg de diastereómero 1 (99% de) R_t = 6,27 min y 46 mg (99% de) de diastereómero 2 R_t = 7,92 min.

[HPLC analítica: columna: Chiralcel OX-3 5 µm 50 x 4,6 mm; eluyente: 30% etanol, 70% isohexano; temperatura: 30°C; velocidad de flujo: 1,0 ml/min; detección UV: 220 nm]

El diastereómero 1 (Ejemplo 264) se purificó adicionalmente por medio de HPLC preparativa (columna: Chromatorex C18, 10 µm, 125 x 30 mm, solvente: acetonitrilo / 0,05% gradiente de ácido fórmico; (0 a 3 min. 10% acetonitrilo hasta 35 min. 90% acetonitrilo y otros 3 min. 90% acetonitrilo)), y se obtuvo 38,4 mg (31% de teoría, 99% pureza) del compuesto del título del Ejemplo 264.

El diastereómero 2 (Ejemplo 265) se purificó adicionalmente por medio de HPLC preparativa (columna: Chromatorex C18, 10 µm, 125 x 30 mm, solvente: acetonitrilo / 0,05% gradiente de ácido fórmico; (0 a 3 min. 10% acetonitrilo hasta 35 min. 90% acetonitrilo y otros 3 min. 90% acetonitrilo)), y se obtuvo 40,1 mg (32% de teoría, 99% pureza) del compuesto del título del Ejemplo 265.

Ejemplo 264:

7-[2-(difluorometil)morfolin-4-il]-1-(2,4-difluorofenil)-4-oxo-*N*-[(2*R*)-1,1,1-trifluorobutan-2-il]-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida (diastereómero 1)

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 0,97 (t, 3H). 1,57-1,71 (m, 1H), 1,82-1,95 (m, 1H), 2,82-2,97 (m, 1H), 3,04-3,17 (m, 1H), 3,47-3,59 (m, 1H), 3,63-3,75 (m, 1H), 3,91-4,04 (m, 2H), 4,07-4,16 (m, 1H), 4,68-4,81 (m, 1H), 6,02 (t, 1H), 7,16 (d, 1H), 7,27-7,36 (m, 1H), 7,48-7,60 (m, 1H), 7,77-7,85 (m, 1H), 8,36 (d, 1H), 8,67 (d, 1H), 10,43 (d, 1H).

LC-MS (Método 3): Rt = 2,20 min; 547 $[M+H]^+$.

Ejemplo 265:

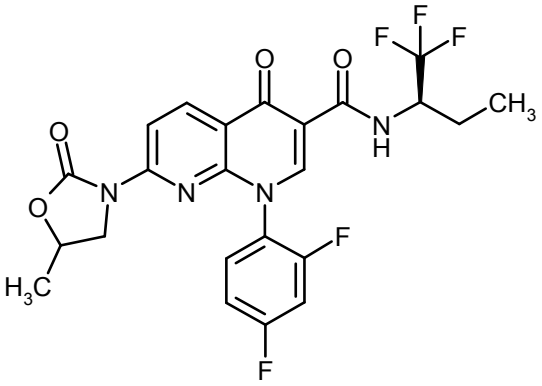
7-[2-(difluorometil)morfolin-4-il]-1-(2,4-difluorofenil)-4-oxo-*N*-[(2*R*)-1,1,1-trifluorobutan-2-il]-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida (diastereómero 2)

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 0,97 (t, 3H), 1,57-1,71 (m, 1H), 1,81-1,95 (m, 1H), 2,82-2,96 (m, 1H), 3,04-3,16 (m, 1H), 3,46-3,58 (m, 1H), 3,62-3,75 (m, 1H), 3,89-4,04 (m, 2H), 4,07-4,16 (m, 1H), 4,67-4,81 (m, 1H), 6,02 (t, 1H), 7,16 (d, 1H), 7,26-7,36 (m, 1H), 7,47-7,60 (m, 1H), 7,77-7,86 (m, 1H), 8,36 (d, 1H), 8,67 (d, 1H), 10,43 (d, 1H).

LC-MS (Método 3): Rt = 2,20 min; 547 $[M+H]^+$.

Ejemplo 266:

1-(2,4-difluorofenil)-7-[5-metil-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]-4-oxo-N-[(2R)-1,1,1-trifluorobutan-2-il]-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida (mezcla de diastereómeros)



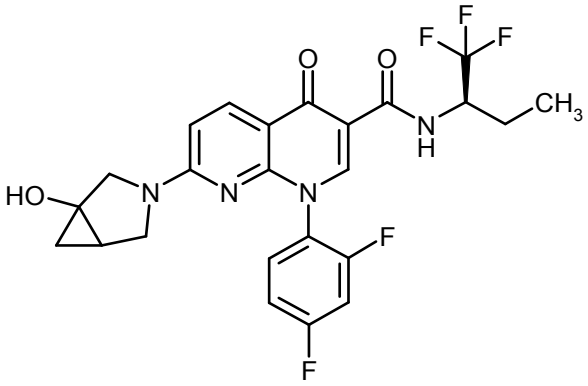
De acuerdo con GP2, 100 mg (222 µmol) del compuesto del Ejemplo 67A se hizo reaccionar con 26,9 mg (266 µmol) de *rac*-5-metil-1,3-oxazolidin-2-ona en presencia de 36,8 mg (266 µmol) de carbonato de potasio, 3,5 mg (16 µmol) de acetato de paladio(II) y 26 mg (44 µmol) de Xantphos en 2 ml de 1,4-dioxano. El solvente se retiró a presión reducida y el residuo se absorbió en 3 ml de acetonitrilo y 1 ml de DMSO. El precipitado se filtró con succión y se secó a alto vacío, y se obtuvieron 24,5 mg (21,6% de teoría, 100% pureza) del compuesto del título.

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ [ppm] = 0,98 (t, 3H). 1,31-1,40 (m, 3H), 1,60-1,72 (m, 1H), 1,83-1,93 (m, 1H), 3,83-3,95 (m, 1H), 4,69-4,84 (m, 2H), 7,31-7,39 (m, 1H), 7,55-7,66 (m, 1H), 7,82-7,92 (m, 1H), 8,32 (d, 1H), 8,72 (d, 1H), 8,84 (s, 1H), 10,21 (d, 1H).

LC-MS (Método 1): R_t = 1,14 min; 511 $[M+H]^+$.

Ejemplo 267:

1-(2,4-difluorofenil)-7-[1-hidroxi-3-azabiciclo[3.1.0]hex-3-il]-4-oxo-*N*-[(2*R*)-1,1,1-trifluorobutan-2-il]-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida (mezcla de diastereómero)



De acuerdo con GP3, se hizo reaccionar 50,0 mg (112 µmol) del compuesto del Ejemplo 67A con 19,2 mg (135 µmol) de *rac*-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-1-ol clorhidrato y 68,0 µl (393 µmol) de *N*,*N*-diisopropilamina en 0,5 ml de dimetilformamida. La mezcla de reacción se diluyó con 0,5 ml de acetonitrilo y se purificó por medio de HPLC preparativa (columna: Chromatorex C18, 10 µm, 125 x 30 mm, solvente: acetonitrilo / 0,05% gradiente de ácido fórmico; (0 a 3 min. 10% acetonitrilo hasta 40 min. 90% acetonitrilo y otros 3 min. 90% acetonitrilo), y se obtuvo 41,4 mg (72% de teoría, 99% pureza) del compuesto del título.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 0,32-0,50 (m, 1H). 0,89-1,09 (m, 4H), 1,50-1,72 (m, 2H), 1,81-1,94 (m, 1H), 3,04-3,95 (m, 4H), 4,66-4,81 (m, 1H), 6,01 (d, 1H), 6,66-6,82 (m, 1H), 7,27-7,38 (m, 1H), 7,52-7,66 (m, 1H), 7,75-7,86 (m, 1H), 8,28 (d, 1H), 8,62 (s, 1H), 10,48 (d, 1H).

LC-MS (Método 3): R_t = 1,98 min; 509 $[M+H]^+$.

35 mg del compuesto del título (mezcla de diastereómero) se separó en los diastereómeros por HPLC quiral (HPLC preparativa: columna: Daicel Chiralcel OZ-H 5 µm 250 x 20 mm; eluyente: 25% 2-propanol, 75% isohexano; temperatura: 25°C; velocidad de flujo: 15 ml/min; detección UV: 210 nm).

Esto proporcionó (en la secuencia de elución desde la columna) 15,4 mg de diastereómero 1 (100% de) R_t = 1,34 min y 20,1 mg (97% de) de diastereómero 2 R_t = 1,59 min.

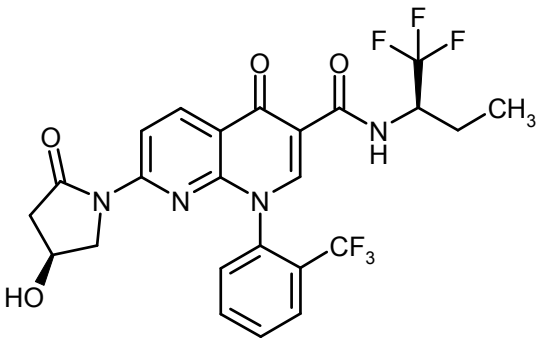
[HPLC analítica: columna: Daicel Chiralpak OZ-3 3 µm 50 x 4,6 mm; eluyente: 20% etanol, 80% isohexano; velocidad de flujo: 1 ml/min; detección UV: 220 nm].

El diastereómero 1 se purificó adicionalmente por medio de HPLC preparativa (columna: Chromatorex C18, 10 µm, 125 x 30 mm, solvente: acetonitrilo / 0,05% gradiente de ácido fórmico; (0 a 3 min. 10% acetonitrilo hasta 35 min. 90% acetonitrilo y otros 3 min. 90% acetonitrilo)), y se obtuvo 8,8 mg (15% de teoría, 99% pureza) del compuesto del título del Ejemplo 314.

El diastereómero 2 se purificó adicionalmente por medio de HPLC preparativa (columna: Chromatorex C18, 10 µm, 125 x 30 mm, solvente: acetonitrilo / 0,05% gradiente de ácido fórmico; (0 a 3 min. 10% acetonitrilo hasta 35 min. 90% acetonitrilo y otros 3 min. 90% acetonitrilo)), y se obtuvo 8,4 mg (15% de teoría, 99% pureza) del compuesto del título del Ejemplo 315.

Ejemplo 268:

7-[(4*S*)-4-hidroxi-2-oxopirrolidin-1-il]-4-oxo-*N*-[(2*R*)-1,1,1-trifluorobutan-2-il]-1-[2-(trifluorometil)fenil]-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida (mezcla de atropisómeros)



De acuerdo con GP2, se hizo reaccionar 55,0 mg (115 µmol) del compuesto del Ejemplo 92A con 11,6 mg (115 µmol) de (4*S*)-4-hidroxipirolidin-2-ona en presencia de 56,3 mg (173 µmol) de carbonato de cesio, 4,7 mg (21 µmol) de acetato de paladio(II) y 24 mg (41 µmol) de Xantphos en 2,3 ml de 1,4-dioxano. Posteriormente, la mezcla se diluyó con 3 ml de acetonitrilo y 0,5 ml de agua, se filtró y purificó mediante HPLC preparativa (columna: Chromatorex C18, 10 µm, 125 x 30 mm, solvente: acetonitrilo / 0,05% gradiente de ácido fórmico; 0 a 3 min. 10% acetonitrilo hasta 35 min. 90% acetonitrilo y otros 3 min. 90% acetonitrilo). Se obtuvieron 22 mg (35% de teoría, 99% pureza) del compuesto del título como mezcla de los atropisómeros.

En analogía al procedimiento experimental descrito en **A**, se hizo reaccionar 56 mg (117 µmol) del compuesto del Ejemplo 93A con 11,9 mg (117 µmol) de (4*S*)-4-hidroxipirolidin-2-ona en presencia de 57,3 mg (176 µmol) de carbonato de cesio, 4,7 mg (21 µmol) de acetato de paladio(II) y 24 mg (41 µmol) de Xantphos en 2,3 ml de 1,4-dioxano. Posteriormente, la mezcla se diluyó con 3 ml de acetonitrilo y 0,5 ml de agua, se filtró y purificó mediante HPLC preparativa (columna: Chromatorex C18, 10 µm, 125 x 30 mm, solvente: acetonitrilo / 0,05% gradiente de ácido fórmico; 0 a 3 min. 10% acetonitrilo hasta 35 min. 90% acetonitrilo y otros 3 min. 90% acetonitrilo). Se obtuvieron 27 mg (42% de teoría, 99% pureza) del compuesto del título como mezcla de los atropisómeros.

La mezcla de los atropisómeros **A** y **B** se combinó y el lote combinado se separó luego en los atropisómeros por HPLC quiral (HPLC preparativa: columna: Daicel Chiralcel OZ-H 5 µm 250 x 20 mm; eluyente: 30% etanol, 70% isohexano; temperatura: 25°C; velocidad de flujo: 15 ml/min; detección UV: 220 nm).

Esto proporcionó (en la secuencia de elución desde la columna) 22 mg de atropisómero 1 (90% de) R_t = 3,99 min y 18 mg (83% de) de atropisómero 2 R_t = 4,79 min.

[HPLC analítica: columna: Daicel Chiralpak AZ-H 5 µm 250 x 4,6 mm; eluyente: 30% etanol, 70% isohexano con 0,2% dietilamina; temperatura: 50°C; velocidad de flujo: 1,0 ml/min; detección UV: 270 nm]

El atropisómero 1 se purificó adicionalmente por medio de HPLC preparativa (columna: Chromatorex C18, 10 µm, 125 x 30 mm, solvente: acetonitrilo / 0,05% gradiente de ácido fórmico; (0 a 3 min. 10% acetonitrilo hasta 35 min. 90% acetonitrilo y otros 3 min. 90% acetonitrilo)), y se obtuvo 16,8 mg (26,6% de teoría, 99% pureza) del compuesto del título del Ejemplo 269.

El atropisómero 2 se purificó adicionalmente por medio de HPLC preparativa (columna: Chromatorex C18, 10 µm, 125 x 30 mm, solvente: acetonitrilo / 0,05% gradiente de ácido fórmico; (0 a 3 min. 10% acetonitrilo hasta 35 min. 90% acetonitrilo y otros 3 min. 90% acetonitrilo)), y se obtuvo 20,1 mg (32% de teoría, 99% pureza) del compuesto del título del Ejemplo 270.

Ejemplo 269:

7-[(4*S*)-4-hidroxi-2-oxopirrolidin-1-il]-4-oxo-*N*-[(2*R*)-1,1,1-trifluorobutan-2-il]-1-[2-(trifluorometil)fenil]-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida (atropisómero 1)

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 0,97 (t, 3H), 1,59-1,73 (m, 1H), 1,83-1,95 (m, 1H), 2,32 (d, 1H), 2,93 (dd, 1H), 3,47 (dd, 1H), 4,17-4,23 (m, 1H), 4,70-4,82 (m, 1H), 5,27 (d, 1H), 7,91-7,84 (m, 2H), 7,95-8,00 (m, 1H), 8,02-8,07 (m, 1H), 8,51 (d, 1H), 8,71 (d, 1H), 8,82 (s, 1H), 10,24 (d, 1H).

LC-MS (Método 3): R_t = 1,88 min; 543 $[M+H]^+$.

Ejemplo 270:

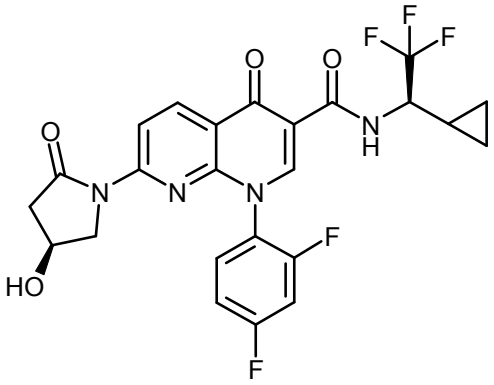
7-[(4*S*)-4-hidroxi-2-oxopirrolidin-1-il]-4-oxo-*N*-[(2*R*)-1,1,1-trifluorobutan-2-il]-1-[2-(trifluorometil)fenil]-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida (atropisómero 2)

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 0,99 (t, 3H), 1,61-1,75 (m, 1H), 1,84-1,96 (m, 1H), 2,34 (d, 1H), 2,89 (dd, 1H), 3,25 (d, 1H), 3,47 (dd, 1H), 4,17-4,24 (m, 1H), 4,69-4,83 (m, 1H), 5,29 (d, 1H), 7,82-7,91 (m, 2H), 7,93-7,99 (m, 1H), 8,02-8,07 (m, 1H), 8,49 (d, 1H), 8,71 (d, 1H), 8,81 (s, 1H), 10,23 (d, 1H).

LC-MS (Método 3): R_t = 1,87 min; 543 $[M+H]^+$.

Ejemplo 271:

N-[(1*R*)-1-ciclopropil-2,2,2-trifluoroetil]-1-(2,4-difluorofenil)-7-[(4*S*)-4-hidroxi-2-oxopirrolidin-1-il]-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida



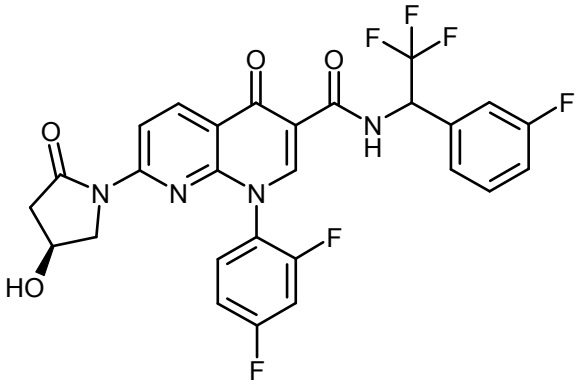
De acuerdo con GP1, se hizo reaccionar 74,0 mg (167 µmol, 90,8% pureza) del compuesto del Ejemplo 63A con 32,3 mg (184 µmol) de (*R*)-1-ciclopropil-2,2,2-trifluoroetanamina clorhidrato (*J. Med. Chem.* **2011**, *54*, 7334-7349) en presencia de 63,7 mg (167 µmol) de HATU y 70 µl (0,40 mmol) de *N*,*N*-diisopropiletilamina en 0,9 ml de dimetilformamida. 1 ml de 1M ácido clorhídrico acuoso y 10 ml de agua se agregaron y la mezcla se extrajo tres veces con 10 ml de acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio y se filtraron, y el solvente se retiró a presión reducida. El residuo se absorbió en un poco de DCM y se purificó por medio de cromatografía ultrarrápida (gradiente de ciclohexano/acetato de etilo). Se obtuvieron 75,3 mg (86% de teoría, 100% pureza) del compuesto del título.

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 0,29-0,38 (m, 1H). 0,51-0,71 (m, 3H), 1,18-1,28 (m, 1H), 2,31-2,42 (m, 1H), 2,87-3,00 (m, 1H), 3,42-3,52 (m, 1H), 3,61-3,72 (m, 1H), 4,25-4,32 (m, 1H), 4,34-4,49 (m, 1H), 5,32 (dd, 1H), 7,41-7,33 (m, 1H), 7,59-7,67 (m, 1H), 7,83-7,92 (m, 1H), 8,49-8,55 (m, 1H), 8,71 (d, 1H), 8,84 (s, 1H), 10,36 (dd, 1H).

LC-MS (Método 3): R_t = 1,89 min; 523 $[M+H]^+$.

Ejemplo 272:

1-(2,4-Difluorofenil)-7-[(4*S*)-4-hidroxi-2-oxopirrolidin-1-il]-4-oxo-*N*-[2,2,2-trifluoro-1-(3-fluorofenil)etil]-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida (mezcla de diastereómero)



De acuerdo con GP1, se hizo reaccionar 170 mg (352 µmol, 83% pureza) del compuesto del Ejemplo 63A con 102 mg (527 µmol) de *rac*-2,2,2-trifluoro-1-(3-fluorofenil)etanamina en presencia de 134 mg (352

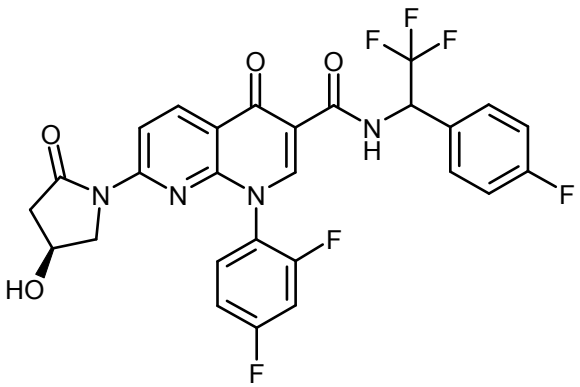
µmol) de HATU y 86 µl (0,49 mmol) de *N*,*N*-diisopropiletilamina en 3,5 ml de dimetilformamida. 1 ml de 1M ácido clorhídrico acuoso y 10 ml de agua se agregaron y la mezcla se extrajo tres veces con 10 ml de acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio y se filtraron, y el solvente se retiró a presión reducida. El residuo se absorbió en un poco de DCM y se purificó por medio de cromatografía ultrarrápida (gradiente de ciclohexano/acetato de etilo). Se obtuvieron 107 mg (53% de teoría, 100% pureza) del compuesto del título.

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 2,31-2,42, 2,88-3,00 (m, 1H), 3,41-3,52 (m, 1H), 3,61-3,72 (m, 1H), 4,25-4,32 (m, 1H), 5,32 (d, 1H), 6,15-6,25 (m, 1H), 7,27-7,49 (m, 4H), 7,52-7,68 (m, 2H), 7,76-7,94 (m, 1H), 8,51-8,57 (m, 1H), 8,77 (d, 1H), 8,87 (s, 1H), 11,21 (d, 1H).

LC-MS (Método 3): R_t = 2,04 min; 577 $[M+H]^+$.

Ejemplo 273:

1-(2,4-Difluorofenil)-7-[(4*S*)-4-hidroxi-2-oxopirrolidin-1-il]-4-oxo-*N*-[2,2,2-trifluoro-1-(4-fluorofenil)etil]-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida (mezcla de diastereómero)



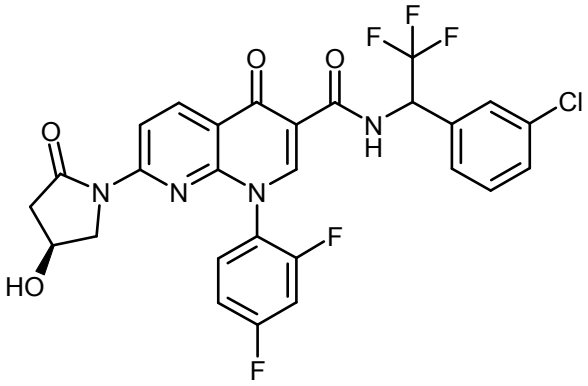
De acuerdo con GP1, 170 mg (352 µmol, 83% pureza) del compuesto del Ejemplo 63A se hizo reaccionar con 81,5 mg (422 µmol) de *rac*-2,2,2-trifluoro-1-(4-fluorofenil)etanamina en presencia de 134 mg (352 µmol) de HATU y 86 µl (0,49 mmol) de *N*,*N*-diisopropiletilamina en 3,5 ml de dimetilformamida. 1 ml de 1M ácido clorhídrico acuoso y 10 ml de agua se agregaron y la mezcla se extrajo tres veces con 10 ml de acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución de cloruro de sodio acuoso saturado, se secaron sobre sulfato de magnesio y se filtraron, y el solvente se removió al vacío a presión reducida. El residuo se absorbió en un poco de diclorometano y se purificó por medio de cromatografía ultrarrápida (gradiente de ciclohexano/acetato de etilo). Se obtuvieron 98 mg (48% de teoría, 100% pureza) del compuesto del título.

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 2,32-2,42 (m, 1H). 2,88-3,00 (m, 1H), 3,42-3,52 (m, 1H), 3,61-3,72 (m, 1H), 4,25-4,32 (m, 1H), 5,32 (d, 1H), 6,09-6,21 (m, 1H), 7,30-7,42 (m, 3H), 7,58-7,68 (m, 3H), 7,77-7,93 (m, 1H), 8,51-8,57 (m, 1H), 8,76 (d, 1H), 8,86 (s, 1H), 11,20 (d, 1H).

LC-MS (Método 3): R_t = 2,03 min; 577 $[M+H]^+$.

Ejemplo 274:

N-[1-(3-clorofenil)-2,2,2-trifluoroetil]-1-(2,4-difluorofenil)-7-[(4*S*)-4-hidroxi-2-oxopirrolidin-1-il]-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida (mezcla de diastereómero)



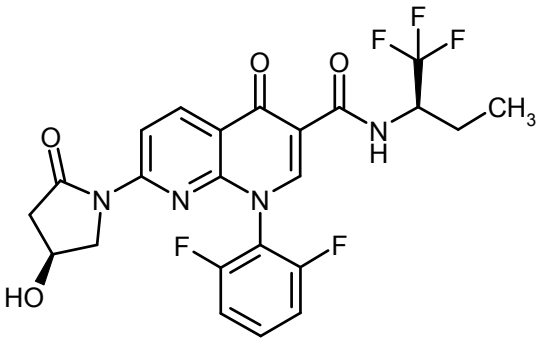
De acuerdo con GP1, 170 mg (352 µmol, 83% pureza) del compuesto del Ejemplo 63A se hizo reaccionar con 88,4 mg (422 µmol) de *rac*-1-(3-clorofenil)-2,2,2-trifluoroetanamina en presencia de 134 mg (352 µmol) de HATU y 86 µl (0,49 mmol) de *N*,*N*-diisopropiletilamina en 3,5 ml de dimetilformamida. 1 ml de 1 M ácido clorhídrico acuoso y 10 ml de agua se agregaron y la mezcla se extrajo tres veces con 10 ml de acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución de cloruro de sodio acuoso saturado, se secaron sobre sulfato de magnesio y se filtraron, y el solvente se removió al vacío a presión reducida. El residuo se absorbió en un poco de diclorometano y se purificó por medio de cromatografía ultrarrápida (gradiente de ciclohexano/acetato de etilo). Se obtuvieron 127 mg (61% de teoría, 100% pureza) del compuesto del título.

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 2,31-2,42 (m, 1H), 2,87-3,01 (m, 1H), 3,42-3,53 (m, 1H), 3,60-3,73 (m, 1H), 4,25-4,32 (m, 1H), 5,32 (d, 1H), 6,15-6,25 (m, 1H), 7,31-7,41 (m, 1H), 7,51-7,71 (m, 5H), 7,77-7,94 (m, 1H), 8,51-8,57 (m, 1H), 8,77 (d, 1H), 8,86 (s, 1H), 11,22 (d, 1H).

LC-MS (Método 3): R_t = 2,15 min; 593 $[M+H]^+$.

Ejemplo 275:

1-(2,6-Difluorofenil)-7-[(4*S*)-4-hidroxi-2-oxopirrolidin-1-il]-4-oxo-*N*-[(2*R*)-1,1,1-trifluorobutan-2-il]-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida



De acuerdo con GP2, 100 mg (224 µmol) del compuesto del Ejemplo 86A se hizo reaccionar con 22,7 mg (224 µmol) de (4*S*)-4-hidroxipirrolidin-2-ona en presencia de 109 mg (336 µmol) de carbonato de cesio, 9,1 mg (40 µmol) de acetato de paladio(II) y 47 mg (81 µmol) de Xantphos en 5 ml de 1,4-dioxano. A esto le siguió dilución con 2 ml de acetonitrilo y 0,5 ml de agua, filtración y purificación por medio de HPLC preparativa (columna: Chromatorex C18, 10 µm, 125 x 30 mm, solvente: acetonitrilo / 0,05% gradiente de

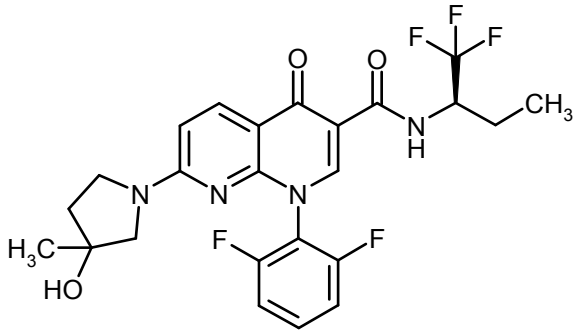
ácido fórmico; (0 a 3 min. 10% acetonitrilo hasta 35 min. 90% acetonitrilo y otros 3 min. 90% acetonitrilo), y se obtuvo 33,2 mg (29% de teoría, 99% pureza) del compuesto del título.

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 0,99 (t, 3H). 1,60-1,74 (m, 1H), 1,84-1,96 (m, 1H), 2,37 (d, 1H), 2,93 (dd, 1H), 3,43 (d, 1H), 3,64 (dd, 1H), 4,21-4,30 (m, 1H), 4,70-4,83 (m, 1H), 5,32 (d, 1H), 7,42-7,50 (m, 2H), 7,72-7,81 (m, 1H), 8,54 (d, 1H), 8,72 (d, 1H), 9,02 (s, 1H), 10,13 (d, 1H).

LC-MS (Método 3): R_t = 1,86 min; 511 $[M+H]^+$.

Ejemplo 276:

1-(2,6-Difluorofenil)-7-[3-hidroxi-3-metilpirrolidin-1-il]-4-oxo-*N*-[(2*R*)-1,1,1-trifluorobutan-2-il]-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida (mezcla de diastereómero)



De acuerdo con GP3, 100 mg (224 µmol) del compuesto del Ejemplo 86A se hizo reaccionar con 41,2 mg (269 µmol, 90% pureza) de *rac*-3-metilpirrolidin-3-ol clorhidrato y 137 µl (785 µmol) de *N*,*N*-diisopropiletilamina en 1 ml de dimetilformamida. La mezcla se diluyó con 0,5 ml de acetonitrilo y la solución bruta se purificó por medio de HPLC preparativa (columna: Chromatorex C18, 10 µm, 125 x 30 mm, solvente: acetonitrilo / 0,05% gradiente de ácido fórmico; (0 a 3 min. 10% acetonitrilo hasta 40 min. 90% acetonitrilo y otros 3 min. 90% acetonitrilo), y se obtuvo 96,4 mg (83% de teoría, 99% pureza) del compuesto del título.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 0,97 (t, 3H), 1,22/1,31 (2x s, 3H), 1,57-1,72 (m, 1H), 1,72-1,80 (m, 1H), 1,82-1,95 (m, 2H), 2,90/3,09 (2x d, 1H), 3,13-3,21 (m, 1H), 3,23-3,40 (m, 1H, parcialmente bajo pico DMSO), 3,49-3,59 (m, 1H), 4,67-4,79 (m, 1H), 4,84 (d, 1H), 6,74 (dd, 1H), 7,36-7,46 (m, 2H), 7,65-7,76 (m, 1H), 8,24-8,31 (m, 1H), 8,73 (d, 1H), 10,45 (d, 1H).

LC-MS (Método 3): R_t = 2,00 min; 511 $[M+H]^+$.

90 mg del compuesto del título (mezcla de diastereómero) se separó en los diastereómeros por HPLC quiral (HPLC preparativa: columna: Daicel Chiralpak IE-H 5 µm 250 x 20 mm; eluyente: 20% etanol, 80% isohexano; temperatura: 25°C; velocidad de flujo: 15 ml/min; detección UV: 220 nm).

Esto proporcionó (en la secuencia de elución desde la columna) 43 mg de diastereómero 1 (99% de) R_t = 6,98 min y 45 mg (94% de) de diastereómero 2 R_t = 7,36 min.

[HPLC analítica: columna: Chiralpak IE-3 5 µm 250 x 4,6 mm; eluyente: 25% etanol, 75% isohexano; temperatura: 30°C; velocidad de flujo: 1,0 ml/min; detección UV: 220 nm]

El diastereómero 1 se purificó adicionalmente por medio de HPLC preparativa (columna: Chromatorex C18, 10 µm, 125 x 30 mm, solvente: acetonitrilo / 0,05% gradiente de ácido fórmico; (0 a 3 min. 10% acetonitrilo

hasta 35 min. 90% acetonitrilo y otros 3 min. 90% acetonitrilo)), y se obtuvo 35,8 mg (31% de teoría, 99% pureza) del compuesto del título del Ejemplo 276.

El diastereómero 2 se purificó adicionalmente por medio de HPLC preparativa (columna: Chromatorex C18, 10 µm, 125 x 30 mm, solvente: acetonitrilo / 0,05% gradiente de ácido fórmico; (0 a 3 min. 10% acetonitrilo hasta 35 min. 90% acetonitrilo y otros 3 min. 90% acetonitrilo)), y se obtuvo 36,0 mg (31% de teoría, 99% pureza) del compuesto del título del Ejemplo 277.

Ejemplo 277:

1-(2,6-Difluorofenil)-7-[3-hidroxi-3-metilpirrolidin-1-il]-4-oxo-*N*-[(2*R*)-1,1,1-trifluorobutan-2-il]-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida (diastereómero 1)

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 0,97 (t, 3H), 1,22/1,31 (2x s, 3H), 1,58-1,71 (m, 1H), 1,73-1,80 (m, 1H), 1,83-1,94 (m, 2H), 2,91/3,09 (2x d, 1H), 3,13-3,21 (m, 1H), 3,27-3,39 (m, 1H, parcialmente bajo pico DMSO), 3,51-3,58 (m, 1H), 4,67-4,78 (m, 1H), 4,85 (d, 1H), 6,74 (dd, 1H), 7,37-7,45 (m, 2H), 7,65-7,76 (m, 1H), 8,24-8,31 (m, 1H), 8,74 (d, 1H), 10,45 (d, 1H).

LC-MS (Método 3): R_t = 2,01 min; 511 $[M+H]^+$.

Ejemplo 278:

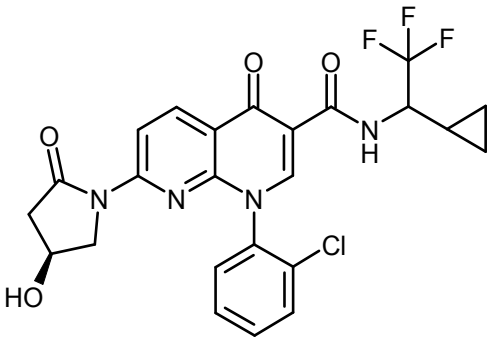
1-(2,6-Difluorofenil)-7-[3-hidroxi-3-metilpirrolidin-1-il]-4-oxo-*N*-[(2*R*)-1,1,1-trifluorobutan-2-il]-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida (diastereómero 2)

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 0,97 (t, 3H). 1,22/1,31 (2x s, 3H), 1,57-1,71 (m, 1H), 1,73-1,80 (m, 1H), 1,82-1,95 (m, 2H), 2,91/3,09 (2x d, 1H), 3,13-3,21 (m, 1H), 3,26-3,39 (m, 1H, parcialmente bajo pico DMSO), 3,50-3,57 (m, 1H), 4,67-4,79 (m, 1H), 4,85 (d, 1H), 6,74 (dd, 1H), 7,37-7,46 (m, 2H), 7,65-7,76 (m, 1H), 8,24-8,32 (m, 1H), 8,74 (d, 1H), 10,45 (d, 1H).

LC-MS (Método 3): R_t = 2,01 min; 511 $[M+H]^+$.

Ejemplo 279:

1-(2-clorofenil)-*N*-[1-ciclopropil-2,2,2-trifluoroetil]-7-[(4*S*)-4-hidroxi-2-oxopirrolidin-1-il]-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida (mezcla de diastereómero)



De acuerdo con GP1, 30 mg (75 µmol) del compuesto del Ejemplo 64A se hizo reaccionar con 19,8 mg (11,3 µmol) de *rac*-1-ciclopropil-2,2,2-trifluoroetanamina clorhidrato en presencia de 29 mg (75 µmol) de HATU y 39 µl (0,23 mmol) de *N*,*N*-diisopropiletilamina en 0,77 ml de dimetilformamida. La mezcla se diluyó con 1 ml de acetonitrilo y 0,5 ml de agua y la solución se purificó por medio de HPLC preparativa (columna: Chromatorex C18, 10 µm, 125 x 30 mm, solvente: acetonitrilo / 0,05% gradiente de ácido

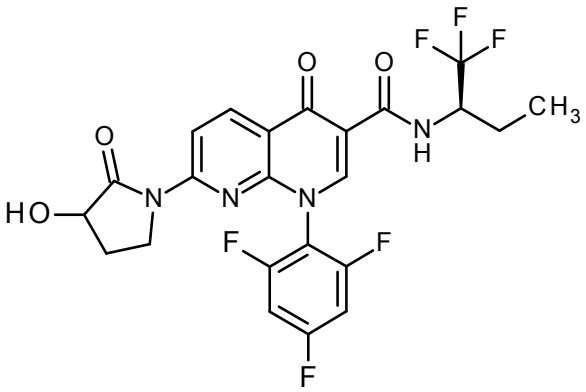
fórmico; 0 a 3 min. 10% acetonitrilo hasta 35 min. 90% acetonitrilo y otros 3 min. 90% acetonitrilo). Se obtuvieron 25,8 mg (65% de teoría, 99% pureza) del compuesto del título.

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 0,30-0,40 (m, 1H), 0,50-0,71 (m, 3H), 1,18-1,29 (m, 1H), 2,31-2,39 (m, 1H), 2,86-2,97 (m, 1H), 3,33-3,41 (m, 1H), 3,52-3,61 (m, 1H), 4,20-4,26 (m, 1H), 4,35-4,47 (m, 1H), 5,31 (dd. 1H), 7,58-7,70 (m, 2H), 7,76-7,83 (m, 2H), 8,51 (dd, 1H), 8,70-8,75 (m, 2H), 10,38 (dd, 1H).

LC-MS (Método 1): R_t = 1,02 min; 521 $[M+H]^+$.

Ejemplo 280:

7-[3-hidroxi-2-oxopirrolidin-1-il]-4-oxo-*N*-[(2*R*)-1,1,1-trifluorobutan-2-il]-1-(2,4,6-trifluorofenil)-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida (mezcla de diastereómero)



De acuerdo con GP2, 150 mg (323 µmol) del compuesto del Ejemplo 100C se hizo reaccionar con 32,7 mg (323 µmol) de 3-hidroxipirrolidin-2-ona (CAS: 15166-68-4) en presencia de 67,1 mg (485 µmol) de carbonato de potasio, 13 mg (58 µmol) de acetato de paladio(II) y 67,4 mg (116 µmol) de Xantphos en 2,97 ml de 1,4-dioxano. Posteriormente, el volumen de la mezcla se redujo a presión reducida y se diluyó con 3 ml de acetonitrilo y 1 ml de ácido clorhídrico acuoso, se filtró y purificó por medio de HPLC preparativa (columna: Chromatorex C18, 10 µm, 125 x 30 mm, solvente: acetonitrilo / 0,05% gradiente de ácido fórmico; (0 a 3 min. 10% acetonitrilo hasta 35 min. 90% acetonitrilo y otros 3 min. 90% acetonitrilo), y se obtuvo 118,4 mg (69% de teoría, 99% pureza) del compuesto del título.

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 10,11 (d, 1H), 9,08 (s, 1H), 8,74 (d, 1H), 8,55 (d, 1H), 7,64-7,56 (m, 2H), 5,91 (d, 1H), 4,83-4,71 (m, 1H), 4,43-4,35 (m, 1H), 3,62-3,54 (m, 1H), 3,38-3,32 (m, 1H), 2,36-2,27 (m, 1H), 1,95-1,60 (m, 3H), 0,98 (t, 3H).

LC-MS (Método 1): R_t = 1,00 min; 529 $[M+H]^+$.

110 mg del compuesto del título (mezcla de diastereómero) se separó en los diastereómeros por HPLC quiral (HPLC preparativa: columna: Daicel Chiralcel OZ-H 5 µm 250 x 20 mm; eluyente: 20% etanol, 80% isohexano; temperatura: 23°C; velocidad de flujo: 20 ml/min; detección UV: 220 nm).

Esto proporcionó (en la secuencia de elución desde la columna) 41,4 mg de diastereómero 1 (100% de) R_t = 2,27 min y 44,8 mg (93% de) de diastereómero 2 R_t = 2,67 min.

[HPLC analítica: columna: Chiralcel OZ-3 3 µm; eluyente: 20% etanol, 80% isohexano; velocidad de flujo: 1,0 ml/min; detección UV: 220 nm].

El diastereómero 1 se purificó adicionalmente por medio de HPLC preparativa (columna: Chromatorex C18, 10 µm, 125 x 30 mm, solvente: acetonitrilo / 0,05% gradiente de ácido fórmico; (0 a 3 min. 10% acetonitrilo hasta 35 min. 90% acetonitrilo y otros 3 min. 90% acetonitrilo)), y se obtuvo 37,0 mg (22% de teoría, 99% pureza) del compuesto del título del Ejemplo 281.

El diastereómero 2 se purificó adicionalmente por medio de HPLC preparativa (columna: Chromatorex C18, 10 µm, 125 x 30 mm, solvente: acetonitrilo / 0,05% gradiente de ácido fórmico; (0 a 3 min. 10% acetonitrilo hasta 35 min. 90% acetonitrilo y otros 3 min. 90% acetonitrilo)), y se obtuvo 39,8 mg (23% de teoría, 99% pureza) del compuesto del título del Ejemplo 282.

Ejemplo 281:

7-[3-hidroxi-2-oxopirrolidin-1-il]-4-oxo-*N*-[(2*R*)-1,1,1-trifluorobutan-2-il]-1-(2,4,6-trifluorofenil)-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida (diastereómero 1)

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 10,11 (d, 1H), 9,08 (s, 1H), 8,74 (d, 1H), 8,55 (d, 1H), 7,64-7,56 (m, 2H), 5,91 (d, 1H), 4,82-4,72 (m, 1H), 4,43-4,35 (m, 1H), 3,62-3,54 (m, 1H), 3,38-3,32 (m, 1H), 2,37-2,27 (m, 1H), 1,97-1,61 (m, 3H), 0,98 (t, 3H).

LC-MS (Método 3): R_t = 1,89 min; 529 $[M+H]^+$.

Ejemplo 282:

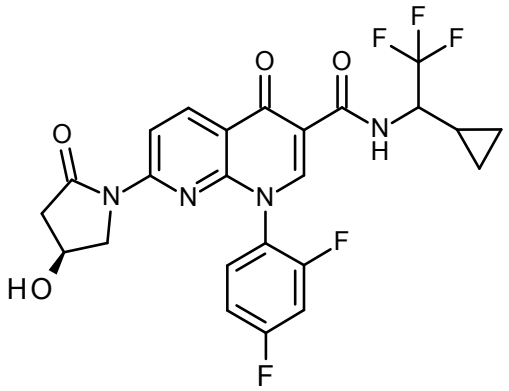
7-[3-hidroxi-2-oxopirrolidin-1-il]-4-oxo-*N*-[(2*R*)-1,1,1-trifluorobutan-2-il]-1-(2,4,6-trifluorofenil)-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida (diastereómero 2)

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 10,11 (d, 1H), 9,08 (s, 1H), 8,74 (d, 1H), 8,55 (d, 1H), 7,64-7,56 (m, 2H), 5,91 (d, 1H), 4,84-4,70 (m, 1H), 4,43-4,35 (m, 1H), 3,62-3,53 (m, 1H), 3,38-3,32 (m, 1H), 2,36-2,26 (m, 1H), 1,96-1,60 (m, 3H), 0,98 (t, 3H).

LC-MS (Método 3): R_t = 1,89 min; 529 $[M+H]^+$.

Ejemplo 283:

N-[(1-ciclopropil-2,2,2-trifluoroetil]-1-(2,4-difluorofenil)-7-[(4*S*)-4-hidroxi-2-oxopirrolidin-1-il]-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida (mezcla de diastereómero)



De acuerdo con GP2, 560 mg (1,22 mmol) del compuesto del Ejemplo 101A se hizo reaccionar con 124 mg (1,22 mmol) de (4*S*)-4-hidroxipirrolidin-2-ona (CAS: 68108-18-9) en presencia de 254 mg (1,84 mmol) de carbonato de potasio, 49,4 mg (220 µmol) de acetato de paladio(II) y 255 mg (440 µmol) de Xantphos en 11,2 ml de 1,4-dioxano. Posteriormente, el volumen de la mezcla se redujo a presión reducida, y el residuo

se acidificó con 1N ácido clorhídrico acuoso y diclorometano. El producto bruto se purificó por medio de cromatografía de fase normal (gradiente de ciclohexano-acetato de etilo), y se obtuvo 316 mg (49% de teoría; 99% pureza) del compuesto del título.

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 10,36 (d, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,71 (d, 1H), 8,52 (dd, 1H), 7,92-7,82 (m, 1H), 7,66-7,59 (m, 1H), 7,41-7,33 (m, 1H), 5,32 (dd, 1H), 4,48-4,35 (m, 1H), 4,31-4,26 (m, 1H), 3,72-3,61 (m, 1H), 3,52-3,42 (m, 1H), 3,00-2,87 (m, 1H), 2,42-2,32 (m, 1H), 1,29-1,19 (m, 1H), 0,71-0,50 (m, 3H), 0,39-0,30 (m, 1H).

LC-MS (Método 1): R_t = 1,06 min; 523 $[M+H]^+$.

310 mg del compuesto del título (mezcla de diastereómero) se separó en los diastereómeros por HPLC quiral (HPLC preparativa: columna: Daicel Chiralpak IE 5 µm 250 x 20 mm; eluyente: 50% etanol, 50% isohexano; temperatura: 25°C; velocidad de flujo: 15 ml/min; detección UV: 210 nm).

Esto proporcionó (en la secuencia de elución desde la columna) 145 mg de diastereómero 1 (100% de) R_t = 2,95 min y 128 mg (100% de) de diastereómero 2 R_t = 5,61 min.

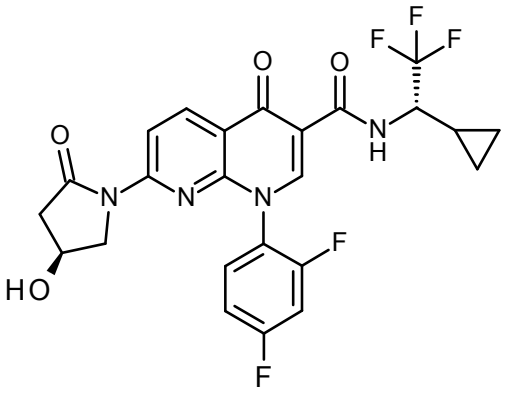
[HPLC analítica: columna: Chiraltek IE-3 3 µm; eluyente: 50% etanol, 50% isohexano; detección UV: 220 nm].

El diastereómero 1 se purificó adicionalmente por medio de HPLC preparativa (columna: Chromatorex C18, 10 µm, 125 x 30 mm, solvente: acetonitrilo / 0,05% gradiente de ácido fórmico; (0 a 3 min. 10% acetonitrilo hasta 35 min. 90% acetonitrilo y otros 3 min. 90% acetonitrilo)), y se obtuvo 129,7 mg (20% de teoría, 99% pureza) del compuesto del título del Ejemplo 284.

El diastereómero 2 se purificó adicionalmente por medio de HPLC preparativa (columna: Chromatorex C18, 10 µm, 125 x 30 mm, solvente: acetonitrilo / 0,05% gradiente de ácido fórmico; (0 a 3 min. 10% acetonitrilo hasta 35 min. 90% acetonitrilo y otros 3 min. 90% acetonitrilo)), y se obtuvo 112 mg (17% de teoría, 99% pureza) del compuesto del título del Ejemplo 271.

Ejemplo 284:

N-[(1*S*)-1-ciclopropil-2,2,2-trifluoroetil]-1-(2,4-difluorofenil)-7-[(4*S*)-4-hidroxi-2-oxopirrolidin-1-il]-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida (diastereómero 1)

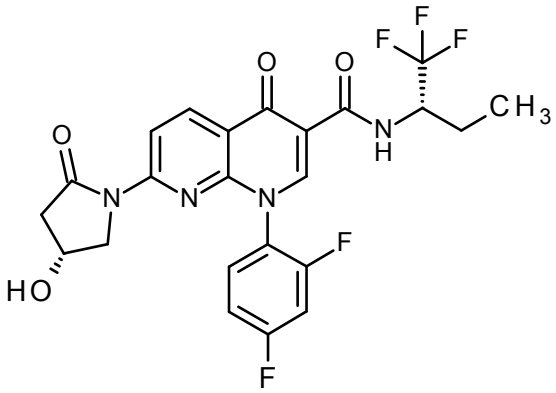


^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 10,11 (d, 1H), 9,08 (s, 1H), 8,74 (d, 1H), 8,55 (d, 1H), 7,64-7,56 (m, 2H), 5,91 (d, 1H), 4,84-4,70 (m, 1H), 4,43-4,35 (m, 1H), 3,62-3,53 (m, 1H), 3,38-3,32 (m, 1H), 2,36-2,26 (m, 1H), 1,96-1,60 (m, 3H), 0,98 (t, 3H).

LC-MS (Método 3): R_t = 1,89 min; 529 $[M+H]^+$.

Ejemplo 285:

1-(2,4-Difluorofenil)-7-[(4*R*)-4-hidroxi-2-oxopirrolidin-1-il]-4-oxo-*N*-[(2*S*)-1,1,1-trifluorobutan-2-il]-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida



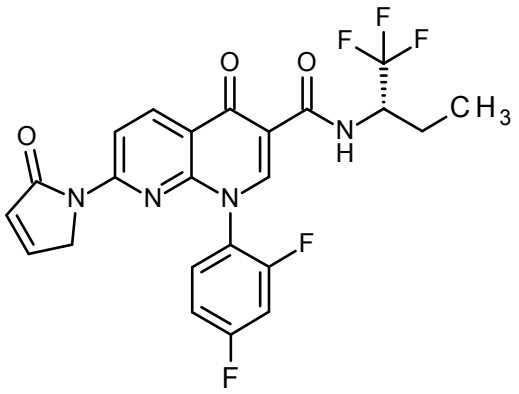
De acuerdo con GP2, 140 mg (314 µmol) del compuesto del Ejemplo 68A se hizo reaccionar con 38,1 mg (377 µmol) de (4*R*)-4-hidroxipirrolidin-2-ona (CAS: 22677-21-0) en presencia de 65,1 mg (471 µmol) de carbonato de potasio, 7,1 mg (31 µmol) de acetato de paladio(II) y 18 mg (31 µmol) de Xantphos en 3,1 ml de 1,4-dioxano. Después de reacción a 80°C durante la noche, se agregaron otros 0,1 eq. de acetato de paladio(II) y 0,1 eq. de Xantphos y la mezcla se agitó durante otras 3 h. Posteriormente, el volumen de la mezcla se concentró a presión reducida, el residuo se absorbió con 0,5 ml de agua y 3 ml de acetonitrilo y se filtró, y el producto bruto se separó por medio de HPLC preparativa (columna: Chromatorex C18, 10 µm, 125 x 30 mm, eluyente: acetonitrilo / 0,05% gradiente de ácido fórmico; 0 a 3 min. 10% acetonitrilo hasta 35 min hasta 90% acetonitrilo y otros 3 min. 90% acetonitrilo). Se obtuvieron 63,2 mg (39% de teoría, 100% pureza) del compuesto del título.

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 10,22 (d, 1H), 8,87-8,83 (m, 1H), 8,71 (d, 1H), 8,52 (dd, 1H), 7,92-7,83 (m, 1H), 7,67-7,58 (m, 1H), 7,41-7,33 (m, 1H), 5,32 (dd, 1H), 4,84-4,70 (m, 1H), 4,32-4,24 (m, 1H), 3,72-3,61 (m, 1H), 3,52-3,42 (m, 1H), 3,00 (m, 1H), 2,41-2,31 (m, 1H), 1,96-1,83 (m, 1H), 1,73-1,59 (m, 1H), 0,98 (t, 3H).

LC-MS (Método 3): R_t = 1,83 min; 511 $[M+H]^+$.

Ejemplo 286:

1-(2,4-Difluorofenil)-4-oxo-7-(2-oxo-2,5-dihidro-1*H*-pirrol-1-il)-*N*-[(2*S*)-1,1,1-trifluorobutan-2-il]-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida



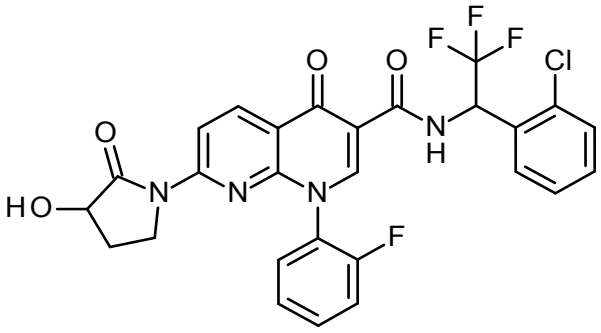
A una solución de 47 mg (92 µmol) del compuesto del Ejemplo 285 en 737 µl de tolueno se agregó 40 mg (74 µmol) de tetrabutilamonio trifenildifluorosilicato y 40,0 µl (230 µmol) de diisopropiletilamina. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante otros 5 min y luego se agregaron 61,2 mg (203 µmol) de perfluorobutano-1-sulfonil fluoruro. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante otros 20 min y luego todos los constituyentes volátiles se retiraron a presión reducida. El residuo se agitó con 4 ml de acetonitrilo y 2 ml de agua. El precipitado se filtró por succión y se secó a alto vacío. Se obtuvieron 19,6 mg (37% de teoría, 85% pureza) del compuesto del título.

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 10,22 (d, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,73 (d, 1H), 8,53 (d, 1H), 7,93-7,84 (m, 1H), 7,64-7,58 (m, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,41-7,31 (m, 1H), 6,29 (d, 1H), 4,82-4,71 (m, 1H), 4,24 (s, 2H), 1,96-1,84 (m, 1H), 1,72-1,61 (m, 1H), 0,98 (t, 3H).

LC-MS (Método 3): R_t = 2,13 min; 493 $[M+H]^+$.

Ejemplo 287:

N-[1-(2-clorofenil)-2,2,2-trifluoroetil]-1-(2-fluorofenil)-7-[3-hidroxi-2-oxopirrolidin-1-il]-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida (mezcla de diastereómero racémico)



De acuerdo con GP1, 75,0 mg (196 µmol) del compuesto del Ejemplo 33B se hizo reaccionar con 61,5 mg (293 µmol) de *rac*-1-(2-clorofenil)-2,2,2-trifluoroetanamina en presencia de 74,4 mg (196 µmol) de HATU y 102 µl (587 µmol) de *N*,*N*-diisopropiletilamina en 2 ml de dimetilformamida. La mezcla se diluyó con 1 ml de acetonitrilo y 0,5 ml de agua y la solución se purificó por medio de HPLC preparativa (columna: Chromatorex C18, 10 µm, 125 x 30 mm, solvente: acetonitrilo / 0,05% gradiente de ácido fórmico; 0 a 3 min. 10% acetonitrilo hasta 35 min. 90% acetonitrilo y otros 3 min. 90% acetonitrilo). Se obtuvieron 94,5 mg (83% de teoría, 99% pureza) del compuesto del título.

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 11,33 (d, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,78 (d, 1H), 8,58-8,52 (m, 1H), 7,82-7,41 (m, 8H), 6,53-6,43 (m, 1H), 5,90 (d, 1H), 4,45-4,32 (m, 1H), 3,60-3,46 (m, 1H), 3,36-3,20 (m, 1H parcialmente bajo la señal de agua), 2,34-2,24 (m, 1H), 1,83-1,66 (m, 1H).

LC-MS (Método 3): R_t = 2,11 min; 575 $[M+H]^+$.

90 mg del compuesto del título (mezcla de diastereómero) se separó en los diastereómeros por dos operaciones de HPLC quiral (HPLC preparativa: columna: Daicel Chiralcel OX-H 5 µm 250x20 mm; eluyente: 100% etanol, temperatura: 45°C; velocidad de flujo: 15 ml/min; detección UV: 220 nm, y columna: Daicel Chiralpak IF 5 µm 250x20 mm; eluyente: 35% etanol, 65% isohexano, temperatura: 45°C; velocidad de flujo: 15 ml/min; detección UV: 220 nm).

Esto proporcionó (en la secuencia de elución desde la columna) 12 mg (enantiómero 1 de diastereómero 1, (93% de) R_t = 6,29 min, 15 mg (enantiómero 1 de diastereómero 2, 100% de) R_t = 6,93 min, 15 mg (enantiómero 2 de diastereómero 2, 80% de) R_t = 10,88 min, y 19 mg (enantiómero 2 de diastereómero 1, 100% de) R_t = 13,11 min.

[HPLC analítica: columna: Chiralcel OX-H 5 µm 250 x 4,6 mm; eluyente: 100% etanol; velocidad de flujo: 1 ml/min; temperatura: 45°C; detección UV: 220 nm]

El enantiómero 1 de diastereómero 1 se purificó adicionalmente por medio de HPLC preparativa (columna: Chromatorex C18, 10 µm, 125 x 30 mm, solvente: acetonitrilo / 0,05% gradiente de ácido fórmico; (0 a 3 min. 10% acetonitrilo hasta 35 min. 90% acetonitrilo y otros 3 min. 90% acetonitrilo)), y se obtuvo 11,3 mg (10% de teoría, 99% pureza) del compuesto del título del Ejemplo 288.

El enantiómero 1 de diastereómero 2 se purificó adicionalmente por medio de HPLC preparativa (columna: Chromatorex C18, 10 µm, 125 x 30 mm, solvente: acetonitrilo / 0,05% gradiente de ácido fórmico; (0 a 3 min. 10% acetonitrilo hasta 35 min. 90% acetonitrilo y otros 3 min. 90% acetonitrilo)), y se obtuvo 12,8 mg (11% de teoría, 99% pureza) del compuesto del título del Ejemplo 289.

El enantiómero 2 de diastereómero 2 se purificó adicionalmente por medio de HPLC preparativa (columna: Chromatorex C18, 10 µm, 125 x 30 mm, solvente: acetonitrilo / 0,05% gradiente de ácido fórmico; (0 a 3 min. 10% acetonitrilo hasta 35 min. 90% acetonitrilo y otros 3 min. 90% acetonitrilo)), y se obtuvo 14,2 mg (13% de teoría, 99% pureza) del compuesto del título del Ejemplo 290.

El enantiómero 2 de diastereómero 1 se purificó adicionalmente por medio de HPLC preparativa (columna: Chromatorex C18, 10 µm, 125 x 30 mm, solvente: acetonitrilo / 0,05% gradiente de ácido fórmico; (0 a 3 min. 10% acetonitrilo hasta 35 min. 90% acetonitrilo y otros 3 min. 90% acetonitrilo)), y se obtuvo 15,7 mg (14% de teoría, 99% pureza) del compuesto del título del Ejemplo 291.

Ejemplo 288:

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 11,33 (d, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,78 (d, 1H), 8,57-8,57 (m, 1H), 7,82-7,40 (m, 8H), 6,52-6,42 (m, 1H), 5,90 (d, 1H), 4,43-4,32 (m, 1H), 3,60-3,46 (m, 1H), 3,34-3,20 (m, 1H parcialmente bajo la señal de agua), 2,34-2,24 (m, 1H), 1,83-1,66 (m, 1H).

LC-MS (Método 3): R_t = 2,11 min; 575 $[M+H]^+$.

Ejemplo 289:

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 11,33 (d, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,78 (d, 1H), 8,57-8,51 (m, 1H), 7,81-7,42 (m, 8H), 6,53-6,42 (m, 1H), 5,90 (d, 1H), 4,44-4,31 (m, 1H), 3,59-3,45 (m, 1H), 3,36-3,19 (m, 1H parcialmente bajo la señal de agua), 2,33-2,23 (m, 1H), 1,83-1,65 (m, 1H).

LC-MS (Método 3): R_t = 2,14 min; 575 $[M+H]^+$.

Ejemplo 290:

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 11,33 (d, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,78 (d, 1H), 8,57-8,51 (m, 1H), 7,81-7,41 (m, 8H), 6,53-6,42 (m, 1H), 5,90 (d, 1H), 4,44-4,31 (m, 1H), 3,58-3,46 (m, 1H), 2,34-2,23 (m, 1H), 1,82-1,66 (m, 1H). Una resonancia de protón bajo la señal de agua.

LC-MS (Método 3): R_t = 2,11 min; 575 $[M+H]^+$.

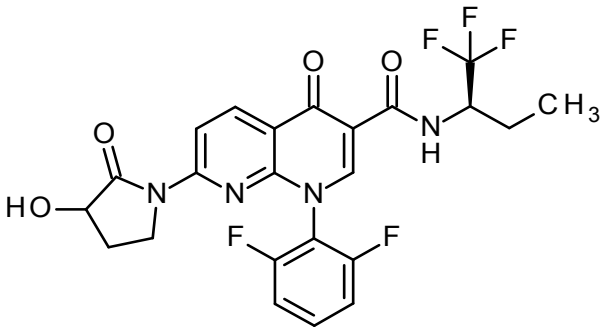
Ejemplo 291:

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 11,33 (d, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,78 (d, 1H), 8,58-8,52 (m, 1H), 7,82-7,40 (m, 8H), 6,53-6,42 (m, 1H), 5,90 (d, 1H), 4,45-4,32 (m, 1H), 3,60-3,45 (m, 1H), 3,35-3,19 (m, 1H parcialmente bajo la señal de agua), 2,34-2,23 (m, 1H), 1,82-1,67 (m, 1H).

LC-MS (Método 3): R_t = 2,11 min; 575 $[M+H]^+$.

Ejemplo 292:

1-(2,6-Difluorofenil)-7-[3-hidroxi-2-oxopirrolidin-1-il]-4-oxo-*N*-[(2*R*)-1,1,1-trifluorobutan-2-il]-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida (mezcla de diastereómero)



De acuerdo con GP2, 150 mg (336 µmol) del compuesto del Ejemplo 86A se hizo reaccionar con 34,0 mg (336 µmol) de 3-hidroxipirrolidin-2-ona (CAS: 15166-68-4) en presencia de 69,8 mg (505 µmol) de carbonato de potasio, 14 mg (61 µmol) de acetato de paladio(II) y 70,1 mg (121 µmol) de Xantphos en 3,09 ml de 1,4-dioxano. Posteriormente, el volumen de la mezcla se redujo a presión reducida y se diluyó con 3 ml de acetonitrilo y se acidificó con 1 ml de agua, se filtró y purificó por medio de HPLC preparativa (columna: Chromatorex C18, 10 µm, 125 x 30 mm, solvente: acetonitrilo / 0,05% gradiente de ácido fórmico; (0 a 3 min. 10% acetonitrilo hasta 35 min. 90% acetonitrilo y otros 3 min. 90% acetonitrilo), y se obtuvo 127,3 mg (73% de teoría, 99% pureza) del compuesto del título.

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 10,12 (d, 1H), 9,03 (s, 1H), 8,74 (d, 1H), 8,55 (d, 1H), 7,79-7,70 (m, 1H), 7,49-7,41 (m, 2H), 5,90 (d, 1H), 4,83-4,71 (m, 1H), 4,42-4,34 (m, 1H), 3,55-3,49 (m, 1H), 3,33-3,23 (m, 1H parcialmente bajo el señal de agua), 2,34-2,23 (m, 1H), 1,95-1,61 (m, 3H), 0,98 (t, 3H).

LC-MS (Método 3): R_t = 1,87 min; 511 $[M+H]^+$.

120 mg del compuesto del título (mezcla de diastereómero) se separó en los diastereómeros por HPLC quiral (HPLC preparativa: columna: Daicel Chiralcel OX-H 5 µm 250 x 45 mm; eluyente: 20% etanol, 55% isohexano; temperatura: 23°C; velocidad de flujo: 20 ml/min; detección UV: 220 nm).

Esto proporcionó (en la secuencia de elución desde la columna) 52,5 mg de diastereómero 1 (100% de) R_t = 1,13 min y 45,5 mg (94% de) de diastereómero 2 R_t = 1,25 min.

[HPLC analítica: columna: Daicel Chiralpak OX-3 3 µm 50 x 4,6 mm; eluyente: 50% etanol, 50% isohexano; velocidad de flujo: 1 ml/min; detección UV: 220 nm].

El diastereómero 1 se purificó adicionalmente por medio de HPLC preparativa (columna: Chromatorex C18, 10 µm, 125 x 30 mm, solvente: acetonitrilo / 0,05% gradiente de ácido fórmico; (0 a 3 min. 10% acetonitrilo hasta 35 min. 90% acetonitrilo y otros 3 min. 90% acetonitrilo)), y se obtuvo 40,7 mg (23% de teoría, 99% pureza) del compuesto del título del Ejemplo 293.

El diastereómero 2 se purificó adicionalmente por medio de HPLC preparativa (columna: Chromatorex C18, 10 µm, 125 x 30 mm, solvente: acetonitrilo / 0,05% gradiente de ácido fórmico; (0 a 3 min. 10% acetonitrilo hasta 35 min. 90% acetonitrilo y otros 3 min. 90% acetonitrilo)), y se obtuvo 41,1 mg (24% de teoría, 99% pureza) del compuesto del título del Ejemplo 294.

Ejemplo 293:

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 10,12 (d, 1H), 9,03 (s, 1H), 8,74 (d, 1H), 8,55 (d, 1H), 7,79-7,70 (m, 1H), 7,50-7,41 (m, 2H), 5,90 (d, 1H), 4,84-4,70 (m, 1H), 4,43-4,34 (m, 1H), 3,56-3,48 (m, 1H), 3,34-3,24 (m, 1H parcialmente bajo el señal de agua), 2,33-2,23 (m, 1H), 1,96-1,61 (m, 3H), 0,98 (t, 3H).

LC-MS (Método 1): R_t = 0,98 min; 511 $[M+H]^+$.

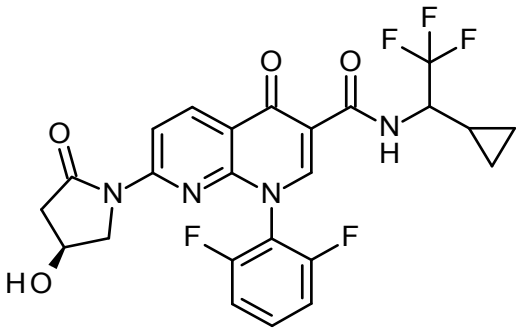
Ejemplo 294:

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 10,13 (d, 1H), 9,03 (s, 1H), 8,74 (d, 1H), 8,55 (d, 1H), 7,79-7,70 (m, 1H), 7,50-7,41 (m, 2H), 5,91 (d, 1H), 4,84-4,70 (m, 1H), 4,43-4,34 (m, 1H), 3,56-3,47 (m, 1H), 3,33-3,24 (m, 1H parcialmente bajo el señal de agua), 2,34-2,23 (m, 1H), 1,96-1,60 (m, 3H), 0,99 (t, 3H).

LC-MS (Método 1): R_t = 0,98 min; 511 $[M+H]^+$.

Ejemplo 295:

N-[1-ciclopropil-2,2,2-trifluoroetil]-1-(2,6-difluorofenil)-7-[(4*S*)-4-hidroxi-2-oxopirrolidin-1-il]-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida (mezcla de diastereómero)



De acuerdo con GP2, 100 mg (218 µmol) del compuesto del Ejemplo 102A se hizo reaccionar con 22,1 mg (218 µmol) de (4*S*)-4-hidroxipirrolidin-2-ona (CAS: 68108-18-9) en presencia de 45,3 mg (328 µmol) de

carbonato de potasio, 8,8 mg (39 µmol) de acetato de paladio(II) y 46 mg (79 µmol) de Xantphos en 2 ml de 1,4-dioxano. Posteriormente, el volumen de la mezcla se concentró a presión reducida, el residuo se acidificó con 1N ácido clorhídrico acuoso, se diluyó con 5 ml de acetonitrilo y se filtró, y el producto bruto se purificó por medio de HPLC preparativa (columna: Chromatorex C18, 10 µm, 125 x 30 mm, solvente: acetonitrilo / 0,05% gradiente de ácido fórmico (0 a 3 min. 10% acetonitrilo hasta 35 min hasta 90% acetonitrilo y otros 3 min. 90% acetonitrilo)). Se obtuvieron 68,9 mg (60% de teoría, 99% pureza) del compuesto del título.

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 10,28 (d, 1H), 9,02 (s, 1H), 8,73 (d, 1H), 8,54 (d, 1H), 7,81-7,72 (m, 1H), 7,50-7,42 (m, 2H), 5,33 (d, 1H), 4,47-4,34 (m, 1H), 4,29-4,22 (m, 1H), 3,64 (dd, 1H), 3,43 (d, 1H), 2,93 (dd, 1H), 2,37 (d, 1H), 1,29-1,18 (m, 1H), 0,71-0,51 (m, 3H), 0,40-0,31 (m, 1H).

LC-MS (Método 1): R_t = 1,05 min; 523 $[M+H]^+$.

65 mg del compuesto del título (mezcla de diastereómero) se separó en los diastereómeros por HPLC quiral (HPLC preparativa: columna: Daicel Chiralcel OX-H 250 x 20 mm; eluyente: 30% etanol, 70% isohexano; temperatura: 23°C; velocidad de flujo: 20 ml/min; detección UV: 220 nm).

Esto proporcionó (en la secuencia de elución desde la columna) 17,3 mg de diastereómero 1 (100% de) R_t = 2,16 min y 17,9 mg (100% de) de diastereómero 2 R_t = 3,39 min.

[HPLC analítica: columna: Daicel Chiralpak OX-3 3 µm 50 x 4,6 mm; eluyente: 20% etanol, 80% isohexano; velocidad de flujo: 1 ml/min; temperatura: 30°C; detección UV: 220 nm].

El diastereómero 1 se purificó adicionalmente por medio de HPLC preparativa (columna: Chromatorex C18, 10 µm, 125 x 30 mm, solvente: acetonitrilo / 0,05% gradiente de ácido fórmico; (0 a 3 min. 10% acetonitrilo hasta 35 min. 90% acetonitrilo y otros 3 min. 90% acetonitrilo)), y se obtuvo 16,9 mg (15% de teoría, 99% pureza) del compuesto del título del Ejemplo 296.

El diastereómero 2 se purificó adicionalmente por medio de HPLC preparativa (columna: Chromatorex C18, 10 µm, 125 x 30 mm, solvente: acetonitrilo / 0,05% gradiente de ácido fórmico; (0 a 3 min. 10% acetonitrilo hasta 35 min. 90% acetonitrilo y otros 3 min. 90% acetonitrilo)), y se obtuvo 17,7 mg (15% de teoría, 99% pureza) del compuesto del título del Ejemplo 297.

Ejemplo 296:

N-[(1*R*)-1-ciclopropil-2,2,2-trifluoroetil]-1-(2,6-difluorofenil)-7-[(4*S*)-4-hidroxi-2-oxopirrolidin-1-il]-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida (diastereómero 1)

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 10,27 (d, 1H), 9,02 (s, 1H), 8,73 (d, 1H), 8,54 (d, 1H), 7,80-7,71 (m, 1H), 7,50-7,42 (m, 2H), 5,33 (d, 1H), 4,46-4,36 (m, 1H), 4,29-4,23 (m, 1H), 3,64 (dd, 1H), 3,43 (d, 1H), 2,93 (dd, 1H), 2,37 (d, 1H), 1,28-1,19 (m, 1H), 0,71-0,52 (m, 3H), 0,40-0,31 (m, 1H).

LC-MS (Método 3): R_t = 1,84 min; 523 $[M+H]^+$.

De manera alternativa, el compuesto del título también se puede obtener de acuerdo con GP2 haciendo reaccionar el compuesto del Ejemplo 103A con (4*S*)-4-hidroxipirrolidin-2-ona (CAS: 68108-18-9).

Ejemplo 297:

N-[(1*S*)-1-ciclopropil-2,2,2-trifluoroetil]-1-(2,6-difluorofenil)-7-[(4*S*)-4-hidroxi-2-oxopirrolidin-1-il]-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida (diastereómero 2)

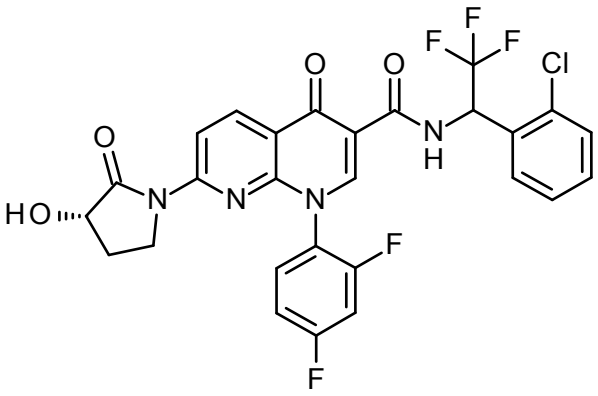
^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 10,28 (d, 1H), 9,02 (s, 1H), 8,73 (d, 1H), 8,54 (d, 1H), 7,81-7,71 (m, 1H), 7,50-7,41 (m, 2H), 5,33 (d, 1H), 4,47-4,34 (m, 1H), 4,29-4,22 (m, 1H), 3,64 (dd, 1H), 3,43 (d, 1H), 2,93 (dd, 1H), 2,37 (d, 1H), 1,30-1,18 (m, 1H), 0,71-0,51 (m, 3H), 0,39-0,30 (m, 1H).

LC-MS (Método 3): R_t = 1,84 min; 523 $[M+H]^+$.

De manera alternativa, el compuesto del título también se puede obtener de acuerdo con GP2 haciendo reaccionar el compuesto del Ejemplo 104A con (4*S*)-4-hidroxipirrolidin-2-ona (CAS: 68108-18-9).

Ejemplo 298:

N-[1-(2-clorofenil)-2,2,2-trifluoroetil]-1-(2,4-difluorofenil)-7-[(3*S*)-3-hidroxi-2-oxopirrolidin-1-il]-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida (mezcla de diastereómero)



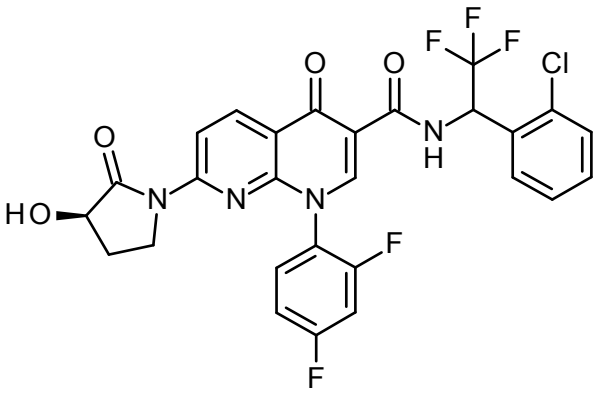
De acuerdo con GP2, 439 mg (798 µmol, 96% pureza) del compuesto del Ejemplo 73A se hizo reaccionar con 99,8 mg (957 µmol) de (3*S*)-3-hidroxipirrolidin-2-ona (CAS: 34368-52-0) en presencia de 132 mg (957 µmol) de carbonato de potasio, 18 mg (80 µmol) de acetato de paladio(II) y 92,3 mg (160 µmol) de Xantphos en 79 ml de 1,4-dioxano. Posteriormente, la mezcla se mezcló con 50 ml de agua y se extrajo tres veces con 30 ml de acetato de etilo. La fase acuosa se acidificó con 1N ácido clorhídrico acuoso y se extrajo nuevamente con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución de cloruro de sodio acuoso saturado, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y purificaron por medio de cromatografía de fase normal (gradiente de ciclohexano-acetato de etilo). Se obtuvieron 280 mg (59% de teoría, 100% pureza) del compuesto del título.

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 11,32 (d, 1H), 8,87 (s, 1H), 8,78 (d, 1H), 8,54 (dd, 1H), 7,92-7,77 (m, 1H), 7,68-7,48 (m, 5H), 7,40-7,31 (m, 1H), 6,53-6,42 (m, 1H), 5,91 (d, 1H), 4,45-4,33 (m, 1H), 3,63-3,50 (m, 1H), 2,36-2,26 (m, 1H), 1,83-1,67 (m, 1H).

LC-MS (Método 1): R_t = 1,20 min; 593 $[M+H]^+$.

Ejemplo 299:

N-[1-(2-clorofenil)-2,2,2-trifluoroetil]-1-(2,4-difluorofenil)-7-[(3*R*)-3-hidroxi-2-oxopirrolidin-1-il]-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida (mezcla de diastereómero)



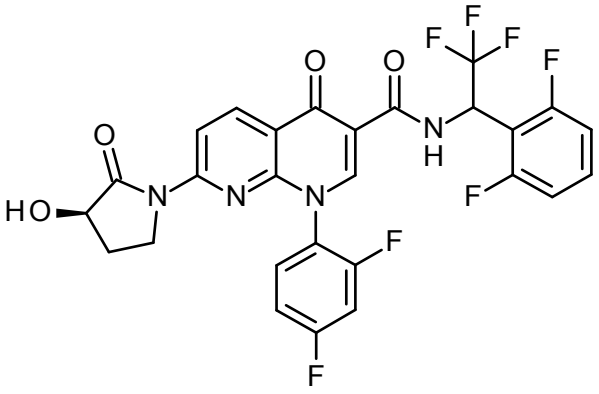
De acuerdo con GP2, 606 mg (987 µmol, 86% pureza) del compuesto del Ejemplo 73A se hizo reaccionar con 123 mg (1,18 mmol) de (3*R*)-3-hidroxipirrolidin-2-ona (CAS: 77510-50-0) en presencia de 164 mg (1,18 mmol) de carbonato de potasio, 22 mg (99 µmol) de acetato de paladio(II) y 114 mg (197 µmol) de Xantphos en 99 ml de 1,4-dioxano. Después de reacción durante la noche, otros 0,1 eq. de acetato de paladio(II) y 0,2 eq. de Xantphos se agregaron y la mezcla se agitó a 80°C durante 2,5 h. Posteriormente, la mezcla se juntó con 50 ml de agua, se acidificó con 1N ácido clorhídrico acuoso y se extrajo tres veces con 30 ml de acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución de cloruro de sodio acuoso saturado, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y purificaron por medio de cromatografía de fase normal (gradiente de ciclohexano-acetato de etilo). Se obtuvieron 284 mg (49% de teoría, 100% pureza) del compuesto del título.

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 11,32 (d, 1H), 8,87 (s, 1H), 8,77 (d, 1H), 8,54 (dd, 1H), 7,92-7,76 (m, 1H), 7,67-7,47 (m, 5H), 7,40-7,30 (m, 1H), 6,53-6,41 (m, 1H), 5,91 (d, 1H), 4,45-4,32 (m, 1H), 3,62-3,49 (m, 1H), 2,35-2,27 (m, 1H), 1,84-1,68 (m, 1H).

LC-MS (Método 4): R_t = 3,69 min; 593 $[M+H]^+$.

Ejemplo 300:

1-(2,4-difluorofenil)-*N*-[1-(2,6-difluorofenil)-2,2,2-trifluoroetil]-7-[(3*R*)-3-hidroxi-2-oxopirrolidin-1-il]-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida (mezcla de diastereómero)



De acuerdo con GP2, 428 mg (719 µmol, 89% pureza) del compuesto del Ejemplo 80A se hizo reaccionar con 89,9 mg (863 µmol) de (3*R*)-3-hidroxipirrolidin-2-ona (CAS: 77510-50-0) en presencia de 123 mg (863 µmol) de carbonato de potasio, 16 mg (72 µmol) de acetato de paladio(II) y 83,2 mg (144 µmol) de Xantphos

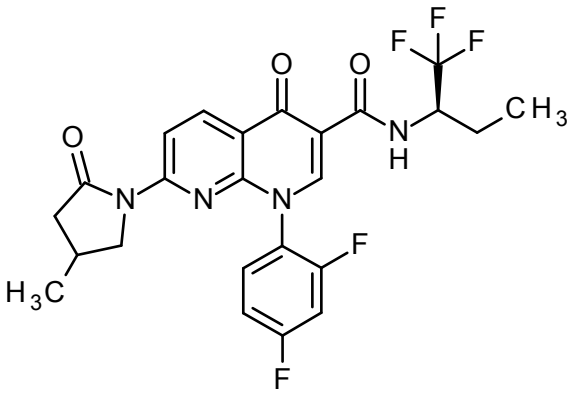
en 72 ml de 1,4-dioxano. Posteriormente, la mezcla se mezcló con 50 ml de agua, se acidificó con 1N ácido clorhídrico acuoso y se extrajo tres veces con 30 ml de acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución de cloruro de sodio acuoso saturado, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y purificaron por medio de cromatografía de fase normal (gradiente de ciclohexano-acetato de etilo). Se obtuvieron 266 mg (62% de teoría, 100% pureza) del compuesto del título.

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 11,36 (d, 1H), 8,89 (s, 1H), 8,77 (d, 1H), 8,56-8,50 (m, 1H), 7,93-7,74 (m, 1H), 7,68-7,57 (m, 2H), 7,40-7,28 (m, 3H), 6,50-6,39 (m, 1H), 5,91 (d, 1H), 4,45-4,32 (m, 1H), 3,62-3,50 (m, 1H), 2,36-2,27 (m, 1H), 1,84-1,70 (m, 1H).

LC-MS (Método 1): R_t = 1,08 min; 595 $[M+H]^+$.

Ejemplo 301:

1-(2,4-Difluorofenil)-7-[4-metil-2-oxopirrolidin-1-il]-4-oxo-*N*-[(2*R*)-1,1,1-trifluorobutan-2-il]-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida (mezcla de diastereómero)



De acuerdo con GP2, 200 mg (449 µmol) del compuesto del Ejemplo 67A se hizo reaccionar con 49,2 mg (471 µmol) de 4-metil-2-pirrolidinona (racemato) en presencia de 93,0 mg (673 µmol) de carbonato de potasio, 18 mg (81 µmol) de acetato de paladio(II) y 93,5 mg (162 µmol) de Xantphos en 4 ml de 1,4-dioxano. Posteriormente, el volumen de la mezcla se concentró a presión reducida, y el residuo se absorbió con 2 ml de 1N ácido clorhídrico acuoso y 8 ml de acetonitrilo y se purificó por medio de HPLC preparativa (columna: Chromatorex C18, 10 µm, 125 x 30 mm, solvente: acetonitrilo / 0,05% gradiente de ácido fórmico; 0 a 3 min. 10% acetonitrilo hasta 35 min. 90% acetonitrilo y otros 3 min. 90% acetonitrilo). Se obtuvieron 92,9 mg (40% de teoría, 99% pureza) del compuesto del título.

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 10,22 (d, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,70 (d, 1H), 8,49 (d, 1H), 7,92-7,82 (m, 1H), 7,68-7,59 (m, 1H), 7,40-7,33 (m, 1H), 4,84-4,70 (m, 1H), 3,76-3,65 (m, 1H), 3,18-3,06 (m, 1H), 2,79-2,65 (m, 1H), 2,46-2,23 (m, 2H), 1,95-1,83 (m, 1H), 1,73-1,59 (m, 1H), 1,06-0,94 (m, 6H).

LC-MS (Método 1): R_t = 1,19 min; 509 $[M+H]^+$.

89 mg del compuesto del título (mezcla de diastereómero) se separó en los diastereómeros por HPLC quiral (HPLC preparativa: columna: Daicel Chiralpak AZ-H 5 µm 250 x 20 mm; eluyente: 25% etanol, 75% isohexano; temperatura: 25°C; velocidad de flujo: 20,2 ml/min; detección UV: 265 nm).

Esto proporcionó (en la secuencia de elución desde la columna) 45,4 mg de diastereómero 1 (100% de) R_t = 3,42 min y 37,1 mg (100% de) de diastereómero 2 R_t = 3,93 min.

[HPLC analítica: columna: Daicel Chiralpak AZ-3 3 µm 50 x 4,6 mm; eluyente: 20% etanol, 80% isohexano; velocidad de flujo: 1 ml/min; detección UV: 220 nm].

El diastereómero 1 se purificó adicionalmente por medio de HPLC preparativa (columna: Chromatorex C18, 10 µm, 125 x 30 mm, solvente: acetonitrilo / 0,05% gradiente de ácido fórmico; (0 a 3 min. 10% acetonitrilo hasta 35 min. 90% acetonitrilo y otros 3 min. 90% acetonitrilo)), y se obtuvo 33,6 mg (15% de teoría, 99% pureza) del compuesto del título del Ejemplo 302.

El diastereómero 2 se purificó adicionalmente por medio de HPLC preparativa (columna: Chromatorex C18, 10 µm, 125 x 30 mm, solvente: acetonitrilo / 0,05% gradiente de ácido fórmico; (0 a 3 min. 10% acetonitrilo hasta 35 min. 90% acetonitrilo y otros 3 min. 90% acetonitrilo)), y se obtuvo 26,9 mg (12% de teoría, 99% pureza) del compuesto del título del Ejemplo 303.

Ejemplo 302:

1-(2,4-Difluorofenil)-7-[4-metil-2-oxopirrolidin-1-il]-4-oxo-*N*-[(2*R*)-1,1,1-trifluorobutan-2-il]-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida (diastereómero 1)

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 10,22 (d, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,70 (d, 1H), 8,49 (d, 1H), 7,92-7,83 (m, 1H), 7,68-7,59 (m, 1H), 7,41-7,33 (m, 1H), 4,84-4,70 (m, 1H), 3,76-3,65 (m, 1H), 3,18-3,06 (m, 1H), 2,78-2,65 (m, 1H), 2,46-2,23 (m, 2H), 1,96-1,83 (m, 1H), 1,73-1,60 (m, 1H), 1,07-0,94 (m, 6H).

LC-MS (Método 3): R_t = 2,27 min; 509 $[M+H]^+$.

Ejemplo 303:

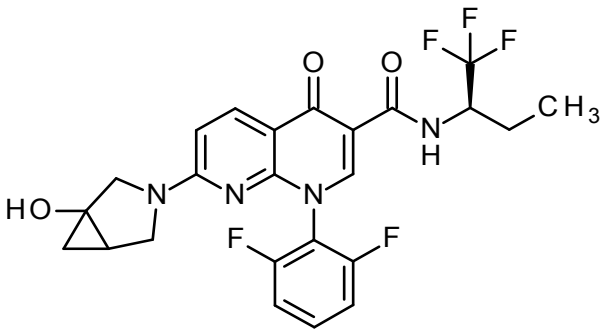
1-(2,4-Difluorofenil)-7-[4-metil-2-oxopirrolidin-1-il]-4-oxo-*N*-[(2*R*)-1,1,1-trifluorobutan-2-il]-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida (diastereómero 2)

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 10,22 (d, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,70 (d, 1H), 8,49 (d, 1H), 7,92-7,82 (m, 1H), 7,68-7,59 (m, 1H), 7,41-7,32 (m, 1H), 4,83-4,70 (m, 1H), 3,77-3,64 (m, 1H), 3,18-3,07 (m, 1H), 2,78-2,65 (m, 1H), 2,46-2,22 (m, 2H), 1,96-1,84 (m, 1H), 1,73-1,59 (m, 1H), 1,06-0,93 (m, 6H).

LC-MS (Método 3): R_t = 2,27 min; 509 $[M+H]^+$.

Ejemplo 304:

1-(2,6-Difluorofenil)-7-[1-hidroxi-3-azabiciclo[3,1,0]hex-3-il]-4-oxo-*N*-[(2*R*)-1,1,1-trifluorobutan-2-il]-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida (mezcla de diastereómero)



De acuerdo con GP3, 240 mg (538 µmol) del compuesto del Ejemplo 86A se hizo reaccionar con 80,7 mg (565 µmol) de 3-azabiciclo[3,1,0]hexan-1-ol clorhidrato (racemato, 95% pureza) y 328 µl (1,88 mmol) de N,*N*-diisopropiletilamina en 2,4 ml de dimetilformamida. El producto bruto se diluyó con 0,5 ml de

acetonitrilo y 0,5 ml de 1N ácido clorhídrico acuoso y se purificó por medio de HPLC preparativa (columna: Chromatorex C18, 10 µm, 125 x 30 mm, solvente: acetonitrilo / 0,05% gradiente de ácido fórmico; 0 a 3 min. 10% acetonitrilo hasta 35 min. 90% acetonitrilo y otros 3 min. 90% acetonitrilo). Se obtuvieron 158,6 mg (57% de teoría, 98,7% pureza) del compuesto del título.

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 10,41 (d, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,29 (d, 1H), 7,77-7,65 (m, 1H), 7,49-7,37 (m, 2H), 6,83-6,68 (m, 1H), 6,01 (d, 1H), 4,81-4,67 (m, 1H), 3,94-3,83 (m, 0,5H), 3,72-3,60 (m, 0,5H), 3,56-3,39 (m, 1,5H), 3,27-3,18 (m, 0,5H), 3,17-3,02 (m, 1H), 1,94-1,81 (m, 1H), 1,71-1,47 (m, 2H), 1,07-0,92 (m, 4H), 0,48-0,37 (m, 1H).

LC-MS (Método 3): R_t = 1,99 min; 509 $[M+H]^+$.

150 mg del compuesto del título (mezcla de diastereómero) se separó en los diastereómeros por HPLC quiral (HPLC preparativa: columna: Daicel Chiralcel OZ-H 5 µm 250 x 20 mm; eluyente: 20% etanol, 80% isohexano; temperatura: 23°C; velocidad de flujo: 20 ml/min; detección UV: 220 nm).

Esto proporcionó (en la secuencia de elución desde la columna) 69,0 mg de diastereómero 1 (100% de) R_t = 1,74 min y 50,9 mg (98% de) de diastereómero 2 R_t = 2,48 min.

[HPLC analítica: columna: Daicel Chiralpak OX-3 3 µm 50 x 4,6 mm; eluyente: 20% 2-propanol, 80% isohexano; velocidad de flujo: 1 ml/min; temperatura: 30°C; detección UV: 220 nm].

El diastereómero 1 se purificó adicionalmente por medio de HPLC preparativa (columna: Chromatorex C18, 10 µm, 125 x 30 mm, solvente: acetonitrilo / 0,05% gradiente de ácido fórmico; (0 a 3 min. 10% acetonitrilo hasta 35 min. 90% acetonitrilo y otros 3 min. 90% acetonitrilo)), y se obtuvo 48,6 mg (18% de teoría, 99% pureza) del compuesto del título del Ejemplo 305.

El diastereómero 2 se purificó adicionalmente por medio de HPLC preparativa (columna: Chromatorex C18, 10 µm, 125 x 30 mm, solvente: acetonitrilo / 0,05% gradiente de ácido fórmico; (0 a 3 min. 10% acetonitrilo hasta 35 min. 90% acetonitrilo y otros 3 min. 90% acetonitrilo)), y se obtuvo 41,5 mg (15% de teoría, 99% pureza) del compuesto del título del Ejemplo 306.

Ejemplo 305:

1-(2,6-Difluorofenil)-7-[1-hidroxi-3-azabiciclo[3,1,0]hex-3-il]-4-oxo-*N*-[(2*R*)-1,1,1-trifluorobutan-2-il]-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida (diastereómero 1)

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 10,41 (d, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,28 (d, 1H), 7,77-7,65 (m, 1H), 7,49-7,36 (m, 2H), 6,84-6,69 (m, 1H), 6,00 (d, 1H), 4,80-4,67 (m, 1H), 3,92-3,82 (m, 0,5H), 3,69-3,60 (m, 0,5H), 3,56-3,39 (m, 1,5H), 3,16-3,02 (m, 1H), 1,94-1,82 (m, 1H), 1,71-1,48 (m, 2H), 1,05-0,90 (m, 4H), 0,47-0,36 (m, 1H).

LC-MS (Método 3): R_t = 1,96 min; 509 $[M+H]^+$.

Ejemplo 306:

1-(2,6-Difluorofenil)-7-[1-hidroxi-3-azabiciclo[3,1,0]hex-3-il]-4-oxo-*N*-[(2*R*)-1,1,1-trifluorobutan-2-il]-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida (diastereómero 2)

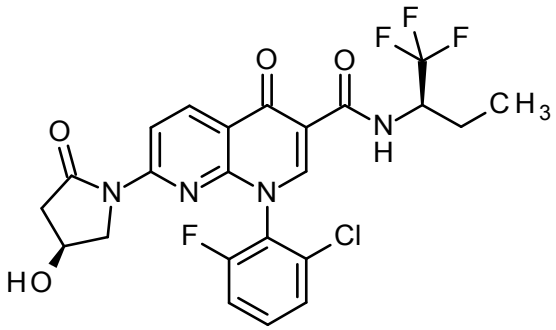
^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 10,41 (d, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,28 (d, 1H), 7,77-7,65 (m, 1H), 7,48-7,36 (m, 2H), 6,83-6,68 (m, 1H), 6,00 (d, 1H), 4,80-4,67 (m, 1H), 3,92-3,82 (m, 0,5H), 3,69-3,59 (m,

0,5H), 3,54-3,39 (m, 1,5H), 3,16-3,02 (m, 1H), 1,94-1,81 (m, 1H), 1,71-1,47 (m, 2H), 1,05-0,90 (m, 4H), 0,46-0,38 (m, 1H).

LC-MS (Método 3): R_t = 1,96 min; 509 $[M+H]^+$.

Ejemplo 307:

1-(2-cloro-6-fluorofenil)-7-[(4*S*)-4-hidroxi-2-oxopirrolidin-1-il]-4-oxo-*N*-[(2*R*)-1,1,1-trifluorobutan-2-il]-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida



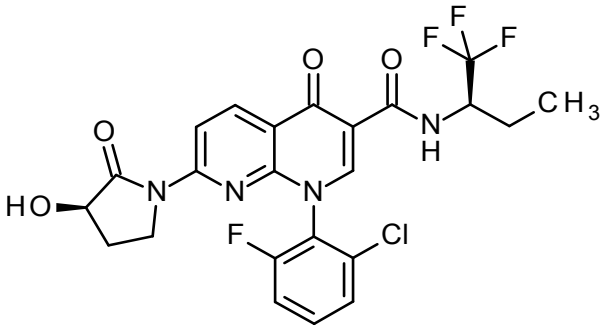
De acuerdo con GP2, 100 mg (216 µmol) del compuesto del Ejemplo 105C se hizo reaccionar con 21,9 mg (216 µmol) de (*S*)-4-hidroxipirrolidinona en presencia de 44,8 mg (325 µmol) de carbonato de potasio, 8,7 mg (39 µmol) de acetato de paladio(II) y 45 mg (78 µmol) de Xantphos en 1,98 ml de 1,4-dioxano. Posteriormente, el volumen de la mezcla se concentró a presión reducida, el residuo se acidificó con 1N ácido clorhídrico acuoso y se absorbió con 3 ml de acetonitrilo, se filtró y purificó por medio de HPLC preparativa (columna: Chromatorex C18, 10 µm, 125 x 30 mm, solvente: acetonitrilo / 0,05% gradiente de ácido fórmico (0 a 3 min. 10% acetonitrilo hasta 35 min hasta 90% acetonitrilo y otros 3 min. 90% acetonitrilo)). Se obtuvieron 57,1 mg (50% de teoría, 99% pureza) del compuesto del título.

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 10,15 (d, 1H), 8,99 (s, 1H), 8,73 (d, 1H), 8,54 (d, 1H), 7,78-7,56 (m, 3H), 5,32 (d, 1H), 4,82-4,71 (m, 1H), 4,28-4,22 (m, 1H), 3,63-3,55 (m, 1H), 3,41-3,34 (m, 1H), 2,93 (dd, 1H), 2,40-2,31 (m, 1H), 1,95-1,83 (m, 1H), 1,74-1,60 (m, 1H), 1,02-0,95 (m, 3H).

LC-MS (Método 1): R_t = 1,01 min; 527 $[M+H]^+$.

Ejemplo 308:

1-(2-cloro-6-fluorofenil)-7-[(3*S*)-3-hidroxi-2-oxopirrolidin-1-il]-4-oxo-*N*-[(2*R*)-1,1,1-trifluorobutan-2-il]-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida



De acuerdo con GP2, 100 mg (216 µmol) del compuesto del Ejemplo 105C se hizo reaccionar con 21,9 mg (216 µmol) de (*R*)-3-hidroxipirrolidinona en presencia de 44,8 mg (325 µmol) de carbonato de potasio, 8,7

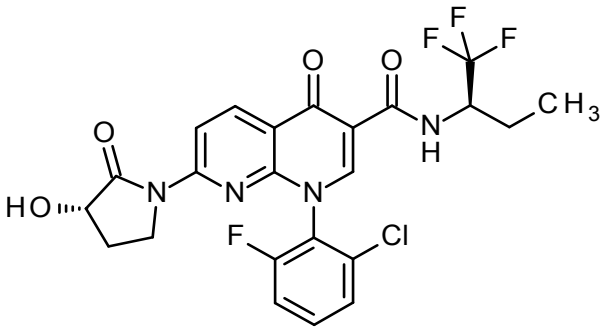
mg (39 µmol) de acetato de paladio(II) y 45 mg (78 µmol) de Xantphos en 1,98 ml de 1,4-dioxano. Posteriormente, el volumen de la mezcla se concentró a presión reducida, el residuo se acidificó con 1N ácido clorhídrico acuoso y se absorbió con 5 ml de acetonitrilo, se filtró y purificó por medio de HPLC preparativa (columna: Chromatorex C18, 10 µm, 125 x 30 mm, solvente: acetonitrilo / 0,05% gradiente de ácido fórmico (0 a 3 min. 10% acetonitrilo hasta 35 min hasta 90% acetonitrilo y otros 3 min. 90% acetonitrilo)). Se obtuvieron 57,5 mg (58% de teoría, 99% pureza) del compuesto del título.

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 10,17-10,11 (m, 1H), 9,00 (s, 1H), 8,75 (d, 1H), 8,54 (d, 1H), 7,76-7,55 (m, 3H), 5,90 (d, 1H), 4,83-4,71 (m, 1H), 4,41-4,33 (m, 1H), 3,51-3,42 (m, 1H), 3,27-3,18 (m, 1H), 2,31-2,22 (m, 1H), 1,96-1,84 (m, 1H), 1,80-1,61 (m, 2H), 1,03-0,94 (m, 1H).

LC-MS (Método 3): R_t = 1,91 min; 527 $[M+H]^+$.

Ejemplo 309:

1-(2-cloro-6-fluorofenil)-7-[(3*S*)-3-hidroxi-2-oxopirrolidin-1-il]-4-oxo-*N*-[(2*R*)-1,1,1-trifluorobutan-2-il]-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida



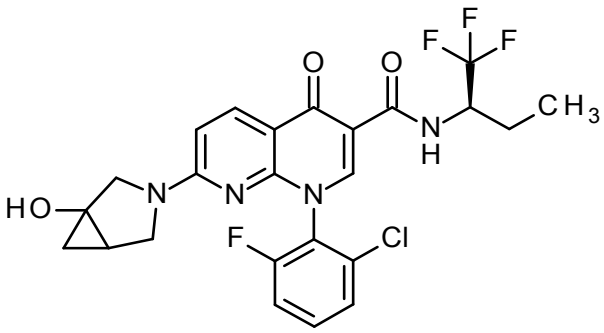
De acuerdo con GP2, 100 mg (216 µmol) del compuesto del Ejemplo 105C se hizo reaccionar con 21,9 mg (216 µmol) de (*S*)-3-hidroxipirrolidinona en presencia de 44,8 mg (325 µmol) de carbonato de potasio, 8,7 mg (39 µmol) de acetato de paladio(II) y 45 mg (78 µmol) de Xantphos en 1,98 ml de 1,4-dioxano. Posteriormente, el volumen de la mezcla se concentró a presión reducida, el residuo se acidificó con 1N ácido clorhídrico acuoso y se absorbió con 3 ml de acetonitrilo, se filtró y purificó por medio de HPLC preparativa (columna: Chromatorex C18, 10 µm, 125 x 30 mm, solvente: acetonitrilo / 0,05% gradiente de ácido fórmico (0 a 3 min. 10% acetonitrilo hasta 35 min hasta 90% acetonitrilo y otros 3 min. 90% acetonitrilo)). Se obtuvieron 63,3 mg (55% de teoría, 99% pureza) del compuesto del título.

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 10,14 (d, 1H), 9,00 (d, 1H), 8,75 (d, 1H), 8,54 (d, 1H), 7,76-7,54 (m, 3H), 5,90 (d, 1H), 4,83-4,70 (m, 1H), 4,42-4,33 (m, 1H), 3,52-3,41 (m, 1H), 3,28-3,18 (m, 1H), 2,32-2,23 (m, 1H), 1,96-1,84 (m, 1H), 1,80-1,61 (m, 2H), 1,02-0,94 (m, 1H).

LC-MS (Método 3): R_t = 1,91 min; 527 $[M+H]^+$.

Ejemplo 310:

1-(2-cloro-6-fluorofenil)-7-[1-hidroxi-3-azabiciclo[3,1,0]hex-3-il]-4-oxo-*N*-[(2*R*)-1,1,1-trifluorobutan-2-il]-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida (mezcla de diastereómero)



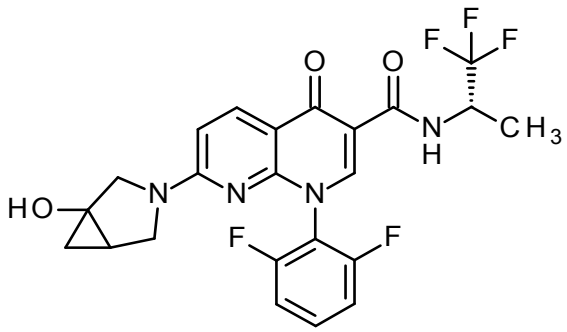
De acuerdo con GP3, 100 mg (216 µmol) del compuesto del Ejemplo 105C se hizo reaccionar con 35,5 mg (238 µmol) de 3-azabiciclo[3,1,0]hexan-1-ol clorhidrato (racemato, 91% pureza) y 132 µl (757 µmol) de N,*N*-diisopropiletilamina en 2 ml de dimetilformamida. El producto bruto se diluyó con 0,5 ml de acetonitrilo y se purificó por medio de HPLC preparativa (columna: Chromatorex C18, 10 µm, 125 x 30 mm, solvente: acetonitrilo / 0,05% gradiente de ácido fórmico; 0 a 3 min. 10% acetonitrilo hasta 35 min. 90% acetonitrilo y otros 3 min. 90% acetonitrilo). Se obtuvieron 74,7 mg (66% de teoría, 100% pureza) del compuesto del título.

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 10,43 (d, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,28 (d, 1H), 7,75-7,50 (m, 3H), 6,83-6,69 (m, 1H), 5,99 (d, 1H), 4,80-4,67 (m, 1H), 3,92-3,82 (m, 0,5H), 3,69-3,60 (m, 0,5H), 3,54-3,37 (m, 1,5H), 3,24-2,97 (m, 1,5H), 1,94-1,82 (m, 1H), 1,72-1,46 (m, 2H), 1,05-0,92 (m, 4H), 0,48-0,35 (m, 1H).

LC-MS (Método 3): R_t = 2,04 min; 525 $[M+H]^+$.

Ejemplo 311:

1-(2,6-Difluorofenil)-7-[1-hidroxi-3-azabiciclo[3,1,0]hex-3-il]-4-oxo-*N*-[(2*S*)-1,1,1-trifluoropropan-2-il]-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida (mezcla de diastereómero)



De acuerdo con GP3, 100 mg (232 µmol) del compuesto del Ejemplo 106A se hizo reaccionar con 37,9 mg (255 µmol) de 3-azabiciclo[3,1,0]hexan-1-ol clorhidrato (racemato, 91% pureza) y 141 µl (811 µmol) de N,*N*-diisopropiletilamina en 1 ml de dimetilformamida. El producto bruto se diluyó con 0,5 ml de acetonitrilo y se purificó por medio de HPLC preparativa (columna: Chromatorex C18, 10 µm, 125 x 30 mm, solvente: acetonitrilo / 0,05% gradiente de ácido fórmico; 0 a 3 min. 10% acetonitrilo hasta 35 min. 90% acetonitrilo y otros 3 min. 90% acetonitrilo). Se obtuvieron 72,1 mg (63% de teoría, 100% pureza) del compuesto del título.

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 10,46 (d, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,27 (d, 1H), 7,77-7,65 (m, 1H), 7,48-7,36 (m, 2H), 6,83-6,69 (m, 1H), 6,00 (d, 1H), 4,95-4,81 (m, 1H), 3,91-3,83 (m, 0,5H), 3,69-3,60 (m,

0,5H), 3,55-3,38 (m, 1,5H), 3,26-3,02 (m, 1,5H), 1,69-1,47 (m, 1H), 1,37 (d, 3H), 1,05-0,98 (m, 1H), 0,46-0,39 (m, 1H).

LC-MS (Método 3): R_t = 1,89 min; 495 $[M+H]^+$.

70 mg del compuesto del título (mezcla de diastereómero) se separó en los diastereómeros por HPLC quiral (HPLC preparativa: columna: Daicel Chiralpak AZ-H 5 µm 250 x 20 mm; eluyente: 15% etanol, 85% isohexano; temperatura: 25°C; velocidad de flujo: 20 ml/min; detección UV: 265 nm).

Esto proporcionó (en la secuencia de elución desde la columna) 34,4 mg de diastereómero 1 (100% de) R_t = 2,29 min y 37,5 mg (100% de) de diastereómero 2 R_t = 2,48 min.

[HPLC analítica: columna: Daicel Chiralpak AZ-3 3 µm 50 x 4,6 mm; eluyente: 10% etanol, 90% isohexano; velocidad de flujo: 1 ml/min; detección UV: 220 nm].

El diastereómero 1 se purificó adicionalmente por medio de HPLC preparativa (columna: Chromatorex C18, 10 µm, 125 x 30 mm, solvente: acetonitrilo / 0,05% gradiente de ácido fórmico; (0 a 3 min. 10% acetonitrilo hasta 35 min. 90% acetonitrilo y otros 3 min. 90% acetonitrilo)), y se obtuvo 17,3 mg (15% de teoría, 100% pureza) del compuesto del título del Ejemplo 312.

El diastereómero 2 se purificó adicionalmente por medio de HPLC preparativa (columna: Chromatorex C18, 10 µm, 125 x 30 mm, solvente: acetonitrilo / 0,05% gradiente de ácido fórmico; (0 a 3 min. 10% acetonitrilo hasta 35 min. 90% acetonitrilo y otros 3 min. 90% acetonitrilo)), y se obtuvo 16,7 mg (15% de teoría, 100% pureza) del compuesto del título del Ejemplo 313.

Ejemplo 312:

1-(2,6-Difluorofenil)-7-[1-hidroxi-3-azabiciclo[3,1,0]hex-3-il]-4-oxo-*N*-[(2S)-1,1,1-trifluoropropan-2-il]-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida (diastereómero 1)

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 10,46 (d, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,27 (d, 1H), 7,76-7,65 (m, 1H), 7,48-7,36 (m, 2H), 6,83-6,69 (m, 1H), 6,01 (d, 1H), 4,93-4,83 (m, 1H), 3,91-3,83 (m, 0,5H), 3,69-3,60 (m, 0,5H), 3,54-3,41 (m, 1,5H), 3,25-3,02 (m, 1,5H), 1,68-1,48 (m, 1H), 1,37 (d, 3H), 1,04-0,98 (m, 1H), 0,46-0,39 (m, 1H).

LC-MS (Método 3): R_t = 1,96 min; 495 $[M+H]^+$.

Ejemplo 313:

1-(2,6-Difluorofenil)-7-[1-hidroxi-3-azabiciclo[3,1,0]hex-3-il]-4-oxo-*N*-[(2S)-1,1,1-trifluoropropan-2-il]-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida (diastereómero 2)

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 10,46 (d, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,27 (d, 1H), 7,76-7,65 (m, 1H), 7,47-7,37 (m, 2H), 6,81-6,69 (m, 1H), 6,00 (d, 1H), 4,93-4,83 (m, 1H), 3,91-3,84 (m, 0,5H), 3,68-3,60 (m, 0,5H), 3,53-3,41 (m, 1,5H), 3,25-3,04 (m, 1,5H), 1,68-1,48 (m, 1H), 1,37 (d, 3H), 1,04-0,99 (m, 1H), 0,47-0,38 (m, 1H).

LC-MS (Método 3): R_t = 1,88 min; 495 $[M+H]^+$.

Ejemplo 314:

1-(2,4-Difluorofenil)-7-[1-hidroxi-3-azabiciclo[3,1,0]hex-3-il]-4-oxo-*N*-[(2*R*)-1,1,1-trifluorobutan-2-il]-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida (diastereómero 1)

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 10,48 (d, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,28 (d, 1H), 7,85-7,75 (m, 1H), 7,65-7,53 (m, 1H), 7,38-7,28 (m, 1H), 6,81-6,66 (m, 1H), 6,00 (d, 1H), 4,80-4,67 (m, 1H), 3,94-3,04 (m, 4H parcialmente bajo la señal de agua), 1,93-1,82 (m, 1H), 1,69-1,51 (m, 2H), 1,07-0,92 (m, 4H), 0,48-0,35 (m, 1H).

LC-MS (Método 3): R_t = 1,99 min; 509 $[M+H]^+$.

Ejemplo 315:

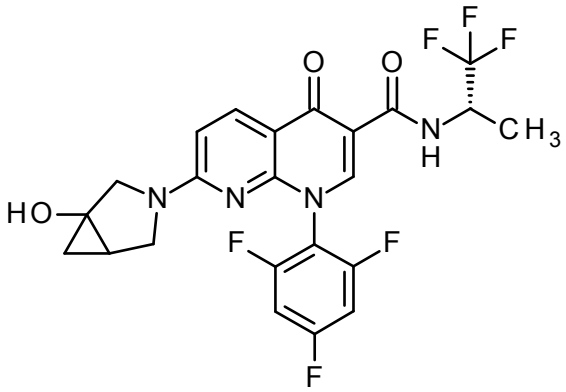
1-(2,4-Difluorofenil)-7-[1-hidroxi-3-azabiciclo[3,1,0]hex-3-il]-4-oxo-*N*-[(2*R*)-1,1,1-trifluorobutan-2-il]-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida (diastereómero 2)

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 10,48 (d, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,28 (d, 1H), 7,86-7,74 (m, 1H), 7,66-7,52 (m, 1H), 7,38-7,27 (m, 1H), 6,81-6,67 (m, 1H), 6,00 (d, 1H), 4,80-4,67 (m, 1H), 3,93-3,06 (m, 4H parcialmente bajo la señal de agua), 1,93-1,81 (m, 1H), 1,71-1,50 (m, 2H), 1,06-0,91 (m, 4H), 0,47-0,35 (m, 1H).

LC-MS (Método 3): R_t = 1,99 min; 509 $[M+H]^+$.

Ejemplo 316:

7-[1-hidroxi-3-azabiciclo[3,1,0]hex-3-il]-4-oxo-1-(2,4,6-trifluorofenil)-*N*-[(2*S*)-1,1,1-trifluoropropan-2-il]-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida (mezcla de diastereómero)



De acuerdo con GP3, 150 mg (334 µmol) del compuesto del Ejemplo 107A se hizo reaccionar con 54,7 mg (367 µmol) de 3-azabiciclo[3,1,0]hexan-1-ol clorhidrato (racemato, 91% pureza) y 203 µl (1,17 mmol) de N,*N*-diisopropiletilamina en 1,5 ml de dimetilformamida. El producto bruto se diluyó con 0,5 ml de acetonitrilo y se purificó por medio de HPLC preparativa (columna: Chromatorex C18, 10 µm, 125 x 30 mm, solvente: acetonitrilo / 0,05% gradiente de ácido fórmico; 0 a 3 min. 10% acetonitrilo hasta 35 min. 90% acetonitrilo y otros 3 min. 90% acetonitrilo). Se obtuvieron 123,8 mg (72% de teoría, 99% pureza) del compuesto del título.

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 10,45 (d, 1H), 8,81 (s, 1H), 8,27 (d, 1H), 7,64-7,50 (m, 2H), 6,83-6,68 (m, 1H), 6,02 (d, 1H), 4,95-4,82 (m, 1H), 3,92-3,84 (m, 0,5H), 3,69-3,39 (m, 2H), 3,19-3,08 (m, 1H), 1,69-1,50 (m, 1H), 1,37 (d, 3H), 1,06-0,98 (m, 1H), 0,48-0,39 (m, 1H).

LC-MS (Método 1): R_t = 1,01 min; 513 $[M+H]^+$.

120 mg del compuesto del título (mezcla de diastereómero) se separó en los diastereómeros por SFC quiral (SFC preparativa: columna: Daicel Chiralpak IA 5 µm 250 x 20 mm; eluyente: 7% etanol, 93% dióxido de carbono; temperatura: 40°C; velocidad de flujo: 100 ml/min; detección UV: 210 nm).

Esto proporcionó (en la secuencia de elución desde la columna) 42,0 mg de diastereómero 1 (100% de) R_t = 1,48 min y 47,2 mg (87% de) de diastereómero 2 R_t = 1,57 min.

[SFC analítica: columna: Daicel Chiralpak IA; eluyente: 10% etanol, 90% dióxido de carbono; velocidad de flujo: 3 ml/min; detección UV: 220 nm].

El diastereómero 1 se purificó adicionalmente por medio de HPLC preparativa (columna: Chromatorex C18, 10 µm, 125 x 30 mm, solvente: acetonitrilo / 0,05% gradiente de ácido fórmico; (0 a 3 min. 10% acetonitrilo hasta 35 min. 90% acetonitrilo y otros 3 min. 90% acetonitrilo)), y se obtuvo 26,9 mg (16% de teoría, 100% pureza) del compuesto del título del Ejemplo 317.

El diastereómero 2 se purificó adicionalmente por medio de HPLC preparativa (columna: Chromatorex C18, 10 µm, 125 x 30 mm, solvente: acetonitrilo / 0,05% gradiente de ácido fórmico; (0 a 3 min. 10% acetonitrilo hasta 35 min. 90% acetonitrilo y otros 3 min. 90% acetonitrilo)), y se obtuvo 38,8 mg (22% de teoría, 100% pureza) del compuesto del título del Ejemplo 318.

Ejemplo 317:

7-[1-hidroxi-3-azabiciclo[3,1,0]hex-3-il]-4-oxo-1-(2,4,6-trifluorofenil)-*N*-[(2*S*)-1,1,1-trifluoropropan-2-il]-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida (diastereómero 1)

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 10,45 (d, 1H), 8,81 (s, 1H), 8,27 (d, 1H), 7,63-7,51 (m, 2H), 6,83-6,68 (m, 1H), 6,01 (d, 1H), 4,95-4,81 (m, 1H), 3,92-3,84 (m, 0,5H), 3,70-3,40 (m, 2H), 3,20-3,08 (m, 1H), 1,69-1,51 (m, 1H), 1,37 (d, 3H), 1,06-0,98 (m, 1H), 0,46-0,39 (m, 1H).

LC-MS (Método 3): R_t = 1,92 min; 513 $[M+H]^+$.

Ejemplo 318:

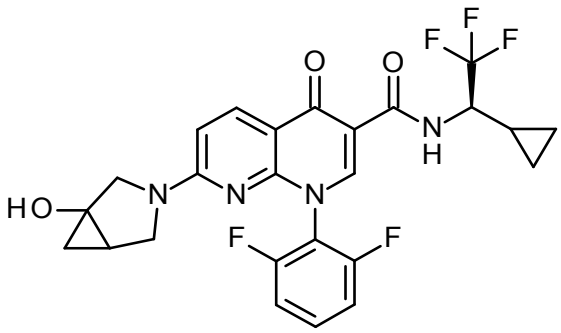
7-[1-hidroxi-3-azabiciclo[3,1,0]hex-3-il]-4-oxo-1-(2,4,6-trifluorofenil)-*N*-[(2*S*)-1,1,1-trifluoropropan-2-il]-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida (diastereómero 2)

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 10,45 (d, 1H), 8,81 (s, 1H), 8,27 (d, 1H), 7,64-7,50 (m, 2H), 6,82-6,69 (m, 1H), 6,02 (d, 1H), 4,94-4,83 (m, 1H), 3,92-3,83 (m, 0,5H), 3,69-3,40 (m, 2H), 3,20-3,09 (m, 1H), 1,69-1,50 (m, 1H), 1,37 (d, 3H), 1,06-0,99 (m, 1H), 0,49-0,39 (m, 1H).

LC-MS (Método 3): R_t = 1,92 min; 513 $[M+H]^+$.

Ejemplo 319:

N-[(1*R*)-1-Ciclopropil-2,2,2-trifluoroetil]-1-(2,6-difluorofenil)-7-[1-hidroxi-3-azabiciclo[3,1,0]hex-3-il]-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida (mezcla de diastereómero)



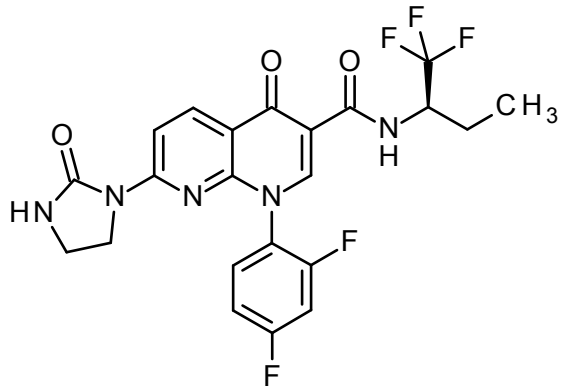
De acuerdo con GP3, 150 mg (328 µmol) del compuesto del Ejemplo 103A se hizo reaccionar con 53,7 mg (360 µmol) de 3-azabiciclo[3,1,0]hexan-1-ol clorhidrato (racemato, 91% pureza) y 200 µl (1,15 mmol) de N,*N*-diisopropiletilamina en 1,5 ml de dimetilformamida. El producto bruto se diluyó con 5 ml de acetonitrilo y 0,5 ml de 1N ácido clorhídrico acuoso, se filtró y purificó por medio de HPLC preparativa (columna: Chromatorex C18, 10 µm, 125 x 30 mm, solvente: acetonitrilo / 0,05% gradiente de ácido fórmico; 0 a 3 min. 10% acetonitrilo hasta 35 min. 90% acetonitrilo y otros 3 min. 90% acetonitrilo). Se obtuvieron 119,3 mg (69% de teoría, 98,4% pureza) del compuesto del título.

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 10,54 (d, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,29 (d, 1H), 7,77-7,65 (m, 1H), 7,47-7,35 (m, 2H), 6,83-6,69 (m, 1H), 6,00 (d, 1H), 4,43-4,31 (m, 1H), 3,92-3,82 (m, 0,5H), 3,70-3,59 (m, 0,5H), 3,55-3,39 (m, 1,5H), 3,27-3,18 (m, 0,5H), 3,16-3,03 (m, 1H), 1,69-1,48 (m, 1H), 1,26-1,14 (m, 1H), 1,05-0,97 (m, 1H), 0,70-0,48 (m, 3H), 0,47-0,39 (m, 1H), 0,37-0,30 (m, 1H).

LC-MS (Método 3): R_t = 2,01 min; 521 $[M+H]^+$.

Ejemplo 320:

1-(2,4-Difluorofenil)-4-oxo-7-(2-oxoimidazolidin-1-il)-*N*-[(2*R*)-1,1,1-trifluorobutan-2-il]-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida



De acuerdo con GP2, 300 mg (673 µmol) del compuesto del Ejemplo 67A se hizo reaccionar con 64,0 mg (707 µmol) de imidazolidinona en presencia de 140 mg (1,01 mmol) de carbonato de potasio, 27,2 mg (121 µmol) de acetato de paladio(II) y 140 mg (242 µmol) de Xantphos en 6 ml de 1,4-dioxano. Posteriormente, la mezcla se juntó con 10 ml de acetato de etilo, se lavó con 1N ácido clorhídrico acuoso y se concentró hasta sequedad por evaporación giratoria. El residuo se absorbió en 10 ml de THF, se agregó 250 mg de *N*-acetilcisteína y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La mezcla se diluyó con 30 ml de acetato de etilo y se lavó con solución de hidrogenocarbonato de sodio saturado, se secó sobre sulfato de

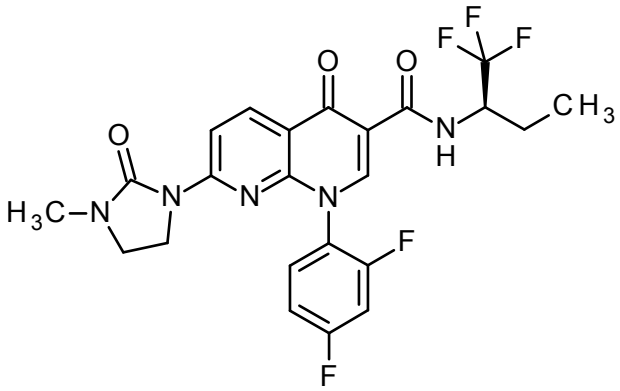
sodio y se filtró, y el solvente se retiró a presión reducida. El residuo se agitó en 6 ml de acetonitrilo y 1 ml de agua, el precipitado se filtró con succión y el licor madre se purificó mediante HPLC preparativa (columna: Chromatorex C18, 10 µm, 125 x 30 mm, solvente: acetonitrilo / 0,05% gradiente de ácido fórmico; 0 a 3 min. 10% acetonitrilo hasta 35 min. 90% acetonitrilo y otros 3 min. 90% acetonitrilo). Se obtuvieron 20,2 mg (5,9% de teoría, 97,1% pureza) del compuesto del título.

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 10,31 (d, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,56 (d, 1H), 8,42 (d, 1H), 7,91-7,82 (m, 1H), 7,66-7,55 (m, 2H), 7,38-7,31 (m, 1H), 4,80-4,72 (m, 1H), 3,65-3,50 (m, 2H), 3,39-3,33 (m, 2H parcialmente bajo la señal de agua), 1,95-1,82 (m, 1H), 1,72-1,59 (m, 1H), 0,98 (t, 3H).

LC-MS (Método 3): R_t = 1,89 min; 496 $[M+H]^+$.

Ejemplo 321:

1-(2,4-Difluorofenil)-7-(3-metil-2-oxoimidazolidin-1-il)-4-oxo-*N*-[(2*R*)-1,1,1-trifluorobutan-2-il]-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida



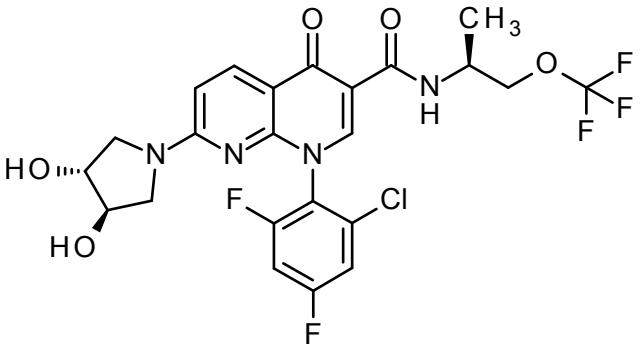
A una solución de 20 mg (40 µmol) del compuesto del Ejemplo 320 en 1 ml de 1,2-dimetoxietano se agregó, mientras se enfría con un baño de hielo, 2,4 mg (61 µmol, 60% en aceite mineral) de hidruro de sodio, y la mezcla se agitó durante otros 30 min. La mezcla se calentó hasta temperatura ambiente, se agrego 5,0 µl (81 µmol) de yodometano y la mezcla se agitó a 80°C durante la noche. Posteriormente, el volumen de la mezcla se concentró a presión reducida, y el residuo se absorbió en 3 ml de acetonitrilo, 0,5 ml de agua y 1 ml de DMSO, y se purificó por medio de HPLC preparativa (columna: Chromatorex C18, 10 µm, 125 x 30 mm, solvente: acetonitrilo / 0,05% gradiente de ácido fórmico; 0 a 3 min. 10% acetonitrilo hasta 35 min. 90% acetonitrilo y otros 3 min. 90% acetonitrilo). Se obtuvieron 5,4 mg (26% de teoría, 99% pureza) del compuesto del título.

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 10,31 (d, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,57 (d, 1H), 8,43 (d, 1H), 7,91-7,81 (m, 1H), 7,63-7,56 (m, 1H), 7,38-7,31 (m, 1H), 4,81-4,71 (m, 1H), 3,57-3,36 (m, 4H), 2,79 (s, 3H), 1,94-1,84 (m, 1H), 1,72-1,59 (m, 1H), 0,98 (t, 3H).

LC-MS (Método 1): R_t = 1,16 min; 510 $[M+H]^+$.

Ejemplo 322:

1-(2-cloro-4,6-difluorofenil)-7-[(3*R*,4*R*)-3,4-dihidroxipirrolidin-1-il]-4-oxo-*N*-[(2*S*)-1-(trifluorometoxi)propan-2-il]-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida



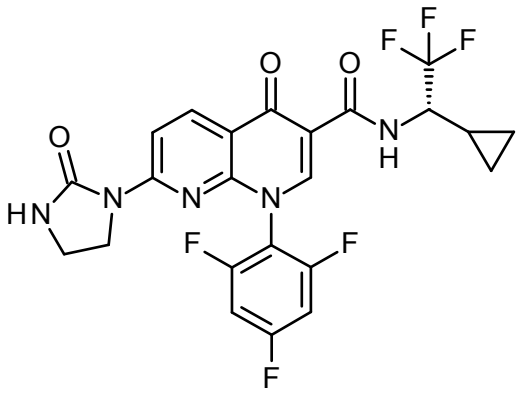
De acuerdo con GP3, 51,7 mg (104 µmol) del compuesto del Ejemplo 112A se hizo reaccionar con 16,0 mg (115 µmol) de (3*R*,4*R*)-pirrolidina-3,4-diol clorhidrato y 63,5 µl (365 µmol) de *N*,*N*-diisopropiletilamina en 1 ml de dimetilformamida. El producto bruto se acidificó con 2 ml de acetonitrilo y 1N ácido clorhídrico acuoso y se purificó por medio de HPLC preparativa (columna: Chromatorex C18, 10 µm, 125 x 30 mm, solvente: acetonitrilo / 0,05% gradiente de ácido fórmico; 0 a 3 min. 10% acetonitrilo hasta 35 min. 90% acetonitrilo y otros 3 min. 90% acetonitrilo). Se obtuvieron 48 mg (82% de teoría, 100% pureza) del compuesto del título.

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 10,14-10,09 (m, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,27 (d, 1H), 7,75-7,65 (m, 2H), 6,75 (d, 1H), 5,24-5,20 (m, 1H), 5,15-5,11 (m, 1H), 4,38-4,29 (m, 1H), 4,21-4,13 (m, 2H), 4,06-4,02 (m, 1H), 3,93-3,88 (m, 1H), 3,64-3,57 (m, 1H), 3,24-3,16 (m, 1H), 3,06-2,98 (m, 1H), 1,28-1,21 (m, 3H).

LC-MS (Método 3): R_t = 1,68 min; m/z = 563 $[M+H]^+$.

Ejemplo 323:

N-[(1*S*)-1-ciclopropil-2,2,2-trifluoroetil]-4-oxo-7-(2-oxoimidazolidin-1-il)-1-(2,4,6-trifluorofenil)-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida



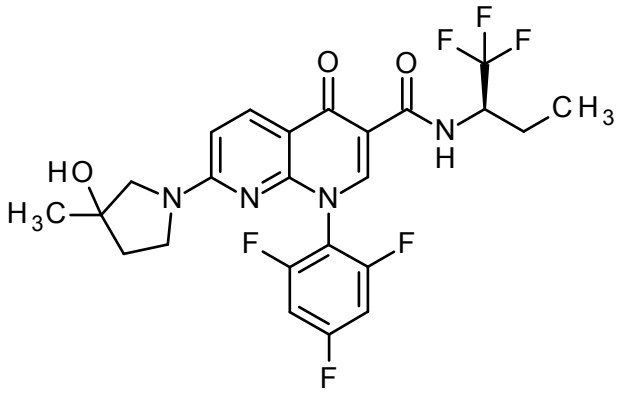
De acuerdo con GP1, 15,0 g (37,1 mmol) del compuesto del Ejemplo 113A se hizo reaccionar con 7,82 g (44,5 mmol) de *(1S)*1-ciclopropil-2,2,2-trifluoroetanamina clorhidrato en presencia de 16,9 g (44,5 mmol) de HATU y 16,2 ml (92,8 mmol) de *N*,*N*-diisopropiletilamina en 400 ml de dimetilformamida. Al completar la conversión, la solución de reacción se agitó en agua y se ajustó a pH 3. La mezcla se extrajo con acetato de etilo y las fases se separaron. La fase orgánica se lavó con agua, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y concentró. El residuo se agitó en acetonitrilo, se filtró con succión después de 1 h, se lavó y secó a alto vacío. Se obtuvieron 9,3 g (48% de teoría, 99% pureza) del compuesto del título.

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 10,36 (d, 1H), 8,99 (s, 1H), 8,57 (d, 1H), 8,44 (d, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,62-7,53 (m, 2H), 4,47-4,34 (m, 1H), 3,64-3,56 (m, 2H), 3,39-3,32 (m, 2H), 1,28-1,17 (m, 1H), 0,71-0,50 (m, 3H), 0,39-0,31 (m, 1H).

LC-MS (Método 3): R_t = 1,94 min; m/z = 526 $[M+H]^+$.

Ejemplo 324:

7-[3-hidroxi-3-metilpirrolidin-1-il]-4-oxo-*N*-[(2*R*)-1,1,1-trifluorobutan-2-il]-1-(2,4,6-trifluorofenil)-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida (mezcla de diastereómero)



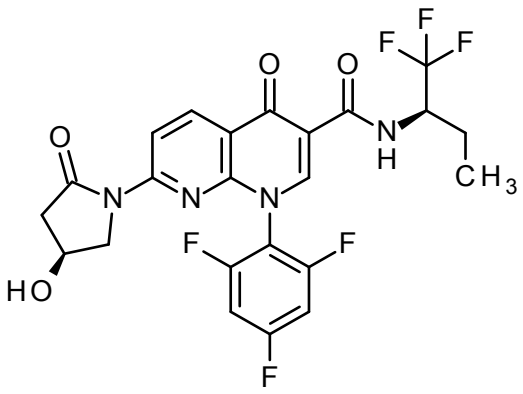
De acuerdo con GP3, 100 mg (216 µmol) del compuesto del Ejemplo 100C y 39,6 mg (90% pureza, 259 µmol) de 3-metilpirrolidin-3-ol clorhidrato se hicieron reaccionar en presencia de 130 µl (750 µmol) de N,N-diisopropiletilamina en 1,0 ml de DMF. La mezcla de reacción se diluyó con 0,5 ml de acetonitrilo y se purificó por medio de HPLC preparativa (columna: Chromatorex C18, 10 µm, 125 x 30 mm, solvente: acetonitrilo / 0,05% gradiente de ácido fórmico; 0 a 3 min. 10% acetonitrilo hasta 35 min. 90% acetonitrilo y otros 3 min. 90% acetonitrilo). Se obtuvieron 93,5 mg (81% de teoría, 99% pureza) del compuesto del título.

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,008 (2,44), 0,008 (1,51), 0,952 (7,58), 0,970 (16,00), 0,988 (7,79), 1,249 (9,47), 1,323 (10,19), 1,602 (1,14), 1,621 (1,57), 1,627 (1,40), 1,637 (1,85), 1,646 (1,66), 1,655 (1,60), 1,663 (1,71), 1,681 (1,29), 1,795 (2,67), 1,814 (1,90), 1,832 (0,86), 1,850 (1,62), 1,859 (1,90), 1,868 (1,90), 1,878 (2,33), 1,885 (2,43), 1,895 (2,50), 1,904 (2,87), 1,913 (3,39), 1,929 (1,83), 2,941 (1,33), 2,971 (1,75), 3,119 (1,67), 3,150 (1,26), 3,223 (2,27), 3,239 (1,69), 3,288 (2,21), 3,341 (2,64), 3,364 (2,32), 3,391 (0,81), 3,548 (2,35), 3,566 (1,53), 4,732 (1,56), 4,752 (1,44), 4,820 (3,48), 4,893 (3,76), 6,703 (2,03), 6,725 (2,13), 6,762 (1,95), 6,785 (1,84), 7,533 (1,97), 7,554 (3,99), 7,574 (3,36), 8,247 (2,36), 8,270 (4,17), 8,293 (1,97), 8,792 (5,29), 8,799 (5,47), 10,424 (5,03), 10,448 (4,79).

LC-MS Método 3): R_t = 2,06 min; MS (ESIpos): m/z = 529 [M+H]+

Ejemplo 325:

7-[(4*S*)-4-hidroxi-2-oxopirrolidin-1-il]-4-oxo-*N*-[(2*R*)-1,1,1-trifluorobutan-2-il]-1-(2,4,6-trifluorofenil)-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida



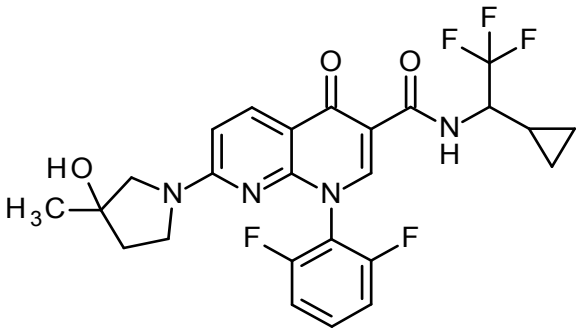
De acuerdo con GP2, 100 mg (216 µmol) del compuesto del Ejemplo 100C se hizo reaccionar con 26,2 mg (259 µmol) de (4*S*)-4-hidroxipirrolidin-2-ona en presencia de 44,7 mg (323 µmol) de carbonato de potasio, 8,71 mg (38,8 µmol) de acetato de paladio(II) y 44,9 mg (77,6 µmol) de Xantphos en 2,0 ml de 1,4-dioxano. Posteriormente, la mezcla de reacción se concentró. Se acidificó con 1N ácido clorhídrico acuoso, se mezcló con 3 ml de acetonitrilo y se filtró. El filtrado se purificó por medio de HPLC preparativa (columna: Chromatorex C18, 10 µm, 125 x 30 mm, solvente: acetonitrilo / 0,05% gradiente de ácido fórmico; 0 a 3 min. 10% acetonitrilo hasta 35 min. 90% acetonitrilo y otros 3 min. 90% acetonitrilo), y se obtuvo 87,9 mg (76% de teoría, 99% pureza) del compuesto del título.

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,008 (3,32), 0,008 (3,18), 0,965 (7,20), 0,984 (16,00), 1,002 (7,81), 1,632 (1,07), 1,649 (1,52), 1,666 (1,70), 1,675 (1,50), 1,692 (1,78), 1,710 (1,36), 1,866 (1,31), 1,877 (1,46), 1,884 (1,48), 1,895 (1,68), 2,355 (3,56), 2,399 (4,11), 2,711 (0,71), 2,916 (3,44), 2,931 (3,68), 2,959 (3,12), 2,974 (3,03), 3,287 (4,13), 3,463 (3,72), 3,493 (4,43), 3,673 (3,24), 3,686 (3,90), 3,703 (2,95), 3,715 (2,59), 4,290 (2,79), 4,763 (1,42), 5,331 (7,89), 5,340 (7,81), 7,595 (2,27), 7,602 (2,65), 7,617 (4,31), 7,625 (4,51), 7,639 (2,65), 7,645 (2,27), 8,532 (10,26), 8,554 (12,42), 8,707 (12,88), 8,729 (9,97), 9,072 (15,90), 10,103 (5,12), 10,127 (4,94).

LC-MS (Método 3): Rt = 1,90 min; MS (ESIpos): m/z = 529 [M+H]+

Ejemplo 326:

N-[1-ciclopropil-2,2,2-trifluoroetil]-1-(2,6-difluorofenil)-7-[3-hidroxi-3-oxopirrolidin-1-il]-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida (mezcla de diastereómero racémico)



De acuerdo con GP3, 150 mg (328 µmol) del compuesto del Ejemplo 102A y 60,1 mg (90% pureza, 393 µmol) de 3-metilpirrolidin-3-ol clorhidrato se hicieron reaccionar en presencia de 200 µl (1,15 mmol) de N,N-diisopropiletilamina en 1,5 ml de DMF. La mezcla de reacción se diluyó con 0,5 ml de acetonitrilo y

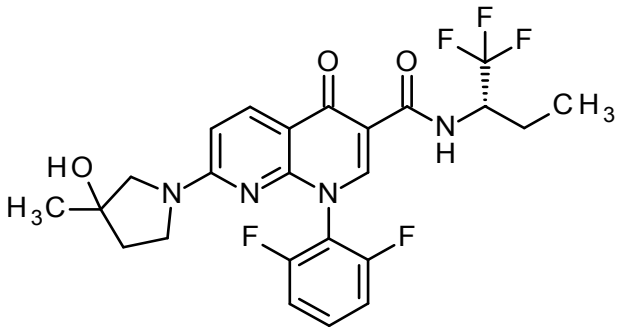
se purificó por medio de HPLC preparativa (columna: Chromatorex C18, 10 µm, 125 x 30 mm, solvente: acetonitrilo / 0,05% gradiente de ácido fórmico; 0 a 3 min. 10% acetonitrilo hasta 35 min. 90% acetonitrilo y otros 3 min. 90% acetonitrilo). Se obtuvieron 147 mg (85% de teoría, 99% pureza) del compuesto del título.

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,008 (2,22), 0,008 (2,01), 0,325 (2,15), 0,336 (3,45), 0,349 (3,49), 0,361 (2,61), 0,373 (1,29), 0,509 (2,38), 0,520 (3,47), 0,532 (3,03), 0,547 (2,85), 0,556 (2,52), 0,568 (3,35), 0,578 (2,96), 0,589 (2,71), 0,599 (2,27), 0,612 (1,41), 0,626 (1,71), 0,637 (1,90), 0,648 (3,05), 0,658 (2,82), 0,663 (2,80), 0,671 (2,75), 0,683 (1,22), 0,693 (0,88), 1,166 (0,72), 1,179 (1,48), 1,187 (2,19), 1,199 (3,96), 1,220 (16,00), 1,240 (2,11), 1,314 (13,09), 1,769 (3,67), 1,786 (2,27), 1,900 (3,26), 1,917 (2,19), 2,891 (1,81), 2,922 (2,43), 3,079 (2,24), 3,107 (1,74), 3,169 (3,01), 3,186 (2,19), 3,289 (3,10), 3,335 (3,65), 3,357 (3,14), 3,385 (1,15), 3,542 (3,08), 4,353 (1,85), 4,374 (3,17), 4,396 (3,12), 4,416 (1,64), 4,806 (4,85), 4,886 (4,93), 6,703 (2,56), 6,724 (2,64), 6,760 (2,57), 6,783 (2,48), 7,386 (4,04), 7,408 (8,42), 7,431 (4,69), 7,694 (2,63), 7,714 (2,48), 7,729 (1,34), 8,258 (2,85), 8,280 (5,59), 8,303 (2,71), 8,724 (5,94), 8,736 (6,08), 10,574 (7,24), 10,598 (6,96).

LC-MS (Método 1): Rt = 1,14 min; MS (ESIpos): m/z = 523 [M+H]+

Ejemplo 327:

1-(2,6-Difluorofenil)-7-[3-hidroxi-3-metilpirrolidin-1-il]-4-oxo-*N*-[(2*S*)-1,1,1-trifluorobutan-2-il]-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida (mezcla de diastereómero)



De acuerdo con GP3, 150 mg (336 µmol) del compuesto del Ejemplo 114A y 61,7 mg (90% pureza, 404 µmol) de 3-metilpirrolidin-3-ol clorhidrato se hicieron reaccionar en presencia de 205 µl (1,18 mmol) de *N,N*-diisopropiletilamina en 1,6 ml de DMF. La mezcla de reacción se diluyó con 0,5 ml de acetonitrilo y se purificó por medio de HPLC preparativa (columna: Chromatorex C18, 10 µm, 125 x 30 mm, solvente: acetonitrilo / 0,05% gradiente de ácido fórmico; 0 a 3 min. 10% acetonitrilo hasta 35 min. 90% acetonitrilo y otros 3 min. 90% acetonitrilo). Se obtuvieron 148 mg (85% de teoría, 99% pureza) del compuesto del título.

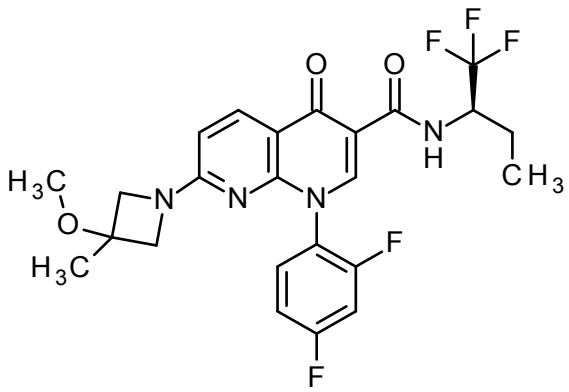
^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,008 (1,74), 0,008 (1,59), 0,953 (7,22), 0,972 (16,00), 0,990 (7,86), 1,221 (9,41), 1,314 (9,55), 1,604 (1,11), 1,622 (1,51), 1,629 (1,32), 1,639 (1,80), 1,647 (1,62), 1,657 (1,53), 1,664 (1,74), 1,683 (1,31), 1,752 (1,35), 1,769 (2,70), 1,786 (1,71), 1,842 (0,74), 1,851 (1,53), 1,861 (1,80), 1,870 (2,02), 1,879 (2,75), 0,683 (1,22), 0,693 (0,88), 1,166 (0,72), 1,886 (2,65), 1,897 (3,47), 1,904 (3,28), 1,915 (2,43), 2,074 (2,15), 2,892 (1,28), 2,922 (1,76), 3,078 (1,63), 3,108 (1,27), 3,171 (2,19), 2,891

(1,81), 2,922 (2,43), 3,079 (2,24), 3,187 (1,57), 3,289 (2,34), 3,335 (2,76), 3,357 (2,27), 3,384 (0,79), 3,541 (2,31), 3,559 (1,53), 4,706 (0,81), 4,730 (1,48), 4,750 (1,39), 4,765 (0,81), 4,806 (3,46), 4,885 (3,51), 6,701 (1,85), 6,723 (1,98), 6,759 (1,91), 6,782 (1,87), 7,389 (2,83), 7,411 (5,95), 7,433 (3,33), 7,680 (1,06), 7,697 (1,88), 7,714 (1,77), 7,734 (0,89), 8,254 (1,99), 8,276 (3,83), 8,299 (1,88), 8,733 (3,67), 8,745 (3,76), 10,440 (4,71), 10,464 (4,56).

LC-MS (Método 1): R_t = 1,12 min; MS (ESIpos): m/z = 511 [M+H]+

Ejemplo 328:

1-(2,4-Difluorofenil)-7-(3-metoxi-3-metilazetidin-1-il)-4-oxo-*N*-[(2*R*)-1,1,1-trifluorobutan-2-il]-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida



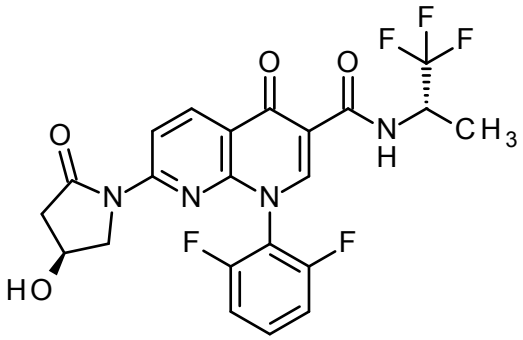
De acuerdo con GP3, 80,0 mg (179 µmol) del compuesto del Ejemplo 67A y 29,6 mg (215 µmol) de 3-metoxi-3-metilazetidina clorhidrato se hicieron reaccionar en presencia de 110 µl (628 µmol) de *N,N*-diisopropiletilamina en 0,83 ml de DMF. La mezcla de reacción se diluyó con 0,5 ml de acetonitrilo y se purificó por medio de HPLC preparativa (columna: Chromatorex C18, 10 µm, 125 x 30 mm, solvente: acetonitrilo / 0,05% gradiente de ácido fórmico; 0 a 3 min. 10% acetonitrilo hasta 35 min. 90% acetonitrilo y otros 3 min. 90% acetonitrilo). Se obtuvieron 74,2 mg (80% de teoría, 99% pureza) del compuesto del título.

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0,945 (1,92), 0,964 (4,32), 0,982 (2,11), 1,408 (8,86), 3,155 (16,00), 6,612 (2,62), 6,634 (2,63), 8,293 (2,95), 8,315 (2,81), 8,610 (3,06), 10,461 (1,38), 10,484 (1,33).

LC-MS (Método 3): R_t = 2,29 min; MS (ESIpos): m/z = 511 [M+H]+

Ejemplo 329:

1-(2,6-Difluorofenil)-7-[(4*S*)-4-hidroxi-2-oxopirrolidin-1-il]-4-oxo-*N*-[(2*S*)-1,1,1-trifluoropropan-2-il]-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida



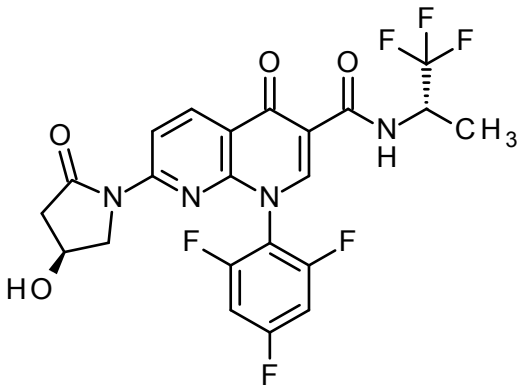
De acuerdo con GP2, 100 mg (232 µmol) del compuesto del Ejemplo 106A se hizo reaccionar con 25,8 mg (255 µmol) de (4*S*)-4-hidroxipirrolidin-2-ona en presencia de 48,0 mg (347 µmol) de carbonato de potasio, 5,2 mg (23 µmol) de acetato de paladio(II) y 26,6 mg (46,3 µmol) de Xantphos en 3,0 ml de 1,4-dioxano. Posteriormente, la mezcla de reacción se concentró. El residuo se disolvió con 0,5 ml de agua y con 3 ml de acetonitrilo y se purificó por medio de HPLC preparativa (columna: Chromatorex C18, 10 µm, 125 x 30 mm, solvente: acetonitrilo / 0,05% gradiente de ácido fórmico; 0 a 3 min. 10% acetonitrilo hasta 35 min. 90% acetonitrilo y otros 3 min. 90% acetonitrilo), y se obtuvo 77,9 mg (68% de teoría, 100% pureza) del compuesto del título.

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,008 (4,64), 0,008 (4,39), 0,146 (0,56), 1,388 (15,95), 1,405 (16,00), 2,074 (1,46), 2,346 (3,39), 2,367 (0,65), 2,389 (3,97), 2,711 (0,60), 2,901 (3,40), 2,916 (3,51), 2,944 (3,10), 2,959 (3,05), 3,288 (3,83), 3,415 (3,37), 3,445 (4,29), 3,615 (3,18), 3,627 (3,85), 3,644 (2,88), 3,656 (2,54), 4,241 (1,11), 4,254 (2,54), 4,262 (2,49), 4,277 (1,01), 4,890 (1,13), 4,913 (1,59), 4,931 (1,71), 4,950 (1,13), 5,322 (7,78), 5,332 (7,60), 7,433 (2,03), 7,445 (2,54), 7,456 (4,16), 7,467 (4,37), 7,478 (2,84), 7,490 (2,29), 7,724 (0,88), 7,740 (1,87), 7,746 (1,94), 7,756 (1,31), 7,762 (3,37), 7,768 (1,31), 7,778 (1,82), 7,783 (1,82), 7,800 (0,83), 8,527 (10,07), 8,549 (12,17), 8,704 (12,31), 8,726 (9,65), 9,018 (12,68), 10,169 (4,80), 10,192 (4,62).

LC-MS (Método 3): R_t = 1,73 min; MS (ESIpos): m/z = 497 [M+H]+

Ejemplo 330

7-[(4*S*)-4-Hidroxi-2-oxopirrolidin-1-i]-4-oxo-1-(2,4,6-trifluorofenil)-*N*-[(2*S*)-1,1,1-trifluoropropan-2-il]-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida



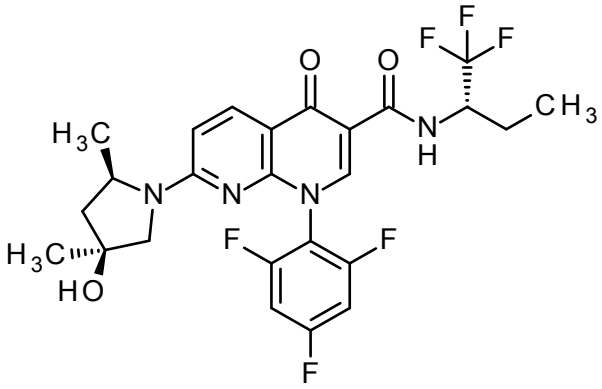
De acuerdo con GP2, 300 mg (667 µmol) del compuesto del Ejemplo 107A se hizo reaccionar con 74,2 mg (734 µmol) de (4*S*)-4-hidroxipirrolidin-2-ona en presencia de 138 mg (1,00 mmol) de carbonato de potasio, 15 mg (67 µmol) de acetato de paladio(II) y 27 mg (46 µmol) de Xantphos en 8,6 ml de 1,4-dioxano. Posteriormente, la mezcla de reacción se concentró. Posteriormente, la mezcla se acidificó con 5 ml de 1N ácido clorhídrico acuoso y el pH se monitoreó. Se agregó 140 mg de *N*-acetilcisteína y la mezcla se agitó a TA durante otros 15 min. La mezcla se introdujo en un embudo de separación y se diluyó con 15 ml de solución de hidrogenocarbonato de sodio acuoso saturado y 20 ml de acetato de etilo. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio y se filtraron, y el solvente se removió al vacío a presión reducida. El residuo se disolvió en 9 ml de acetonitrilo y 3 ml de DMSO y se purificó en cuatro ejecuciones por medio de HPLC preparativa (columna: Chromatorex C18, 10 µm, 125 x 30 mm, solvente: acetonitrilo / 0,05% gradiente de ácido fórmico; 0 a 3 min. 15% acetonitrilo hasta 35 min. 85% acetonitrilo y otros 3 min. 85% acetonitrilo), y se obtuvo 208,4 mg (60% de teoría, 99% pureza) del compuesto del título.

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 10,17 (d, 1H), 9,07 (s, 1H), 8,71 (d, 1H), 8,54 (d, 1H), 7,66-7,57 (m, 2H), 5,34 (d, 1H), 4,99-4,86 (m, 1H), 4,32-4,26 (m, 1H), 3,69 (dd, 1H), 3,48 (d, 1H), 2,94 (dd, 1H), 2,38 (d, 1H), 1,39 (d, 3H).

LC-MS (Método 3): R_t = 1,74 min; MS (ESIpos): m/z = 515 [M+H]+

Ejemplo 331

7-[(2*R*, 4*S*)-4-hidroxi-2,4-dimetilpirrolidin-1-il]-4-oxo-*N*-[(2*S*)-1,1,1-trifluorobutan-2-il]-1-(2,4,6-trifluorofenil)-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida



De acuerdo con GP3, 30,8 mg (66,4 µmol) del compuesto del Ejemplo 115A y 24,0 mg (95% pureza, 99,6 µmol) del compuesto del Ejemplo 116A se hicieron reaccionar en presencia de 40,0 µl (232 µmol) de *N,N*-di-*iso*-propiletilamina en 640 µl de DMF. La mezcla de reacción se diluyó con 0,5 ml de acetonitrilo y se purificó por medio de HPLC preparativa (columna: Chromatorex C18, 10 µm, 125 x 30 mm, solvente: acetonitrilo / 0,05% gradiente de ácido fórmico; 0 a 3 min. 15% acetonitrilo hasta 35 min. 85% acetonitrilo y otros 3 min. 85% acetonitrilo). Se obtuvieron 30,1 mg (83% de teoría, 99% pureza) del compuesto del título.

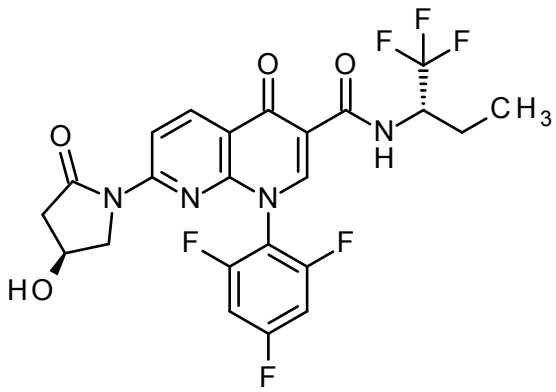
^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,150 (0,64), -0,008 (5,62), 0,008 (5,53), 0,146 (0,72), 0,951 (7,19), 0,970 (16,00), 0,988 (8,00), 1,046 (4,51), 1,147 (0,98), 1,271 (7,87), 1,603 (1,19), 1,620 (2,00), 1,628

(2,26), 1,637 (2,64), 1,646 (2,21), 1,655 (2,51), 1,663 (3,02), 1,681 (1,74), 1,850 (1,28), 1,860 (1,57), 1,869 (1,53), 1,879 (1,87), 1,884 (1,57), 1,895 (1,40), 1,904 (1,23), 1,913 (0,98), 2,019 (1,02), 2,328 (0,60), 2,367 (1,02), 2,670 (0,72), 2,710 (1,15), 3,288 (6,51), 3,337 (2,51), 3,483 (1,49), 3,794 (1,11), 4,722 (1,36), 4,877 (2,94), 6,711 (1,53), 7,546 (3,40), 7,569 (6,00), 7,589 (3,23), 8,251 (4,38), 8,273 (4,30), 8,817 (5,11), 10,416 (5,45), 10,440 (5,32).

LC-MS (Método 3): Rt = 2,13 min; MS (ESIpos): m/z = 543 [M+H]+

Ejemplo 332

7-[(4*S*)-4-hidroxi-2-oxopirrolidin-1-il]-4-oxo-*N*-[(2*S*)-1,1,1-trifluorobutan-2-il]-1-(2,4,6-trifluorofenil)-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida



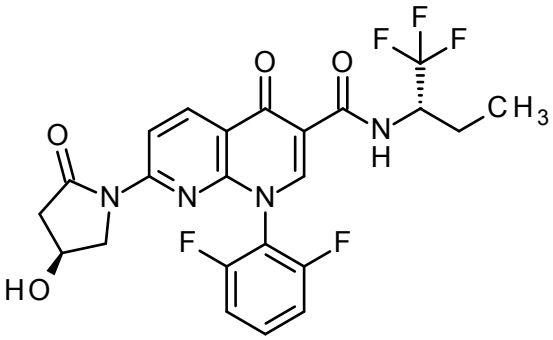
De acuerdo con GP1, 20,0 g (47,7 mmol) del compuesto del Ejemplo 117A se hizo reaccionar con 9,36 g (57,2 mmol) de (2*S*)-1,1,1-trifluorobutan-2-amina clorhidrato en presencia de 27,2 g (71,5 mmol) de HATU y 20,8 ml (119 mmol) de *N,N*-diisopropiletilamina en 250 ml de dimetilformamida. La mezcla de reacción se extrajo agitando en agua con hielo y un poco de ácido clorhídrico acuoso, y el precipitado se filtró con succión y se lavó con agua. El producto bruto se combinó con un segundo lote que procedió a partir de 2,00 g del compuesto del Ejemplo 117A en un modo análogo de operación. El residuo combinado se purificó dos veces por medio de cromatografía de fase normal (diclorometano-metanol 95:5 v/v y éter de petróleo-acetato de etilo 1:1, v/v hacia diclorometano-metanol 9:1, v/v). Finalmente, el producto se agitó con *terc*-butil metil éter y el precipitado se filtró con succión y se lavó con *terc*-butil metil éter. Se obtuvieron 20,3 g (81% de teoría, 100% pureza) del compuesto del título.

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 10,11 (d, 1H), 8,72 (d, 1H), 8,54 (d, 1H), 7,66-7,58 (m, 2H), 5,35-5,31 (m, 1H), 4,83-4,70 (m, 1H), 4,33-4,26 (m, 1H), 3,69 (dd, 1H), 3,47 (d, 1H), 2,95 (dd, 1H), 2,38 (d, 1H), 1,95-1,84 (m, 1H), 1,74-1,60 (m, 1H), 0,98 (t, 3H).

LC-MS (Método 3): R_t = 1,86 min; 529 $[M+H]^+$.

Ejemplo 333

1-(2,6-Difluorofenil)-7-[(4*S*)-4-hidroxi-2-oxopirrolidin-1-il]-4-oxo-*N*-[(2*S*)-1,1,1-trifluorobutan-2-il]-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida

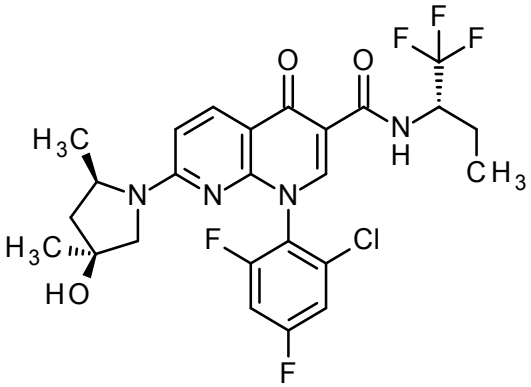


De acuerdo con GP2, 150 mg (336 µmol) del compuesto del Ejemplo 114A se hizo reaccionar con 34,0 mg (336 µmol) de (4*S*)-4-hidroxipirrolidin-2-ona en presencia de 69,8 mg (505 µmol) de carbonato de potasio, 13,6 mg (60,6 µmol) de acetato de paladio(II) y 70,1 mg (121 µmol) de Xantphos en 3,1 ml de 1,4-dioxano. Posteriormente, la mezcla de reacción se concentró. El residuo se diluyó en 0,5 ml de acetonitrilo y se purificó por medio de HPLC preparativa (columna: Chromatorex C18, 10 µm, 125 x 30 mm, solvente: acetonitrilo / 0,05% gradiente de ácido fórmico; 0 a 3 min. 15% acetonitrilo hasta 35 min. 85% acetonitrilo y otros 3 min. 85% acetonitrilo). Se obtuvieron 91,7 mg (52% de teoría, 98% pureza) del compuesto del título.

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: -0,150 (0,56), -0,008 (4,35), 0,008 (4,37), 0,965 (7,27), 0,983 (16,00), 1,002 (7,82), 1,147 (0,70), 1,633 (1,04), 1,651 (1,43), 1,658 (1,32), 1,668 (1,70), 1,677 (1,64), 1,694 (1,72), 1,712 (1,37), 1,868 (1,33), 1,877 (1,66), 1,886 (1,59), 1,896 (1,80), 1,902 (1,61), 1,921 (1,18), 1,931 (1,03), 2,074 (2,86), 2,347 (3,58), 2,390 (4,26), 2,712 (0,60), 2,905 (3,75), 2,920 (3,83), 2,948 (3,25), 2,963 (3,15), 3,288 (4,57), 3,414 (3,64), 3,444 (4,51), 3,619 (3,35), 3,631 (3,95), 3,649 (3,06), 3,661 (2,75), 4,255 (2,75), 4,783 (1,37), 5,322 (7,99), 5,331 (7,85), 7,434 (2,17), 7,447 (2,84), 7,455 (4,53), 7,469 (4,89), 7,479 (3,23), 7,492 (2,57), 7,725 (0,91), 7,741 (2,07), 7,747 (2,07), 7,763 (3,68), 7,779 (1,86), 7,784 (1,95), 7,800 (0,99), 8,530 (10,39), 8,553 (12,44), 8,712 (12,73), 8,734 (9,89), 9,023 (14,97), 10,118 (4,99), 10,142 (4,86).
LC-MS (Método 3): R_t = 1,85 min; MS (ESIpos): m/z = 511 [M+H]+

Ejemplo 334

1-(2-cloro-4,6-difluorofenil)-7-[(2*R*, 4*S*)-4-hidroxi-2,4-dimetilpirrolidin-1-il]-4-oxo-*N*-[(2*S*)-1,1,1-trifluorobutan-2-il]-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida



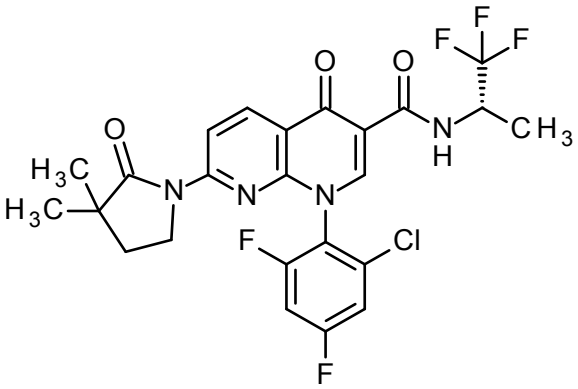
De acuerdo con GP3, 19,0 mg (39,7 µmol) del compuesto del Ejemplo 108C y 10,5 mg (95% pureza, 43,6 µmol) del compuesto del Ejemplo 116A se hicieron reaccionar en presencia de 24,0 µl (140 µmol) de *N,N*-diisopropiletilamina en 1,5 ml de DMF. La mezcla de reacción se diluyó con 4 ml de acetonitrilo y 0,5 ml de agua y se purificó por medio de HPLC preparativa (columna: Kromasil C18, 10 µm, 250 x 20 mm, solvente: acetonitrilo / 0,05% gradiente de ácido fórmico; 0 a 3 min. 10% acetonitrilo hasta 35 min. 90% acetonitrilo y otros 3 min. 90% acetonitrilo). Se obtuvieron 15,1 mg (67% de teoría, 99% pureza) del compuesto del título.

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,149 (0,94), -0,008 (16,00), 0,008 (6,41), 0,146 (0,76), 0,949 (3,46), 0,968 (7,24), 0,978 (8,76), 0,996 (5,30), 1,266 (6,27), 1,648 (2,13), 1,886 (1,12), 2,000 (0,86), 2,710 (0,76), 3,288 (13,91), 3,334 (2,74), 3,740 (1,05), 4,733 (1,23), 4,869 (2,34), 6,682 (1,26), 7,712 (2,74), 7,734 (2,92), 8,253 (2,81), 8,275 (2,63), 8,768 (2,70), 10,438 (3,53), 10,462 (3,28).

LC-MS (Método 3): R_t = 2,16 min; MS (ESIpos): m/z = 559 [M+H]+

Ejemplo 335

1-(2-cloro-4,6-difluorofenil)-7-(3,3-dimetil-2-oxopirrolidin-1-il)-4-oxo-*N*-[(2*S*)-1,1,1-trifluoropropan-2-il]-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida



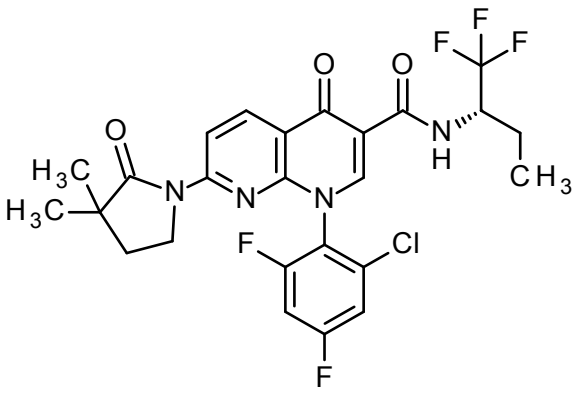
De acuerdo con GP2, 50,0 mg (107 µmol) del compuesto del Ejemplo 111A se hizo reaccionar con 12,1 mg (107 µmol) de 3,3-dimetilpirrolidin-2-ona en presencia de 22,2 mg (161 µmol) de carbonato de potasio, 4,3 mg (19 µmol) de acetato de paladio(II) y 22,3 mg (38,6 µmol) de Xantphos en 980 µl de 1,4-dioxano. Posteriormente, la mezcla de reacción se acidificó con 0,5 ml de 1N ácido clorhídrico acuoso y se concentró. El residuo se purificó por medio de cromatografía de fase normal (gradiente de ciclohexano-acetato de etilo). Se obtuvieron 34,0 mg (58% de teoría, 99% pureza) del compuesto del título.

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: -0,008 (1,16), 0,008 (0,85), 1,136 (16,00), 1,385 (2,51), 1,391 (2,58), 1,403 (2,55), 1,409 (2,44), 1,861 (1,36), 1,879 (2,82), 1,896 (1,41), 3,288 (1,97), 3,469 (0,75), 3,487 (1,42), 3,499 (1,18), 7,738 (0,64), 7,745 (0,94), 7,760 (0,98), 7,769 (0,99), 7,781 (0,72), 8,548 (2,50), 8,570 (3,07), 8,704 (3,06), 8,726 (2,32), 9,033 (2,57), 9,037 (2,49), 10,166 (1,26), 10,189 (1,19).

LC-MS (Método 1): R_t = 1,26 min; MS (ESIpos): m/z = 543 [M+H]+

Ejemplo 336

1-(2-cloro-4,6-difluorofenil)-7-(3,3-dimetil-2-oxopirrolidin-1-il)-4-oxo-*N*-[(2*S*)-1,1,1-trifluorobutan-2-il]-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida



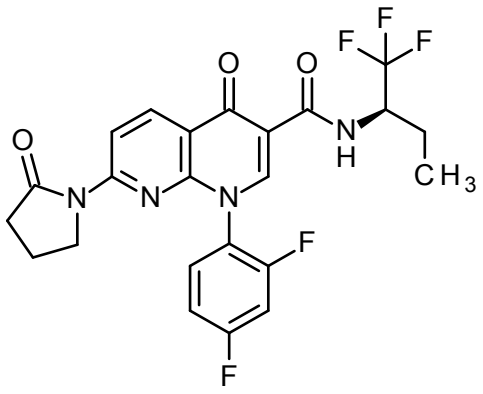
De acuerdo con GP2, 50,0 mg (104 µmol) del compuesto del Ejemplo 108C se hizo reaccionar con 11,8 mg (104 µmol) de 3,3-dimetilpirrolidin-2-ona en presencia de 21,6 mg (156 µmol) de carbonato de potasio, 4,2 mg (19 µmol) de acetato de paladio(II) y 21,7 mg (37,5 µmol) de Xantphos en 950 µl de 1,4-dioxano. Posteriormente, la mezcla de reacción se acidificó con 0,5 ml de 1N ácido clorhídrico acuoso y se concentró. El residuo se disolvió en 8 ml de diclorometano y se purificó por medio de cromatografía de fase normal (gradiente de ciclohexano-acetato de etilo). Se obtuvieron 33,7 mg (58% de teoría, 99% pureza) del compuesto del título.

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: -0,008 (0,66), 0,008 (0,63), 0,961 (0,88), 0,971 (1,05), 0,980 (2,05), 0,990 (2,04), 0,998 (1,10), 1,008 (0,96), 1,138 (16,00), 1,863 (1,33), 1,880 (2,84), 1,898 (1,63), 3,288 (1,03), 3,482 (0,71), 3,490 (1,11), 3,500 (1,33), 3,518 (0,64), 7,747 (0,84), 7,763 (0,85), 7,770 (0,93), 8,551 (2,23), 8,574 (2,77), 8,711 (2,67), 8,734 (2,08), 9,040 (3,76), 10,112 (0,77), 10,116 (0,79), 10,136 (0,76), 10,140 (0,74).

LC-MS (Método 1): R_t = 1,31 min; MS (ESIpos): m/z = 557 [M+H]+

<u>Ejemplo 337</u>

1-(2,4-Difluorofenil)-4-oxo-7-(2-oxopirrolidin-1-il)-*N*-[(2*R*)-1,1,1-trifluorobutan-2-il]-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida



De acuerdo con GP2, 100 mg (224 µmol) del compuesto del Ejemplo 67A se hizo reaccionar con 21,0 mg (224 µmol) de pirrolidin-2-ona en presencia de 46,5 mg (336 µmol) de carbonato de potasio, 2,5 mg (11 µmol) de acetato de paladio(II) y 13,0 mg (22,4 µmol) de Xantphos en 2,0 µl de 1,4-dioxano. Posteriormente, la mezcla de reacción se acidificó con 0,5 ml de 1N ácido clorhídrico acuoso y se concentró.

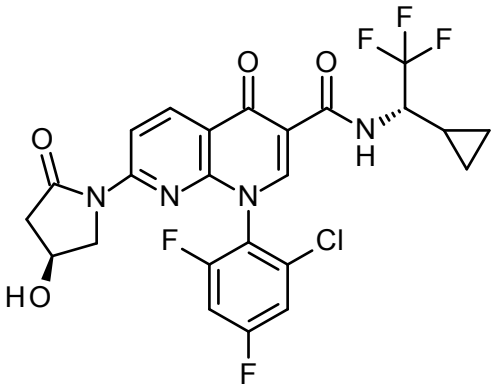
El residuo se disolvió en 8 ml de diclorometano y se purificó por medio de cromatografía de fase normal (gradiente de ciclohexano-acetato de etilo). Finalmente, el residuo se agitó con 4 ml de acetonitrilo, 3 ml de agua y 2 ml de DMSO, y el precipitado se filtró con succión, se lavó con agua y se secó a alto vacío. Se obtuvieron 60,4 mg (52% de teoría, 95% pureza) del compuesto del título.

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: -0,149 (0,63), -0,008 (4,86), 0,008 (4,78), 0,146 (0,63), 0,959 (7,14), 0,978 (16,00), 0,996 (7,84), 1,148 (0,86), 1,175 (0,71), 1,233 (0,86), 1,398 (1,41), 1,625 (1,10), 1,643 (1,41), 1,651 (1,25), 1,660 (1,73), 1,669 (1,57), 1,678 (1,49), 1,686 (1,73), 1,704 (1,33), 1,867 (1,33), 1,876 (1,49), 1,885 (1,57), 1,895 (1,73), 1,901 (1,49), 1,911 (1,41), 1,920 (1,49), 1,930 (1,80), 1,948 (3,06), 1,962 (4,24), 1,988 (3,53), 2,001 (1,18), 2,328 (0,71), 2,366 (1,18), 2,564 (3,69), 2,569 (3,76), 2,582 (5,65), 2,591 (6,12), 2,603 (3,14), 2,610 (2,82), 2,670 (0,71), 2,710 (1,25), 3,289 (7,69), 3,533 (2,04), 3,551 (3,76), 3,574 (3,84), 3,591 (2,04), 4,765 (1,41), 7,343 (1,33), 7,362 (2,75), 7,383 (1,49), 7,591 (1,80), 7,598 (1,88), 7,614 (2,43), 7,617 (2,59), 7,621 (2,67), 7,624 (2,35), 7,640 (1,88), 7,647 (1,80), 7,860 (1,88), 7,880 (1,80), 8,500 (9,25), 8,522 (11,22), 8,690 (11,37), 8,713 (9,18), 8,850 (5,65), 10,209 (4,78), 10,233 (4,63).

LC-MS (Método 1): R_t = 1,13 min; MS (ESIpos): m/z = 495 [M+H]+

Ejemplo 338

1-(2-cloro-4,6-difluorofenil)-*N*-[(1*S*)-1-ciclopropil-2,2,2-trifluoroetil]-7-[(4*S*)-4-hidroxi-2-oxopirrolidin-1-il]-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida



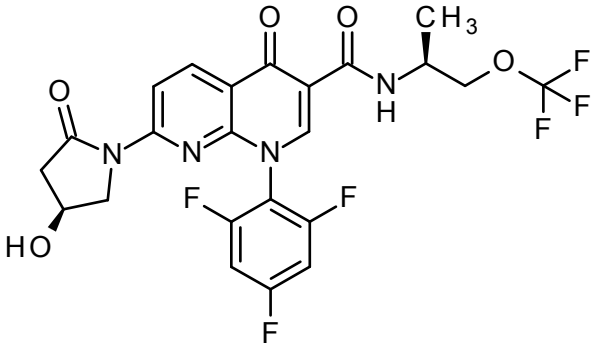
De acuerdo con GP2, 100 mg (203 µmol) del compuesto del Ejemplo 110A se hizo reaccionar con 22,6 mg (223 µmol) de pirrolidin-2-ona en presencia de 42,1 mg (305 µmol) de carbonato de potasio, 2,3 mg (10 µmol) de acetato de paladio(II) y 11,8 mg (20,3 µmol) de Xantphos en 1,8 µl de 1,4-dioxano. Al completar la conversión, se agregó *N*-acetilcisteína y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante otras 0,5 h. La mezcla se diluyó con 20 ml de acetato de etilo y se extrajo con solución de hidrogenocarbonato de sodio acuoso saturado. La fase orgánica se concentró y agitó en 4 ml de acetonitrilo y 3 ml de agua. El precipitado se filtró por succión y se secó a alto vacío. El licor madre se purificó por medio de HPLC preparativa (columna: Kromasil C18, 10 µm, 250 x 20 mm, solvente: acetonitrilo / 0,05% gradiente de ácido fórmico; 0 a 3 min. 10% acetonitrilo hasta 35 min. 90% acetonitrilo y otros 3 min. 90% acetonitrilo) y las fracciones del producto se combinaron con el precipitado. Finalmente, por cromatografía de fase normal (gradiente de ciclohexano-acetato de etilo), se obtuvo 43,2 mg (36% de teoría; 95% pureza) del compuesto del título.

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] = 10,27 (d, 1H), 9,03 (s, 1H), 8,73 (d, 1H), 8,54 (d, 1H), 7,82-7,72 (m, 2H), 5,33 (d, 1H), 4,46-4,34 (m, 1H), 4,31-4,25 (m, 1H), 3,69-3,60 (m, 1H), 3,46-3,38 (m, 1H), 2,94 (dd, 1H), 2,37 (d, 1H), 1,28-1,19 (m, 1H), 0,71-0,51 (m, 3H), 0,39-0,30 (m, 1H).

LC-MS (Método 3): R_t = 1,94 min; MS (ESIpos): m/z = 557 [M+H]+

Ejemplo 339

7-[(4*S*)-4-hidroxi-2-oxopirrolidin-1-il]-4-oxo-*N*-[(2*S*)-1-(trifluorometoxi)propan-2-il]-1-(2,4,6-trifluorofenil)-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida



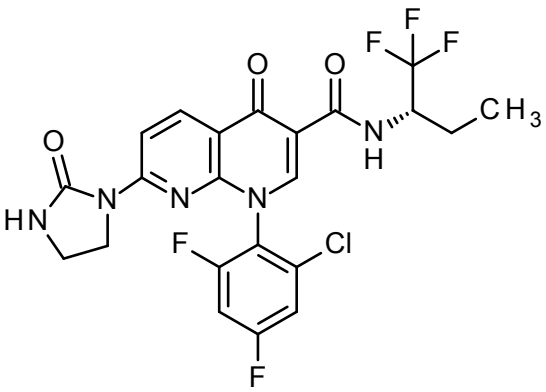
De acuerdo con GP2, 80 mg (167 µmol) del compuesto del Ejemplo 118A se hizo reaccionar con 18,5 mg (183 µmol) de (4*S*)-4-hidroxipirrolidin-2-ona en presencia de 34,6 mg (250 µmol) de carbonato de potasio, 1,9 mg (8,3 µmol) de acetato de paladio(II) y 9,65 mg (16,7 µmol) de Xantphos en 1,7 ml de 1,4-dioxano. Se agregó 80 mg de *N*-acetilcisteína y la mezcla se agitó a TA durante 30 min. La mezcla de reacción se juntó con 30 ml de acetato de etilo, se lavó con solución de hidrogenocarbonato de sodio acuoso saturado, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y concentró. El residuo se purificó por medio de HPLC preparativa (columna: Chromatorex C18, 10 µm, 125 x 30 mm, solvente: acetonitrilo / 0,05% gradiente de ácido fórmico; 0 a 3 min. 10% acetonitrilo hasta 35 min. 90% acetonitrilo y otros 3 min. 90% acetonitrilo). Se obtuvieron 12,5 mg (14% de teoría, 100% pureza) del compuesto del título.

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,149 (0,63), -0,008 (5,28), 0,008 (5,09), 0,146 (0,59), 1,258 (15,87), 1,275 (16,00), 2,053 (0,86), 2,353 (2,84), 2,396 (3,32), 2,912 (2,80), 2,926 (2,94), 2,955 (2,59), 2,970 (2,52), 3,291 (2,86), 3,462 (2,92), 3,492 (3,55), 3,670 (2,57), 3,682 (3,15), 3,700 (2,40), 3,712 (2,10), 4,158 (0,69), 4,169 (1,05), 4,183 (4,77), 4,189 (5,49), 4,194 (5,66), 4,201 (5,45), 4,214 (0,90), 4,226 (0,95), 4,296 (2,19), 4,351 (1,26), 4,369 (1,77), 4,386 (1,24), 5,329 (4,44), 5,338 (4,42), 7,588 (1,96), 7,595 (2,23), 7,608 (3,28), 7,618 (3,36), 7,625 (1,89), 7,631 (2,21), 7,638 (1,77), 8,511 (7,76), 8,533 (9,40), 8,693 (9,48), 8,716 (7,55), 8,990 (11,46), 9,825 (4,04), 9,845 (3,93).

LC-MS (Método 1): R_t = 0,97 min; MS (ESIpos): m/z = 545 [M+H]+

Ejemplo 340

1-(2-cloro-4,6-difluorofenil)-4-oxo-7-(2-oxoimidazolidin-1-il)-*N*-[(2*S*)-1,1,1-trifluorobutan-2-il]-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida



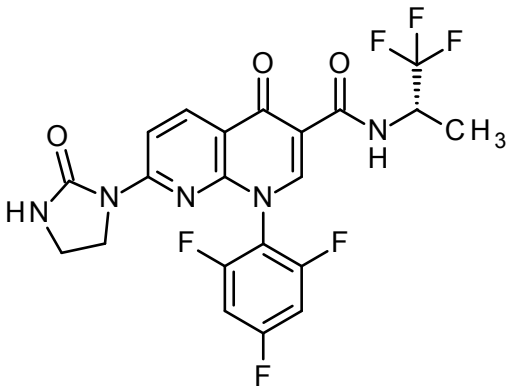
De acuerdo con GP2, 100 mg (208 µmol) del compuesto del Ejemplo 108C se hizo reaccionar con 89,6 mg (1,04 mmol) de imidazolidin-2-ona en presencia de 43,2 mg (312 µmol) de carbonato de potasio, 2,3 mg (10 µmol) de acetato de paladio(II) y 12,0 mg (20,8 µmol) de Xantphos en 6,0 ml de 1,4-dioxano. Posteriormente, la mezcla de reacción se acidificó con 0,5 ml de 1N ácido clorhídrico acuoso y se concentró. El residuo se disolvió en 8 ml de diclorometano y se purificó por medio de cromatografía de fase normal (gradiente de ciclohexano-acetato de etilo). Se obtuvieron 50,0 mg (43% de teoría, 95% pureza) del compuesto del título.

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,149 (0,90), -0,008 (7,68), 0,008 (7,59), 0,146 (0,93), 0,958 (3,13), 0,968 (3,74), 0,977 (7,30), 0,986 (7,36), 0,995 (3,94), 1,005 (3,45), 1,234 (0,99), 1,398 (0,81), 1,657 (1,22), 1,668 (1,10), 1,676 (1,22), 1,685 (0,93), 1,693 (0,96), 1,872 (1,01), 1,891 (1,16), 2,074 (1,80), 2,367 (0,67), 2,711 (0,70), 3,288 (4,46), 3,340 (6,90), 3,360 (4,38), 3,514 (0,93), 3,523 (2,41), 3,534 (2,67), 3,542 (4,14), 3,553 (3,10), 3,574 (1,74), 4,757 (1,10), 7,663 (6,00), 7,691 (1,28), 7,698 (1,80), 7,713 (1,97), 7,721 (3,16), 7,738 (3,16), 7,744 (3,77), 7,759 (2,26), 8,427 (8,20), 8,449 (10,75), 8,554 (10,61), 8,577 (7,65), 8,959 (16,00), 10,215 (2,72), 10,219 (2,78), 10,239 (2,72), 10,244 (2,64).

LC-MS (Método 3): R_t = 1,98 min; MS (ESIpos): m/z = 530 [M+H]+

Ejemplo 341

4-Oxo-7-(2-oxoimidazolidin-1-i)-1-(2,4,6-trifluorofenil)-*N*-[(2*S*)-1,1,1-trifluoropropan-2-il]-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida



De acuerdo con GP2, 51,0 mg (113 µmol) del compuesto del Ejemplo 107A se hizo reaccionar con 97,6 mg (1,13 mmol) de imidazolidin-2-ona en presencia de 23,5 mg (170 µmol) de carbonato de potasio, 2,6 mg

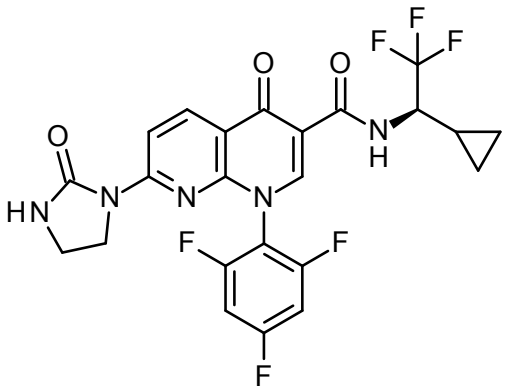
(11 µmol) de acetato de paladio(II) y 13,1 mg (22,7 µmol) de Xantphos en 1,1 ml de 1,4-dioxano. Se agregó 50 mg de *N*-acetilcisteína y la mezcla se agitó a TA durante 30 min. La mezcla de reacción se juntó con 30 ml de acetato de etilo, se lavó con solución de hidrogenocarbonato de sodio acuoso saturado, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y concentró. El residuo se purificó por medio de HPLC preparativa (columna: Chromatorex C18, 10 µm, 125 x 30 mm, solvente: acetonitrilo / 0,05% gradiente de ácido fórmico; 0 a 3 min. 10% acetonitrilo hasta 35 min. 90% acetonitrilo y otros 3 min. 90% acetonitrilo). Se obtuvieron 18,4 mg (32% de teoría, 100% pureza) del compuesto del título.

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,008 (3,27), 0,008 (2,98), 1,381 (15,90), 1,398 (16,00), 2,074 (0,99), 2,367 (1,03), 2,711 (1,03), 3,288 (4,49), 3,329 (4,49), 3,348 (6,38), 3,368 (4,68), 3,576 (5,10), 3,592 (4,33), 3,598 (6,22), 3,616 (3,43), 4,881 (1,12), 4,900 (1,64), 4,923 (1,67), 4,941 (1,06), 7,546 (1,22), 7,554 (4,33), 7,569 (1,92), 7,576 (8,05), 7,584 (1,92), 7,598 (4,42), 7,607 (1,31), 7,667 (6,64), 8,426 (9,14), 8,449 (12,60), 8,541 (12,86), 8,557 (0,90), 8,563 (8,88), 8,993 (12,99), 10,250 (4,75), 10,273 (4,52).

LC-MS (Método 1): R_t = 1,00 min; MS (ESIpos): m/z = 500 [M+H]+

Ejemplo 342

N-[(1*R*)-1-ciclopropil-2,2,2-trifluoroetil]-4-oxo-7-(2-oxoimidazolidin-1-il)-1-(2,4,6-trifluorofenil)-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida



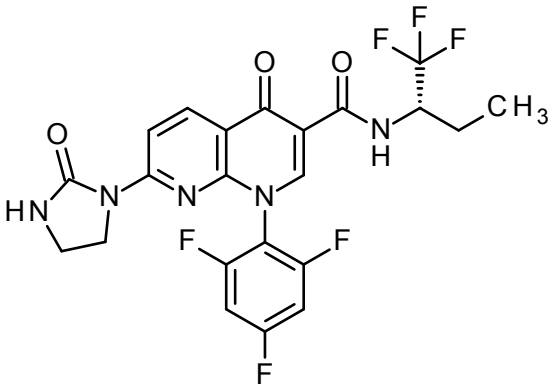
De acuerdo con GP1, 150 mg (371 µmol) del compuesto del Ejemplo 113A se hizo reaccionar con 78,2 mg (445 µmol) de (1*R*-1-ciclopropil-2,2,2-trifluoroetanamina clorhidrato en presencia de 169 mg (445 µmol) de HATU y 160 µl (930 µmol) de *N*,*N*-diisopropiletilamina en 5,0 ml de dimetilformamida. La mezcla se diluyó con 1 ml de 1N ácido clorhídrico acuoso y 1 ml de dimetil sulfóxido y la solución se purificó por medio de HPLC preparativa (columna: Chromatorex C18, 10 µm, 125 x 30 mm, solvente: acetonitrilo / 0,05% gradiente de ácido fórmico; 0 a 3 min. 10% acetonitrilo hasta 35 min. 90% acetonitrilo y otros 3 min. 90% acetonitrilo). Finalmente, el producto bruto se suspendió en 20 ml de acetonitrilo y se diluyó con 100 ml de agua. Se retiró acetonitrilo a presión reducida, y el precipitado se filtró con succión y se secó a alto vacío. Se obtuvieron 85,3 mg (44% de teoría, 100% pureza) del compuesto del título.

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0,341 (2,94), 0,354 (2,82), 0,576 (3,29), 0,657 (2,82), 1,217 (2,63), 1,238 (2,90), 2,327 (2,08), 2,670 (2,20), 2,710 (1,65), 3,349 (6,98), 3,370 (5,25), 3,578 (5,57), 3,599 (7,10), 3,617 (3,76), 4,395 (2,39), 4,414 (2,55), 7,553 (5,18), 7,575 (9,37), 7,597 (5,22), 7,669 (7,69), 8,430 (8,67), 8,453 (11,45), 8,552 (11,92), 8,575 (8,04), 8,988 (16,00), 10,340 (5,33), 10,363 (5,37).

LC-MS (Método 1): R_t = 1,03 min; MS (ESIpos): m/z = 526 [M+H]+

Ejemplo 343

4-Oxo-7-(2-oxoimidazolidin-1-il)-*N*-[(2*S*)-1,1,1-trifluorobutan-2-il]-1-(2,4,6-trifluorofenil)-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida



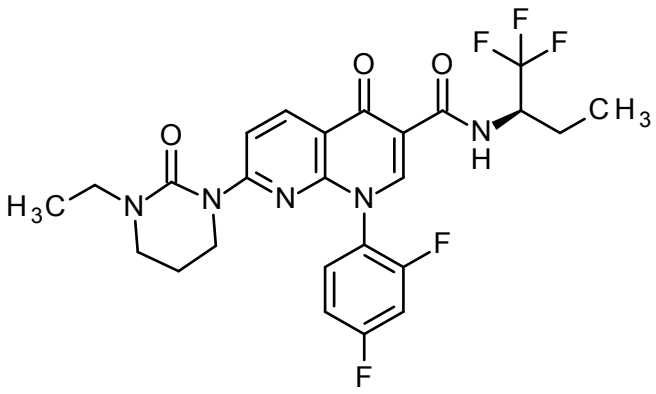
De acuerdo con GP2, 100 mg (216 µmol) del compuesto del Ejemplo 115A se hizo reaccionar con 186 mg (2,16 mmol) de imidazolidin-2-ona en presencia de 44,7 mg (323 µmol) de carbonato de potasio, 4,8 mg (22 µmol) de acetato de paladio(II) y 25,0 mg (43,1 µmol) de Xantphos en 2,2 ml de 1,4-dioxano. Se agregó 100 mg de *N*-acetilcisteína y la mezcla se agitó a TA durante 30 min. La mezcla de reacción se juntó con 30 ml de acetato de etilo, se lavó con solución de hidrogenocarbonato de sodio acuoso saturado, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y concentró. El residuo se purificó por medio de HPLC preparativa (columna: Chromatorex C18, 10 µm, 125 x 30 mm, solvente: acetonitrilo / 0,05% gradiente de ácido fórmico; 0 a 3 min. 10% acetonitrilo hasta 35 min. 90% acetonitrilo y otros 3 min. 90% acetonitrilo). Las fracciones del producto que aun se contaminaron se concentraron y repurificaron mediante cromatografía de fase normal (gradiente de ciclohexano-acetato de etilo). Las fracciones del producto de las dos separaciones se combinaron y se obtuvieron 46,6 mg (42% de teoría, 100% pureza) del compuesto del título.

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,008 (2,95), 0,008 (2,68), 0,960 (7,15), 0,978 (16,00), 0,997 (7,87), 1,148 (0,85), 1,623 (1,07), 1,641 (1,56), 1,648 (1,70), 1,658 (1,74), 1,666 (1,61), 1,676 (1,56), 1,683 (1,70), 1,701 (1,30), 1,862 (1,25), 1,872 (1,52), 1,881 (1,43), 1,890 (1,74), 1,897 (1,52), 1,906 (1,21), 1,915 (1,16), 2,367 (1,39), 2,670 (0,76), 2,710 (1,39), 3,287 (7,51), 3,330 (4,83), 3,350 (6,53), 3,370 (5,05), 3,578 (5,27), 3,600 (6,75), 3,618 (3,80), 4,746 (1,39), 7,556 (4,74), 7,578 (8,45), 7,600 (4,69), 7,668 (7,28), 8,429 (9,97), 8,452 (13,27), 8,549 (13,77), 8,571 (9,34), 8,996 (15,28), 10,199 (5,14), 10,223 (4,87).

LC-MS (Método 1): R_t = 1,02 min; MS (ESIpos): m/z = 514 [M+H]+

Ejemplo 344

1-(2,4-Difluorofenil)-7-(3-etil-2-oxotetrahidropirimidin-1(2*H*)-il)-4-oxo-*N*-[(2*R*)-1,1,1-trifluorobutan-2-il]-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida



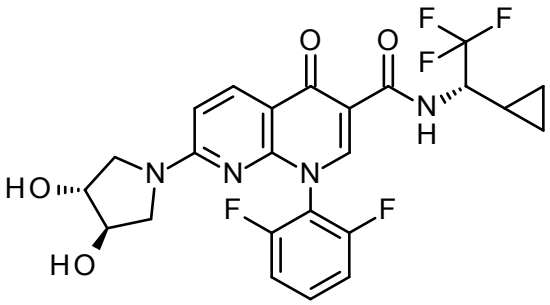
De acuerdo con GP2, 200 mg (449 µmol) del compuesto del Ejemplo 67A se hizo reaccionar con 63,3 mg (494 µmol) de 1-etiltetrahidropirimidin-2(1*H*)-ona en presencia de 93,0 mg (673 µmol) de carbonato de potasio, 5,0 mg (22 µmol) de acetato de paladio(II) y 26,0 mg (44,9 µmol) de Xantphos en 4,0 ml de 1,4-dioxano. Posteriormente, la mezcla de reacción se acidificó con 1N ácido clorhídrico acuoso y se concentró. El residuo se disolvió en 10 ml de diclorometano y se purificó por medio de cromatografía de fase normal (gradiente de ciclohexano-acetato de etilo). Se obtuvieron 191,2 mg (76% de teoría, 96% pureza) del compuesto del título.

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] = 10,29 (d, 1H), 8,81-8,78 (m, 1H), 8,50 (d, 1H), 8,15 (d, 1H), 7,91-7,83 (m, 1H), 7,65-7,57 (m, 1H), 7,39-7,32 (m, 1H), 4,83-4,70 (m, 1H), 3,58-3,43 (m, 2H), 3,30-3,27 (m, 4H, parcialmente bajo resonancia de agua), 1,95-1,83 (m, 3H), 1,72-1,60 (m, 1H), 1,07 (t, 3H), 0,98 (t, 3H).

LC-MS (Método 3): R_t = 2,22 min; MS (ESIpos): m/z = 538 [M+H]+

Ejemplo 345

N-[(1*S*)-1-ciclopropil-2,2,2-trifluoroetil]-1-(2,6-difluorofenil)-7-[(3*R*,4*R*)-3,4-dihidroxipirrolidin-1-il]-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida



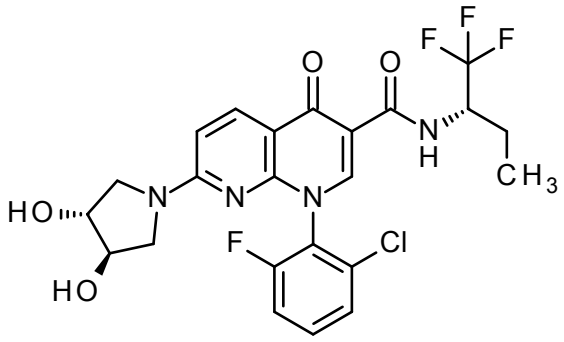
De acuerdo con GP3, 50,0 mg (109 µmol) del compuesto del Ejemplo 104A se hizo reaccionar con 16,8 mg (120 µmol) de (3*R*,4*R*)-pirrolidina-3,4-diol clorhidrato en presencia de 67,0 µl (380 µmol) de *N*,*N*-diisopropiletilamina en 2,0 ml de dimetilformamida. La mezcla de reacción se ajustó a pH 1 con 1 M ácido clorhídrico acuoso y se separó mediante HPLC preparativa (columna: Chromatorex C18, 10 µm, 125 x 30 mm, solvente: acetonitrilo / 0,05% gradiente de ácido fórmico (0 a 3 min. 10% acetonitrilo hasta 35 min. 90% acetonitrilo y otros 3 min. 90% acetonitrilo). Las fracciones del producto se combinaron y concentraron. Se obtuvieron 50,9 mg (89% de teoría, 100% pureza) del compuesto del título.

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,149 (0,90), -0,011 (4,62), -0,008 (11,14), 0,008 (6,98), 0,146 (0,94), 0,316 (0,83), 0,327 (1,80), 0,338 (2,71), 0,350 (2,71), 0,362 (2,01), 0,373 (1,04), 0,498 (0,83), 0,510 (1,94), 0,522 (2,81), 0,534 (2,50), 0,549 (2,22), 0,557 (2,12), 0,569 (2,85), 0,579 (2,36), 0,589 (2,15), 0,600 (1,77), 0,614 (1,15), 0,627 (1,46), 0,637 (1,77), 0,648 (2,46), 0,652 (2,05), 0,658 (2,29), 0,663 (2,22), 0,672 (2,15), 0,680 (1,01), 0,684 (0,94), 0,693 (0,69), 1,179 (1,28), 1,188 (1,77), 1,200 (2,98), 1,208 (2,12), 1,212 (1,84), 1,220 (2,85), 1,232 (1,49), 1,241 (1,04), 2,367 (1,11), 2,710 (1,11), 3,010 (3,12), 3,042 (4,13), 3,174 (2,53), 3,184 (2,81), 3,206 (2,05), 3,216 (1,77), 3,288 (7,05), 3,347 (3,85), 3,592 (2,29), 3,602 (2,53), 3,620 (2,08), 3,630 (1,84), 3,893 (3,68), 4,039 (3,71), 4,356 (1,49), 4,376 (2,39), 4,399 (2,33), 4,419 (1,28), 5,125 (5,48), 5,134 (5,34), 5,219 (5,55), 5,228 (5,24), 6,769 (9,65), 6,792 (9,75), 7,395 (5,17), 7,415 (10,72), 7,437 (5,83), 7,672 (1,15), 7,687 (2,33), 7,693 (2,19), 7,703 (1,70), 7,709 (3,99), 7,714 (1,53), 7,725 (1,98), 7,731 (2,05), 7,746 (0,94), 8,278 (12,08), 8,300 (11,04), 8,742 (16,00), 10,573 (5,93), 10,596 (5,55).

LC-MS (Método 3): R_t = 1,67 min; MS (ESIpos): m/z = 525 [M+H]+

Ejemplo 346

1-(2-cloro-6-fluorofenil)-7-[(3*R*,4*R*)-3,4-dihidroxipirrolidin-1-il]-4-oxo-*N*-[(2*S*)-1,1,1-trifluorobutan-2-il]-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida



De acuerdo con GP3, 50,0 mg (108 µmol) del compuesto del Ejemplo 119A y 16,6 mg (119 µmol) de (3*R*,4*R*)-pirrolidina-3,4-diol clorhidrato se hicieron reaccionar en presencia de 53,0 µl (380 µmol) de *N,N*-diisopropiletilamina en 1,0 ml de DMF. La mezcla de reacción se ajustó a pH 1 con 1M ácido clorhídrico acuoso y se separó mediante HPLC preparativa (columna: Chromatorex C18, 10 µm, 125 x 30 mm, solvente: acetonitrilo / 0,05% gradiente de ácido fórmico (0 a 3 min. 10% acetonitrilo hasta 35 min. 90% acetonitrilo y otros 3 min. 90% acetonitrilo). Se obtuvieron 46,1 mg (80% de teoría, 99% pureza) del compuesto del título.

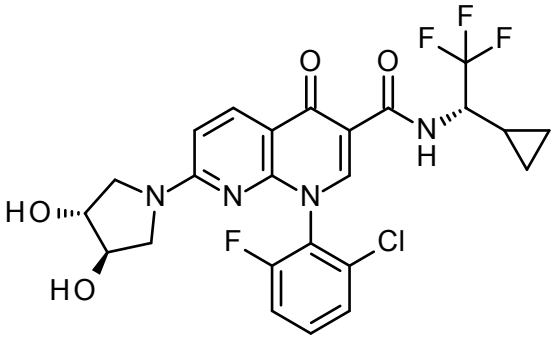
^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,008 (1,98), 0,008 (1,84), 0,952 (3,72), 0,963 (4,56), 0,971 (8,66), 0,981 (8,89), 0,989 (4,80), 1,000 (4,09), 1,622 (0,99), 1,633 (1,04), 1,639 (1,46), 1,649 (1,32), 1,657 (1,46), 1,668 (1,08), 1,674 (1,13), 1,854 (1,08), 1,864 (1,27), 1,871 (1,32), 1,883 (1,46), 1,899 (1,18), 1,907 (0,94), 2,367 (1,08), 2,711 (1,08), 2,950 (1,51), 2,980 (2,54), 3,007 (1,98), 3,124 (1,18), 3,133 (1,46), 3,143 (1,32), 3,154 (1,98), 3,165 (1,04), 3,174 (1,04), 3,291 (4,24), 3,339 (4,42), 3,585 (2,02), 3,595 (2,26), 3,612 (1,93), 3,623 (1,69), 3,883 (3,34), 4,034 (3,34), 4,733 (1,36), 4,752 (1,27), 5,126 (3,48), 5,130 (3,91), 5,135 (3,95), 5,222 (3,95), 5,227 (3,86), 6,762 (8,52), 6,784 (8,75), 7,522 (1,08), 7,527 (1,79), 7,531 (1,27), 7,543 (1,79), 7,547 (3,34), 7,551 (2,78), 7,566 (1,51), 7,570 (2,26), 7,575 (1,60), 7,620 (2,26), 7,623 (2,35), 7,627

(1,27), 7,641 (4,80), 7,643 (5,08), 7,647 (2,21), 7,665 (3,01), 7,680 (3,01), 7,686 (3,72), 7,700 (3,76), 7,706 (1,46), 7,721 (1,36), 8,275 (9,88), 8,297 (9,27), 8,695 (16,00), 10,458 (3,29), 10,462 (3,34), 10,482 (3,25), 10,486 (3,20).

LC-MS (Método 3): R_t = 1,68 min; MS (ESIpos): m/z = 529 [M+H]+

Ejemplo 347

1-(2-cloro-6-fluorofenil)-*N*-[(1*S*)-1-ciclopropil-2,2,2-trifluoroetil]-7-[(3*R*,4*R*)-3,4-dihidroxipirrolidin-1-il]-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida



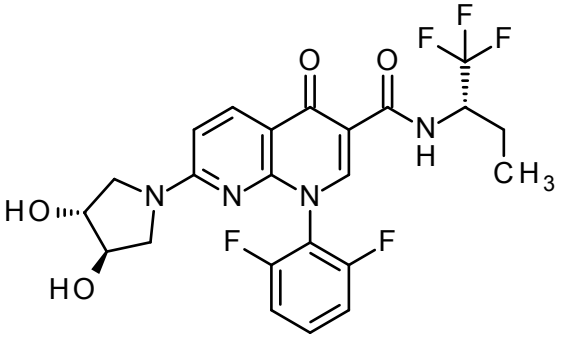
De acuerdo con GP3, 50,0 mg (105 µmol) del compuesto del Ejemplo 120A y 16,2 mg (116 µmol) de (3*R*,4*R*)-pirrolidina-3,4-diol clorhidrato se hicieron reaccionar en presencia de 52,0 µl (370 µmol) de *N,N*-diisopropiletilamina en 1,0 ml de DMF. La mezcla de reacción se ajustó a pH 1 con 1N ácido clorhídrico acuoso y se purificó mediante HPLC preparativa (columna: Chromatorex C18, 10 µm, 125 x 30 mm, solvente: acetonitrilo / 0,05% gradiente de ácido fórmico (0 a 3 min. 10% acetonitrilo hasta 35 min. 90% acetonitrilo y otros 3 min. 90% acetonitrilo). Se obtuvieron 48,3 mg (84% de teoría, 99% pureza) del compuesto del título.

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] = 10,61 (d, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,29 (d, 1H), 7,73-7,51 (m, 3H), 6,77 (d, 1H), 5,24-5,20 (m, 1H), 5,14-5,11 (m, 1H), 4,43-4,32 (m, 1H), 4,03 (br. s, 1H), 3,88 (br. s, 1H), 3,64-3,56 (m, 1H), 3,20-3,10 (m, 1H), 3,02-2,93 (m, 1H), 1,26-1,16 (m, 1H), 0,71-0,47 (m, 3H), 0,39-0,29 (m, 1H).

LC-MS (Método 3): R_t = 1,72 min; MS (ESIpos): m/z = 541 [M+H]+

Ejemplo 348

1-(2,6-difluorofenil)-7-[(3*R*,4*R*)-3,4-dihidroxipirrolidin-1-il]-4-oxo-*N*-[(2*S*)-1,1,1-trifluorobutan-2-il]-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida



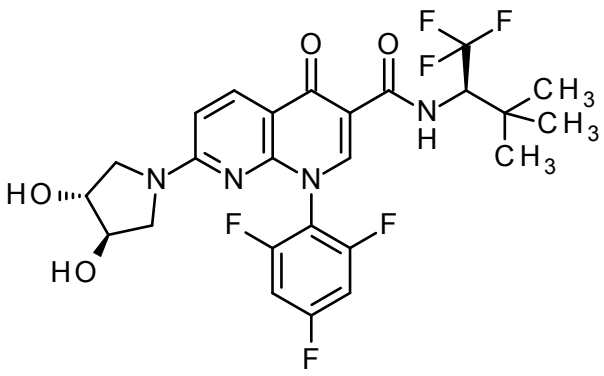
De acuerdo con GP3, 50,0 mg (111 µmol) del compuesto del Ejemplo 114A se hizo reaccionar con 17,0 mg (122 µmol) de (3*R*,4*R*)-pirrolidina-3,4-diol clorhidrato en presencia de 68,0 µl (390 µmol) de *N*,*N*-diisopropiletilamina en 1,1 ml de dimetilformamida. La mezcla de reacción se diluyó con 2 ml de acetonitrilo, se acidificó con 1N ácido clorhídrico acuoso y se purificó por medio de HPLC preparativa (columna: Chromatorex C18, 10 µm, 125 x 30 mm, solvente: acetonitrilo / 0,05% gradiente de ácido fórmico; 0 a 3 min. 10% acetonitrilo hasta 35 min. 90% acetonitrilo y otros 3 min. 90% acetonitrilo). Se obtuvieron 50,9 mg (89% de teoría, 100% pureza) del compuesto del título.

^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0,960 (7,49), 0,974 (16,00), 0,989 (7,72), 1,614 (1,16), 1,629 (1,43), 1,634 (1,34), 1,642 (1,76), 1,649 (1,57), 1,657 (1,48), 1,662 (1,62), 1,677 (1,25), 1,859 (1,29), 1,867 (1,48), 1,874 (1,48), 1,882 (1,66), 1,887 (1,48), 1,894 (1,29), 1,902 (1,16), 1,909 (0,97), 3,017 (2,82), 3,043 (3,61), 3,180 (2,13), 3,188 (2,36), 3,205 (1,76), 3,213 (1,57), 3,344 (3,75), 3,596 (1,99), 3,603 (2,22), 3,618 (1,90), 3,626 (1,66), 3,895 (3,24), 4,043 (3,24), 4,735 (1,29), 4,743 (1,20), 5,130 (4,21), 5,137 (4,21), 5,226 (4,16), 5,233 (3,93), 6,771 (8,92), 6,789 (9,02), 7,402 (3,47), 7,419 (6,94), 7,437 (3,61), 7,682 (0,88), 7,694 (1,85), 7,699 (1,90), 7,707 (1,43), 7,712 (3,28), 7,716 (1,29), 7,724 (1,76), 7,729 (1,71), 7,741 (0,79), 8,278 (11,05), 8,296 (10,27), 8,751 (15,72), 10,442 (5,18), 10,462 (4,90).

LC-MS (Método 1): R_t = 1,63 min; MS (ESIpos): m/z = 513 [M+H]+

Ejemplo 349

7-[(3*R*,4*R*)-3,4-Dihidroxipirrolidin-1-il]-4-oxo-*N*-[(2*R*)-1,1,1-trifluoro-3,3-dimetilbutan-2-il]-1-(2,4,6-trifluorofenil)-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida



De acuerdo con GP1, 55,0 mg (131 µmol) del compuesto del Ejemplo 121A se hizo reaccionar con 24,3 mg (157 µmol) de (2*R*)-1,1,1-trifluoro-3,3-dimetilbutan-2-amina en presencia de 74,5 mg (196 µmol) de HATU y 57,0 µl (330 µmol) de *N*,*N*-diisopropiletilamina en 2,0 ml de dimetilformamida. La mezcla se diluyó con 1 ml de agua y 2 ml de acetonitrilo y la solución se purificó por medio de HPLC preparativa (columna: Chromatorex C18, 10 µm, 125 x 30 mm, solvente: acetonitrilo / 0,05% gradiente de ácido fórmico; 0 a 3 min. 10% acetonitrilo hasta 35 min. 90% acetonitrilo y otros 3 min. 90% acetonitrilo). Se obtuvieron 55,9 mg (77% de teoría, 100% pureza) del compuesto del título.

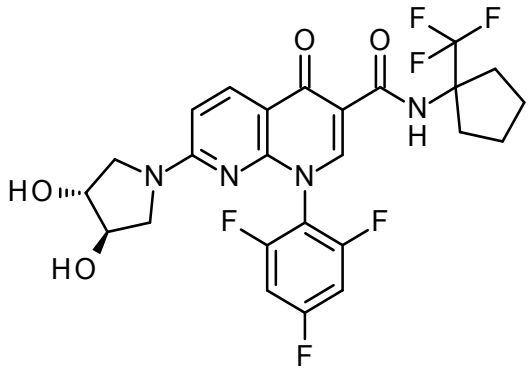
^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,008 (0,77), 0,008 (0,71), 1,090 (16,00), 3,057 (0,73), 3,089 (0,96), 3,241 (0,64), 3,289 (0,78), 3,331 (0,87), 3,360 (0,89), 3,611 (0,58), 3,931 (0,86), 4,050 (0,86), 4,622

(0,74), 5,145 (1,36), 5,154 (1,36), 5,229 (1,36), 5,238 (1,34), 6,771 (2,11), 6,793 (2,16), 7,544 (0,97), 7,567 (1,61), 7,587 (0,93), 8,297 (2,61), 8,319 (2,43), 8,816 (4,01), 10,765 (1,26), 10,790 (1,19).

LC-MS (Método 3): R_t = 1,86 min; MS (ESIpos): m/z = 559 [M+H]+

Ejemplo 350

7-[(3*R*,4*R*)-3,4-Dihidroxipirrolidin-1-il]-4-oxo-*N*-[1-(trifluorometil)ciclopentil]-1-(2,4,6-trifluorofenil)-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida



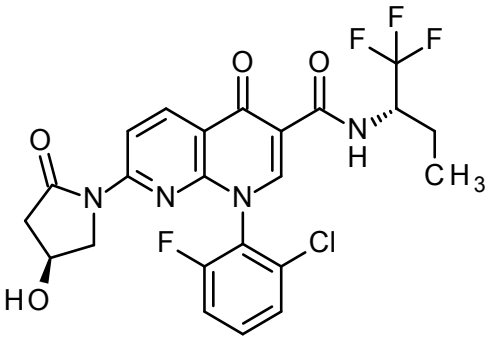
De acuerdo con GP1, 55,0 mg (131 µmol) del compuesto del Ejemplo 121A se hizo reaccionar con 29,7 mg (157 µmol) de 1-(trifluorometil)ciclopentanamina clorhidrato en presencia de 74,5 mg (196 µmol) de HATU y 79,6 µl (460 µmol) de *N*,*N*-diisopropiletilamina en 2,0 ml de dimetilformamida. La mezcla se diluyó con 1 ml de agua y 2 ml de acetonitrilo y la solución se purificó por medio de HPLC preparativa (columna: Chromatorex C18, 10 µm, 125 x 30 mm, solvente: acetonitrilo / 0,05% gradiente de ácido fórmico; 0 a 3 min. 10% acetonitrilo hasta 35 min. 90% acetonitrilo y otros 3 min. 90% acetonitrilo). Se obtuvieron 63,4 mg (87% de teoría, 100% pureza) del compuesto del título.

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,008 (4,57), 0,008 (4,33), 1,708 (1,76), 1,729 (3,67), 1,747 (3,47), 1,765 (3,35), 1,784 (3,71), 1,794 (3,02), 1,803 (3,27), 1,824 (1,96), 2,012 (1,84), 2,029 (3,10), 2,045 (3,63), 2,063 (3,67), 2,073 (16,00), 2,079 (2,12), 2,353 (2,61), 2,367 (4,73), 2,382 (2,90), 2,400 (2,82), 2,711 (1,43), 3,052 (3,14), 3,083 (4,20), 3,225 (2,37), 3,235 (2,73), 3,256 (2,04), 3,267 (1,96), 3,288 (4,53), 3,349 (4,08), 3,593 (2,20), 3,603 (2,57), 3,621 (2,08), 3,632 (1,92), 3,926 (3,76), 4,046 (3,76), 5,135 (5,67), 5,144 (5,76), 5,227 (5,76), 5,236 (5,67), 6,760 (9,55), 6,782 (9,76), 7,541 (2,61), 7,545 (2,94), 7,553 (1,96), 7,561 (5,02), 7,564 (5,02), 7,567 (5,14), 7,576 (2,00), 7,584 (3,02), 7,599 (0,98), 8,263 (11,02), 8,286 (10,49), 8,741 (15,39), 10,513 (11,71).

LC-MS (Método 3): R_t = 1,83 min; MS (ESIpos): m/z = 557 [M+H]+

Ejemplo 351

1-(2-cloro-6-fluorofenil)-7-[(4*S*)-4-hidroxi-2-oxopirrolidin-1-il]-4-oxo-*N*-[(2*R*)-1,1,1-trifluorobutan-2-il]-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida



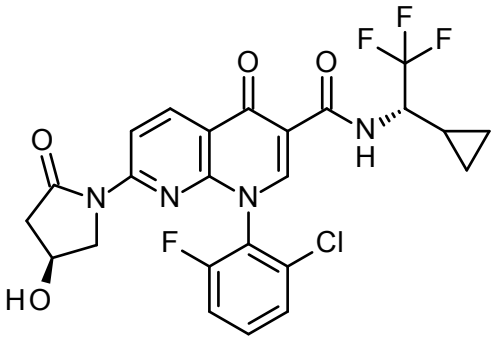
De acuerdo con GP2, 100 mg (216 µmol) del compuesto del Ejemplo 119A se hizo reaccionar con 24,1 mg (238 µmol) de (4*S*)-4-hidroxipirrolidin-2-ona en presencia de 44,8 mg (325 µmol) de carbonato de potasio, 2,4 mg (11 µmol) de acetato de paladio(II) y 12,5 mg (21,6 µmol) de Xantphos en 1,9 ml de 1,4-dioxano. Posteriormente, se agregó 100 mg de *N*-acetilcisteína y la mezcla se agitó a TA durante otras 0,5 h. Después de agregar 20 ml de acetato de etilo, la mezcla se extrajo con solución de hidrogenocarbonato de sodio acuoso saturado. La fase orgánica se concentró, y el residuo se purificó por medio de HPLC preparativa (columna:. Chromatorex C18, 10 µm, 125 x 30 mm, eluyente: acetonitrilo / 0,05% gradiente de ácido fórmico; 0 a 3 min. 10% acetonitrilo hasta 35 min 90% acetonitrilo y otros 3 min. 90% acetonitrilo). Se obtuvieron 54,1 mg (47% de teoría, 98% pureza) del compuesto del título.

^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0,968 (5,41), 0,979 (6,69), 0,983 (11,85), 0,993 (10,59), 0,998 (6,60), 1,008 (4,54), 1,643 (0,88), 1,654 (1,09), 1,657 (1,29), 1,663 (1,13), 1,670 (1,71), 1,674 (1,40), 1,678 (1,37), 1,682 (1,45), 1,685 (1,54), 1,688 (1,55), 1,691 (1,52), 1,696 (1,13), 1,702 (1,30), 1,705 (1,14), 1,717 (0,85), 1,876 (1,21), 1,883 (1,40), 1,886 (1,47), 1,891 (1,56), 1,898 (1,66), 1,902 (1,71), 1,906 (1,44), 1,911 (1,53), 1,918 (1,18), 1,921 (0,99), 1,926 (0,88), 2,076 (0,84), 2,345 (3,82), 2,348 (3,60), 2,380 (4,31), 2,383 (4,02), 2,909 (4,60), 2,920 (4,73), 2,943 (4,34), 2,955 (4,16), 3,354 (3,09), 3,377 (5,05), 3,401 (2,58), 3,572 (2,04), 3,581 (2,57), 3,590 (2,42), 3,595 (2,49), 3,600 (3,01), 3,605 (1,86), 3,614 (2,31), 3,624 (1,88), 4,249 (3,61), 4,767 (1,64), 4,777 (1,52), 5,327 (1,59), 7,572 (1,57), 7,574 (1,63), 7,586 (1,95), 7,589 (3,77), 7,591 (3,44), 7,603 (2,47), 7,607 (3,70), 7,610 (2,16), 7,621 (1,59), 7,624 (1,62), 7,661 (2,54), 7,663 (1,64), 7,675 (4,62), 7,677 (5,15), 7,680 (2,34), 7,691 (4,43), 7,693 (2,60), 7,724 (3,27), 7,736 (3,47), 7,741 (4,77), 7,753 (4,66), 7,758 (2,03), 7,769 (1,86), 8,532 (11,77), 8,550 (13,29), 8,722 (13,08), 8,740 (10,70), 8,796 (0,68), 8,992 (14,83), 8,994 (16,00), 10,136 (3,78), 10,140 (4,00), 10,155 (3,69), 10,159 (3,79).

LC-MS (Método 1): R_t = 1,00 min; MS (ESIpos): m/z = 527 [M+H]+

Ejemplo 352

1-(2-cloro-6-fluorofenil)-*N*-[(1*S*)-1-ciclopropil-2,2,2-trifluoroetil]-7-[(4*S*)-4-hidroxi-2-oxopirrolidin-1-il]-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida



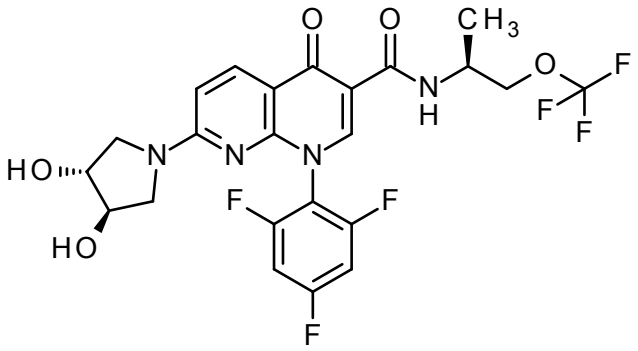
De acuerdo con GP2, 100 mg (211 µmol) del compuesto del Ejemplo 120A se hizo reaccionar con 23,5 mg (232 µmol) de (4*S*)-4-hidroxipirrolidin-2-ona en presencia de 43,7 mg (316 µmol) de carbonato de potasio, 2,4 mg (11 µmol) de acetato de paladio(II) y 12,2 mg (21,1 µmol) de Xantphos en 1,9 ml de 1,4-dioxano. Posteriormente, se agregó 100 mg de *N*-acetilcisteína y la mezcla se agitó a TA durante otras 0,5 h. Después de agregar 20 ml de acetato de etilo, la mezcla se extrajo con solución de hidrogenocarbonato de sodio acuoso saturado. La fase orgánica se concentró, y el residuo se purificó por medio de HPLC preparativa (columna:. Chromatorex C18, 10 µm, 125 x 30 mm, solvente: acetonitrilo / 0,05% gradiente de ácido fórmico; 0 a 3 min. 10% acetonitrilo hasta 35 min. 90% acetonitrilo y otros 3 min. 90% acetonitrilo). Se obtuvieron 63,8 mg (56% de teoría, 99% pureza) del compuesto del título.

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,149 (0,89), -0,008 (7,91), 0,008 (7,20), 0,146 (0,94), 0,343 (2,06), 0,356 (2,46), 0,368 (1,92), 0,379 (1,30), 0,549 (2,06), 0,563 (2,91), 0,578 (2,77), 0,588 (2,55), 0,598 (1,92), 0,608 (1,65), 0,622 (1,07), 0,638 (0,85), 0,648 (1,34), 0,659 (1,70), 0,669 (2,10), 0,684 (1,52), 0,689 (1,16), 1,208 (0,89), 1,215 (1,12), 1,227 (2,10), 1,248 (2,06), 1,260 (1,12), 2,337 (3,44), 2,366 (1,65), 2,380 (3,71), 2,670 (0,63), 2,710 (1,52), 2,899 (3,49), 2,914 (3,58), 2,942 (3,13), 2,957 (3,08), 3,287 (5,45), 3,345 (2,32), 3,374 (2,95), 3,398 (1,83), 3,563 (1,34), 3,574 (1,83), 3,582 (2,01), 3,593 (3,22), 3,605 (1,25), 3,611 (1,88), 3,624 (1,56), 4,239 (2,59), 4,382 (1,30), 4,402 (1,79), 4,420 (1,52), 5,318 (7,60), 5,327 (7,37), 7,563 (1,21), 7,567 (1,39), 7,576 (1,07), 7,579 (1,21), 7,587 (2,82), 7,599 (2,06), 7,607 (1,79), 7,610 (1,79), 7,623 (1,25), 7,654 (1,61), 7,665 (2,23), 7,669 (1,70), 7,675 (2,91), 7,686 (4,07), 7,689 (2,46), 7,715 (2,99), 7,729 (3,13), 7,736 (4,07), 7,750 (3,89), 7,757 (1,65), 7,771 (1,47), 8,529 (9,25), 8,551 (10,99), 8,722 (11,22), 8,744 (8,98), 8,984 (16,00), 10,277 (4,83), 10,301 (4,65).

LC-MS (Método 3): R_t = 1,05 min; MS (ESIpos): m/z = 539 [M+H]+

Ejemplo 353

7-[(3*R*,4*R*)-3,4-Dihidroxipirrolidin-1-il]-4-oxo-*N*-(2*S*)-1-(trifluorometoxi)propan-2-il]-1-(2,4,6-trifluorofenil)-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida



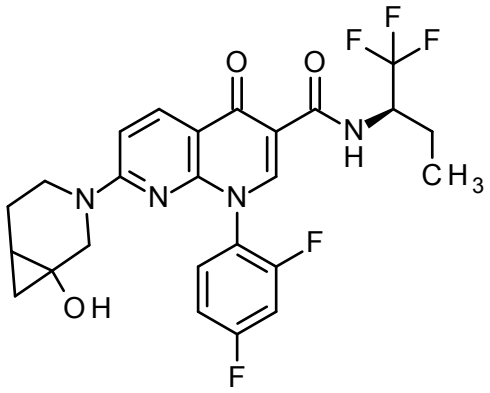
De acuerdo con GP3, 50,0 mg (104 µmol) del compuesto del Ejemplo 118A se hizo reaccionar con 16,0 mg (115 µmol) de (3*R*,4*R*)-pirrolidina-3,4-diol clorhidrato en presencia de 63,5 µl (365 µmol) de *N*,*N*-diisopropiletilamina en 1,0 ml de dimetilformamida. La mezcla de reacción se diluyó con 2 ml de acetonitrilo, se acidificó con 1N ácido clorhídrico acuoso y se purificó por medio de HPLC preparativa (columna: Chromatorex C18, 10 µm, 125 x 30 mm, solvente: acetonitrilo / 0,05% gradiente de ácido fórmico; 0 a 3 min. 10% acetonitrilo hasta 35 min. 90% acetonitrilo y otros 3 min. 90% acetonitrilo). Se obtuvieron 47,9 mg (84% de teoría, 100% pureza) del compuesto del título.

^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1,244 (16,00), 1,258 (15,83), 2,073 (7,16), 3,057 (2,15), 3,082 (2,68), 3,229 (1,66), 3,237 (1,86), 3,254 (1,49), 3,262 (1,42), 3,338 (3,21), 3,596 (1,49), 3,604 (1,66), 3,618 (1,42), 3,626 (1,26), 3,925 (2,55), 4,047 (2,55), 4,139 (0,89), 4,149 (1,29), 4,159 (4,41), 4,167 (7,16), 4,176 (4,90), 4,186 (1,03), 4,196 (1,09), 4,316 (0,70), 4,325 (1,23), 4,339 (1,62), 4,354 (1,13), 5,137 (3,41), 5,144 (3,38), 5,226 (3,35), 5,234 (3,25), 6,747 (6,92), 6,765 (6,96), 7,539 (1,89), 7,543 (2,09), 7,555 (3,48), 7,561 (3,54), 7,567 (1,62), 7,573 (2,09), 7,578 (1,76), 8,260 (8,68), 8,278 (8,08), 8,722 (12,99), 10,091 (4,07), 10,107 (3,84).

LC-MS (Método 3): R_t = 1,63 min; MS (ESIpos): m/z = 547 [M+H]+

Ejemplo 354

1-(2,4-Difluorofenil)-7-[1-hidroxi-3-azabiciclo[4,1,0]hept-3-il]-4-oxo-*N*-[(2*R*)-1,1,1-trifluorobutan-2-il]-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida (mezcla de diastereómero)



De acuerdo con GP3, 50,0 mg (112 µmol) del compuesto del Ejemplo 67A se hizo reaccionar con 21,2 mg (95% pureza, 135 µmol) de 5-azaspiro[2,4]heptan-7-ol clorhidrato en presencia de 68,0 µl (390 µmol) de N,*N*-diisopropiletilamina en 0,5 ml de dimetilformamida. La mezcla de reacción se diluyó con 1 ml de

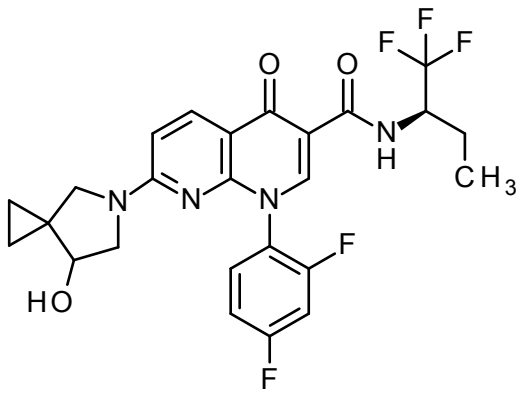
acetonitrilo y 0,1 ml de 1N ácido clorhídrico acuoso y se purificó por medio de HPLC preparativa (columna: Chromatorex C18, 10 µm, 125 x 30 mm, solvente: acetonitrilo / 0,1% gradiente de ácido fórmico; 0 a 5 min. 10% acetonitrilo, durante 14 min hasta 90% acetonitrilo y otros 4 min. 90% acetonitrilo). Se obtuvieron 49,9 mg (84% de teoría, 99% pureza) del compuesto del título.

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,011 (2,18), -0,008 (5,18), 0,008 (3,42), 0,146 (0,60), 0,178 (1,43), 0,204 (1,20), 0,219 (1,62), 0,232 (0,90), 0,666 (1,84), 0,679 (1,99), 0,690 (2,10), 0,704 (1,77), 0,945 (7,51), 0,963 (16,00), 0,982 (7,70), 1,101 (1,92), 1,110 (1,77), 1,119 (1,80), 1,477 (1,01), 1,596 (1,20), 1,614 (1,54), 1,621 (1,43), 1,630 (1,88), 1,639 (1,65), 1,649 (1,58), 1,656 (1,73), 1,674 (1,28), 1,848 (1,35), 1,858 (1,62), 1,867 (1,58), 1,877 (1,77), 1,883 (1,58), 1,893 (1,39), 1,902 (1,24), 1,912 (1,13), 1,966 (1,05), 2,367 (1,28), 2,478 (1,95), 2,519 (3,15), 2,523 (3,64), 2,710 (1,20), 3,103 (0,79), 3,288 (5,07), 3,384 (1,77), 3,399 (1,50), 3,416 (1,50), 4,013 (2,85), 4,046 (2,55), 4,730 (1,46), 4,751 (1,31), 5,603 (2,70), 6,978 (2,74), 7,001 (2,74), 7,309 (1,46), 7,331 (2,63), 7,352 (1,39), 7,544 (1,50), 7,550 (1,58), 7,569 (2,52), 7,573 (2,48), 7,592 (1,46), 7,599 (1,35), 7,805 (1,80), 7,814 (1,69), 7,828 (1,69), 8,267 (10,07), 8,290 (9,31), 8,613 (7,25), 10,467 (5,07), 10,491 (4,77).

LC-MS (Método 3): R_t = 2,02 min; MS (ESIpos): m/z = 523 [M+H]+

Ejemplo 355

1-(2,4-Difluorofenil)-7-[7-hidroxi-5-azaspiro[2,4]hept-5-il]-4-oxo-*N*-[(2*R*)-1,1,1-trifluorobutan-2-il]-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida (mezcla de diastereómero)



De acuerdo con GP3, 50,0 mg (112 µmol) del compuesto del Ejemplo 67A se hizo reaccionar con 21,2 mg (95% pureza, 135 µmol) de 3-azabiciclo[4,1,0]heptan-1-ol clorhidrato en presencia de 68,0 µl (393 µmol) de N,*N*-diisopropiletilamina en 0,5 ml de dimetilformamida. La mezcla de reacción se diluyó con 1 ml de acetonitrilo y 0,1 ml de 1N ácido clorhídrico acuoso y se purificó por medio de HPLC preparativa (columna: Chromatorex C18, 10 µm, 125 x 30 mm, solvente: acetonitrilo / 0,1% gradiente de ácido fórmico; 0 a 5 min. 10% acetonitrilo, durante 14 min hasta 90% acetonitrilo y otros 4 min. 90% acetonitrilo). Se obtuvieron 48,8 mg (82% de teoría, 99% pureza) del compuesto del título.

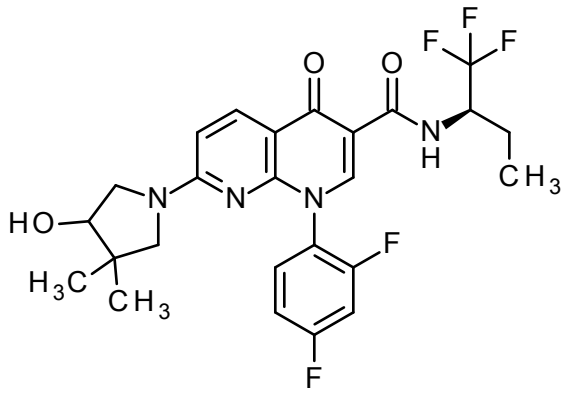
^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,008 (3,32), 0,008 (3,21), 0,470 (1,19), 0,585 (4,12), 0,818 (1,66), 0,949 (7,22), 0,968 (16,00), 0,986 (7,77), 1,598 (1,12), 1,616 (1,44), 1,624 (1,34), 1,633 (1,77), 1,642 (1,63), 1,651 (1,52), 1,659 (1,73), 1,677 (1,30), 1,850 (1,30), 1,860 (1,52), 1,869 (1,52), 1,879 (1,73), 1,885 (1,52), 1,895 (1,30), 1,904 (1,16), 1,913 (0,98), 2,367 (1,23), 2,563 (1,05), 2,711 (1,26), 3,168 (0,87), 3,202

(1,12), 3,228 (1,08), 3,288 (3,36), 3,298 (2,93), 3,334 (1,52), 3,344 (1,34), 3,355 (1,26), 3,624 (1,59), 3,668 (1,08), 3,741 (1,16), 4,734 (1,34), 4,753 (1,30), 4,942 (0,76), 4,987 (0,79), 6,655 (1,48), 6,677 (1,55), 6,776 (0,79), 6,798 (0,76), 7,326 (1,55), 7,571 (1,23), 7,812 (1,52), 8,277 (4,19), 8,300 (4,05), 8,614 (2,96), 10,504 (5,24), 10,528 (5,06).

LC-MS (Método 3): R_t = 2,05 min; MS (ESIpos): m/z = 523 [M+H]+

Ejemplo 356

1-(2,4-Difluorofenil)-7-[4-hidroxi-3,3-dimetilpirrolidin-1-il]-4-oxo-*N*-[(2*R*)-1,1,1-trifluorobutan-2-il]-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida (mezcla de diastereómero)



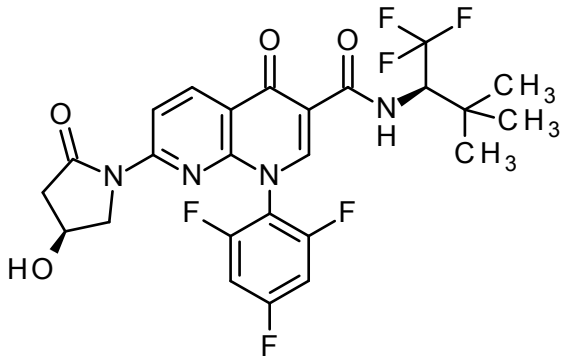
De acuerdo con GP3, 50,0 mg (112 µmol) del compuesto del Ejemplo 67A se hizo reaccionar con 21,5 mg (95% pureza, 135 µmol) de 4,4-dimetilpirrolidin-3-ol clorhidrato en presencia de 68,0 µl (393 µmol) de N,*N*-diisopropiletilamina en 0,5 ml de dimetilformamida. La mezcla de reacción se diluyó con 1 ml de acetonitrilo y 0,1 ml de 1N ácido clorhídrico acuoso y se purificó por medio de HPLC preparativa (columna: Chromatorex C18, 10 µm, 125 x 30 mm, solvente: acetonitrilo / 0,1% gradiente de ácido fórmico; 0 a 5 min. 10% acetonitrilo, durante 14 min hasta 90% acetonitrilo y otros 4 min. 90% acetonitrilo). Se obtuvieron 52,4 mg (88% de teoría, 99% pureza) del compuesto del título.

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] = 10,51 (d, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,27 (d, 1H), 7,86-7,76 (m, 1H), 7,63-7,56 (m, 1H), 7,37-7,29 (m, 1H), 6,73 (d, 1H), 5,21-5,00 (m, 1H), 4,81-4,67 (m, 1H), 3,86-3,64 (m, 1,5H), 3,07-2,82 (m, 1,5H), 1,93-1,82 (m, 1H), 1,70-1,57 (m, 1H), 1,04-0,84 (m, 9H), 2H bajo la señal de agua.

LC-MS (Método 3): R_t = 2,13 min; MS (ESIpos): m/z = 525 [M+H]+

Ejemplo 357

7-[(4*S*)-4-hidroxi-2-oxopirrolidin-1-il]-4-oxo-*N*-[(2*R*)-1,1,1-trifluoro-3,3-dimetilbutan-2-il]-1-(2,4,6-trifluorofenil)-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida



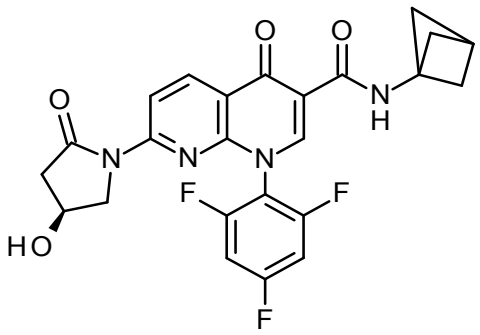
De acuerdo con GP1, 50,0 mg (119 µmol) del compuesto del Ejemplo 117A se hizo reaccionar con 22,2 mg (143 µmol) de (2*R*)-1,1,1-trifluoro-3,3-dimetilbutan-2-amina en presencia de 68,0 mg (179 µmol) de HATU y 41,5 µl (240 µmol) de *N*,*N*-diisopropiletilamina en 1,2 ml de dimetilformamida. La mezcla de reacción se diluyó con 2 ml de acetonitrilo y 1 ml de agua y se purificó por medio de HPLC preparativa (columna: Chromatorex C18, 10 µm, 125 x 30 mm, solvente: acetonitrilo / 0,1% gradiente de ácido fórmico; 0 a 5 min. 10% acetonitrilo, durante 14 min hasta 90% acetonitrilo y otros 4 min. 90% acetonitrilo). Se obtuvieron 56,2 mg (84% de teoría, 99% pureza) del compuesto del título.

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,008 (0,93), 0,008 (0,57), 1,103 (16,00), 2,358 (0,92), 2,401 (1,06), 2,918 (0,90), 2,933 (0,92), 2,961 (0,82), 2,976 (0,78), 3,289 (1,34), 3,465 (0,91), 3,495 (1,09), 3,674 (0,83), 3,686 (0,99), 3,704 (0,76), 3,716 (0,65), 4,291 (0,70), 4,300 (0,67), 4,626 (0,57), 4,651 (0,73), 5,336 (2,14), 5,345 (2,04), 7,596 (0,65), 7,601 (0,72), 7,616 (1,15), 7,624 (1,13), 7,639 (0,68), 8,535 (3,00), 8,557 (3,38), 8,739 (3,49), 8,761 (2,76), 9,087 (3,75), 10,467 (1,27), 10,492 (1,18).

LC-MS (Método 3): R_t = 2,05 min; MS (ESIpos): m/z = 557 [M+H]+

Ejemplo 358

N-(Biciclo[1.1.1]pent-1-il)-7-[(4S)-4-hidroxi-2-oxopirrolidin-1-il]-4-oxo-1-(2,4,6-trifluorofenil)-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida



De acuerdo con GP1, 45,0 mg (107 µmol) del compuesto del Ejemplo 117A se hizo reaccionar con 15,4 mg (129 µmol) de biciclo[1.1.1]pentan-1-amina clorhidrato en presencia de 61,2 mg (161 µmol) de HATU y 37,4 µl (210 µmol) de *N*,*N*-diisopropiletilamina en 2,0 ml de dimetilformamida. La mezcla de reacción se diluyó con 2 ml de acetonitrilo y 1 ml de agua y se purificó por medio de HPLC preparativa (columna: Chromatorex C18, 10 µm, 125 x 30 mm, solvente: acetonitrilo / 0,1% gradiente de ácido fórmico; 0 a 5 min.

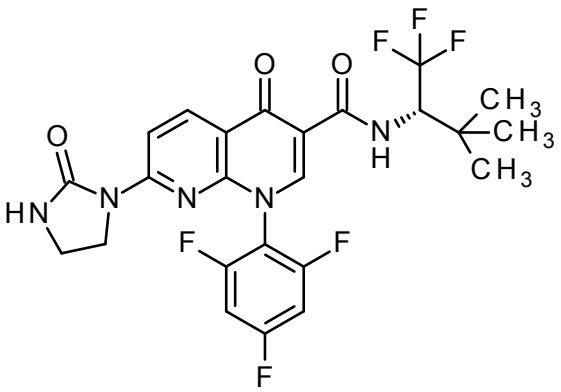
10% acetonitrilo, durante 14 min hasta 90% acetonitrilo y otros 4 min. 90% acetonitrilo). Se obtuvieron 31,9 mg (61% de teoría, 100% pureza) del compuesto del título.

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 2,113 (16,00), 2,392 (0,81), 2,910 (0,63), 2,925 (0,66), 3,456 (0,70), 3,486 (0,85), 3,678 (0,73), 5,326 (0,89), 5,335 (0,88), 8,505 (1,28), 8,527 (1,65), 8,663 (1,35), 8,665 (1,49), 8,687 (1,16), 8,927 (2,46), 10,002 (1,75).

LC-MS (Método 3): R_t = 1,76 min; MS (ESIpos): m/z = 485 [M+H]+

Ejemplo 359

4-Oxo-7-(2-oxoimidazolidin-1-il)-N-[(2S)-1,1,1-trifluoro-3,3-dimetilbutan-2-il]-1-(2,4,6-trifluorofenil)-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida



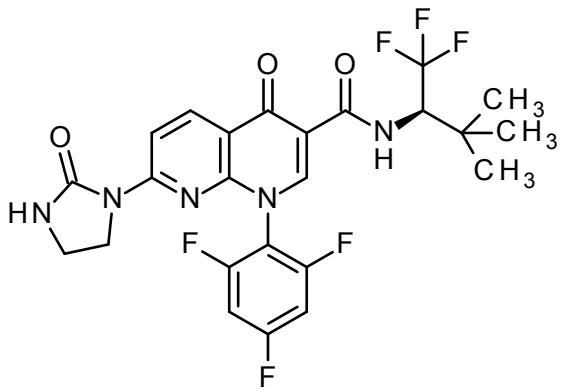
De acuerdo con GP1, 30,0 mg (74,2 µmol) del compuesto del Ejemplo 113A se hizo reaccionar con 13,8 mg (89,0 µmol) de (2*S*)-1,1,1-trifluoro-3,3-dimetilbutan-2-amina en presencia de 33,9 mg (89,0 µmol) de HATU y 32,0 µl (190 µmol) de *N*,*N*-diisopropiletilamina en 1,0 ml de dimetilformamida. La mezcla de reacción se diluyó con 2 ml de DMSO, agua y 1 ml de 1N ácido clorhídrico acuoso y se purificó por medio de HPLC preparativa (columna: Chromatorex C18, 10 µm, 125 x 30 mm, solvente: acetonitrilo / 0,1% gradiente de ácido fórmico; 0 a 5 min. 10% acetonitrilo, durante 14 min hasta 90% acetonitrilo y otros 4 min. 90% acetonitrilo). Se obtuvieron 31,5 mg (78% de teoría, 99% pureza) del compuesto del título.

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1,098 (16,00), 3,351 (1,68), 3,372 (1,25), 3,581 (1,30), 3,597 (1,13), 3,602 (1,65), 3,621 (0,93), 4,642 (0,74), 7,556 (1,06), 7,578 (1,77), 7,599 (1,05), 7,674 (1,85), 8,434 (2,49), 8,456 (3,12), 8,581 (3,18), 8,603 (2,40), 9,009 (3,62), 10,558 (1,22), 10,584 (1,17).

LC-MS (Método 3): R_t = 2,12 min; MS (ESIpos): m/z = 542 [M+H]+

Ejemplo 360

4-Oxo-7-(2-oxoimidazolidin-1-il)-N-[(2*S*)-1,1,1-trifluoro-3,3-dimetilbutan-2-il]-1-(2,4,6-trifluorofenil)-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida



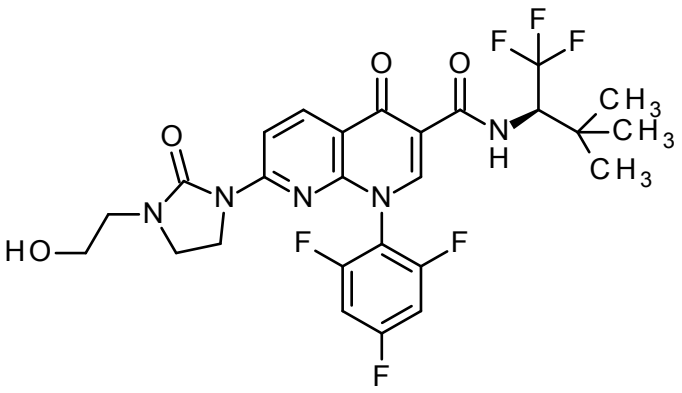
De acuerdo con GP1, 30,0 mg (74,2 µmol) del compuesto del Ejemplo 113A se hizo reaccionar con 13,8 mg (89,0 µmol) de (2*R*)-1,1,1-trifluoro-3,3-dimetilbutan-2-amina en presencia de 33,9 mg (89,0 µmol) de HATU y 32,0 µl (190 µmol) de *N*,*N*-diisopropiletilamina en 1,0 ml de dimetilformamida. La mezcla de reacción se diluyó con 2 ml de DMSO, agua y 1 ml de 1N ácido clorhídrico acuoso y se purificó por medio de HPLC preparativa (columna: Chromatorex C18, 10 µm, 125 x 30 mm, solvente: acetonitrilo / 0,1% gradiente de ácido fórmico; 0 a 5 min. 10% acetonitrilo, durante 14 min hasta 90% acetonitrilo y otros 4 min. 90% acetonitrilo). Se obtuvieron 33,2 mg (82% de teoría, 99% pureza) del compuesto del título.

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,008 (0,92), 0,008 (0,92), 1,098 (16,00), 3,351 (1,77), 3,371 (1,30), 3,580 (1,30), 3,596 (1,15), 3,601 (1,65), 3,620 (0,92), 4,641 (0,74), 7,555 (1,03), 7,578 (1,74), 7,599 (1,00), 7,673 (1,83), 8,433 (2,33), 8,455 (2,98), 8,580 (2,95), 8,603 (2,27), 9,009 (3,42), 10,558 (1,21), 10,583 (1,15).

LC-MS (Método 3): R_t = 2,13 min; MS (ESIpos): m/z = 542 [M+H]+

Ejemplo 361

7-[3-(2-hidroxietil)-2-oxoimidazolidin-1-il]-4-oxo-*N*-[(2*R*)-1,1,1-trifluoro-3,3-dimetilbutan-2-il]-1-(2,4,6-trifluorofenil)-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida



De acuerdo con GP1, 30 mg (67 µmol) del compuesto del Ejemplo 123A se hizo reaccionar con 12,5 mg (80,3 µmol) de (2*R*)-1,1,1-trifluoro-3,3-dimetilbutan-2-amina en presencia de 30,5 mg (80,3 µmol) de HATU y 29 µl (0,17 mmol) de *N*,*N*-diisopropiletilamina en 1,0 ml de dimetilformamida. La mezcla de reacción se diluyó con 2 ml de DMSO, agua y 1 ml de 1N ácido clorhídrico acuoso y se purificó por medio de HPLC preparativa (columna: Chromatorex C18, 10 µm, 125 x 30 mm, solvente: acetonitrilo / 0,1%

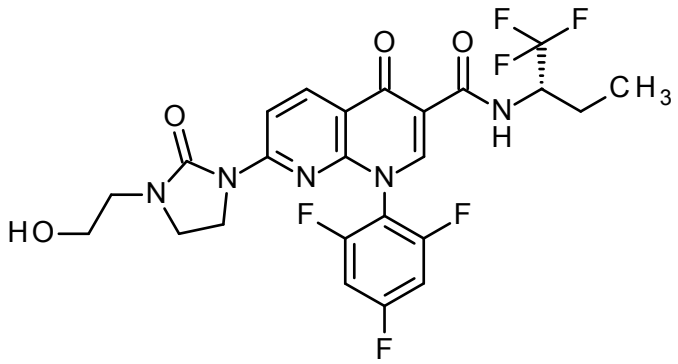
gradiente de ácido fórmico; 0 a 5 min. 10% acetonitrilo, durante 14 min hasta 90% acetonitrilo y otros 4 min. 90% acetonitrilo). Se obtuvieron 33,3 mg (85% de teoría, 100% pureza) del compuesto del título.

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1,098 (16,00), 3,260 (1,13), 3,275 (2,52), 3,288 (1,60), 3,490 (1,10), 3,505 (2,50), 3,519 (2,79), 3,526 (2,42), 3,533 (2,77), 3,545 (1,40), 4,641 (0,73), 4,727 (0,93), 4,741 (2,09), 4,755 (0,89), 7,558 (1,06), 7,580 (1,87), 7,602 (1,03), 8,437 (2,12), 8,459 (2,61), 8,594 (2,67), 8,616 (1,99), 9,009 (3,66), 10,554 (1,19), 10,579 (1,13).

LC-MS (Método 3): R_t = 2,03 min; MS (ESIpos): m/z = 586 [M+H]+

Ejemplo 362

7-[3-(2-hidroxietil)-2-oxoimidazolidin-1-il]-4-oxo-*N*-[(2*S*)-1,1,1-trifluorobutan-2-il]-1-(2,4,6-trifluorofenil)-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida



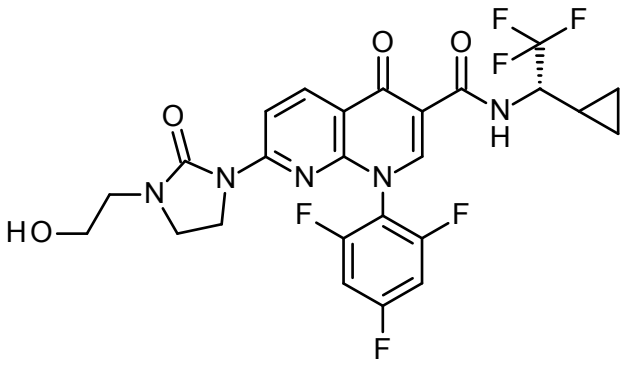
De acuerdo con GP1, 30 mg (67 µmol) del compuesto del Ejemplo 123A se hizo reaccionar con 13,1 mg (80,3 µmol) de (2*S*)-1,1,1-trifluorobutan-2-amina clorhidrato en presencia de 38,2 mg (100 µmol) de HATU y 29 µl (0,17 mmol) de *N,N*-diisopropiletilamina en 1,0 ml de dimetilformamida. La mezcla se diluyó con 1 ml de agua y 2 ml de acetonitrilo y la solución se purificó por medio de HPLC preparativa (columna: Chromatorex C18, 10 µm, 125 x 30 mm, solvente: acetonitrilo / 0,1% gradiente de ácido fórmico; 0 a 5 min. 10% acetonitrilo, durante 14 min hasta 90% acetonitrilo y otros 4 min. 90% acetonitrilo). Se obtuvieron 33,3 mg (89% de teoría, 100% pureza) del compuesto del título.

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,008 (2,42), 0,008 (2,11), 0,959 (7,16), 0,978 (16,00), 0,996 (7,76), 1,624 (1,00), 1,641 (1,49), 1,659 (1,80), 1,684 (1,69), 1,702 (1,29), 1,881 (1,58), 1,891 (1,67), 1,915 (1,27), 2,328 (1,22), 2,524 (3,47), 2,670 (1,36), 3,259 (4,78), 3,273 (10,56), 3,287 (6,18), 3,489 (4,40), 3,504 (10,07), 3,518 (11,49), 3,524 (9,87), 3,532 (11,36), 3,543 (5,64), 4,727 (4,56), 4,741 (9,96), 4,755 (5,24), 7,558 (4,78), 7,581 (8,69), 7,603 (4,67), 8,434 (9,07), 8,456 (11,67), 8,563 (12,18), 8,586 (8,51), 8,996 (15,76), 10,195 (5,09), 10,219 (5,00).

LC-MS (Método 3): R_t = 1,86 min; MS (ESIpos): m/z = 558 [M+H]+

Ejemplo 363

N-[(1*S*)-1-Ciclopropil-2,2,2-trifluoroetil]-7-[3-(2-hidroxietil)-2-oxoimidazolidin-1-il]-4-oxo-1-(2,4,6-trifluorofenil)-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida



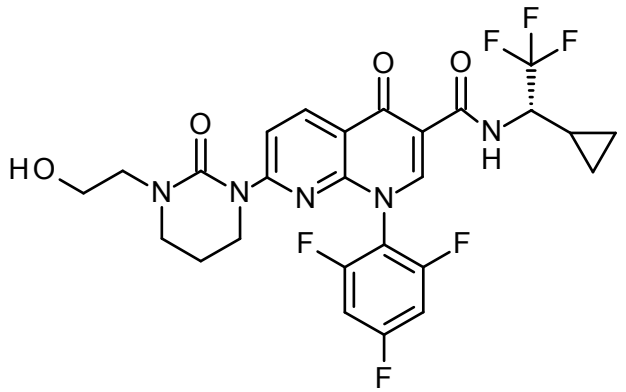
De acuerdo con GP1, 30,0 mg (66,9 µmol) del compuesto del Ejemplo 123A se hizo reaccionar con 14,1 mg (80,3 µmol) de (1*S)*-1-ciclopropil-2,2,2-trifluoroetanamina clorhidrato en presencia de 38,2 mg (100 µmol) de HATU y 29 µl (0,17 mmol) de *N*,*N*-diisopropiletilamina en 1,0 ml de dimetilformamida. La mezcla se diluyó con 1 ml de agua y 2 ml de acetonitrilo y la solución se purificó por medio de HPLC preparativa (columna: Chromatorex C18, 10 µm, 125 x 30 mm, solvente: acetonitrilo / 0,1% gradiente de ácido fórmico; 0 a 5 min. 10% acetonitrilo, durante 14 min hasta 90% acetonitrilo y otros 4 min. 90% acetonitrilo). Se obtuvieron 30,9 mg (81% de teoría, 100% pureza) del compuesto del título.

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,008 (1,99), 0,008 (1,85), 0,331 (2,01), 0,342 (3,30), 0,354 (3,18), 0,365 (2,27), 0,377 (1,33), 0,528 (2,08), 0,540 (3,18), 0,553 (3,20), 0,559 (3,65), 0,564 (2,99), 0,577 (3,84), 0,586 (2,81), 0,596 (2,55), 0,607 (2,06), 0,621 (1,24), 0,635 (1,64), 0,645 (1,73), 0,656 (3,35), 0,659 (2,55), 0,666 (2,60), 0,672 (2,22), 0,677 (2,25), 0,680 (2,04), 0,687 (1,19), 0,692 (1,29), 0,699 (0,77), 1,199 (1,29), 1,207 (1,85), 1,220 (3,11), 1,228 (2,27), 1,240 (3,09), 1,252 (1,68), 1,260 (1,15), 2,328 (0,80), 2,524 (2,85), 2,671 (0,87), 3,260 (5,94), 3,274 (13,33), 3,288 (7,79), 3,463 (1,64), 3,478 (2,60), 3,493 (5,80), 3,498 (5,57), 3,504 (12,91), 3,519 (14,90), 3,524 (13,05), 3,532 (14,29), 3,542 (7,18), 3,547 (6,22), 3,566 (1,82), 4,372 (1,61), 4,393 (2,83), 4,415 (2,78), 4,435 (1,50), 4,726 (4,35), 4,740 (10,06), 4,754 (4,33), 7,547 (1,64), 7,555 (5,61), 7,570 (2,67), 7,578 (10,74), 7,585 (2,90), 7,600 (5,68), 7,608 (1,85), 8,435 (10,50), 8,457 (13,99), 8,567 (13,92), 8,590 (10,32), 8,988 (16,00), 10,336 (6,69), 10,360 (6,41).

LC-MS (Método 3): R_t = 1,88 min; MS (ESIpos): m/z = 570 [M+H]+

<u>Ejemplo 364</u>

N-[(1S)-1-Ciclopropil-2,2,2-trifluoroetil]-7-[3-(2-hidroxietil)-2-oxotetrahidropirimidin-1(2H)-il]-4-oxo-1-(2,4,6-trifluorofenil)-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida



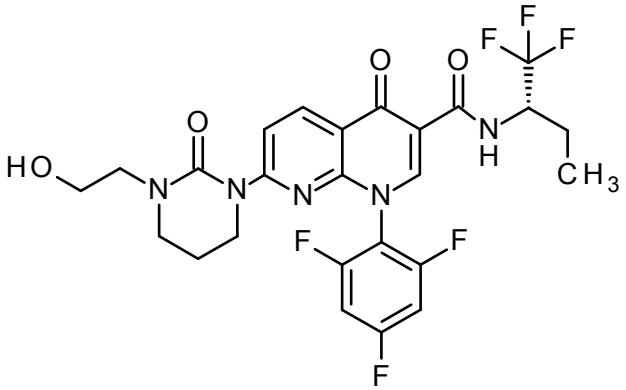
De acuerdo con GP1, 54 mg (78% pureza, 91 µmol) del compuesto del Ejemplo 125A se hizo reaccionar con 19,2 mg (109 µmol) de (1*S)*-1-ciclopropil-2,2,2-trifluoroetanamina clorhidrato en presencia de 41,6 mg (109 µmol) de HATU y 40 µl (0,23 mmol) de *N*,*N*-diisopropiletilamina en 1,5 ml de dimetilformamida. La mezcla se diluyó con 1 ml de 1N ácido clorhídrico acuoso y 2 ml de DMSO y la solución se purificó por medio de HPLC preparativa (columna: Chromatorex C18, 10 µm, 125 x 30 mm, solvente: acetonitrilo / 0,1% gradiente de ácido fórmico; 0 a 5 min. 10% acetonitrilo, durante 14 min hasta 90% acetonitrilo y otros 2 min. 90% acetonitrilo). Se obtuvieron 33,9 mg (63% de teoría, 99% pureza) del compuesto del título.

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,149 (0,60), -0,008 (6,40), 0,008 (4,91), 0,146 (0,64), 0,333 (1,84), 0,343 (3,22), 0,355 (3,03), 0,366 (2,03), 0,378 (1,34), 0,534 (1,96), 0,545 (2,95), 0,560 (3,80), 0,578 (4,09), 0,588 (2,73), 0,599 (2,38), 0,609 (1,93), 0,623 (1,14), 0,637 (1,49), 0,647 (1,71), 0,658 (3,30), 0,668 (2,51), 0,676 (2,16), 0,693 (1,27), 1,187 (0,64), 1,200 (1,27), 1,208 (1,74), 1,220 (2,95), 1,229 (2,16), 1,241 (2,85), 1,253 (1,51), 1,261 (1,09), 1,274 (0,47), 1,878 (1,44), 1,893 (4,09), 1,907 (6,28), 1,922 (4,29), 1,937 (1,56), 2,001 (0,64), 2,323 (1,04), 2,328 (1,44), 2,332 (1,04), 2,366 (0,89), 2,519 (6,57), 2,524 (5,16), 2,665 (1,22), 2,670 (1,64), 2,675 (1,17), 2,710 (1,02), 3,374 (9,15), 3,384 (16,00), 3,398 (9,35), 3,403 (8,04), 3,496 (6,08), 3,511 (8,53), 3,526 (9,23), 3,541 (10,37), 3,555 (9,13), 3,570 (2,98), 4,368 (1,54), 4,389 (2,63), 4,410 (2,60), 4,431 (1,36), 4,695 (3,97), 4,709 (8,81), 4,723 (3,84), 7,571 (5,28), 7,593 (10,15), 7,615 (5,43), 7,623 (1,79), 8,163 (11,66), 8,186 (12,73), 8,500 (12,92), 8,522 (11,44), 9,009 (15,93), 10,318 (6,25), 10,342 (5,98).

LC-MS (Método 3): R_t = 1,87 min; MS (ESIpos): m/z = 584 [M+H]+

Ejemplo 365

7-[3-(2-hidroxietil)-2-oxotetrahidropirimidin-1(2*H*)-il]-4-oxo-*N*-[(2*S*)-1,1,1-trifluorobutan-2-il]-1-(2,4,6-trifluorofenil)-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida



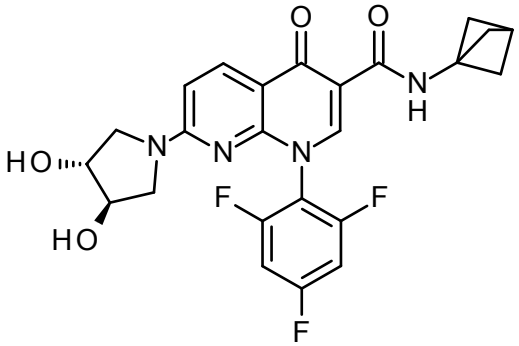
De acuerdo con GP1, 54 mg (78% pureza, 91 µmol) del compuesto del Ejemplo 125A se hizo reaccionar con 13,9 mg (109 µmol) de (2*S*)-1,1,1-trifluorobutan-2-amina en presencia de 41,6 mg (109 µmol) de HATU y 56 µl (0,32 mmol) de *N,N*-diisopropiletilamina en 1,5 ml de dimetilformamida. La mezcla se diluyó con 1 ml de 1N ácido clorhídrico acuoso y 2 ml de DMSO y la solución se purificó por medio de HPLC preparativa (columna: Chromatorex C18, 10 µm, 125 x 30 mm, solvente: acetonitrilo / 0,1% gradiente de ácido fórmico; 0 a 5 min. 10% acetonitrilo, durante 14 min hasta 90% acetonitrilo y otros 2 min. 90% acetonitrilo). Se obtuvieron 34,3 mg (65% de teoría, 99% pureza) del compuesto del título.

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,008 (2,74), 0,008 (2,26), 0,961 (7,23), 0,980 (16,00), 0,998 (7,82), 1,626 (1,06), 1,644 (1,46), 1,651 (1,28), 1,661 (1,79), 1,670 (1,57), 1,679 (1,50), 1,687 (1,72), 1,705 (1,28), 1,863 (1,46), 1,873 (2,05), 1,882 (2,48), 1,892 (5,19), 1,898 (4,38), 1,908 (6,72), 1,917 (3,98), 1,923 (4,27), 1,938 (1,57), 3,369 (5,52), 3,374 (7,82), 3,384 (13,41), 3,389 (11,76), 3,398 (7,96), 3,404 (6,65), 3,497 (5,19), 3,512 (7,27), 3,527 (8,26), 3,541 (9,39), 3,555 (8,26), 3,570 (2,59), 4,693 (4,02), 4,707 (9,13), 4,721 (4,24), 4,759 (1,42), 4,778 (1,35), 7,566 (1,28), 7,574 (4,42), 7,596 (8,15), 7,618 (4,46), 7,625 (1,39), 8,163 (9,86), 8,185 (10,85), 8,497 (10,85), 8,519 (9,64), 9,017 (13,11), 10,174 (5,19), 10,198 (4,97).

LC-MS (Método 3): R_t = 1,86 min; MS (ESIpos): m/z = 572 [M+H]+

Ejemplo 366

N-(Biciclo[1.1.1]pent-1-il)-7-[(3R,4R)-3,4-dihidroxipirrolidin-1-il]-4-oxo-1-(2,4,6-trifluorofenil)-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida



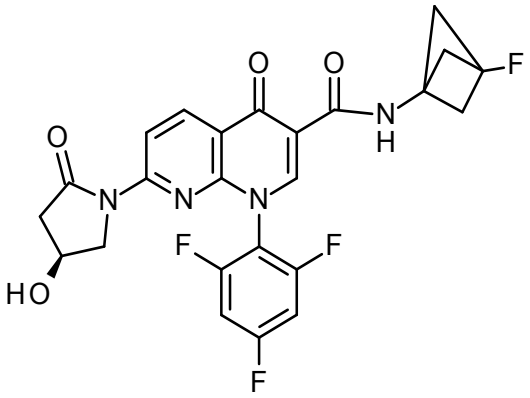
De acuerdo con GP1, 50,0 mg (119 µmol) del compuesto del Ejemplo 121A se hizo reaccionar con 17,0 mg (142 µmol) de biciclo[1.1.1]pentan-1-amina clorhidrato en presencia de 54,1 mg (142 µmol) de HATU y 72 µl (0,42 mmol) de *N*,*N*-diisopropiletilamina en 1,5 ml de dimetilformamida. La mezcla se diluyó con 1 ml de 1N ácido clorhídrico acuoso y 2 ml de DMSO y la solución se purificó por medio de HPLC preparativa (columna: Chromatorex C18, 10 µm, 125 x 30 mm, solvente: acetonitrilo / 0,1% gradiente de ácido fórmico; 0 a 5 min. 10% acetonitrilo, durante 14 min hasta 90% acetonitrilo y otros 2 min. 90% acetonitrilo). Se obtuvieron 48,8 mg (84% de teoría, 99% pureza) del compuesto del título.

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,008 (1,55), 0,008 (1,50), 2,073 (0,58), 2,093 (16,00), 2,476 (3,02), 5,136 (0,77), 5,218 (0,77), 6,738 (1,36), 6,760 (1,37), 7,568 (0,82), 8,230 (1,64), 8,253 (1,57), 8,660 (2,53), 10,283 (1,64).

LC-MS (Método 1): R_t = 0,90 min; MS (ESIpos): m/z = 487 [M+H]+

Ejemplo 367

N-(3-fluorobiciclo[1.1.1]pent-1-il)-7-[(4S)-4-hidroxi-2-oxopirrolidin-1-il]-4-oxo-1-(2,4,6-trifluorofenil)-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida



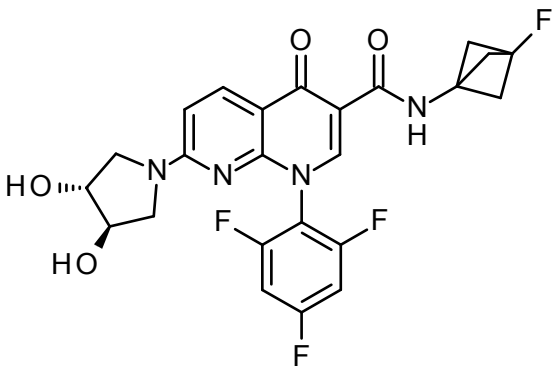
De acuerdo con GP1, 50,0 mg (119 µmol) del compuesto del Ejemplo 117A se hizo reaccionar con 19,7 mg (143 µmol) de 3-fluorobiciclo[1.1.1]pentan-1-amina clorhidrato en presencia de 54,4 mg (143 µmol) de HATU y 73 µl (0,42 mmol) de *N*,*N*-diisopropiletilamina en 1,5 ml de dimetilformamida. La mezcla se diluyó con 1 ml de 1N ácido clorhídrico acuoso y 2 ml de DMSO y la solución se purificó por medio de HPLC preparativa (columna: Chromatorex C18, 10 µm, 125 x 30 mm, solvente: acetonitrilo / 0,05% gradiente de ácido fórmico; 0 a 3 min. 10% acetonitrilo hasta 35 min. 90% acetonitrilo y otros 3 min. 90% acetonitrilo). Se obtuvieron 45,1 mg (68% de teoría, 90% pureza) del compuesto del título.

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,149 (0,64), -0,008 (5,57), 0,008 (5,29), 2,073 (2,43), 2,113 (11,93), 2,328 (1,00), 2,332 (0,86), 2,349 (4,57), 2,393 (5,29), 2,670 (1,07), 2,675 (0,79), 2,911 (4,64), 2,926 (4,86), 2,954 (4,36), 2,969 (4,21), 3,339 (1,79), 3,454 (4,64), 3,484 (5,64), 3,665 (4,14), 3,677 (5,14), 3,695 (4,00), 3,707 (3,50), 4,292 (3,43), 5,324 (5,93), 5,332 (6,43), 7,595 (2,71), 7,601 (3,29), 7,614 (4,93), 7,624 (5,00), 7,637 (3,29), 7,644 (2,64), 8,505 (1,43), 8,513 (11,86), 8,527 (1,93), 8,535 (14,64), 8,665 (1,79), 8,672 (14,64), 8,687 (1,50), 8,694 (11,43), 8,926 (1,64), 8,964 (16,00), 10,003 (1,14), 10,119 (12,29).

LC-MS (Método 3): R_t = 1,74 min; MS (ESIpos): m/z = 503 [M+H]+

Ejemplo 368

7-[(3R,4R)-3,4-Dihidroxipirrolidin-1-il]-N-(3-fluorobiciclo[1.1.1]pent-1-il)-4-oxo-1-(2,4,6-trifluorofenil)-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida



De acuerdo con GP1, 50,0 mg (119 µmol) del compuesto del Ejemplo 121A se hizo reaccionar con 19,6 mg (142 µmol) de 3-fluorobiciclo[1.1.1]pentan-1-amina clorhidrato en presencia de 54,1 mg (142 µmol) de HATU y 73 µl (0,420 mmol) de *N*,*N*-diisopropiletilamina en 1,2 ml de dimetilformamida. La mezcla se diluyó con 1 ml de 1N ácido clorhídrico acuoso y 2 ml de DMSO y la solución se purificó por medio de

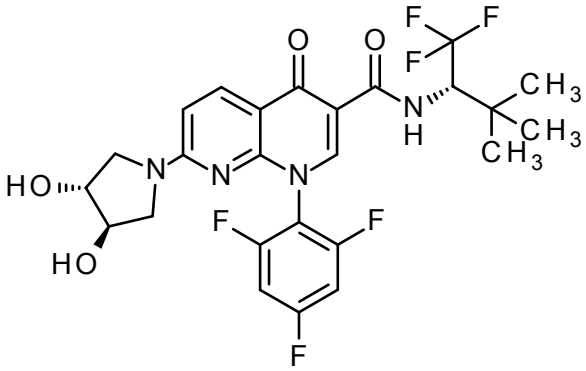
HPLC preparativa (columna: Chromatorex C18, 10 µm, 125 x 30 mm, solvente: acetonitrilo / 0,05% gradiente de ácido fórmico; 0 a 3 min. 10% acetonitrilo hasta 35 min. 90% acetonitrilo y otros 3 min. 90% acetonitrilo). Se obtuvieron 50,1 mg (75% de teoría, 90% pureza) del compuesto del título.

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,008 (3,60), 0,008 (3,27), 2,073 (16,00), 2,094 (9,42), 2,476 (2,09), 3,047 (2,50), 3,079 (3,34), 3,222 (2,02), 3,231 (2,25), 3,253 (1,66), 3,264 (1,66), 3,337 (3,32), 3,586 (1,79), 3,595 (2,02), 3,612 (1,63), 3,623 (1,48), 3,922 (3,11), 4,044 (3,06), 5,131 (4,39), 5,139 (4,31), 5,221 (4,39), 5,230 (4,21), 6,738 (0,94), 6,747 (7,09), 6,760 (1,07), 6,770 (7,22), 7,546 (2,58), 7,562 (4,49), 7,569 (4,52), 7,577 (1,68), 7,585 (2,65), 8,231 (1,48), 8,236 (8,55), 8,253 (1,51), 8,258 (8,04), 8,660 (1,38), 8,700 (12,48), 10,283 (0,92), 10,425 (9,08).

LC-MS (Método 3): R_t = 1,57 min; MS (ESIpos): m/z = 505 [M+H]+

Ejemplo 369

7-[(3*R*,4*R*)-3,4-Dihidroxipirrolidin-1-il]-4-oxo-*N*-[(2*S*)-1,1,1-trifluoro-3,3-dimetilbutan-2-il]-1-(2,4,6-trifluorofenil)-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida



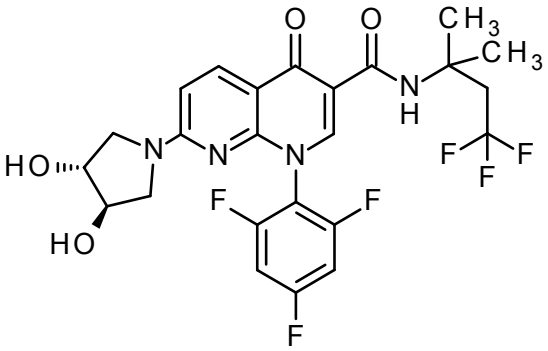
De acuerdo con GP1, 30 mg (71 µmol) del compuesto del Ejemplo 121A se hizo reaccionar con 13 mg (85 µmol) de (2*S*)-1,1,1-trifluoro-3,3-dimetilbutan-2-amina en presencia de 32 mg (85 µmol) de HATU y 43 µl (0,25 mmol) de *N*,*N*-diisopropiletilamina en 1,0 ml de dimetilformamida. La mezcla se diluyó con 1 ml de 1N ácido clorhídrico acuoso y 2 ml de DMSO y la solución se purificó por medio de HPLC preparativa (columna: Chromatorex C18, 10 µm, 125 x 30 mm, solvente: acetonitrilo / 0,05% gradiente de ácido fórmico; 0 a 3 min. 10% acetonitrilo hasta 35 min. 90% acetonitrilo y otros 3 min. 90% acetonitrilo). Se obtuvieron 32,4 mg (81% de teoría, 100% pureza) del compuesto del título.

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,008 (2,17), 0,008 (2,14), 1,089 (16,00), 3,059 (0,72), 3,090 (0,96), 3,241 (0,66), 3,328 (1,22), 3,355 (0,91), 3,610 (0,59), 3,929 (0,86), 4,052 (0,86), 4,621 (0,73), 5,138 (1,04), 5,146 (1,08), 5,236 (1,02), 5,245 (1,02), 6,770 (2,04), 6,792 (2,09), 7,548 (0,63), 7,560 (0,95), 7,570 (0,98), 7,583 (0,64), 8,295 (2,41), 8,318 (2,25), 8,815 (3,51), 10,764 (1,24), 10,790 (1,18).

LC-MS (Método 3): R_t = 1,88 min; MS (ESIpos): m/z = 559 [M+H]+

Ejemplo 370

7-[(3*R*,4*R*)-3,4-Dihidroxipirrolidin-1-il]-4-oxo-*N*-[(4,4,4-trifluoro-2-metilbutan-2-il)-1-(2,4,6-trifluorofenil)-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida



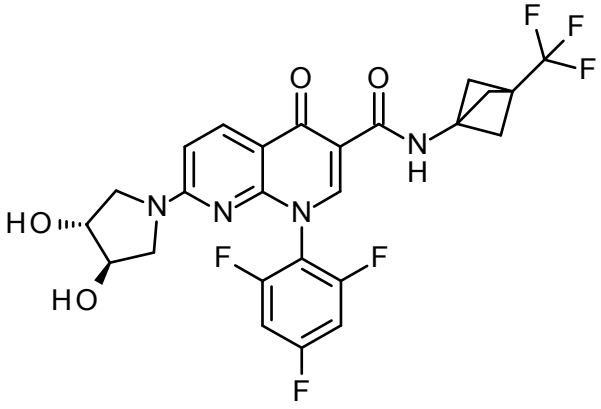
De acuerdo con GP1, 1,19 g (2,82 mmol) del compuesto del Ejemplo 121A se hizo reaccionar con 601 mg (3,38 mmol) de 4,4,4-trifluoro-2-metilbutan-2-amina clorhidrato en presencia de 1,29 g (3,38 mmol) de HATU y 1,72 ml (9,87 mmol) de *N,N*-diisopropiletilamina en 28 ml de dimetilformamida. La mezcla se juntó con 40 ml de agua y 15 ml de 1 M ácido clorhídrico acuoso y se extrajo tres veces con 40 ml de acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con 30 ml de solución de cloruro de sodio acuoso saturado, se secaron y concentraron, y el residuo se purificó por medio de cromatografía de fase normal (gradiente de ciclohexano-acetato de etilo). Finalmente, el producto se suspendió en 10 ml de acetonitrilo y además se diluyó con 15 ml de terc-butil metil éter. La mezcla se extrajo por agitación durante 30 min y se filtró. El precipitado se filtró por succión y se secó a alto vacío. Se obtuvieron 1,20 g (78% de teoría, 100% pureza) del compuesto del título.

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] = 10,17 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,26 (d, 1H), 7,60-7,51 (m, 2H), 6,76 (d, 1H), 5,23 (d, 1H), 5,13 (d, 1H), 4,05 (br. s, 1H), 3,93 (br. s, 1H), 3,61 (dd, 1H), 3,34 (s, 0,5H), 3,25 (dd, 1H), 3,07 (d, 1H), 2,95 (q, 2H), 1,48 (s, 6H).

LC-MS (Método 3): R_t = 1,71 min; MS (ESIpos): m/z = 545 [M+H]+

Ejemplo 371

7-[(3*R*,4*R*)-3,4-Dihidroxipirrolidin-1-il]-4-oxo-*N*-[3-(trifluorometil)biciclo[1.1.1]pent-1-il]-1-(2,4,6-trifluorofenil)-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida



De acuerdo con GP1, 30 mg (71 µmol) del compuesto del Ejemplo 121A se hizo reaccionar con 17 mg (85 µmol) de 3-(trifluorometil)biciclo[1.1.1]pentan-1-amina clorhidrato en presencia de 32,5 mg (85,4 µmol) de HATU y 43 µl (0,25 mmol) de *N,N*-diisopropiletilamina en 1,0 ml de dimetilformamida. La mezcla se diluyó con 1 ml de 1N ácido clorhídrico acuoso y 2 ml de DMSO y la solución se purificó por medio de

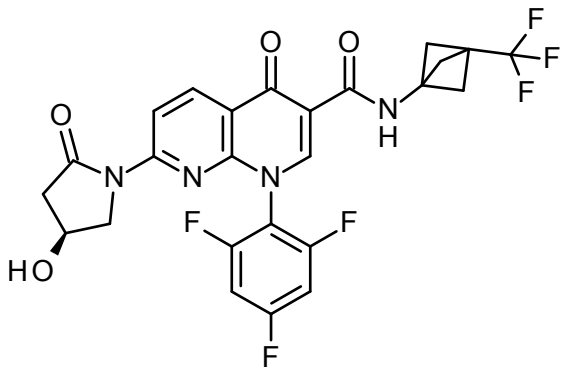
HPLC preparativa (columna: Chromatorex C18, 10 µm, 125 x 30 mm, solvente: acetonitrilo / 0,05% gradiente de ácido fórmico; 0 a 3 min. 10% acetonitrilo hasta 35 min. 90% acetonitrilo y otros 3 min. 90% acetonitrilo). Se obtuvieron 27,6 mg (69% de teoría, 99% pureza) del compuesto del título.

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,008 (1,73), 0,008 (1,57), 2,073 (7,45), 2,356 (16,00), 3,077 (0,74), 3,923 (0,74), 4,043 (0,74), 5,132 (1,08), 5,141 (1,08), 5,222 (1,05), 5,232 (1,05), 6,749 (1,73), 6,771 (1,75), 7,568 (1,12), 8,233 (2,13), 8,256 (2,00), 8,711 (3,43), 10,465 (2,33).

LC-MS (Método 3): R_t = 1,78 min; MS (ESIpos): m/z = 555 [M+H]+

Ejemplo 372

7-[(4S)-4-Hidroxi-2-oxopirrolidin-1-il]-4-oxo-N-[3-(trifluorometil)biciclo[1.1.1]pent-1-il]-1-(2,4,6-trifluorofenil)-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida



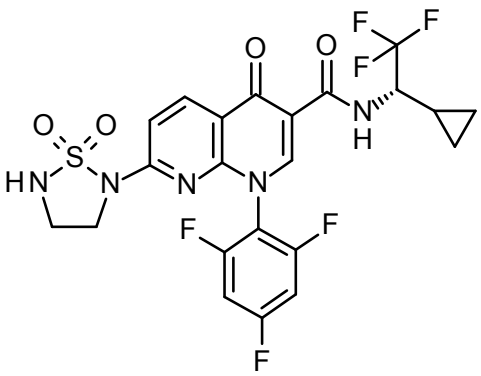
De acuerdo con GP1, 30 mg (71 µmol) del compuesto del Ejemplo 117A se hizo reaccionar con 17 mg (95% pureza, 86 µmol) de 3-(trifluorometil)biciclo[1.1.1]pentan-1-amina clorhidrato en presencia de 33 mg (86 µmol) de HATU y 44 µl (0,25 mmol) de *N*,*N*-diisopropiletilamina en 1,0 ml de dimetilformamida. La mezcla se diluyó con 1 ml de 1N ácido clorhídrico acuoso y 2 ml de DMSO y la solución se purificó por medio de HPLC preparativa (columna: Chromatorex C18, 10 µm, 125 x 30 mm, solvente: acetonitrilo / 0,05% gradiente de ácido fórmico; 0 a 3 min. 10% acetonitrilo hasta 35 min. 90% acetonitrilo y otros 3 min. 90% acetonitrilo). Se obtuvieron 24,3 mg (61% de teoría, 99% pureza) del compuesto del título.

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,008 (2,13), 0,008 (1,94), 2,349 (0,88), 2,376 (16,00), 2,392 (1,16), 2,911 (0,75), 2,926 (0,78), 2,954 (0,69), 2,969 (0,69), 3,454 (0,78), 3,484 (0,97), 3,666 (0,69), 3,677 (0,85), 3,695 (0,66), 5,324 (1,66), 5,333 (1,66), 7,613 (0,81), 7,622 (0,85), 8,514 (1,85), 8,536 (2,35), 8,671 (2,29), 8,693 (1,78), 8,974 (2,79), 10,159 (2,32).

LC-MS (Método 3): R_t = 1,95 min; MS (ESIpos): m/z = 553 [M+H]+

Ejemplo 373

N-[(1*S*)-1-ciclopropil-2,2,2-trifluoroetil]-7-(1,1-dióxido-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-4-oxo-1-(2,4,6-trifluorofenil)-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida



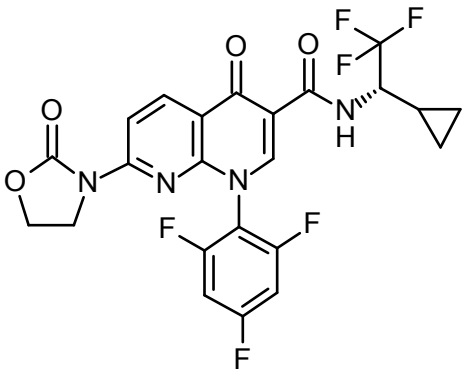
Se disolvió 104 mg (159 µmol) del compuesto del ejemplo 127A en 10 ml de etanol. Se agregó 112 mg (20% pureza, 159 µmol) hidróxido de paladio(II) en carbón y se logró hidrogenación a presión estándar durante la noche. La solución de reacción se filtró y el filtrado se concentró y purificó por medio de HPLC preparativa (columna:. Chromatorex C18, 10 µm, 125 x 30 mm, solvente: acetonitrilo / 0,05% gradiente de ácido fórmico; 0 a 3 min. 10% acetonitrilo hasta 35 min. 90% acetonitrilo y otros 3 min. 90% acetonitrilo). Se logró una purificación adicional por medio de HPLC preparativa quiral (columna: Chiralpak IE 5 µm; velocidad de flujo: 15 ml/min; temp.: 35°C; eluyentes: 25% etanol, 75% n-heptano). Se obtuvieron 23,0 mg (25% de teoría, 99% pureza) del compuesto del título.

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,149 (1,73), -0,008 (16,00), 0,008 (12,76), 0,146 (1,66), 0,341 (2,75), 0,355 (2,60), 0,365 (1,62), 0,377 (1,02), 0,538 (1,62), 0,548 (2,45), 0,562 (3,84), 0,579 (3,61), 0,598 (1,92), 0,609 (1,58), 0,622 (0,98), 0,638 (1,17), 0,647 (1,47), 0,659 (2,56), 0,668 (2,03), 0,680 (1,62), 0,693 (1,05), 1,186 (0,53), 1,198 (1,05), 1,206 (1,43), 1,219 (2,48), 1,239 (2,79), 1,251 (1,51), 1,259 (1,02), 2,327 (1,77), 2,366 (0,83), 2,523 (5,16), 2,665 (1,39), 2,670 (1,88), 2,710 (0,87), 3,457 (3,46), 3,473 (8,24), 3,489 (4,40), 3,752 (4,82), 3,767 (9,04), 3,783 (3,95), 4,368 (1,28), 4,389 (2,22), 4,409 (2,18), 4,429 (1,20), 7,285 (7,98), 7,307 (8,06), 7,513 (4,44), 7,535 (8,43), 7,557 (4,44), 8,037 (4,37), 8,651 (9,56), 8,673 (9,11), 9,002 (13,55), 10,278 (5,12), 10,302 (4,93).

LC-MS (Método 3): R_t = 1,95 min; MS (ESIpos): m/z = 562 [M+H]+

Ejemplo 374

N-[(1*S*)-1-ciclopropil-2,2,2-trifluoroetil]-4-oxo-7-(2-oxo-1,3-oxazolidin-1,3-il)-1-(2,4,6-trifluorofenil)-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida



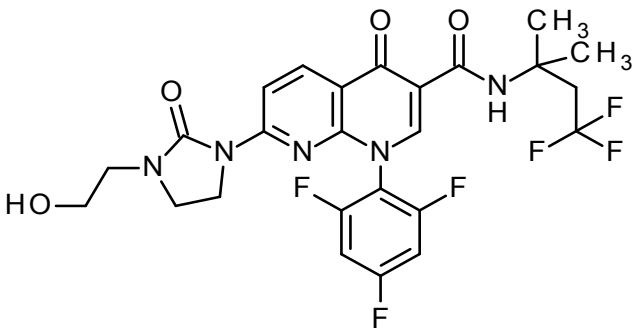
De acuerdo con GP2, 50,0 mg (105 µmol) del compuesto del Ejemplo 126A se hizo reaccionar con 11,0 mg (126 µmol) de 1,3-oxazolidin-2-ona en presencia de 21,8 mg (158 µmol) de carbonato de potasio, 2,4 mg (11 µmol) de acetato de paladio(II) y 12 mg (21 µmol) de Xantphos en 0,75 ml de 1,4-dioxano. Posteriormente, el volumen de la mezcla se concentró a presión reducida, y el residuo se absorbió con 1 ml de 1N ácido clorhídrico acuoso y 2 ml de acetonitrilo y se purificó por medio de HPLC preparativa (columna: Chromatorex C18, 10 µm, 125 x 30 mm, solvente: acetonitrilo / 0,05% gradiente de ácido fórmico; 0 a 3 min. 10% acetonitrilo hasta 35 min. 90% acetonitrilo y otros 3 min. 90% acetonitrilo). Se obtuvieron 33,6 mg (60% de teoría, 99% pureza) del compuesto del título.

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,008 (1,85), 0,008 (1,34), 0,343 (2,89), 0,357 (2,89), 0,369 (1,83), 0,380 (1,16), 0,541 (1,73), 0,551 (2,65), 0,564 (4,20), 0,582 (4,03), 0,590 (2,61), 0,601 (2,20), 0,611 (1,73), 0,624 (1,06), 0,641 (1,38), 0,650 (1,51), 0,661 (2,74), 0,671 (2,24), 0,682 (1,85), 0,696 (1,19), 1,206 (1,14), 1,215 (1,60), 1,227 (2,57), 1,235 (2,01), 1,248 (2,52), 1,260 (1,47), 1,268 (0,97), 2,073 (1,68), 2,329 (0,69), 2,670 (0,82), 3,745 (4,87), 3,764 (8,60), 3,785 (5,74), 4,372 (7,16), 4,393 (11,23), 4,412 (7,07), 4,437 (1,29), 7,563 (5,18), 7,585 (9,68), 7,608 (5,18), 7,616 (1,64), 8,325 (9,92), 8,347 (10,78), 8,719 (10,89), 8,741 (9,60), 9,063 (16,00), 10,243 (5,50), 10,267 (5,30).

LC-MS (Método 3): R_t = 2,10 min; MS (ESIpos): m/z = 527 [M+H]+

Ejemplo 375

7-[3-(2-hidroxietil)-2-oxoimidazolidin-1-il]-4-oxo-*N*-[(4,4,4-trifluoro-2-metilbutan-2-il)-1-(2,4,6-trifluorofenil)-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida



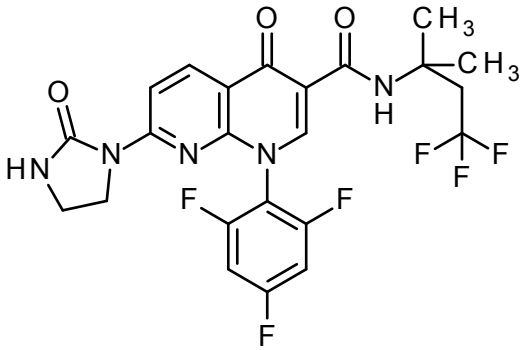
De acuerdo con GP1, 30 mg (67 µmol) del compuesto del Ejemplo 123A se hizo reaccionar con 14 mg (80 µmol) de 4,4,4-trifluoro-2-metilbutan-2-amina clorhidrato en presencia de 38,2 mg (100 µmol) de HATU y 29,1 µl (170 µmol) de *N,N*-diisopropiletilamina en 2,0 ml de dimetilformamida. La mezcla se diluyó con 1 ml de 1N ácido clorhídrico acuoso, 1 ml de acetonitrilo y 1 ml de DMSO y la solución se purificó por medio de HPLC preparativa (columna: Chromatorex C18, 10 µm, 125 x 30 mm, solvente: acetonitrilo / 0,05% gradiente de ácido fórmico; 0 a 3 min. 10% acetonitrilo hasta 35 min. 90% acetonitrilo y otros 3 min. 90% acetonitrilo). Se obtuvieron 29,2 mg (76% de teoría, 100% pureza) del compuesto del título.

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,008 (2,31), 0,008 (1,93), 1,495 (16,00), 2,524 (1,37), 2,670 (0,45), 2,913 (0,72), 2,943 (2,05), 2,973 (1,98), 3,003 (0,60), 3,255 (1,60), 3,270 (3,55), 3,284 (2,02), 3,488 (1,52), 3,501 (3,04), 3,518 (4,32), 3,530 (3,12), 4,739 (1,17), 7,553 (1,55), 7,574 (2,79), 7,596 (1,55), 8,410 (3,01), 8,433 (3,90), 8,542 (4,00), 8,565 (2,88), 8,884 (4,99), 9,980 (3,23).

LC-MS (Método 3): R_t = 1,89 min; MS (ESIpos): m/z = 572 [M+H]+

Ejemplo 376

4-Oxo-7-(2-oxoimidazolidin-1-il)-N-(4,4,4-trifluoro-2-metilbutan-2-il)-1-(2,4,6-trifluorofenil)-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida



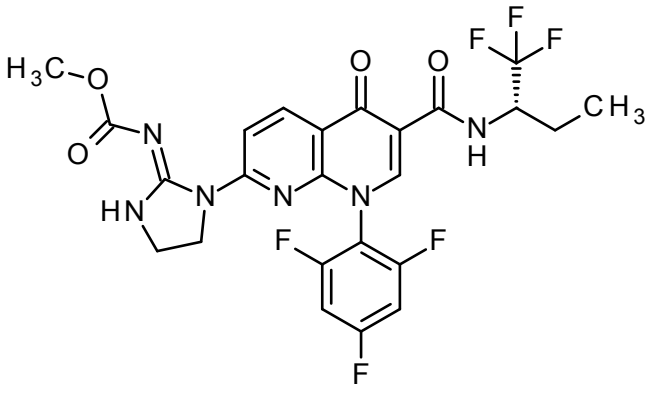
De acuerdo con GP1, 50,0 mg (124 µmol) del compuesto del Ejemplo 113A se hizo reaccionar con 26,4 mg (148 µmol) de 4,4,4-trifluoro-2-metilbutan-2-amina clorhidrato en presencia de 56,4 mg (148 µmol) de HATU y 53,9 µl (309 µmol) de *N,N*-diisopropiletilamina en 1,5 ml de dimetilformamida. La mezcla se diluyó con 1 ml de 1N ácido clorhídrico acuoso y 1 ml de DMSO y la solución se purificó por medio de HPLC preparativa (columna: Chromatorex C18, 10 µm, 125 x 30 mm, solvente: acetonitrilo / 0,05% gradiente de ácido fórmico; 0 a 3 min. 10% acetonitrilo hasta 35 min. 90% acetonitrilo y otros 3 min. 90% acetonitrilo) y cromatografía de fase normal final (gradiente de ciclohexano-acetato de etilo). Se obtuvieron 35,7 mg (55% de teoría, 100% pureza) del compuesto del título.

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,008 (1,14), 0,008 (1,01), 1,495 (16,00), 2,524 (0,93), 2,913 (0,71), 2,943 (2,10), 2,973 (2,00), 3,003 (0,62), 3,325 (1,57), 3,345 (2,21), 3,365 (1,69), 3,572 (1,77), 3,594 (2,24), 3,612 (1,26), 7,550 (1,45), 7,572 (2,62), 7,594 (1,48), 7,649 (2,43), 8,406 (2,75), 8,429 (3,80), 8,528 (3,71), 8,551 (2,69), 8,884 (4,36), 9,985 (3,18).

LC-MS (Método 1): R_t = 1,04 min; MS (ESIpos): m/z = 528 [M+H]+

Ejemplo 377

{1-[5-oxo-6-{[(2*S*)-1,1,1-trifluorobutan-2-il]carbamoil}-8-(2,4,6-trifluorofenil)-5,8-dihidro-1,8-naftiridina-2-il]imidazolidin-2-ilideno}carbamato de metilo



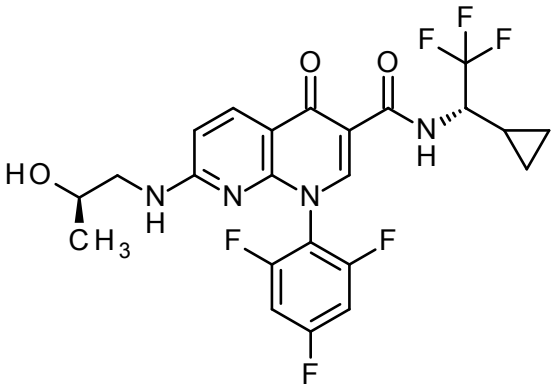
Se disolvió 100 mg (205 µmol) del compuesto del ejemplo 128A y 57 µl (0,41 mmol) de trietilamina en 2,0 ml de diclorometano. Se agregó 32,0 mg (205 µmol) de (diclorometileno)carbamato de metilo y la mezcla se agitó a TA durante la noche. La mezcla de reacción se juntó con 20 ml de acetato de etilo y se lavó tres veces con solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio. La fase orgánica se lavó con solución saturada acuosa de cloruro de sodio, se secó y concentró. El residuo se purificó por medio de HPLC preparativa (columna: Chromatorex C18, 10 µm, 125 x 30 mm, solvente: acetonitrilo / 0,1% gradiente de ácido fórmico; 0 a 5 min. 10% acetonitrilo, durante 14 min hasta 90% acetonitrilo y otros 2 min. 90% acetonitrilo). Se obtuvieron 33,7 mg (29% de teoría, 100% pureza) del compuesto del título.

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0,008 (1,62), 0,963 (2,65), 0,981 (5,90), 1,000 (2,87), 1,645 (0,55), 1,662 (0,64), 1,670 (0,54), 1,686 (0,62), 1,705 (0,42), 1,865 (0,50), 1,874 (0,56), 1,883 (0,54), 1,893 (0,64), 1,909 (0,50), 1,928 (0,42), 2,329 (0,42), 2,670 (0,48), 3,520 (0,91), 3,541 (2,07), 3,563 (1,92), 3,611 (16,00), 3,655 (2,02), 3,678 (2,20), 3,697 (0,96), 4,757 (0,55), 7,565 (1,66), 7,587 (3,13), 7,609 (1,67), 8,623 (3,35), 8,646 (3,76), 8,918 (4,03), 8,940 (3,39), 8,964 (1,06), 9,027 (5,59), 10,171 (1,83), 10,194 (1,78).

LC-MS (Método 1): R_t = 1,07 min; MS (ESIpos): m/z = 571 [M+H]+

Ejemplo 378

N-[(1*S*)-1-ciclopropil-2,2,2-trifluoroetil]-7-{[(2*R*)-2-hidroxipropil]amino}-4-oxo-1-(2,4,6-trifluorofenil)-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida



De acuerdo con GP3, 150 mg (315 µmol) del compuesto del Ejemplo 126A se hizo reaccionar con 33,2 mg (441 µmol) de (2*R*)-1-aminopropan-2-ol en presencia de 190 µl (1,10 mmol) de N,*N*-diisopropiletilamina en 3,1 ml de dimetilformamida. La mezcla de reacción se diluyó con 1 ml de acetonitrilo y 0,5 ml de agua y se purificó por medio de HPLC preparativa (columna: Chromatorex C18, 10 µm, 125 x 30 mm, solvente: acetonitrilo / 0,1% gradiente de ácido fórmico; 0 a 5 min. 10% acetonitrilo, durante 14 min hasta 90% acetonitrilo y otros 2 min. 90% acetonitrilo). Se obtuvieron 145 mg (89% de teoría, 99% pureza) del compuesto del título.

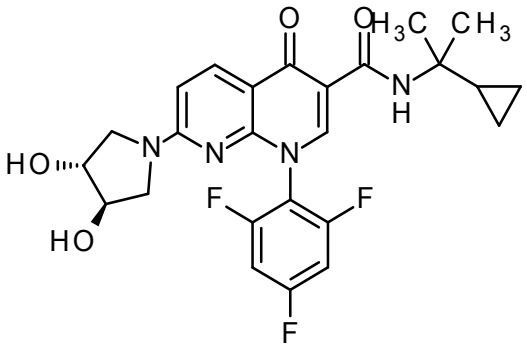
^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,150 (0,47), -0,008 (4,10), 0,008 (3,55), 0,146 (0,47), 0,307 (1,05), 0,318 (2,37), 0,329 (3,71), 0,341 (3,77), 0,353 (2,84), 0,365 (1,52), 0,490 (0,99), 0,501 (2,60), 0,513 (3,85), 0,525 (3,29), 0,535 (2,80), 0,542 (2,68), 0,549 (2,43), 0,562 (3,79), 0,573 (3,22), 0,583 (2,96), 0,593 (2,41), 0,607 (1,52), 0,622 (1,82), 0,632 (2,17), 0,643 (3,31), 0,653 (3,10), 0,658 (3,00), 0,667 (3,08), 0,675 (1,42), 0,688 (1,03), 0,826 (15,80), 0,842 (16,00), 1,159 (0,79), 1,171 (1,54), 1,179 (2,27), 1,191 (3,91),

1,200 (2,72), 1,212 (3,87), 1,224 (1,99), 1,232 (1,34), 1,244 (0,59), 2,073 (14,17), 2,328 (1,01), 2,333 (0,75), 2,366 (0,79), 2,519 (4,28), 2,524 (3,26), 2,666 (0,79), 2,670 (1,01), 2,710 (0,81), 2,762 (1,12), 2,778 (1,74), 2,795 (2,58), 2,813 (2,31), 2,828 (1,48), 2,984 (1,68), 2,997 (2,51), 3,009 (2,11), 3,029 (1,91), 3,042 (1,40), 3,559 (2,55), 4,330 (0,51), 4,350 (1,93), 4,370 (3,26), 4,392 (3,26), 4,412 (1,74), 4,639 (5,68), 4,650 (5,74), 6,729 (6,67), 6,752 (6,89), 7,535 (6,41), 7,556 (11,17), 7,578 (6,29), 8,137 (6,29), 8,160 (8,19), 8,174 (4,42), 8,188 (2,37), 8,765 (13,93), 10,591 (5,58), 10,615 (5,31).

LC-MS (Método 1): R_t = 1,00 min; MS (ESIpos): m/z = 515 [M+H]+

Ejemplo 379

N-(2-Ciclopropilpropan-2-il)-7-[(3*R*,4*R*)-3,4-dihidroxipirrolidin-1-il]-4-oxo-1-(2,4,6-trifluorofenil)-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida



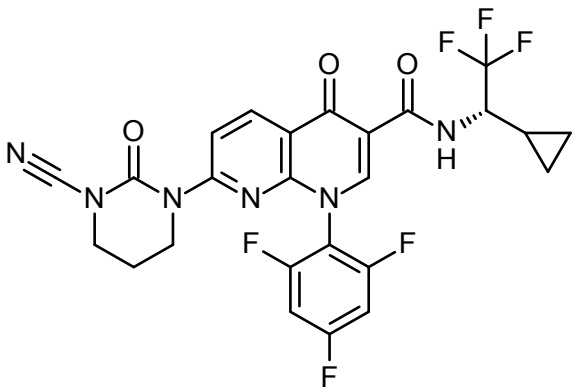
De acuerdo con GP1, 30 mg (71 µmol) del compuesto del Ejemplo 121A se hizo reaccionar con 8,5 mg (85 µmol) de 2-ciclopropilpropan-2-amina en presencia de 32 mg (85 µmol) de HATU y 43 µl (0,25 µmol) de *N*,*N*-diisopropiletilamina en 1,0 ml de dimetilformamida. La mezcla se diluyó con 1 ml de agua y 2 ml de DMSO y la solución se purificó por medio de HPLC preparativa (columna: Chromatorex C18, 10 µm, 125 x 30 mm, solvente: acetonitrilo / 0,1% gradiente de ácido fórmico; 0 a 5 min. 10% acetonitrilo, durante 14 min hasta 90% acetonitrilo y otros 2 min. 90% acetonitrilo). Se obtuvieron 21,9 mg (61% de teoría, 100% pureza) del compuesto del título.

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0,396 (5,13), 0,414 (4,63), 1,311 (16,00), 2,073 (2,35), 3,049 (0,58), 3,080 (0,80), 3,230 (0,49), 3,253 (0,41), 3,336 (0,74), 3,594 (0,49), 3,921 (0,75), 4,042 (0,75), 5,129 (0,82), 5,221 (0,81), 6,728 (1,58), 6,751 (1,58), 7,536 (0,69), 7,555 (1,16), 7,578 (0,64), 8,256 (1,85), 8,278 (1,73), 8,642 (3,25), 9,938 (2,06).

LC-MS (Método 1): R_t = 0,89 min; MS (ESIpos): m/z = 503 [M+H]+

Ejemplo 380

7-(3-Ciano-2-oxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)-N-[(1S)-1-ciclopropil-2,2,2-trifluoroetil]-4-oxo-1-(2,4,6-trifluorofenil)-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida



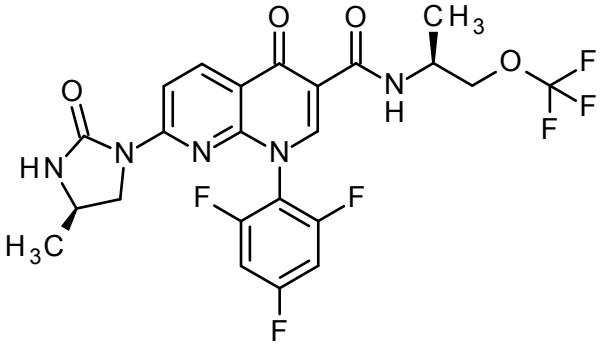
De acuerdo con GP2, 100 mg (210 µmol) del compuesto del Ejemplo 126A se hizo reaccionar con 28,9 mg (231 µmol) de 2-oxotetrahidropirimidin-1(2*H*)-carbonitrilo en presencia de 43,6 mg (315 µmol) de carbonato de potasio, 4,7 mg (21 µmol) de acetato de paladio(II) y 24 mg (42 µmol) de Xantphos en 2,1 ml de 1,4-dioxano. Posteriormente, se agregó 2 ml de agua y 3 ml de acetonitrilo. Se logró una purificación por medio de HPLC preparativa (columna: Chromatorex C18, 10 µm, 125 x 30 mm, solvente: acetonitrilo / 0,1% gradiente de ácido fórmico; 0 a 5 min. 10% acetonitrilo, durante 14 min hasta 90% acetonitrilo y otros 2 min. 90% acetonitrilo). Se obtuvieron 74,0 mg (62% de teoría, 100% pureza) del compuesto del título.

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,149 (1,15), -0,008 (8,97), 0,008 (8,97), 0,146 (1,12), 0,343 (2,62), 0,356 (2,87), 0,558 (2,55), 0,571 (4,38), 0,584 (3,80), 0,652 (1,63), 0,674 (2,59), 1,232 (2,68), 1,252 (2,40), 2,026 (3,86), 2,040 (5,17), 2,055 (4,09), 2,073 (11,15), 2,328 (1,92), 2,367 (0,93), 2,671 (1,88), 2,710 (0,89), 3,589 (5,05), 3,603 (6,71), 3,617 (5,01), 3,812 (5,43), 3,827 (9,52), 3,841 (5,37), 4,367 (1,31), 4,389 (2,49), 4,409 (2,14), 7,579 (4,89), 7,601 (9,10), 7,624 (5,05), 8,136 (11,08), 8,158 (11,31), 8,695 (11,98), 8,717 (10,57), 9,089 (16,00), 10,195 (5,37), 10,219 (4,89).

LC-MS (Método 1): R_t = 1,08 min; MS (ESIpos): m/z = 565 [M+H]+

Ejemplo 381

7-[(4*R*)-4-metil-2-oxoimidazolidin-1-il]-4-oxo-*N*-[(2*S*)-1-(trifluorometoxi)propan-2-il]-1-(2,4,6-trifluorofenil)-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida



De acuerdo con GP1, 100 mg (97% pureza, 232 µmol) del compuesto del Ejemplo 129D se hizo reaccionar con 50,0 mg (278 µmol) de (2*S*)-1-(trifluorometoxi)propan-2-amina clorhidrato en presencia de 106 mg (278 µmol) de HATU y 101 µl (580 µmol) de *N,N*-diisopropiletilamina en 2,3 ml de dimetilformamida. La mezcla se diluyó con 1 ml de 1N ácido clorhídrico acuoso, agua y acetonitrilo y la solución se purificó por

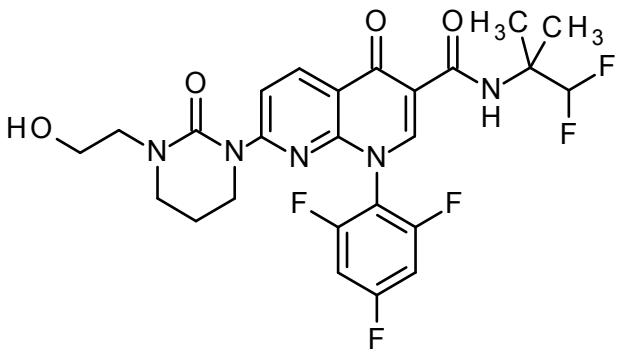
medio de HPLC preparativa (columna: Chromatorex C18, 10 µm, 125 x 30 mm, solvente: acetonitrilo / 0,1% gradiente de ácido fórmico; 0 a 5 min. 10% acetonitrilo, durante 14 min hasta 90% acetonitrilo y otros 2 min. 90% acetonitrilo). Se obtuvieron 69,3 mg (55% de teoría, 100% pureza) del compuesto del título.

^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,007 (0,71), 0,007 (0,68), 1,120 (10,98), 1,131 (11,18), 1,233 (0,41), 1,256 (16,00), 1,270 (15,96), 2,516 (2,00), 2,520 (1,59), 2,524 (1,18), 3,084 (1,25), 3,093 (2,58), 3,104 (2,65), 3,112 (1,27), 3,711 (1,38), 3,728 (3,72), 3,745 (3,68), 3,749 (3,29), 3,763 (1,38), 3,780 (0,61), 4,157 (0,78), 4,166 (1,11), 4,177 (4,39), 4,184 (5,76), 4,193 (4,96), 4,203 (0,92), 4,213 (1,01), 4,335 (0,64), 4,345 (1,15), 4,359 (1,55), 4,373 (1,09), 4,383 (0,52), 7,550 (1,03), 7,554 (1,02), 7,569 (4,16), 7,587 (4,18), 7,607 (1,02), 7,808 (5,93), 8,406 (8,66), 8,424 (10,07), 8,538 (10,69), 8,556 (8,06), 8,904 (12,01), 9,902 (3,85), 9,917 (3,70).

LC-MS (Método 3): R_t = 1,91 min; MS (ESIpos): m/z = 544 [M+H]+

Ejemplo 382

N-(1,1-Difluoro-2-metilpropan-2-il)-7-[3-(2-hidroxietil)-2-oxotetrahidropirimidin-1(2*H*)-il]-4-oxo-1-(2,4,6-trifluorofenil)-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida



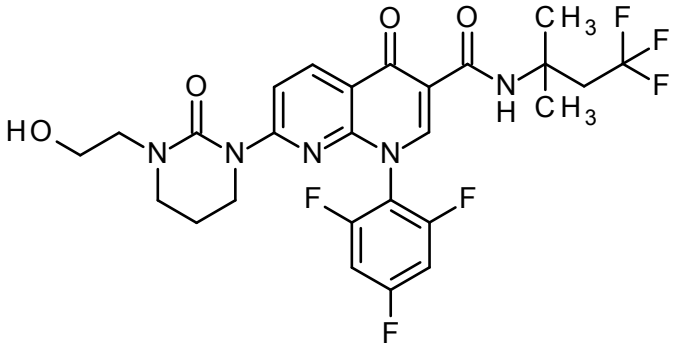
De acuerdo con GP1, 25 mg (97% pureza, 52 µmol) del compuesto del Ejemplo 125A se hizo reaccionar con 9,2 mg (63 µmol) de 1,1-difluoro-2-metilpropan-2-amina clorhidrato en presencia de 24 mg (63 µmol) de HATU y 23 µl (0,13 mmol) de *N,N*-diisopropiletilamina en 1,4 ml de dimetilformamida. La mezcla se diluyó con 1 ml de 1N ácido clorhídrico acuoso, agua y acetonitrilo y la solución se purificó por medio de HPLC preparativa (columna: Chromatorex C18, 10 µm, 125 x 30 mm, solvente: acetonitrilo / 0,1% gradiente de ácido fórmico; 0 a 5 min. 10% acetonitrilo, durante 14 min hasta 90% acetonitrilo y otros 2 min. 90% acetonitrilo). Se obtuvieron 16,2 mg (56% de teoría, 100% pureza) del compuesto del título.

^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,007 (0,86), 0,006 (0,84), 1,451 (16,00), 1,880 (0,39), 1,891 (1,10), 1,904 (1,70), 1,916 (1,18), 1,927 (0,41), 2,515 (2,23), 2,518 (1,70), 2,522 (1,29), 3,368 (1,68), 3,373 (2,29), 3,380 (4,11), 3,385 (3,51), 3,392 (2,47), 3,397 (2,00), 3,494 (1,65), 3,506 (2,23), 3,518 (1,63), 3,528 (1,16), 3,539 (2,88), 3,551 (2,60), 3,563 (0,84), 4,688 (1,27), 4,699 (2,94), 4,710 (1,25), 6,317 (0,84), 6,431 (1,63), 6,544 (0,76), 7,571 (1,39), 7,588 (2,45), 7,606 (1,37), 8,140 (3,64), 8,158 (3,68), 8,484 (3,92), 8,502 (3,43), 8,927 (5,03), 10,099 (3,13).

LC-MS (Método 3): R_t = 1,80 min; MS (ESIpos): m/z = 554 [M+H]+

Ejemplo 383

7-[3-(2-hidroxietil)-2-oxotetrahidropirimidin-1(2*H*)-il]-4-oxo-*N*-[(4,4,4-trifluoro-2-metilbutan-2-il)-1-(2,4,6-trifluorofenil)-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida



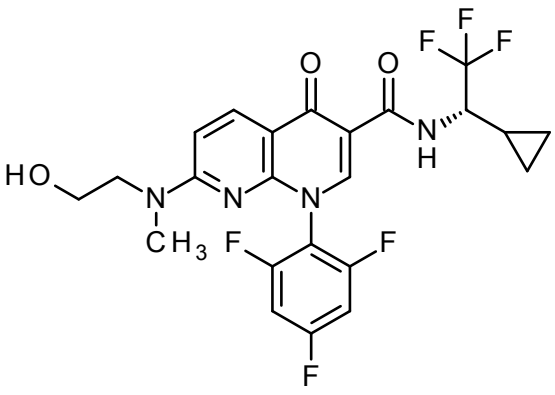
De acuerdo con GP1, 19 mg (99 % pureza, 41 µmol) del compuesto del Ejemplo 125A se hizo reaccionar con 8,7 mg (49 µmol) de 4,4,4-trifluoro-2-metilbutan-2-amina clorhidrato en presencia de 19 mg (49 µmol) de HATU y 18 µl (0,10 mmol) de *N,N*-diisopropiletilamina en 1,0 ml de dimetilformamida. La mezcla se diluyó con 1 ml de 1N ácido clorhídrico acuoso, agua y acetonitrilo y la solución se purificó por medio de HPLC preparativa (columna: Chromatorex C18, 10 µm, 125 x 30 mm, solvente: acetonitrilo / 0,1% gradiente de ácido fórmico; 0 a 5 min. 10% acetonitrilo, durante 14 min hasta 90% acetonitrilo y otros 4 min. 90% acetonitrilo). Se obtuvieron 9,30 mg (39% de teoría, 100% pureza) del compuesto del título.

^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1,497 (16,00), 1,880 (0,42), 1,892 (1,17), 1,904 (1,81), 1,916 (1,24), 1,928 (0,45), 2,519 (0,74), 2,523 (0,56), 2,924 (0,69), 2,948 (2,01), 2,972 (1,89), 2,996 (0,57), 3,369 (1,76), 3,374 (2,47), 3,381 (4,30), 3,386 (3,67), 3,392 (2,62), 3,398 (2,12), 3,495 (1,74), 3,507 (2,38), 3,519 (1,71), 3,529 (1,21), 3,541 (2,97), 3,552 (2,69), 3,564 (0,87), 4,689 (1,27), 4,700 (2,92), 4,711 (1,25), 7,569 (1,48), 7,587 (2,61), 7,604 (1,47), 8,136 (3,98), 8,154 (3,98), 8,478 (4,27), 8,496 (3,72), 8,904 (5,42), 9,962 (3,28).

LC-MS (Método 3): R_t = 1,88 min; MS (ESIpos): m/z = 586 [M+H]+

Ejemplo 384

N-[(1*S*)-1-ciclopropil-2,2,2-trifluoroetil]-7-[(2-hidroxietil)(metil)amino]-4-oxo-1-(2,4,6-trifluorofenil)-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida



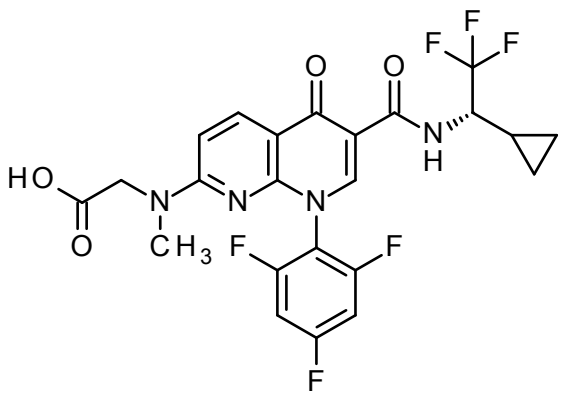
De acuerdo con GP3, 50,0 mg (105 µmol) del compuesto del Ejemplo 126A se hizo reaccionar con 8,7 mg (116 µmol) de 2-(metilamino)etanol en presencia de 64 µl (0,37 mmol) de N,*N*-diisopropiletilamina en 0,56 ml de dimetilformamida. La mezcla de reacción se diluyó con 1 ml de acetonitrilo y 0,2 ml de 1N ácido clorhídrico acuoso y se purificó por medio de HPLC preparativa (columna: Chromatorex C18, 10 µm, 125 x 30 mm, solvente: acetonitrilo / 0,05% gradiente de ácido fórmico; 0 a 3 min. 10% acetonitrilo hasta 35 min. 90% acetonitrilo y otros 3 min. 90% acetonitrilo). Se obtuvieron 43,6 mg (81% de teoría, 100% pureza) del compuesto del título.

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0,313 (1,08), 0,324 (2,62), 0,334 (4,16), 0,346 (4,12), 0,358 (3,20), 0,370 (1,57), 0,498 (1,08), 0,510 (2,93), 0,521 (4,27), 0,534 (3,75), 0,547 (3,80), 0,556 (3,35), 0,567 (4,19), 0,578 (3,62), 0,588 (3,27), 0,599 (2,68), 0,612 (1,63), 0,626 (2,04), 0,636 (2,30), 0,647 (3,74), 0,658 (3,39), 0,663 (3,25), 0,671 (3,20), 0,679 (1,57), 0,692 (1,03), 1,164 (0,78), 1,176 (1,59), 1,184 (2,37), 1,196 (4,08), 1,205 (3,00), 1,217 (3,98), 1,229 (2,16), 1,237 (1,46), 1,249 (0,63), 2,328 (0,79), 2,366 (0,64), 2,670 (0,91), 2,711 (0,79), 2,833 (1,26), 3,123 (2,01), 3,538 (1,66), 4,332 (0,55), 4,352 (2,17), 4,373 (3,82), 4,394 (3,72), 4,414 (1,97), 4,434 (0,48), 4,615 (0,72), 6,961 (1,39), 7,525 (5,57), 7,547 (10,59), 7,569 (5,53), 8,261 (2,60), 8,280 (2,50), 8,805 (16,00), 10,546 (6,57), 10,570 (6,32).

LC-MS (Método 3): R_t = 1,93 min; MS (ESIpos): m/z = 515 [M+H]+

Ejemplo 385

N-[6-{[(1*S*)-1-Ciclopropil-2,2,2-trifluoroetil]carbamoil}-5-oxo-8-(2,4,6-trifluorofenil)-5,8-dihidro-1,8-naftiridina-2-il]-*N*-metilglicina



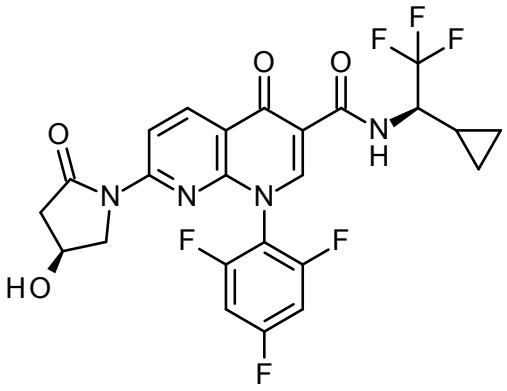
De acuerdo con GP3, 50,0 mg (105 µmol) del compuesto del Ejemplo 126A se hizo reaccionar con 50,0 mg (325 µmol) de clorhidrato de N-metilglicinato de etilo en presencia de 64 µl (0,37 mmol) de N,*N*-diisopropiletilamina en 1,0 ml de dimetilformamida. La mezcla de reacción se diluyó con 1 ml de acetonitrilo y 0,2 ml de 1N ácido clorhídrico acuoso y se purificó por medio de HPLC preparativa (columna: Chromatorex C18, 10 µm, 125 x 30 mm, solvente: acetonitrilo / 0,1% gradiente de ácido fórmico; 0 a 5 min. 10% acetonitrilo, durante 14 min hasta 90% acetonitrilo y otros 4 min. 90% acetonitrilo). Se obtuvieron 32,0 mg (56% de teoría, 96% pureza) del compuesto del título.

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] = 12,44 (br. s, 1H), 10,50 (d, 1H), 8,81 (s, 1H), 8,41-8,25 (m, 1H), 7,62-7,35 (m, 2H), 7,08-6,87 (m, 1H), 4,44-4,32 (m, 1H), 3,95 (br. s, 1,4H), 3,15 (br. s, 2,3H), 2,81 (br. s, 0,5H), 1,26-1,16 (m, 1H), 0,70-0,49 (m, 3H), 0,38-0,30 (m, 1H).

LC-MS (Método 3): R_t = 1,85 min; MS (ESIpos): m/z = 529 [M+H]+

Ejemplo 386

N-[(1*R*)-1-Ciclopropil-2,2,2-trifluoroetil]-7-[(4*S*)-4-hidroxi-2-oxopirrolidin-1-il]-4-oxo-1-(2,4,6-trifluorofenil)-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida



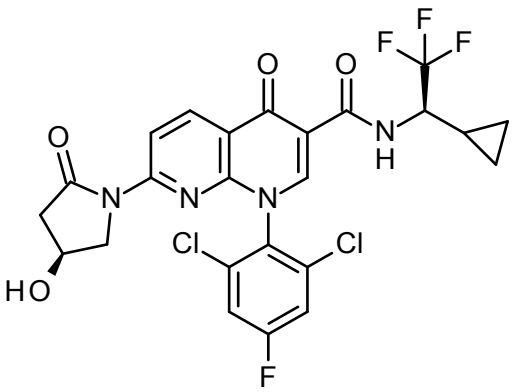
De acuerdo con GP1, 11,0 g (26,2 mmol) del compuesto del Ejemplo 117A se hizo reaccionar con 5,53 g (31,5 mmol) de (1*R*-1-ciclopropil-2,2,2-trifluoroetanamina clorhidrato en presencia de 15,0 g (39,3 mmol) de HATU y 11,4 ml (65,6 mmol) de *N*,*N*-diisopropiletilamina en 150 ml de dimetilformamida. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante otras 1,5 h y luego la mezcla se extrajo agitando en agua con hielo con un poco de ácido clorhídrico acuoso. El precipitado se filtró por succión y se lavó con agua. El residuo se purificó por medio de cromatografía de fase normal (éter de petróleo/acetato de etilo 1:1 y diclorometano/metanol 9:1). Se obtuvieron 11 g (76% de teoría, 99% pureza) del compuesto del título.

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,008 (2,46), 0,008 (2,09), 0,332 (1,29), 0,337 (1,43), 0,346 (2,78), 0,358 (2,64), 0,371 (1,67), 0,381 (1,15), 0,541 (1,63), 0,551 (2,52), 0,565 (3,70), 0,582 (3,68), 0,591 (2,39), 0,602 (1,99), 0,612 (1,61), 0,626 (1,01), 0,640 (1,25), 0,649 (1,45), 0,661 (2,70), 0,670 (2,11), 0,685 (1,57), 0,696 (1,07), 1,106 (1,49), 1,175 (1,11), 1,193 (1,07), 1,206 (1,09), 1,214 (1,51), 1,227 (2,50), 1,235 (1,85), 1,247 (2,48), 1,259 (1,37), 1,268 (0,95), 1,989 (2,03), 2,356 (3,72), 2,399 (4,35), 2,731 (0,83), 2,891 (1,09), 2,917 (3,56), 2,931 (3,74), 2,960 (3,30), 2,974 (3,20), 3,463 (3,74), 3,493 (4,55), 3,674 (3,26), 3,685 (4,03), 3,703 (3,10), 3,715 (2,74), 4,290 (2,76), 4,299 (2,78), 4,378 (1,33), 4,398 (2,29), 4,420 (2,21), 4,440 (1,21), 5,330 (9,02), 5,339 (8,94), 7,592 (2,15), 7,600 (2,80), 7,611 (4,09), 7,622 (4,09), 7,635 (2,74), 7,642 (2,07), 8,533 (10,41), 8,556 (12,48), 8,710 (12,66), 8,733 (9,92), 9,064 (16,00), 10,249 (5,43), 10,273 (5,21).

LC-MS (Método 3): R_t = 1,87 min; MS (ESIpos): m/z = 541 [M+H]+

Ejemplo 387

N-[(1*R*)-1-ciclopropil-2,2,2-trifluoroetil]-1-(2,6-dicloro-4-fluorofenil)-7-[(4*S*)-4-hidroxi-2-oxopirrolidin-1-il]-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida



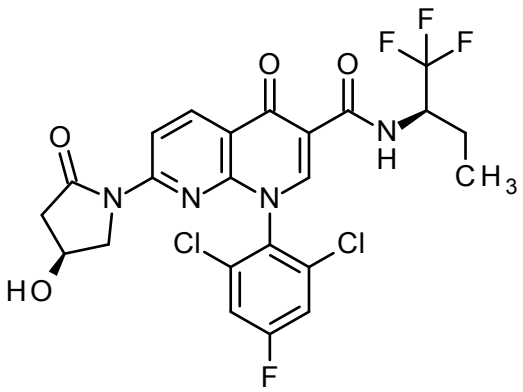
De acuerdo con GP2, 150 mg (99% pureza, 292 µmol) del compuesto del Ejemplo 130C se hizo reaccionar con 32,5 mg (321 µmol) de (4*S*)-4-hidroxipirrolidin-2-ona en presencia de 60,5 mg (438 µmol) de carbonato de potasio, 6,6 mg (29 µmol) de acetato de paladio(II) y 34 mg (58 µmol) de Xantphos en 3,0 ml de 1,4-dioxano. Posteriormente, la mezcla de reacción se diluyó con acetonitrilo y se filtró, y el solvente se removió a presión reducida. El residuo se absorbió en 3 ml de acetonitrilo y 0,5 ml de agua y se purificó por medio de HPLC preparativa (columna: Chromatorex C18, 10 µm, 125 x 30 mm, solvente: acetonitrilo / 0,05% gradiente de ácido fórmico; 0 a 3 min. 10% acetonitrilo hasta 22 min. 55% acetonitrilo, hasta 35 min. 65% ACN y otros 3 min. 90% acetonitrilo), y se obtuvo 25 mg (15% de teoría, 97,6% pureza) del compuesto del título. Posteriormente, las fracciones mezcladas se purificaron nuevamente por medio de cromatografía de fase normal (gradiente de diclorometano-metanol), y se obtuvo otros 89,2 mg (52% de teoría; 97% pureza) del compuesto del título.

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,008 (3,21), 0,008 (3,00), 0,343 (0,98), 0,353 (1,81), 0,365 (1,66), 0,554 (1,65), 0,569 (2,02), 0,587 (2,18), 0,597 (1,50), 0,607 (1,29), 0,645 (0,88), 0,655 (0,93), 0,666 (1,86), 0,676 (1,40), 1,214 (0,99), 1,227 (1,61), 1,235 (1,22), 1,248 (1,52), 1,259 (0,91), 2,073 (1,27), 2,341 (2,38), 2,386 (2,72), 2,912 (2,30), 2,927 (2,35), 2,956 (2,17), 2,970 (2,05), 3,287 (2,77), 3,375 (2,46), 3,404 (3,01), 3,597 (2,13), 3,610 (2,53), 3,627 (2,05), 3,640 (1,73), 4,270 (1,84), 4,385 (1,48), 4,406 (1,43), 5,329 (5,75), 5,338 (5,59), 7,906 (1,99), 7,913 (5,03), 7,923 (4,69), 7,929 (3,13), 7,934 (4,95), 7,943 (4,50), 7,950 (2,09), 8,531 (7,38), 8,553 (8,44), 8,723 (8,78), 8,746 (6,86), 9,004 (16,00), 10,285 (3,50), 10,309 (3,47).

LC-MS (Método 3): R_t = 2,01 min; MS (ESIpos): m/z = 573 [M+H]+

Ejemplo 388

1-(2,6-dicloro-4-fluorofenil)-7-[(4*S*)-4-hidroxi-2-oxopirrolidin-1-il]-4-oxo-*N*-[(2*R*)-1,1,1-trifluorobutan-2-il]-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida



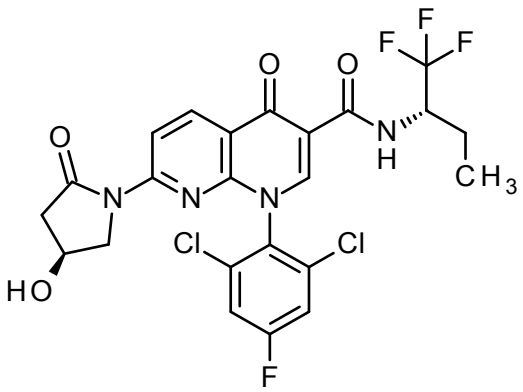
De acuerdo con GP2, 150 mg (99% pureza, 299 µmol) del compuesto del Ejemplo 131A se hizo reaccionar con 33,3 mg (329 µmol) de (4*S*)-4-hidroxipirrolidin-2-ona en presencia de 62,0 mg (448 µmol) de carbonato de potasio, 6,7 mg (30 µmol) de acetato de paladio(II) y 35 mg (60 µmol) de Xantphos en 3,3 ml de 1,4-dioxano. Posteriormente, la mezcla de reacción se diluyó con acetonitrilo y se filtró, y el solvente se removió a presión reducida. El residuo se absorbió en 3,0 ml de acetonitrilo y 0,5 ml de agua y se separó por medio de HPLC preparativa (columna: Chromatorex C18, 10 µm, 125 x 30 mm, solvente: acetonitrilo / 0,05% gradiente de ácido fórmico; 0 a 3 min. 10% acetonitrilo hasta 22 min. 55% acetonitrilo, hasta 35 min. 65% ACN y otros 3 min. 90% acetonitrilo). Las fracciones que contienen producto se combinaron y purificaron nuevamente por medio de cromatografía de fase normal (gradiente de diclorometano-metanol). Se obtuvieron 65,2 mg (39% de teoría, 100% pureza) del compuesto del título.

^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,007 (5,14), 0,007 (4,29), 0,971 (5,91), 0,986 (12,43), 1,001 (6,04), 1,648 (0,89), 1,662 (1,16), 1,667 (1,00), 1,676 (1,35), 1,682 (1,22), 1,690 (1,13), 1,696 (1,26), 1,710 (0,96), 1,875 (0,98), 1,883 (1,18), 1,890 (1,18), 1,898 (1,35), 1,903 (1,18), 1,911 (1,05), 1,918 (0,89), 2,347 (2,86), 2,381 (3,23), 2,919 (2,46), 2,931 (2,64), 2,954 (2,35), 2,965 (2,27), 3,286 (5,71), 3,376 (2,94), 3,400 (3,42), 3,603 (2,38), 3,613 (2,88), 3,627 (2,33), 3,637 (2,05), 4,259 (0,98), 4,269 (2,16), 4,278 (2,07), 4,767 (1,09), 4,783 (1,02), 5,328 (6,02), 5,336 (6,02), 5,754 (16,00), 7,912 (2,07), 7,917 (4,66), 7,927 (5,43), 7,934 (5,84), 7,944 (4,19), 7,949 (2,27), 8,531 (7,28), 8,549 (8,15), 8,721 (8,61), 8,739 (6,95), 9,010 (15,72), 10,140 (3,84), 10,159 (3,71).

LC-MS (Método 3): R_t = 1,97 min; MS (ESIpos): m/z = 561 [M+H]+

Ejemplo 389

1-(2,6-dicloro-4-fluorofenil)-7-[(4*S*)-4-hidroxi-2-oxopirrolidin-1-il]-4-oxo-*N*-[(2*S*)-1,1,1-trifluorobutan-2-il]-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida



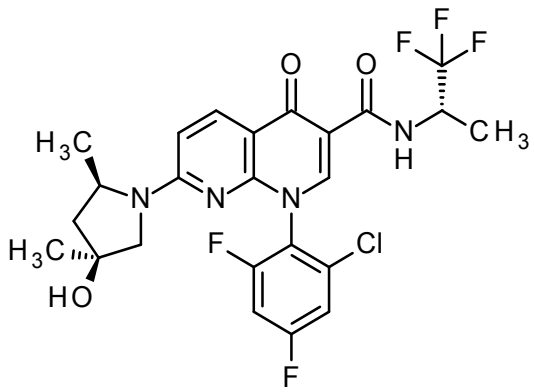
De acuerdo con GP2, 150 mg (99% pureza, 299 µmol) del compuesto del Ejemplo 132A se hizo reaccionar con 33,3 mg (329 µmol) de (4*S*)-4-hidroxipirrolidin-2-ona en presencia de 62,0 mg (448 µmol) de carbonato de potasio, 6,7 mg (30 µmol) de acetato de paladio(II) y 35 mg (60 µmol) de Xantphos en 3,0 ml de 1,4-dioxano. Posteriormente, la mezcla de reacción se diluyó con acetonitrilo y se filtró, y el solvente se removió a presión reducida. El residuo se absorbió en 3,0 ml de acetonitrilo y 0,5 ml de agua y se separó por medio de HPLC preparativa (columna: Chromatorex C18, 10 µm, 125 x 30 mm, solvente: acetonitrilo / 0,05% gradiente de ácido fórmico; 0 a 3 min. 10% acetonitrilo hasta 22 min. 55% acetonitrilo, hasta 35 min. 65% ACN y otros 3 min. 90% acetonitrilo). Las fracciones que contienen producto se combinaron y purificaron nuevamente por medio de cromatografía de fase normal (gradiente de diclorometano-metanol). Se obtuvieron 13,0 mg (8% de teoría, 99% pureza) del compuesto del título.

^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,120 (1,67), -0,013 (2,76), -0,007 (16,00), 0,007 (13,28), 0,117 (1,63), 0,971 (3,73), 0,986 (7,69), 1,001 (3,73), 1,147 (1,17), 1,236 (1,36), 1,662 (0,74), 1,667 (0,66), 1,675 (0,89), 1,682 (0,82), 1,690 (0,78), 1,695 (0,82), 1,710 (0,58), 1,875 (0,62), 1,882 (0,74), 1,890 (0,78), 1,898 (0,85), 1,911 (0,66), 1,917 (0,58), 2,347 (1,75), 2,358 (0,85), 2,362 (1,05), 2,365 (0,82), 2,381 (1,98), 2,632 (0,74), 2,635 (1,05), 2,639 (0,74), 2,919 (1,55), 2,931 (1,63), 2,953 (1,48), 2,965 (1,40), 3,285 (10,17), 3,376 (1,90), 3,399 (2,10), 3,603 (1,51), 3,613 (1,79), 3,627 (1,44), 3,637 (1,24), 4,277 (1,32), 4,767 (0,70), 5,328 (3,77), 5,335 (3,69), 5,754 (4,97), 7,912 (1,32), 7,917 (2,95), 7,927 (3,42), 7,934 (3,65), 7,944 (2,64), 7,949 (1,44), 8,531 (4,58), 8,548 (5,13), 8,721 (5,40), 8,739 (4,35), 9,010 (10,02), 10,140 (2,37), 10,159 (2,29).

LC-MS (Método 3): R_t = 1,98 min; MS (ESIpos): m/z = 561 [M+H]+

Ejemplo 390

1-(2-cloro-4,6-difluorofenil)-7-[(2*R*, 4*S*)-4-hidroxi-2,4-dimetilpirrolidin-1-il]-4-oxo-*N*-[(2*S*)-1,1,1-trifluoropropan-2-il]-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida



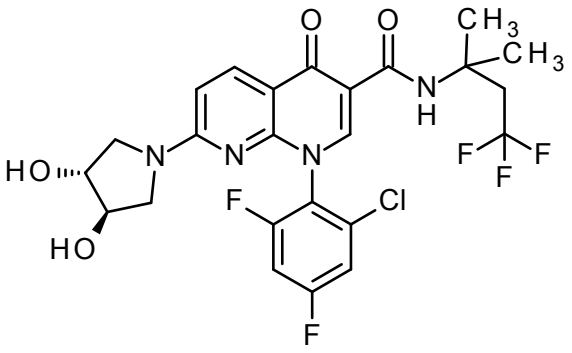
De acuerdo con GP3, 18 mg (38 µmol) del compuesto del Ejemplo 111A se hizo reaccionar con 10 mg (95% pureza, 41 µmol) del compuesto del Ejemplo 116A en presencia de 23 µl (0,13 mmol) de N,*N*-diisopropiletilamina en 1,5 ml de dimetilformamida. La mezcla de reacción se diluyó con 4 ml de acetonitrilo y 0,5 ml de agua y se purificó por medio de HPLC preparativa (columna: Kromasil C18, 10 µm, 250 x 20 mm, solvente: acetonitrilo / 0,05% gradiente de ácido fórmico; 0 a 3 min. 10% acetonitrilo hasta 35 min. 90% acetonitrilo y otros 3 min. 90% acetonitrilo). Se obtuvieron 15,9 mg (77% de teoría, 99% pureza) del compuesto del título.

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,149 (0,98), -0,008 (15,59), 0,008 (9,15), 0,146 (0,94), 0,976 (4,35), 1,021 (3,73), 1,267 (12,23), 1,365 (14,65), 1,371 (16,00), 1,382 (14,36), 1,388 (14,61), 1,648 (2,13), 2,001 (1,76), 2,328 (0,90), 2,367 (0,98), 2,711 (1,11), 3,288 (13,09), 3,465 (2,26), 3,752 (1,76), 4,865 (5,87), 4,898 (2,91), 6,702 (2,38), 7,710 (4,76), 7,733 (5,46), 7,749 (3,24), 8,246 (5,91), 8,268 (5,46), 8,761 (5,70), 10,493 (7,30), 10,516 (7,06).

LC-MS (Método 3): R_t = 2,07 min; MS (ESIpos): m/z = 545 [M+H]+

<u>Ejemplo 391</u>

1-(2-Cloro-4,6-difluorofenil)-7-[(3*R*,4*R*)-3,4-dihidroxipirrolidin-1-il]-4-oxo-*N*-(4,4,4-trifluoro-2-metilbutan-2-il)-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida (mezcla de atropisómeros)



De acuerdo con GP3, 100 mg (202 µmol) del compuesto del Ejemplo 109A se hizo reaccionar con 33,9 mg (243 µmol) de (3*R*,4*R*)-pirrolidina-3,4-diol clorhidrato en presencia de 123 µl (708 µmol) de *N*,*N*-diisopropiletilamina en 2,0 ml de dimetilformamida. La mezcla de reacción se diluyó con 2,0 ml de acetonitrilo y se acidificó con 1N ácido clorhídrico acuoso. La solución se purificó por medio de HPLC preparativa (columna: Chromatorex C18, 10 µm, 125 x 30 mm, solvente: acetonitrilo / 0,1% gradiente de

ácido fórmico; 0 a 5 min. 10% acetonitrilo, durante 14 min hasta 90% acetonitrilo y otros 4 min. 90% acetonitrilo). Se obtuvieron 109 mg (96% de teoría, 100% pureza) del compuesto del título.

LC-MS (Método 3): R_t = 1,76 min; MS (ESIpos): m/z = 561 [M+H]+

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] = 10,19 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,26 (d, 1H), 7,76-7,65 (m, 2H), 6,75 (d, 1H), 5,24-5,19 (m, 1H), 5,15-5,10 (m, 1H), 4,04 (br. s, 1H), 3,91 (br. s, 1H), 3,64-3,56 (m, 1H), 3,24-3,15 (m, 1H), 3,06-2,87 (m, 3H), 1,48 (s, 6H).

109 mg del compuesto del título (mezcla de atropisómeros) se separó en los atropisómeros por SFC quiral (SFC preparativa: columna: Daicel Chiralpak IE 5 µm 250 x 20 mm; eluyente: 80% isoheptano, 20% etanol; temperatura: 35°C; velocidad de flujo: 15 ml/min; detección UV: 220 nm).

Esto proporcionó (en la secuencia de elución desde la columna) 45,1 mg de atropisómero 1 del Ejemplo 392 (99% de) Rt = 5,56 min y 47,9 mg (99% de) de atropisómero del Ejemplo 393 2 R_t = 6,17 min.

[SFC analítica: columna: Daicel Chiralpak IE 5 µm 250 x 4,6 mm; eluyente: 75% isohexano, 25% etanol; temperatura: 50°C; velocidad de flujo: 1 ml/min; detección UV: 220 nm]

Ejemplo 392

1-(2-Cloro-4,6-difluorofenil)-7-[(3*R*,4*R*)-3,4-dihidroxipirrolidin-1-il]-4-oxo-*N*-(4,4,4-trifluoro-2-metilbutan-2-il)-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida (atropisómero 1)

LC-MS (Método 3): R_t = 1,75 min; MS (ESIpos): m/z = 561 [M+H]+

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] = 10,19 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,26 (d, 1H), 7,76-7,65 (m, 2H), 6,75 (d, 1H), 5,24-5,19 (m, 1H), 5,15-5,11 (m, 1H), 4,04 (br. s, 1H), 3,91 (br. s, 1H), 3,64-3,56 (m, 1H), 3,23-3,15 (m, 1H), 3,06-2,87 (m, 3H), 1,48 (s, 6H).

Ejemplo 393

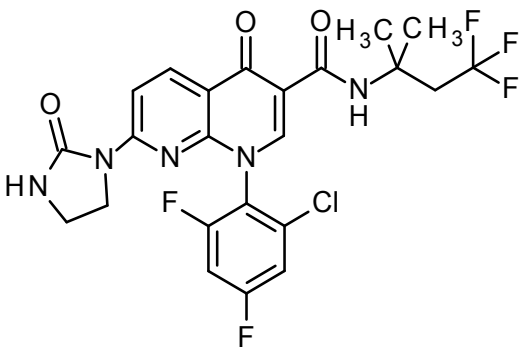
1-(2-Cloro-4,6-difluorofenil)-7-[(3*R*,4*R*)-3,4-dihidroxipirrolidin-1-il]-4-oxo-*N*-(4,4,4-trifluoro-2-metilbutan-2-il)-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida (atropisómero 2)

LC-MS (Método 3): R_t = 1,75 min; MS (ESIpos): m/z = 561 [M+H]+

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] = 10,19 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,26 (d, 1H), 7,76-7,66 (m, 2H), 6,75 (d, 1H), 5,25-5,19 (m, 1H), 5,15-5,11 (m, 1H), 4,04 (br. s, 1H), 3,91 (br. s, 1H), 3,64-3,56 (m, 1H), 3,25-3,17 (m, 1H), 3,04-2,88 (m, 3H), 1,48 (s, 6H).

Ejemplo 394

1-(2-cloro-4,6-difluorofenil)-4-oxo-7-(2-oxoimidazolidin-1-il)-*N*-(4,4,4-trifluoro-2-metilbutan-2-il)-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida



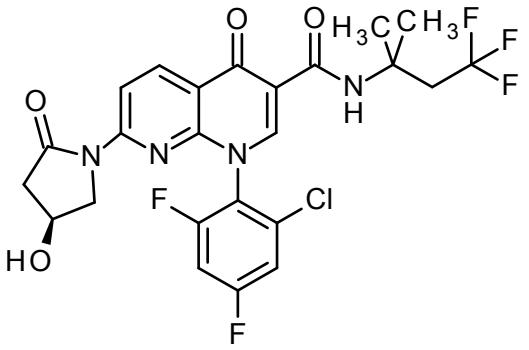
De acuerdo con GP2, 30 mg (61 µmol) del compuesto del Ejemplo 109A se hizo reaccionar con 54,4 mg (96% pureza, 607 µmol) de imidazolidin-2-ona en presencia de 13 mg (91 µmol) de carbonato de potasio, 1,4 mg (6,1 µmol) de acetato de paladio(II) y 7,0 mg (12 µmol) de Xantphos en 0,6 ml de 1,4-dioxano. A esto le sigue dilución con 3,0 ml de acetonitrilo y 2,0 ml de agua. Se logró una purificación por medio de HPLC preparativa (columna: Chromatorex C18, 10 µm, 125 x 30 mm, solvente: acetonitrilo / 0,1% gradiente de ácido fórmico; 0 a 5 min. 10% acetonitrilo, durante 14 min hasta 90% acetonitrilo y otros 4 min. 90% acetonitrilo). Se obtuvieron 15,6 mg (45% de teoría, 96% pureza) del compuesto del título.

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,149 (0,53), -0,008 (6,12), 0,008 (4,31), 0,146 (0,52), 1,234 (0,65), 1,259 (0,46), 1,496 (16,00), 2,073 (0,62), 2,323 (0,42), 2,328 (0,55), 2,523 (2,22), 2,665 (0,48), 2,670 (0,59), 2,906 (0,49), 2,918 (0,49), 2,937 (1,31), 2,948 (1,32), 2,966 (1,25), 2,978 (1,28), 2,997 (0,42), 3,008 (0,42), 3,335 (3,40), 3,354 (2,11), 3,516 (1,27), 3,526 (1,37), 3,535 (2,07), 3,546 (1,59), 3,567 (0,89), 7,641 (2,91), 7,685 (0,64), 7,691 (0,86), 7,708 (1,01), 7,715 (1,52), 7,731 (1,58), 7,738 (1,88), 7,753 (1,14), 7,763 (0,78), 8,402 (3,40), 8,424 (4,51), 8,532 (4,47), 8,555 (3,26), 8,836 (6,51), 10,001 (3,82).

LC-MS (Método 3): R_t = 2,01 min; MS (ESIpos): m/z = 544 [M+H]+

Ejemplo 395

1-(2-Cloro-4,6-difluorofenil)-7-[(4*S*)-4-hidroxi-2-oxopirrolidin-1-il]-4-oxo-*N*-(4,4,4-trifluoro-2-metilbutan-2-il)-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida



De acuerdo con GP2, 30 mg (61 µmol) del compuesto del Ejemplo 109A se hizo reaccionar con 6,8 mg (67 µmol) de (4*S*)-4-hidroxipirrolidin-2-ona en presencia de 13 mg (91 µmol) de carbonato de potasio, 1,4 mg (6,1 µmol) de acetato de paladio(II) y 7,0 mg (12 µmol) de Xantphos en 0,6 ml de 1,4-dioxano. A esto le sigue dilución con 3,0 ml de acetonitrilo y 2,0 ml de agua. Se logró una separación por medio de HPLC preparativa (columna: Chromatorex C18, 10 µm, 125 x 30 mm, solvente: acetonitrilo / 0,05% gradiente de ácido fórmico; 0 a 3 min. 15% acetonitrilo hasta 15 min. 90% acetonitrilo y otros 3 min. 90% acetonitrilo). Las fracciones del producto se combinaron y purificaron nuevamente por medio de cromatografía de fase normal (gradiente de acetato de etilo-ciclohexano). Se obtuvieron 14,2 mg (39% de teoría, 93% pureza) del compuesto del título.

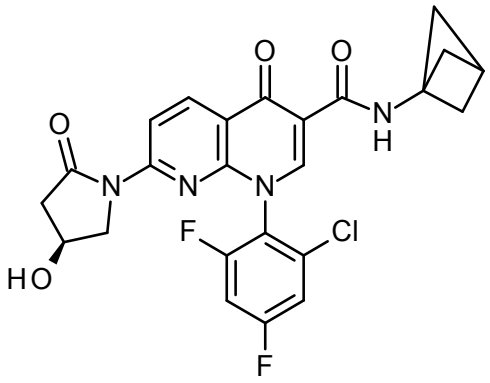
^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,149 (0,54), -0,008 (6,50), 0,008 (4,29), 0,146 (0,58), 1,234 (0,80), 1,259 (0,51), 1,501 (16,00), 2,328 (0,70), 2,340 (1,32), 2,383 (1,47), 2,524 (2,20), 2,670 (0,66), 2,905 (1,56), 2,920 (1,76), 2,948 (2,26), 2,963 (1,70), 3,393 (0,71), 3,423 (0,92), 3,443 (0,90), 3,613 (0,70), 3,625 (0,94), 3,632 (0,70), 3,644 (1,25), 3,655 (0,67), 3,662 (0,67), 3,674 (0,50), 4,271 (1,14), 5,318 (3,02), 5,328

(2,85), 7,728 (0,46), 7,743 (0,94), 7,751 (0,83), 7,766 (2,02), 7,777 (1,19), 7,789 (1,98), 7,799 (0,92), 8,507 (3,30), 8,529 (3,96), 8,692 (4,75), 8,714 (3,70), 8,921 (7,11), 9,916 (3,82).

LC-MS (Método 1): R_t = 1,03 min; MS (ESIpos): m/z = 559 [M+H]+

Ejemplo 396

N-(Biciclo[1.1.1]pent-1-il)-1-(2-cloro-4,6-difluorofenil)-7-[(4*S*)-4-hidroxi-2-oxopirrolidin-1-il]-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida



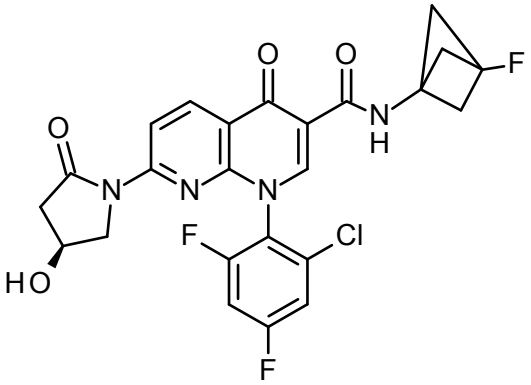
De acuerdo con GP1, 40 mg (92 µmol) del compuesto del Ejemplo 133A se hizo reaccionar con 13,2 mg (110 µmol) de biciclo[1.1.1]pentan-1-amina clorhidrato en presencia de 41,9 mg (110 µmol) de HATU y 56 µl (0,32 mmol) de *N*,*N*-diisopropiletilamina en 0,56 ml de dimetilformamida. La mezcla se diluyó con 0,1 ml de 1N ácido clorhídrico acuoso, 1 ml de acetonitrilo, 0,5 ml de DMSO y 0,5 ml de dioxano y la solución se purificó por medio de HPLC preparativa (columna: Chromatorex C18, 10 µm, 125 x 30 mm, solvente: acetonitrilo / 0,1% gradiente de ácido fórmico; 0 a 5 min. 10% acetonitrilo, durante 14 min hasta 90% acetonitrilo y otros 4 min. 90% acetonitrilo). Se obtuvieron 34,9 mg (75% de teoría, 99% pureza) del compuesto del título.

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 2,073 (0,76), 2,114 (16,00), 5,315 (0,76), 5,319 (0,87), 5,324 (0,92), 5,329 (0,77), 7,770 (0,72), 7,793 (0,74), 8,502 (1,41), 8,524 (1,80), 8,671 (1,71), 8,693 (1,35), 8,885 (2,53), 10,018 (1,77).

LC-MS (Método 1): R_t = 0,98 min; MS (ESIpos): m/z = 501 [M+H]+

Ejemplo 397

1-(2-cloro-4,6-difluorofenil)-*N*-(3-fluorobiciclo[1.1.1]pent-1-il)-7-[(4*S*)-4-hidroxi-2-oxopirrolidin-1-il]-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida



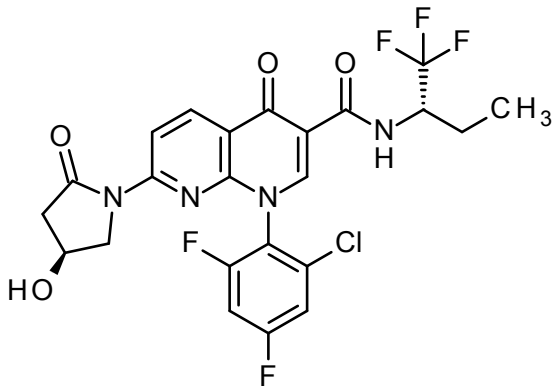
De acuerdo con GP1, 40 mg (92 µmol) del compuesto del Ejemplo 133A se hizo reaccionar con 15,2 mg (110 µmol) de 3-fluorobiciclo[1.1.1]pentan-1-amina clorhidrato en presencia de 41,9 mg (110 µmol) de HATU y 56 µl (0,32 mmol) de *N*,*N*-diisopropiletilamina en 0,56 ml de dimetilformamida. La mezcla se diluyó con 0,1 ml de 1N ácido clorhídrico acuoso, 1 ml de acetonitrilo, 0,5 ml de DMSO y 0,5 ml de dioxano y la solución se purificó por medio de HPLC preparativa (columna: Chromatorex C18, 10 µm, 125 x 30 mm, solvente: acetonitrilo / 0,1% gradiente de ácido fórmico; 0 a 5 min. 10% acetonitrilo, durante 14 min hasta 90% acetonitrilo y otros 4 min. 90% acetonitrilo). Se obtuvieron 28,0 mg (58% de teoría, 99% pureza) del compuesto del título.

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,008 (2,56), 0,008 (2,56), 2,114 (2,50), 2,339 (3,23), 2,382 (3,75), 2,906 (2,85), 2,920 (2,97), 2,949 (2,58), 2,964 (2,56), 3,389 (2,18), 3,419 (2,79), 3,442 (1,96), 3,611 (1,42), 3,623 (1,89), 3,632 (1,95), 3,643 (2,76), 3,653 (1,35), 3,661 (1,82), 3,674 (1,55), 4,272 (2,70), 4,281 (2,70), 5,317 (5,14), 5,322 (4,81), 5,326 (5,55), 5,331 (4,14), 7,726 (0,85), 7,733 (1,24), 7,741 (0,85), 7,748 (2,16), 7,757 (2,14), 7,763 (1,19), 7,771 (3,91), 7,782 (2,76), 7,793 (4,22), 7,804 (2,14), 7,808 (1,69), 7,815 (1,12), 8,510 (9,03), 8,533 (11,06), 8,678 (10,88), 8,701 (8,50), 8,926 (16,00), 10,135 (10,20).

LC-MS (Método 1): R_t = 0,96 min; MS (ESIpos): m/z = 519 [M+H]+

Ejemplo 398

1-(2-cloro-4,6-difluorofenil)-7-[(4*S*)-4-hidroxi-2-oxopirrolidin-1-il]-4-oxo-*N*-[(2*R*)-1,1,1-trifluorobutan-2-il]-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida (mezcla de atropisómero)



De acuerdo con GP1, 2,22 g (5,10 mmol) del compuesto del Ejemplo 133A se hizo reaccionar con 1,00 g (6,11 mmol) de (2*S*)-1,1,1-trifluorobutan-2-amina clorhidrato en presencia de 2,91 g (7,64 mmol) de HATU y 2,22 ml (12,7 mmol) de *N*,*N*-diisopropiletilamina en 27,8 ml de dimetilformamida. A la mezcla de reacción se le agregó 200 ml de agua con hielo y 20 ml de 1N ácido clorhídrico acuoso, y el precipitado se filtró con succión y se secó a alto vacío. Se obtuvieron 2,66 g (91% de teoría, 95% pureza) del compuesto del título.

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] = 10,13 (d, 1H), 9,04 (s, 1H), 8,72 (d, 1H), 8,54 (d, 1H), 7,82-7,72 (m, 2H), 5,33 (d, 1H), 4,84-4,70 (m, 1H), 4,31-4,25 (m, 1H), 3,69-3,61 (m, 1H), 3,47-3,40 (m, 1H), 2,94 (dd, 1H), 2,37 (d, 1H), 1,95-1,84 (m, 1H), 1,75-1,60 (m, 1H), 1,02-0,93 (m, 3H).

LC-MS (Método 4): R_t = 3,18/3,20 min; MS (ESIpos): m/z = 545 $[M+H]^+$

2,66 g del compuesto del título (mezcla de atropisómeros) se separó en los atropisómeros por SFC quiral (SFC preparativa: columna: Daicel Chiralcel OX-H 5 µm 250 x 30 mm; eluyente: 0,0-5,5 min 74% dióxido

de carbono, 26% acetonitrilo; 6-12 min 61,1% dióxido de carbono, 38,9% acetonitrilo, 12,5-14,0 min 74% dióxido de carbono, 26% acetonitrilo; temperatura: 38°C; velocidad de flujo: 180 ml/min; detección UV: 210 nm).

Esto proporcionó (en la secuencia de elución desde la columna) 857 mg de atropisómero 1 del Ejemplo 399 (99% de) Rt = 1,00 min y 977 mg (99% de) de atropisómero del Ejemplo 400 2 R_t = 2,10 min.

[SFC analítica: columna: Daicel Chiralpak OX-H 3 µm 100 x 4,6 mm; eluyente: 80% dióxido de carbono, 20% acetonitrilo; temperatura: 40°C; velocidad de flujo: 3 ml/min; detección UV: 210 nm]

El atropisómero 1 se suspendió finalmente en 5 ml de cada acetato de etilo y ciclohexano, el precipitado se filtró y se obtuvo 494 mg (17,8% de teoría, 100% pureza) del compuesto del Ejemplo 399.

El atropisómero 2 se suspendió finalmente en 5 ml de cada acetato de etilo y ciclohexano, el precipitado se filtró y se obtuvo 852 mg (30,7% de teoría, 100% pureza) del compuesto del Ejemplo 400. El licor madre se concentró hasta sequedad por evaporación giratoria y se purificó por medio de cromatografía de fase normal (gradiente de ciclohexano-acetato de etilo), y se obtuvo otros 30,8 mg (1% de teoría; 100% pureza) del compuesto del Ejemplo 400.

Ejemplo 399

1-(2-cloro-4,6-difluorofenil)-7-[(4*S*)-4-hidroxi-2-oxopirrolidin-1-il]-4-oxo-*N*-[(2*R*)-1,1,1-trifluorobutan-2-il]-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida (atropisómero 1)

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] = 10,13 (d, 1H), 9,04 (s, 1H), 8,72 (d, 1H), 8,54 (d, 1H), 7,83-7,72 (m, 2H), 5,33 (d, 1H), 4,83-4,71 (m, 1H), 4,31-4,25 (m, 1H), 3,66 (dd, 1H), 3,41 (d, 1H), 2,94 (dd, 1H), 2,37 (d, 1H), 1,96-1,83 (m, 1H), 1,74-1,59 (m, 1H), 0,98 (t, 3H).

LC-MS (Método 1): R_t = 1,00 min; MS (ESIpos): m/z = 545 [M+H]+

Ejemplo 400

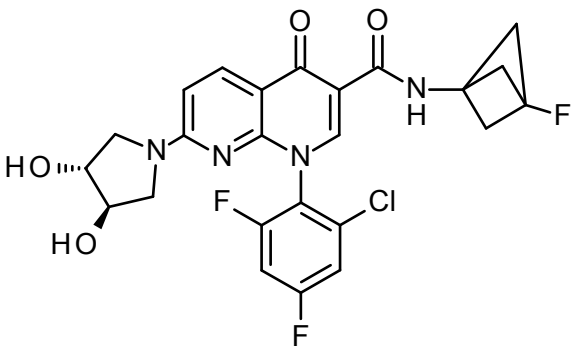
1-(2-cloro-4,6-difluorofenil)-7-[(4*S*)-4-hidroxi-2-oxopirrolidin-1-il]-4-oxo-*N*-[(2*R*)-1,1,1-trifluorobutan-2-il]-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida (atropisómero 2)

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] = 10,13 (d, 1H), 9,04 (s, 1H), 8,73 (d, 1H), 8,54 (d, 1H), 7,81-7,74 (m, 2H), 5,33 (d, 1H), 4,84-4,70 (m, 1H), 4,32-4,24 (m, 1H), 3,64 (dd, 1H), 3,43 (d, 1H), 2,94 (dd, 1H), 2,37 (d, 1H), 1,96-1,83 (m, 1H), 1,75-1,60 (m, 1H), 0,97 (t, 3H).

LC-MS (Método 1): R_t = 1,01 min; MS (ESIpos): m/z = 545 [M+H]+

Ejemplo 401

1-(2-cloro-4,6-difluorofenil)-7-[(3*R*,4*R*)-3,4-dihiroxipirrolidin-1-il]-*N*-(3-fluorobiciclo[1.1.1]pent-1-il)-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida



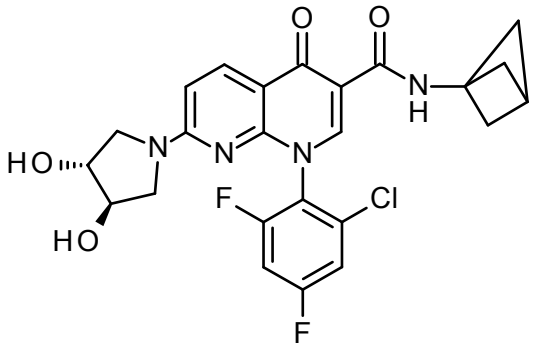
De acuerdo con GP1, 50,0 mg (99% pureza, 113 µmol) del compuesto del Ejemplo 134A se hizo reaccionar con 18,7 mg (136 µmol) de 3-fluorobiciclo[1.1.1]pentan-1-amina clorhidrato en presencia de 51,6 mg (136 µmol) de HATU y 69 µl (0,40 mmol) de *N*,*N*-diisopropiletilamina en 1,2 ml de dimetilformamida. La mezcla se diluyó con 1 ml de 1N ácido clorhídrico acuoso y 2,0 ml de DMSO y la solución se purificó por medio de HPLC preparativa (columna: Chromatorex C18, 10 µm, 125 x 30 mm, solvente: acetonitrilo / 0,1% gradiente de ácido fórmico; 0 a 5 min. 10% acetonitrilo, durante 14 min hasta 90% acetonitrilo y otros 4 min. 90% acetonitrilo). Se obtuvieron 51,4 mg (86% de teoría, 99% pureza) del compuesto del título.

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,008 (2,40), 0,008 (1,87), 2,073 (14,92), 2,094 (8,32), 2,475 (2,00), 2,988 (1,30), 3,019 (2,12), 3,044 (1,72), 3,178 (1,28), 3,201 (1,88), 3,331 (3,86), 3,587 (2,02), 3,607 (1,63), 3,913 (3,18), 4,039 (3,15), 5,135 (3,79), 5,223 (3,55), 6,731 (0,90), 6,741 (6,39), 6,754 (1,02), 6,763 (6,51), 7,677 (1,08), 7,689 (1,56), 7,700 (2,08), 7,712 (2,36), 7,724 (2,95), 7,753 (2,13), 8,232 (1,47), 8,237 (7,81), 8,259 (7,32), 8,599 (1,82), 8,641 (16,00), 10,305 (0,96), 10,447 (8,86).

LC-MS (Método 3): R_t = 1,62 min; MS (ESIpos): m/z = 521 [M+H]+

Ejemplo 402

N-(biciclo[1.1.1]pent-1-il)-1-(2-cloro-4,6-difluorofenil)-7-[(3*R*,4*R*)-3,4-dihidroxipirrolidin-1-il]-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida



De acuerdo con GP1, 50,0 mg (99% pureza, 113 µmol) del compuesto del Ejemplo 134A se hizo reaccionar con 16,2 mg (136 µmol) de biciclo[1.1.1]pentan-1-amina clorhidrato en presencia de 51,6 mg (136 µmol) de HATU y 69 µl (0,40 mmol) de *N*,*N*-diisopropiletilamina en 1,2 ml de dimetilformamida. La mezcla se diluyó con 1 ml de 1N ácido clorhídrico acuoso y 2,0 ml de DMSO y la solución se purificó por medio de HPLC preparativa (columna: Chromatorex C18, 10 µm, 125 x 30 mm, solvente: acetonitrilo / 0,1% gradiente

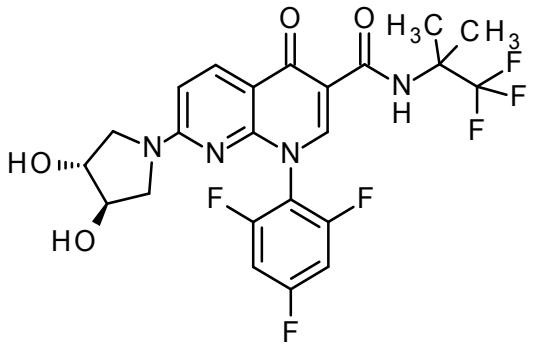
de ácido fórmico; 0 a 5 min. 10% acetonitrilo, durante 14 min hasta 90% acetonitrilo y otros 4 min. 90% acetonitrilo). Se obtuvieron 38,4 mg (67% de teoría, 99% pureza) del compuesto del título.

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 2,073 (2,07), 2,094 (16,00), 2,475 (2,51), 5,132 (0,78), 6,731 (1,37), 6,754 (1,39), 8,232 (1,63), 8,254 (1,55), 8,599 (2,96), 10,305 (1,69).

LC-MS (Método 3): R_t = 1,64 min; MS (ESIpos): m/z = 503 [M+H]+

Ejemplo 403

7-[(3*R*,4*R*)-3,4-Dihidroxipirrolidin-1-il]-4-oxo-*N*-[(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)-1-(2,4,6-trifluorofenil)-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida



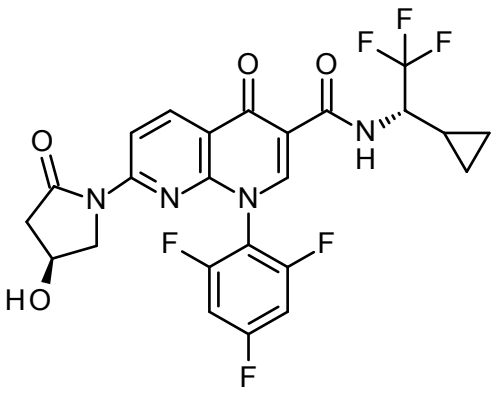
De acuerdo con GP1, 100 mg (30% pureza, 71,2 µmol) del compuesto del Ejemplo 121A se hizo reaccionar con 10,9 mg (85,4 µmol) de 1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-amina en presencia de 32 mg (85 µmol) de HATU y 31,0 µl (178 µmol) de *N,N*-diisopropiletilamina en 0,72 ml de dimetilformamida. La mezcla se diluyó con 1 ml de 1N ácido clorhídrico acuoso, agua y 2,0 ml de DMSO y la solución se purificó por medio de HPLC preparativa (columna: Chromatorex C18, 10 µm, 125 x 30 mm, solvente: acetonitrilo / 0,1% gradiente de ácido fórmico; 0 a 5 min. 10% acetonitrilo, durante 14 min hasta 90% acetonitrilo y otros 4 min. 90% acetonitrilo). Se obtuvieron 25,1 mg (66% de teoría, 100% pureza) del compuesto del título.

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0,008 (0,97), 1,633 (16,00), 2,073 (1,22), 3,051 (0,77), 3,083 (1,03), 3,225 (0,61), 3,235 (0,68), 3,257 (0,51), 3,266 (0,48), 3,348 (0,96), 3,593 (0,55), 3,602 (0,62), 3,621 (0,51), 3,630 (0,46), 3,925 (0,94), 4,047 (0,94), 5,135 (1,35), 5,143 (1,37), 5,226 (1,35), 5,235 (1,32), 6,759 (1,96), 6,782 (2,01), 7,545 (0,72), 7,565 (1,29), 7,585 (0,73), 8,266 (2,17), 8,289 (2,07), 8,739 (3,38), 10,653 (2,85).

LC-MS (Método 3): R_t = 1,71 min; MS (ESIpos): m/z = 531 [M+H]+

Ejemplo 404

N-[(1*S*)-1-Ciclopropil-2,2,2-trifluoroetil]-7-[(4*S*)-4-hidroxi-2-oxopirrolidin-1-il]-4-oxo-1-(2,4,6-trifluorofenil)-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida



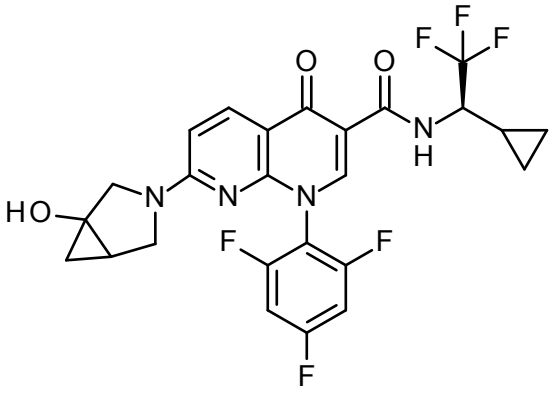
De acuerdo con GP2, 100 mg (210 µmol) del compuesto del Ejemplo 126A se hizo reaccionar con 23,4 mg (231 µmol) de (4*S*)-4-hidroxipirrolidin-2-ona en presencia de 43,6 mg (315 µmol) de carbonato de potasio, 2,4 mg (11 µmol) de acetato de paladio(II) y 12 mg (21 µmol) de Xantphos en 1,9 ml de 1,4-dioxano. Posteriormente, se agregó 100 mg de *N*-acetilcisteína y la mezcla se agitó a TA durante 0,5 h. Se agregó 20 ml de acetato de etilo y la fase orgánica se extrajo con solución de hidrogenocarbonato de sodio acuoso saturado, se secó y concentró. El residuo se purificó por medio de HPLC preparativa (columna: Chromatorex C18, 10 µm, 125 x 30 mm, solvente: acetonitrilo / 0,05% gradiente de ácido fórmico; 0 a 3 min. 10% acetonitrilo hasta 22 min. 55% acetonitrilo, hasta 35 min. 65% acetonitrilo y otros 3 min. 90% acetonitrilo). Se obtuvieron 60,9 mg (53% de teoría, 99% pureza) del compuesto del título.

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,149 (1,32), -0,008 (11,84), 0,008 (8,55), 0,146 (1,10), 0,342 (1,75), 0,561 (2,41), 0,578 (2,19), 0,659 (1,53), 1,147 (2,63), 1,226 (1,75), 2,327 (1,75), 2,355 (2,41), 2,366 (5,26), 2,399 (2,63), 2,670 (2,19), 2,710 (5,26), 2,916 (1,97), 2,930 (2,19), 2,959 (1,97), 2,974 (1,75), 3,289 (16,00), 3,461 (2,63), 3,490 (3,07), 3,672 (1,97), 3,684 (2,63), 3,701 (2,19), 3,714 (1,75), 4,286 (1,75), 4,416 (1,53), 5,328 (5,26), 5,338 (5,26), 7,611 (2,63), 8,531 (6,14), 8,554 (7,67), 8,709 (7,67), 8,731 (6,14), 9,062 (8,99), 10,247 (3,29), 10,271 (3,07).

LC-MS (Método 1): R_t = 1,04 min; MS (ESIpos): m/z = 541 [M+H]+

Ejemplo 405

N-[(1*R*)-1-ciclopropil-2,2,2-trifluoroetil]-7-[1-hidroxi-3-azabiciclo[3,1,0]hex-3-il]-4-oxo-1-(2,4,6-trifluorofenil)-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida (mezcla de diastereómero)



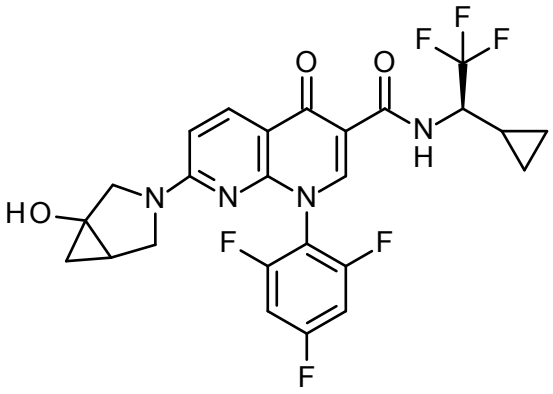
De acuerdo con GP3, 150 mg (315 µmol) del compuesto del Ejemplo 135A se hizo reaccionar con 51,7 mg (347 µmol, 91% pureza) de 3-azabiciclo[3,1,0]hexan-1-ol clorhidrato y 192 µl (1,10 µmol) de N,*N*-diisopropiletilamina en 1,4 ml de dimetilformamida. La solución de reacción se diluyó con 4 ml de acetonitrilo y 0,5 ml de 1N ácido clorhídrico acuoso y se purificó por medio de HPLC preparativa (columna: Chromatorex C18, 10 µm, 125 x 30 mm, solvente: acetonitrilo / 0,05% gradiente de ácido fórmico; (0 a 3 min. 10% acetonitrilo hasta 40 min. 90% acetonitrilo y otros 3 min. 90% acetonitrilo), y se obtuvo 118,6 mg (69% de teoría, 99% pureza) del compuesto del título.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 10,53 (d, 1H), 8,81 (s, 1H), 8,28 (d, 1H), 7,64-7,50 (m, 2H), 6,84-6,69 (m, 1H), 6,08 (s, 0,5H), 5,96 (s, 0,5H), 4,44-4,32 (m, 1H), 3,93-3,83 (m, 0,5H), 3,70-3,39 (m, 2H), 3,21-3,08 (m, 1H), 1,70-1,51 (m, 1H), 1,26-1,14 (m, 1H), 1,07-0,98 (m, 1H), 0,70-0,29 (m, 5H).

LC-MS (Método 3): R_t = 2,05 min; MS (ESIpos) m/z 539 $[M+H]^+$.

Ejemplo 406

1-(2-cloro-4,6-difluorofenil)-7-[1-hidroxi-3-azabiciclo[3,1,0]hex-3-il]-4-oxo-*N*-[(2*R*)-1,1,1-trifluorobutan-2-il]-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida (mezcla de diastereómero)



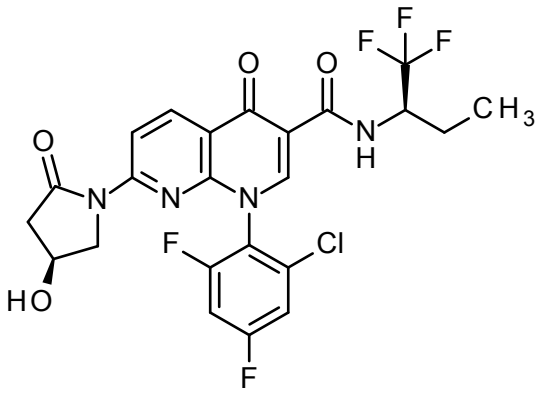
De acuerdo con GP3, 150 mg (312 µmol) del compuesto del Ejemplo 136A se hizo reaccionar con 51,2 mg (344 µmol, 91% pureza) de 3-azabiciclo[3,1,0]hexan-1-ol clorhidrato y 190 µl (1,09 mmol) de N,*N*-diisopropiletilamina en 3 ml de dimetilformamida. La solución de reacción se diluyó con 4 ml de acetonitrilo y 1 ml de agua y se purificó por medio de HPLC preparativa (columna: Chromatorex C18, 10 µm, 125 x 30 mm, solvente: acetonitrilo / 0,05% gradiente de ácido fórmico; (0 a 3 min. 10% acetonitrilo hasta 40 min. 90% acetonitrilo y otros 3 min. 90% acetonitrilo), y se obtuvo 104,8 mg (61% de teoría, 99% pureza) del compuesto del título.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 10,41 (d, 1H), 8,77 (s, 1H), 8,28 (d, 1H), 7,81-7,64 (m, 2H), 6,83-6,67 (m, 1H), 6,07 (s, 0,5H), 5,95 (s, 0,5H), 4,80-4,67 (m, 1H), 3,93-3,82 (m, 0,5H), 3,71-3,39 (m, 2H), 3,26-3,03 (m, 1,5H), 1,95-1,81 (m, 1H), 1,72-1,50 (m, 2H), 1,07-0,91 (m, 4H), 0,49-0,37 (m, 1H).

LC-MS (Método 3): R_t = 2,07 min; MS (ESIpos) m/z 543 $[M+H]^+$.

Ejemplo 407

1-(2-cloro-4,6-difluorofenil)-7-[(4*S*)-4-hidroxi-2-oxopirrolidin-1-il]-4-oxo-*N*-[(2*R*)-1,1,1-trifluorobutan-2-il]-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida



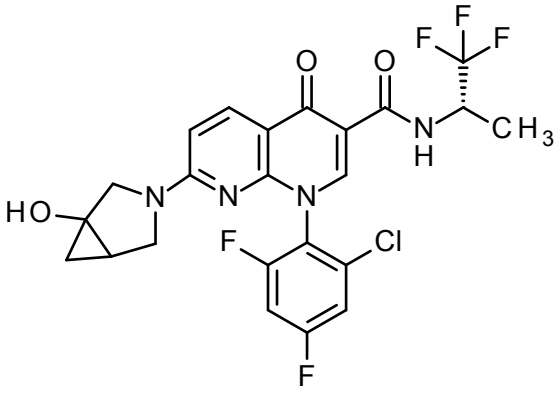
De acuerdo con GP2, 150 mg (312 µmol) del compuesto del Ejemplo 136A se hizo reaccionar con 34,7 mg (344 µmol) de (4*S*)-4-hidroxipirrolidin-2-ona en presencia de 64,8 mg (469 µmol) de carbonato de potasio, 7,0 mg (31 µmol) de acetato de paladio(II) y 36 mg (62 µmol) de Xantphos en 3,1 ml de 1,4-dioxano. A esto le sigue dilución con acetonitrilo, filtración y concentración. El residuo se disolvió en 3 ml de acetonitrilo y 0,5 ml de agua y se purificó dos veces por medio de HPLC preparativa (columna: Chromatorex C18, 10 µm, 125 x 30 mm, LM: acetonitrilo / 0,05% gradiente de ácido fórmico; 0 a 3 min. 10% acetonitrilo hasta 35 min. 90% acetonitrilo y otros 3 min. 90% acetonitrilo, y columna: Chromatorex C18, 10 µm, 125x30 mm, LM: acetonitrilo / 0,05% gradiente de ácido fórmico; 0 a 3 min. 10% acetonitrilo hasta 24 min. 60% acetonitrilo, hasta 35 min 65% acetonitrilo, hasta 44 min 90% acetonitrilo y otros 12 min. 90% acetonitrilo). Se obtuvieron 91,2 mg (53% de teoría, 99% pureza) del compuesto del título.

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] = 10,13 (d, 1H), 9,04 (s, 1H), 8,73 (d, 1H), 8,54 (d, 1H), 7,83-7,72 (m, 2H), 5,33 (d, 1H), 4,83-4,71 (m, 1H), 4,31-4,24 (m, 1H), 3,69-3,60 (m, 1H), 3,47-3,38 (m, 1H), 2,94 (dd, 1H), 2,37 (d, 1H), 1,96-1,83 (m, 1H), 1,74-1,61 (m, 1H), 1,03-0,94 (m, 3H).

LC-MS (Método 1): R_t = 1,07 min; MS (ESIpos): m/z = 545 [M+H]+

Ejemplo 408

1-(2-cloro-4,6-difluorofenil)-7-[1-hidroxi-3-azabiciclo[3,1,0]hex-3-il]-4-oxo-*N*-[(2*S*)-1,1,1-trifluoropropan-2-il]-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida (mezcla de diastereómero)



De acuerdo con GP3, 150 mg (322 µmol) del compuesto del Ejemplo 111A se hizo reaccionar con 52,7 mg (354 µmol, 91% pureza) de 3-azabiciclo[3,1,0]hexan-1-ol clorhidrato y 196 µl (1,13 mmol) de N,*N*-diisopropiletilamina en 3,2 ml de dimetilformamida. La solución de reacción se diluyó con 4 ml de

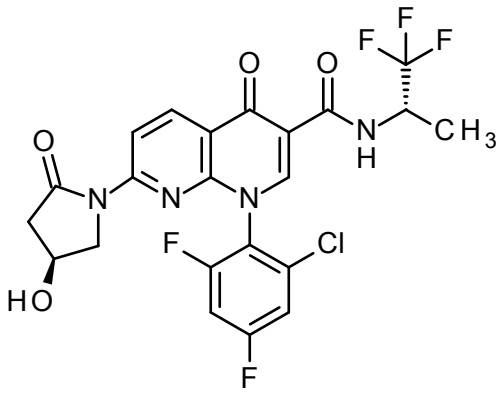
acetonitrilo y 0,5 ml de agua y se purificó por medio de HPLC preparativa (columna: Chromatorex C18, 10 µm, 125 x 30 mm, solvente: acetonitrilo / 0,05% gradiente de ácido fórmico; (0 a 3 min. 10% acetonitrilo hasta 35 min. 90% acetonitrilo y otros 3 min. 90% acetonitrilo), y se obtuvo 111,8 mg (65% de teoría, 99% pureza) del compuesto del título.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 10,46 (d, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,27 (d, 1H), 7,80-7,63 (m, 2H), 6,82-6,68 (m, 1H), 6,07 (s, 0,5 H), 5,93 (s, 0,5H), 4,94-4,82 (m, 1H), 3,92-3,81 (m, 0,5H), 3,70-3,39 (m, 2H), 3,26-3,02 (m, 1,5H), 1,70-1,50 (m, 1H), 1,40-1,35 (m, 3H), 1,06-0,99 (m, 1H), 0,47-0,38 (m, 1H).

LC-MS (Método 3): R_t = 1,98 min; MS (ESIpos) m/z 529 $[M+H]^+$.

Ejemplo 409

1-(2-cloro-4,6-difluorofenil)-7-[(4*S*)-4-hidroxi-2-oxopirrolidin-1-il]-4-oxo-*N*-[(2*R*)-1,1,1-trifluoropropan-2-il]-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida



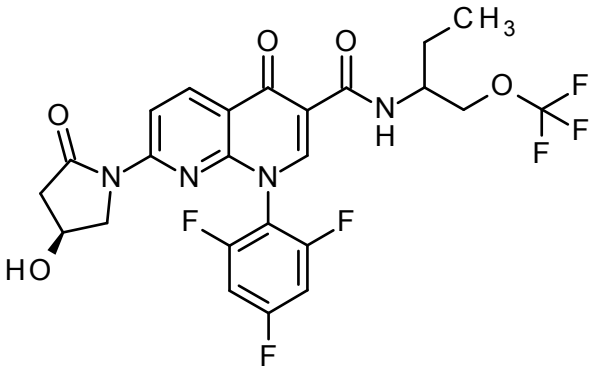
De acuerdo con GP2, 150 mg (322 µmol) del compuesto del Ejemplo 111A se hizo reaccionar con 35,7 mg (354 µmol) de (4*S*)-4-hidroxipirrolidin-2-ona en presencia de 66,7 mg (483 µmol) de carbonato de potasio, 7,2 mg (32 µmol) de acetato de paladio(II) y 37 mg (64 µmol) de Xantphos en 3,2 ml de 1,4-dioxano. A esto le sigue dilución con acetonitrilo, filtración y concentración. El residuo se disolvió en 3 ml de acetonitrilo y 0,5 ml de agua y se purificó dos veces por medio de HPLC preparativa (columna: Chromatorex C18, 10 µm, 125 x 30 mm, LM: acetonitrilo / 0,05% gradiente de ácido fórmico; 0 a 3 min. 10% acetonitrilo hasta 35 min. 90% acetonitrilo y otros 3 min. 90% acetonitrilo, y columna: Chromatorex C18, 10 µm, 125x30 mm, LM: acetonitrilo / 0,05% gradiente de ácido fórmico; 0 a 3 min. 10% acetonitrilo hasta 24 min. 60% acetonitrilo, hasta 35 min 65% acetonitrilo, hasta 44 min 90% acetonitrilo y otros 12 min. 90% acetonitrilo). Se obtuvieron 55,7 mg (32% de teoría, 98% pureza) del compuesto del título.

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] = 10,18 (d, 1H), 9,04 (d, 1H), 8,72 (d, 1H), 8,54 (d, 1H), 7,82-7,72 (m, 2H), 5,33 (d, 1H), 4,98-4,86 (m, 1H), 4,31-4,24 (m, 1H), 3,68-3,60 (m, 1H), 3,46-3,38 (m, 1H), 2,94 (dd, 1H), 2,37 (d, 1H), 1,42-1,37 (m, 3H).

LC-MS (Método 1): R_t = 1,01 min; MS (ESIpos): m/z = 531 [M+H]+

Ejemplo 410

7-[(4*S*)-4-hidroxi-2-oxopirrolidin-1-il]-4-oxo-*N*-[1-(trifluorometoxi)butan-2-il]-1-(2,4,6-trifluorofenil)-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida (mezcla de diaestereómero)



De acuerdo con GP2, 188 mg (381 µmol) del compuesto del Ejemplo 137A se hizo reaccionar con 38,5 mg (381 µmol) de (4*S*)-4-hidroxipirrolidin-2-ona en presencia de 79,0 mg (572 µmol) de carbonato de potasio, 15 mg (69 µmol) de acetato de paladio(II) y 79,4 mg (137 µmol) de Xantphos en 3,8 ml de 1,4-dioxano. A esto le sigue dilución con acetonitrilo, filtración y concentración. El residuo se disolvió en 3 ml de acetonitrilo y 0,5 ml de agua y se purificó por medio de HPLC preparativa (columna: Chromatorex C18, 10 µm, 125 x 30 mm, solvente: acetonitrilo / 0,05% gradiente de ácido fórmico; 0 a 3 min. 10% acetonitrilo hasta 35 min. 90% acetonitrilo y otros 3 min. 90% acetonitrilo). Se obtuvieron 60,2 mg (28% de teoría, 100% pureza) del compuesto del título.

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] = 9,81 (d, 1H), 8,99 (s, 1H), 8,71 (d, 1H), 8,53 (d, 1H), 7,66-7,57 (m, 2H), 5,33 (d, 1H), 4,32-4,15 (m, 4H), 3,69 (dd, 1H), 3,48 (d, 1H), 2,94 (dd, 1H), 2,37 (d, 1H), 1,75-1,54 (m, 2H), 0,95 (t, 3H).

LC-MS (Método 3): R_t = 1,92 min; MS (ESIpos): m/z = 559 [M+H]+

60 mg del compuesto del título (mezcla de diastereómero) se separó en los diastereómeros por HPLC quiral (HPLC preparativa: columna: Daicel Chiralcel OZ-H 5 µm 250 x 20 mm; eluyente: 20% etanol, 80% isohexano; temperatura: 25°C; velocidad de flujo: 20 ml/min; detección UV: 220 nm).

Esto proporcionó (en la secuencia de elución desde la columna) 10,1 mg de diastereómero 1 (99% de) R_t = 1,77 min y 21 mg (98% de) de diastereómero 2 R_t = 2,56 min.

[HPLC analítica: columna: Daicel Chiralpak OZ-3 3 µm 20 x 4,6 mm; eluyente: 80% etanol, 50% isohexano; velocidad de flujo: 1 ml/min; detección UV: 220 nm]

El diastereómero 1 se purificó adicionalmente por medio de HPLC preparativa (columna: Chromatorex C18, 10 µm, 125 x 30 mm, solvente: acetonitrilo / 0,05% gradiente de ácido fórmico; (0 a 3 min. 10% acetonitrilo hasta 35 min. 90% acetonitrilo y otros 3 min. 90% acetonitrilo)), y se obtuvo 13,6 mg (6,3% de teoría, 99% pureza) del compuesto del título del Ejemplo 411.

El diastereómero 2 se purificó adicionalmente por medio de HPLC preparativa (columna: Chromatorex C18, 10 µm, 125 x 30 mm, solvente: acetonitrilo / 0,05% gradiente de ácido fórmico; (0 a 3 min. 10% acetonitrilo hasta 35 min. 90% acetonitrilo y otros 3 min. 90% acetonitrilo)), y se obtuvo 19,6 mg (9,1% de teoría, 99% pureza) del compuesto del título del Ejemplo 412.

Ejemplo 411

7-[(4*S*)-4-hidroxi-2-oxopirrolidin-1-il]-4-oxo-*N*-[1-(trifluorometoxi)butan-2-il]-1-(2,4,6-trifluorofenil)-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida (diaestereómero 1)

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] = 9,81 (d, 1H), 8,99 (s, 1H), 8,71 (d, 1H), 8,53 (d, 1H), 7,66-7,57 (m, 2H), 5,33 (d, 1H), 4,32-4,15 (m, 4H), 3,69 (dd, 1H), 3,48 (d, 1H), 2,94 (dd, 1H), 2,37 (d, 1H), 1,76-1,55 (m, 2H), 0,95 (t, 3H).

LC-MS (Método 3): R_t = 1,90 min; MS (ESIpos): m/z = 559 [M+H]+

Ejemplo 412

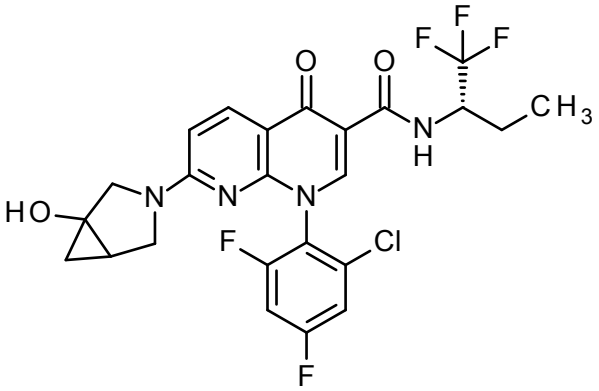
7-[(4*S*)-4-hidroxi-2-oxopirrolidin-1-il]-4-oxo-*N*-[1-(trifluorometoxi)butan-2-il]-1-(2,4,6-trifluorofenil)-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida (diaestereómero 2)

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] = 9,81 (d, 1H), 8,99 (s, 1H), 8,71 (d, 1H), 8,53 (d, 1H), 7,66-7,57 (m, 2H), 5,33 (d, 1H), 4,32-4,14 (m, 4H), 3,69 (dd, 1H), 3,48 (d, 1H), 2,94 (dd, 1H), 2,37 (d, 1H), 1,75-1,54 (m, 2H), 0,95 (t, 3H).

LC-MS (Método 3): R_t = 1,89 min; MS (ESIpos): m/z = 559 [M+H]+

Ejemplo 413

1-(2-cloro-4,6-difluorofenil)-7-[1-hidroxi-3-azabiciclo[3,1,0]hex-3-il]-4-oxo-*N*-[(2*S*)-1,1,1-trifluorobutan-2-il]-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida (mezcla de diastereómero)



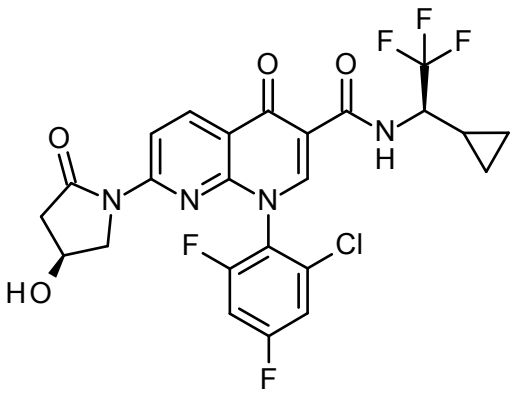
De acuerdo con GP3, 150 mg (312 µmol) del compuesto del Ejemplo 108C se hizo reaccionar con 51,2 mg (344 µmol, 91% pureza) de 3-azabiciclo[3,1,0]hexan-1-ol clorhidrato (racemato) y 190 µl (1,09 mmol) de N,*N*-diisopropiletilamina en 3,1 ml de dimetilformamida. La solución de reacción se diluyó con 1 ml de acetonitrilo y 0,5 ml de agua y se purificó por medio de HPLC preparativa (columna: Chromatorex C18, 10 µm, 125 x 30 mm, solvente: acetonitrilo / 0,05% gradiente de ácido fórmico; (0 a 3 min. 10% acetonitrilo hasta 35 min. 90% acetonitrilo y otros 3 min. 90% acetonitrilo), y se obtuvo 100,5 mg (59% de teoría, 99% pureza) del compuesto del título.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 10,42 (d, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,28 (d, 1H), 7,80-7,64 (m, 2H), 6,84-6,67 (m, 1H), 6,07 (s, 0,5H), 5,95 (s, 0,5H), 4,80-4,66 (m, 1H), 3,93-3,82 (m, 0,5H), 3,71-3,38 (m, 2H), 3,26-3,02 (m, 1,5H), 1,94-1,82 (m, 1H), 1,72-1,48 (m, 2H), 1,07-0,92 (m, 4H), 0,48-0,37 (m, 1H).

LC-MS (Método 3): R_t = 2,05 min; MS (ESIpos) m/z 543 $[M+H]^+$.

Ejemplo 414

1-(2-cloro-4,6-difluorofenil)-*N*-[(1*R*)-1-ciclopropil-2,2,2-trifluoroetil]-7-[(4*S*)-4-hidroxi-2-oxopirrolidin-1-il]-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida



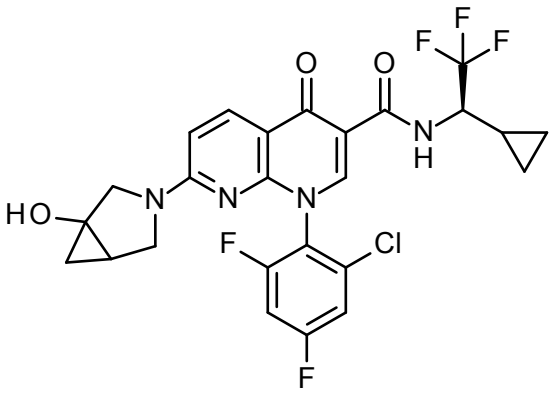
De acuerdo con GP2, 150 mg (305 µmol) del compuesto del Ejemplo 138A se hizo reaccionar con 30,8 mg (305 µmol) de (4*S*)-4-hidroxipirrolidin-2-ona en presencia de 63,2 mg (457 µmol) de carbonato de potasio, 12 mg (55 µmol) de acetato de paladio(II) y 63,5 mg (110 µmol) de Xantphos en 2,8 ml de 1,4-dioxano. A esto le sigue dilución con acetonitrilo, filtración y concentración. El residuo se disolvió en 3 ml de acetonitrilo y 0,5 ml de agua y se purificó dos veces por medio de HPLC preparativa (columna: Chromatorex C18, 10 µm, 125 x 30 mm, LM: acetonitrilo / 0,05% gradiente de ácido fórmico; 0 a 3 min. 10% acetonitrilo hasta 35 min. 90% acetonitrilo y otros 3 min. 90% acetonitrilo, y columna: Chromatorex C18, 10 µm, 125x30 mm, LM: acetonitrilo / 0,05% gradiente de ácido fórmico; 0 a 3 min. 10% acetonitrilo hasta 22 min. 55% acetonitrilo, hasta 35 min 65% acetonitrilo, y otros 3 min. 90% acetonitrilo). Las fracciones del producto de ambas ejecuciones se combinaron, concentraron y purificaron nuevamente por medio de cromatografía de fase normal (gradiente de diclorometano-metanol). Se obtuvieron 58 mg (34% de teoría, 100% pureza) del compuesto del título.

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] = 10,27 (d, 1H), 9,03 (s, 1H), 8,73 (d, 1H), 8,54 (d, 1H), 7,82-7,72 (m, 2H), 5,33 (d, 1H), 4,66-4,35 (m, 1H), 4,31-4,25 (m, 1H), 3,69-3,61 (m, 1H), 3,46-3,39 (m, 1H), 2,94 (dd, 1H), 2,37 (d, 1H), 1,28-1,19 (m, 1H), 0,71-0,51 (m, 3H), 0,39-0,31 (m, 1H).

LC-MS (Método 1): R_t = 1,08 min; MS (ESIpos): m/z = 557 [M+H]+

Ejemplo 415

1-(2-Cloro-4,6-difluorofenil)-*N*-[(1*R*)-1-ciclopropil-2,2,2-trifluoroetil]-7-[1-hidroxi-3-azabiciclo[3,1,0]hex-3-il]-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida (mezcla de diastereómero)



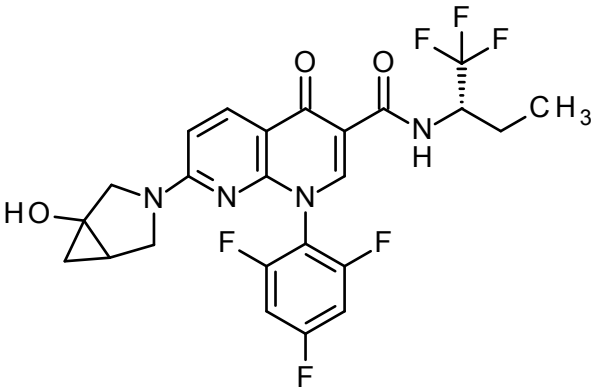
De acuerdo con GP3, 150 mg (305 µmol) del compuesto del Ejemplo 138A se hizo reaccionar con 49,9 mg (335 µmol, 91% pureza) de 3-azabiciclo[3,1,0]hexan-1-ol clorhidrato (racemato) y 186 µl (1,07 mmol) de N,*N*-diisopropiletilamina en 1,4 ml de dimetilformamida. La solución de reacción se diluyó con 4 ml de acetonitrilo, se filtró y purificó por medio de HPLC preparativa (columna: Chromatorex C18, 10 µm, 125 x 30 mm, solvente: acetonitrilo / 0,05% gradiente de ácido fórmico; (0 a 3 min. 10% acetonitrilo hasta 35 min. 90% acetonitrilo y otros 3 min. 90% acetonitrilo), y se obtuvo 112 mg (66% de teoría, 100% pureza) del compuesto del título.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 10,55 (d, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,29 (d, 1H), 7,80-7,64 (m, 2H), 6,83-6,67 (m, 1H), 6,07 (s, 0,5H), 5,95 (s, 0,5H), 4,45-4,29 (m, 1H), 3,93-3,82 (m, 0,5H), 3,71-3,38 (m, 2H), 3,27-3,01 (m, 1,5H), 1,70-1,49 (m, 1H), 1,26-1,13 (m, 1H), 1,07-0,98 (m, 1H), 0,71-0,29 (m, 5H).

LC-MS (Método 3): R_t = 2,07 min; MS (ESIpos) m/z 555 $[M+H]^+$.

Ejemplo 416

7-[1-hidroxi-3-azabiciclo[3,1,0]-hex-3-il]-4-oxo-*N*-[(2*S*)-1,1,1-trifluorobutan-2-il]-1-(2,4,6-trifluorofenil)-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida (mezcla de diastereómero)



De acuerdo con GP3, 150 mg (323 µmol) del compuesto del Ejemplo 115A se hizo reaccionar con 53,0 mg (356 µmol, 91% pureza) de 3-azabiciclo[3,1,0]hexan-1-ol clorhidrato (racemato) y 197 µl (1,13 mmol) de N,*N*-diisopropiletilamina en 1,5 ml de dimetilformamida. La solución de reacción se diluyó con 0,5 ml de acetonitrilo, y purificó por medio de HPLC preparativa (columna: Chromatorex C18, 10 µm, 125 x 30 mm, solvente: acetonitrilo / 0,05% gradiente de ácido fórmico; (0 a 3 min. 10% acetonitrilo hasta 35 min. 90%

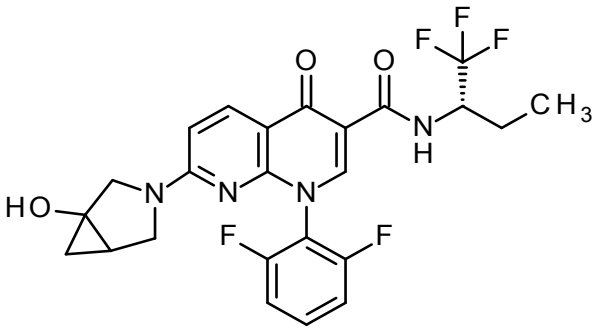
acetonitrilo y otros 3 min. 90% acetonitrilo), y se obtuvo 116 mg (67% de teoría, 99% pureza) del compuesto del título.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 10,40 (d, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,27 (d, 1H), 7,65-7,49 (m, 2H), 6,83-6,69 (m, 1H), 6,08 (s, 0,5H), 5,96 (s, 0,5H), 4,80-4,67 (m, 1H), 3,93-3,83 (m, 0,5H), 3,71-3,40 (m, 2H), 3,20-3,07 (m, 1H), 1,94-1,81 (m, 1H), 1,71-1,49 (m, 2H), 1,07-0,91 (m, 4H), 0,49-0,41 (m, 1H).

LC-MS (Método 3): R_t = 2,03 min; MS (ESIpos) m/z 527 $[M+H]^+$.

Ejemplo 417

1-(2,6-Difluorofenil)-7-[1-hidroxi-3-azabiciclo[3,1,0]hex-3-il]-4-oxo-*N*-[(2*S*)-1,1,1-trifluorobutan-2-il]-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida (mezcla de diastereómero)



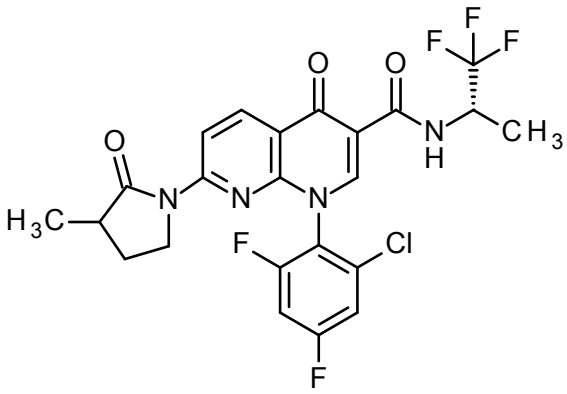
De acuerdo con GP3, 100 mg (224 µmol) del compuesto del Ejemplo 114A se hizo reaccionar con 50,1 mg (336 µmol, 91% pureza) de 3-azabiciclo[3,1,0]hexan-1-ol clorhidrato (racemato) y 137 µl (785 µmol) de N,*N*-diisopropiletilamina en 2,2 ml de dimetilformamida. La solución de reacción se diluyó con 0,5 ml de acetonitrilo, y purificó por medio de HPLC preparativa (columna: Chromatorex C18, 10 µm, 125 x 30 mm, solvente: acetonitrilo / 0,05% gradiente de ácido fórmico; (0 a 3 min. 10% acetonitrilo hasta 35 min. 90% acetonitrilo y otros 3 min. 90% acetonitrilo), y se obtuvo 86,4 mg (75% de teoría, 99% pureza) del compuesto del título.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 10,41 (d, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,28 (d, 1H), 7,77-7,65 (m, 1H), 7,47-7,36 (m, 2H), 6,83-6,68 (m, 1H), 6,07 (s, 0,5H), 5,93 (s, 0,5H), 4,81-4,67 (m, 1H), 3,93-3,81 (m, 0,5H), 3,71-3,39 (m, 2H), 3,26-3,03 (m, 1,5H), 1,93-1,82 (m, 1H), 1,70-1,47 (m, 2H), 1,06-0,92 (m, 4H), 0,48-0,37 (m, 1H).

LC-MS (Método 3): R_t = 1,99 min; MS (ESIpos) m/z 509 $[M+H]^+$.

Ejemplo 418

1-(2-cloro-4,6-difluorofenil)-7-[3-metil-2-oxopirrolidin-1-il]-4-oxo-*N*-[(2*S*)-1,1,1-trifluoropropan-2-il]-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida (mezcla de diastereómero)



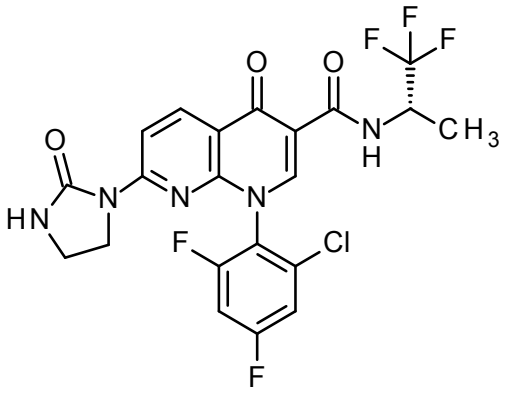
De acuerdo con GP2, 100 mg (215 µmol) del compuesto del Ejemplo 111A se hizo reaccionar con 23,4 mg (236 µmol) de metilpirrolidinona (racemato) en presencia de 44,5 mg (322 µmol) de carbonato de potasio, 8,7 mg (39 µmol) de acetato de paladio(II) y 45 mg (77 µmol) de Xantphos en 2 ml de 1,4-dioxano. Posteriormente, la mezcla se acidificó con 0,5 ml de 1N ácido clorhídrico acuoso y la mezcla se concentró. El residuo se disolvió en 8 ml de diclorometano y se purificó por medio de cromatografía de fase normal (gradiente de acetato de etilo-ciclohexano). Se obtuvieron 78,9 mg (69% de teoría, 99% pureza) del compuesto del título.

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] = 10,18 (d, 1H), 9,04-9,02 (m, 1H), 8,71 (d, 1H), 8,55 (d, 1H), 7,80-7,70 (m, 2H), 4,97-4,86 (m, 1H), 3,59-3,49 (m, 1H), 3,44-3,35 (m, 1H), 2,81-2,70 (m, 1H), 2,24-2,15 (m, 1H), 1,67-1,55 (m, 1H), 1,43-1,36 (m, 3H), 1,17-1,11 (m, 3H).

LC-MS (Método 3): R_t = 2,31 min; MS (ESIpos): m/z = 529 [M+H]+

Ejemplo 419

1-(2-cloro-4,6-difluorofenil)-4-oxo-7-(2-oxoimidazolidin-1-il)-*N*-[(2*S*)-1,1,1-trifluoropropan-2-il]-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida



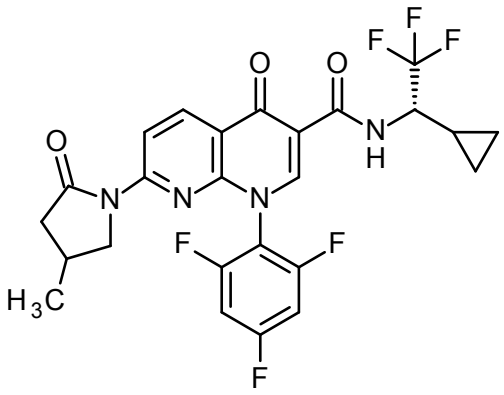
De acuerdo con GP2, 100 mg (215 µmol) del compuesto del Ejemplo 111A se hizo reaccionar con 92,3 mg (1,07 mmol) de imidazolidin-2-ona en presencia de 44,5 mg (322 µmol) de carbonato de potasio, 2,4 mg (11 µmol) de acetato de paladio(II) y 12 mg (21 µmol) de Xantphos en 6 ml de 1,4-dioxano. Posteriormente, la mezcla se acidificó con 1N ácido clorhídrico acuoso y la mezcla se concentró. El residuo se disolvió en 8 ml de diclorometano y se purificó por medio de cromatografía de fase normal. Se obtuvieron 68,2 mg (59% de teoría, 95% pureza) del compuesto del título.

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] = 10,28 (d, 1H), 8,96-8,94 (m, 1H), 8,56 (d, 1H), 8,43 (d, 1H), 7,78-7,64 (m, 3H), 4,97-4,85 (m, 1H), 3,61-3,48 (m, 2H), 1,42-1,35 (m, 3H).

LC-MS (Método 1): R_t = 1,00 min; MS (ESIpos): m/z = 516 [M+H]+

Ejemplo 420

N-[(1*R*)-1-ciclopropil-2,2,2-trifluoroetil]-7-[4-metil-2-oxopirrolidin-1-il]-4-oxo-1-(2,4,6-trifluorofenil)-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida (mezcla diastereómera)



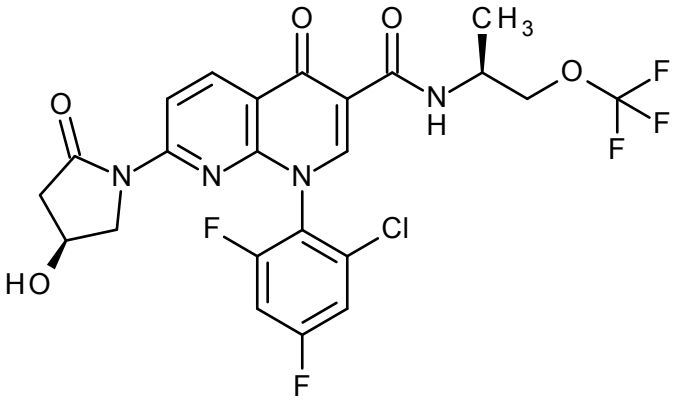
De acuerdo con GP2, se hicieron reaccionar 200 mg (420 µmol) del compuesto del Ejemplo 126A con 45,8 mg (462 µmol) de 4-metil-2-pirrolidinona (racemato) en presencia de 87,1 mg (631 µmol) de carbonato de potasio, 4,7 mg (21 µmol) de acetato de paladio(II) y 24 mg (42 µmol) de Xantphos en 3,7 ml de 1,4-dioxano. Posteriormente, la mezcla se acidificó con 1N de ácido clorhídrico acuoso y la mezcla se concentró. El residuo se disolvió en 8 ml de diclorometano y se purificó mediante cromatografía de fase normal (gradiente acetato de etilo-ciclohexano). Las fracciones del producto se combinaron y concentraron. El residuo se agitó dos veces en 10 ml de éter dietílico, se decantó y se secó a alto vacío y finalmente se purificó mediante HPLC preparativa (columna: Chromatorex C18, 10 µm, 125 x 30 mm, solvente: gradiente acetonitrilo/0,05% ácido fórmico; 0 a 3 min 10% acetonitrilo, a 35 min 90% acetonitrilo y durante 3 min adicionales 90% acetonitrilo). Se obtuvo 159,5 mg (70% de teoría, 99% de pureza) del compuesto del título.

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] = 10,26 (d, 1H), 9,06 (s, 1H), 8,71 (d, 1H), 8,51 (d, 1H), 7,66-7,56 (m, 2H), 4,47-4,35 (m, 1H), 3,72 (dd, 1H), 3,14 (dd, 1H), 2,73 (dd, 1H), 2,48-2,36 (m, 1H), 2,30 (dd, 1H), 1,28-1,18 (m, 1H), 1,03 (d, 3H), 0,71-0,51 (m, 3H), 0,39-0,30 (m, 1H).

LC-MS (Método 3): R_t = 2,30 min; MS (ESIpos): m/z = 539 $[M+H]^+$

Ejemplo 421

1-(2-Cloro-4,6-difluorofenil)-7-[(4*S*)-4-hidroxi-2-oxopirrolidin-1-il]-4-oxo-*N*-[(2*S*)-1-(trifluorometoxi)propan-2-il]-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida



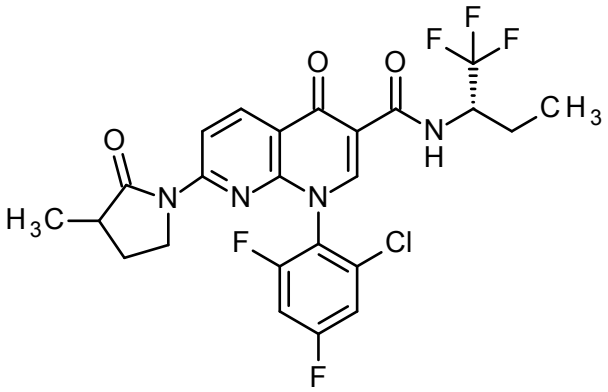
De acuerdo con GP2, se hicieron reaccionar 80,0 mg (161 µmol) del compuesto del Ejemplo 112A con 17,9 mg (177 µmol) de 4-(4*S*)-4-hidroxipirrolidin-2-ona en presencia de 33,4 mg (242 µmol) de carbonato de potasio, 1,8 mg (8,1 µmol) de acetato de paladio(II) y 9,3 mg (16 µmol) de Xantphos en 1,6 ml de 1,4-dioxano. Posteriormente se agregaron 80 mg de *N*-acetilcisteína y la mezcla se agitó a TA durante 0,5 h. Se agregaron 30 ml de acetato de etilo y la fase orgánica se lavó con una solución de hidrogenocarbonato de sodio acuoso saturado, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (columna: Chromatorex C18, 10 µm, 125 x 30 mm, solvente: gradiente acetonitrilo/0,05% ácido fórmico; 0 a 3 min 10% acetonitrilo, a 35 min 90% acetonitrilo y durante 3 min adicionales 90% acetonitrilo). Se obtuvo 15,2 mg (17% de teoría, 100% de pureza) del compuesto del título.

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] = 9,85 (dd, 1H), 8,95 (s, 1H), 8,71 (d, 1H), 8,52 (d, 1H), 7,82-7,71 (m, 2H), 5,33 (d, 1H), 4,42-4,14 (m, 4H), 3,69-3,60 (m, 1H), 3,46-3,38 (m, 1H), 2,93 (dd, 1H), 2,37 (d, 1H), 1,27 (dd, 3H).

LC-MS (Método 1): R_t = 0,98 min; MS (ESIpos): m/z = 561 $[M+H]^+$

Ejemplo 422

1-(2-Cloro-4,6-difluorofenil)-7-[3-metil-2-oxopirrolidin-1-il]-4-oxo-*N*-[(2*S*)-1,1,1-trifluorobutan-2-il]-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida (mezcla diastereómera)



De acuerdo con GP2, 100 mg (208 µmol) del compuesto del Ejemplo 108C se hicieron reaccionar con 22,7 mg (229 µmol) de metilpirrolidin-2-ona (racemato) en presencia de 43,2 mg (312 µmol) de carbonato de potasio, 8,4 mg (37 µmol) de acetato de paladio(II) y 43 mg (75 µmol) de Xantphos en 1,9 µl de 1,4-dioxano. Posteriormente, la mezcla se acidificó con 0,5 ml de 1N ácido clorhídrico acuoso y la mezcla se concentró. El residuo se disolvió en 5 ml de diclorometano y se purificó mediante cromatografía de fase normal (gradiente acetato de etilo-ciclohexano). Se obtuvo 67,5 mg (59% de teoría, 99% de pureza) del compuesto del título.

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] = 10,13 (d, 1H), 9,04 (s, 1H), 8,72 (d, 1H), 8,55 (d, 1H), 7,80-7,70 (m, 2H), 4,84-4,70 (m, 1H), 3,60-3,48 (m, 1H), 3,45-3,36 (m, 1H), 2,82-2,70 (m, 1H), 2,26-2,14 (m, 1H), 1,96-1,83 (m, 1H), 1,75-1,54 (m, 2H), 1,14 (d, 3H), 1,02-0,94 (m, 3H).

LC-MS (Método 1): R_t = 1,26 min; MS (ESIpos): m/z = 543 $[M+H]^+$

Se separaron 46 mg del compuesto del título (mezcla diastereómera) en los diastereómeros mediante HPLC quiral (HPLC preparativa: columna: Daicel Chiralpak IF 5 µm 250 x 20 mm; eluyente: 15% etanol, 85% isohexano; temperatura: 30°C; velocidad de flujo: 15 ml/min; detección UV: 220 nm).

Esto proporcionó (en la secuencia de elución de la columna) 35 mg de diastereómero 1 (mezcla atropisómera) R_t = 8,71 min y 16 mg (99% de, mezcla atropisómera) de diastereómero 2 R_t = 9,96/10,69 min.

[HPLC analítica: columna: Daicel Chiralpak IC 5 µm 250 x 4,6 mm; eluyente: 20% etanol, 80% isohexano; velocidad de flujo: 1 ml/min; temp.: 30°C; detección UV: 220 nm]

El diastereómero 2 se purificó adicionalmente mediante HPLC preparativa (columna: Chromatorex C18, 10 µm, 125 x 30 mm, solvente: gradiente acetonitrilo / 0,05% ácido fórmico; (0 a 3 min. 10% acetonitrilo a 35 min. 90% acetonitrilo y 3 min adicionales 90% acetonitrilo)), y se obtuvieron 13,6 mg (12% de teoría, 99% de pureza) del compuesto del título del Ejemplo 423.

El diastereómero 1 se purificó una vez más mediante HPLC preparativa quiral (columna: Daicel Chiralpak IC 5 µm 250x20 mm; eluyente: 25% etanol, 75% isohexano; temperatura: 25°C; velocidad de flujo: 15 ml/min; detección UV: 220 nm), y se obtuvo lo siguiente, en la secuencia de elución de la columna: 10 mg de atropisómero 1 (99% de) R_t = 10,21 min y 11 mg (96% de) de atropisómero 2 R_t = 11,11 min.

El atropisómero 1 se purificó adicionalmente mediante HPLC preparativa (columna: Chromatorex C18, 10 µm, 125 x 30 mm, solvente: gradiente acetonitrilo / 0,05% ácido fórmico; (0 a 3 min. 10% acetonitrilo a 35 min. 90% acetonitrilo y 3 min adicionales 90% acetonitrilo)), y se obtuvieron 7,8 mg (6,8% de teoría, 99% de pureza) del compuesto del título del Ejemplo 424.

El atropisómero 2 se purificó adicionalmente mediante HPLC preparativa (columna: Chromatorex C18, 10 µm, 125 x 30 mm, solvente: gradiente acetonitrilo / 0,05% ácido fórmico; (0 a 3 min. 10% acetonitrilo a 35 min. 90% acetonitrilo y 3 min adicionales 90% acetonitrilo)), y se obtuvieron 7,9 mg (6,9% de teoría, 99% de pureza) del compuesto del título del Ejemplo 425.

Ejemplo 423

1-(2-Cloro-4,6-difluorofenil)-7-[3-metil-2-oxopirrolidin-1-il]-4-oxo-*N*-[(2*S*)-1,1,1-trifluorobutan-2-il]-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida (diastereómero 2)

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] = 10,13 (d, 1H), 9,04 (s, 1H), 8,72 (d, 1H), 8,55 (d, 1H), 7,80-7,70 (m, 2H), 4,84-4,70 (m, 1H), 3,59-3,49 (m, 1H), 3,44-3,35 (m, 1H), 2,82-2,70 (m, 1H), 2,25-2,14 (m, 1H), 1,96-1,84 (m, 1H), 1,75-1,55 (m, 2H), 1,14 (d, 3H), 1,01-0,93 (m, 3H).

LC-MS (Método 1): R_t = 1,25 min; MS (ESIpos): m/z = 543 $[M+H]^+$

Ejemplo 424

1-(2-Cloro-4,6-difluorofenil)-7-[3-metil-2-oxopirrolidin-1-il]-4-oxo-*N*-[(2*S*)-1,1,1-trifluorobutan-2-il]-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida (atropisómero 1)

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] = 10,13 (d, 1H), 9,04 (s, 1H), 8,72 (d, 1H), 8,55 (d, 1H), 7,81-7,70 (m, 2H), 4,83-4,71 (m, 1H), 3,57-3,49 (m, 1H), 3,45-3,35 (m, 1H), 2,81-2,71 (m, 1H), 2,25-2,14 (m, 1H), 1,95-1,84 (m, 1H), 1,74-1,55 (m, 2H), 1,14 (d, 3H), 1,02-0,94 (m, 3H).

LC-MS (Método 1): R_t = 1,26 min; MS (ESIpos): m/z = 543 $[M+H]^+$

Ejemplo 425

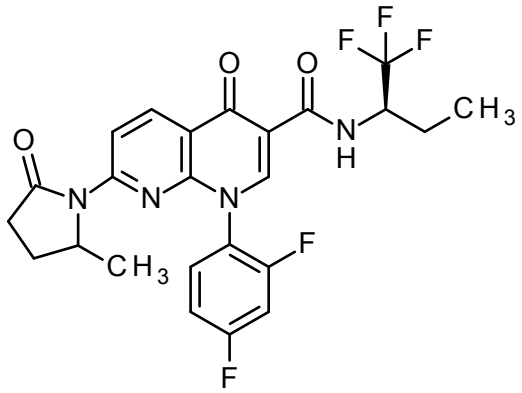
1-(2-Cloro-4,6-difluorofenil)-7-[3-metil-2-oxopirrolidin-1-il]-4-oxo-*N*-[(2*S*)-1,1,1-trifluorobutan-2-il]-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida (atropisómero 2)

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] = 10,13 (d, 1H), 9,03 (s, 1H), 8,72 (d, 1H), 8,55 (d, 1H), 7,80-7,69 (m, 2H), 4,83-4,70 (m, 1H), 3,60-3,51 (m, 1H), 3,42-3,35 (m, 1H), 2,82-2,70 (m, 1H), 2,25-2,14 (m, 1H), 1,97-1,84 (m, 1H), 1,75-1,55 (m, 2H), 1,14 (d, 3H), 1,03-0,94 (m, 3H).

LC-MS (Método 1): R_t = 1,26 min; MS (ESIpos): m/z = 543 $[M+H]^+$

Ejemplo 426

1-(2,4-Difluorofenil)-7-[2-metil-5-oxopirrolidin-1-il]-4-oxo-*N*-[(2*R*)-1,1,1-trifluorobutan-2-il]-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida (mezcla diastereómera)



De acuerdo con GP2, se hicieron reaccionar 200 mg (449 µmol) del compuesto del Ejemplo 67A con 48,9 mg (494 µmol) de 5-metilpirrolidin-2-ona (racemato) en presencia de 93,0 mg (673 µmol) de carbonato de potasio, 5,0 mg (22 µmol) de acetato de paladio(II) y 26 mg (45 µmol) de Xantphos en 4,4 ml de 1,4-dioxano. Posteriormente se agregaron 80 mg de *N*-acetilcisteína y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos adicionales. La mezcla de reacción se mezcló con 30 ml de acetato de etilo y se lavó con una solución de hidrogenocarbonato de sodio acuoso saturado, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (columna: Chromatorex C18, 10 µm, 125 x 30 mm, solvente: gradiente acetonitrilo/0,05% ácido fórmico; 0 a 3 min 10% acetonitrilo, a 35 min 90% acetonitrilo y durante 3 min adicionales 90% acetonitrilo). Se obtuvo 120 mg (53% de teoría, 100% de pureza) del compuesto del título.

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] = 10,22 (d, 1H), 8,87 (t, 1H), 8,70 (dd, 1H), 8,49 (dd, 1H), 7,93-7,84 (m, 1H), 7,68-7,60 (m, 1H), 7,41-7,33 (m, 1H), 4,83-4,70 (m, 1H), 4,21-4,09 (m, 1H), 2,87-2,73 (m, 1H), 2,24-2,08 (m, 1H), 1,96-1,84 (m, 1H), 1,73-1,59 (m, 2H), 1,07 (d, 1,5H), 0,98 (t, 3H), 0,92 (d, 1,5H).
LC-MS (Método 1): R_t = 1,17 min; MS (ESIpos): m/z = 509 $[M+H]^+$

Se separaron 120 mg del compuesto del título (mezcla diastereómera) en los diastereómeros mediante HPLC quiral (HPLC preparativa: columna: Daicel Chiralpak AZ-H 5 µm 250 x 30 mm; eluyente: 60% etanol, 40% isohexano; temperatura: 23°C; velocidad de flujo: 50 ml/min; detección UV: 220 nm).
Esto proporcionó (en la secuencia de elución de la columna) diastereómero 1 (99% de) R_t = 1,41 min y diastereómero 2 (99% de) R_t = 2,24 min.

[HPLC analítica: columna: Daicel Chiralpak AZ-3 3 µm 50 x 4,6 mm; eluyente: 50% etanol, 50% isohexano; velocidad de flujo: 1 ml/min; detección UV: 220 nm]

El diastereómero 1 se purificó adicionalmente mediante HPLC preparativa (columna: Chromatorex C18, 10 µm, 125 x 30 mm, solvente: gradiente acetonitrilo / 0,05% ácido fórmico; (0 a 3 min. 10% acetonitrilo a 35 min. 90% acetonitrilo y 3 min adicionales 90% acetonitrilo)), y se obtuvieron 41 mg (18% de teoría, 99% de pureza) del compuesto del título del Ejemplo 427.

El diastereómero 2 se purificó adicionalmente mediante HPLC preparativa (columna: Chromatorex C18, 10 µm, 125 x 30 mm, solvente: gradiente acetonitrilo / 0,05% ácido fórmico; (0 a 3 min. 10% acetonitrilo a 35 min. 90% acetonitrilo y 3 min adicionales 90% acetonitrilo)), y se obtuvieron 35,6 mg (16% de teoría, 99% de pureza) del compuesto del título del Ejemplo 428.

Ejemplo 427

1-(2,4-Difluorofenil)-7-[2-metil-5-oxopirrolidin-1-il]-4-oxo-*N*-[(2*R*)-1,1,1-trifluorobutan-2-il]-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida (diastereómero 1)

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] = 10,21 (d, 1H), 8,87 (s, 1H), 8,70 (dd, 1H), 8,49 (dd, 1H), 7,92-7,84 (m, 1H), 7,68-7,60 (m, 1H), 7,40-7,33 (m, 1H), 4,84-4,71 (m, 1H), 4,21-4,09 (m, 1H), 2,87-2,73 (m, 1H), 2,24-2,09 (m, 1H), 1,95-1,83 (m, 1H), 1,73-1,60 (m, 2H), 1,07 (d, 1,5H), 0,98 (t, 3H), 0,92 (d, 1,5H).
LC-MS (Método 1): R_t = 1,17 min; MS (ESIpos): m/z = 509 $[M+H]^+$

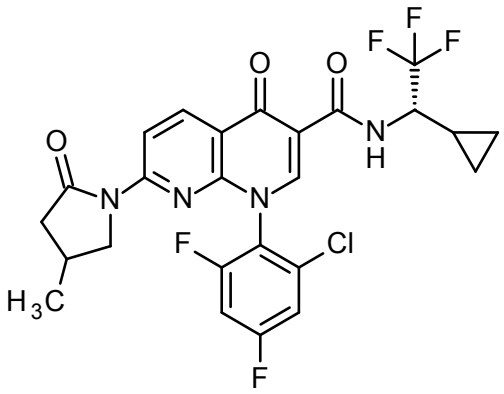
Ejemplo 428

1-(2,4-Difluorofenil)-7-[2-metil-5-oxopirrolidin-1-il]-4-oxo-*N*-[(2*R*)-1,1,1-trifluorobutan-2-il]-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida (diastereómero 2)

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] = 10,22 (d, 1H), 8,87 (d, 1H), 8,70 (dd, 1H), 8,49 (dd, 1H), 7,93-7,83 (m, 1H), 7,67-7,60 (m, 1H), 7,41-7,33 (m, 1H), 4,84-4,70 (m, 1H), 4,21-4,09 (m, 1H), 2,87-2,73 (m, 1H), 2,25-2,06 (m, 1H), 1,96-1,84 (m, 1H), 1,74-1,59 (m, 2H), 1,08 (d, 1,5H), 0,98 (t, 3H), 0,93 (d, 1,5H).
LC-MS (Método 1): R_t = 1,17 min; MS (ESIpos): m/z = 509 $[M+H]^+$

Ejemplo 429

1-(2-Cloro-4,6-difluorofenil)-*N*-[(1*S*)-1-ciclopropil-2,2,2-trifluoroetil]-7-[4-metil-2-oxopirrolidin-1-il]-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida (mezcla diastereómera)



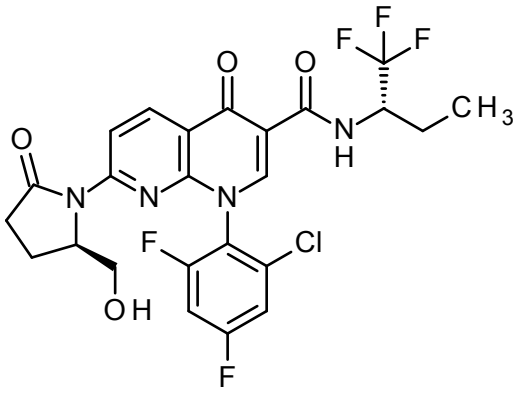
De acuerdo con GP2, se hicieron reaccionar 200 mg (406 µmol) del compuesto del Ejemplo 110A con 44,3 mg (447 µmol) de 4-metilpirrolidin-2-ona (racemato) en presencia de 84,2 mg (609 µmol) de carbonato de potasio, 4,6 mg (20 µmol) de acetato de paladio(II) y 24 mg (41 µmol) de Xantphos en 3,6 ml de 1,4-dioxano. Posteriormente, la mezcla se acidificó con 1N de ácido clorhídrico acuoso y la mezcla se concentró. El residuo se disolvió en 8 ml de diclorometano y se purificó mediante cromatografía de fase normal (gradiente acetato de etilo-ciclohexano). Se obtuvo 183 mg (80% de teoría, 99% de pureza) del compuesto del título.

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] = 10,27 (d, 1H), 9,03 (s, 1H), 8,71 (d, 1H), 8,51 (d, 1H), 7,81-7,71 (m, 2H), 4,47-4,33 (m, 1H), 3,71-3,62 (m, 1H), 3,13-3,03 (m, 1H), 2,72 (dd, 1H), 2,46-2,36 (m, 1H), 2,29 (dd, 1H), 1,29-1,18 (m, 1H), 1,01 (d, 3H), 0,72-0,51 (m, 3H), 0,40-0,30 (m, 1H).

LC-MS (Método 3): R_t = 1,26 min; MS (ESIpos): m/z = 555 $[M+H]^+$

Ejemplo 430

1-(2-Cloro-4,6-difluorofenil)-7-[(2*R*)-2-(hidroximetil)-5-oxopirrolidin-1-il]-4-oxo-*N*-[(2*S*)-1,1,1-trifluorobutan-2-il]-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida



De acuerdo con GP2, se hicieron reaccionar 95,2 mg (198 µmol) del compuesto del Ejemplo 108C con 50,0 mg (218 µmol) del compuesto del Ejemplo 139A en presencia de 41,1 mg (297 µmol) de carbonato de potasio, 2,2 mg (10 µmol) de acetato de paladio(II) y 11 mg (20 µmol) de Xantphos en 2 ml de 1,4-dioxano. Posteriormente se agregaron 100 mg de *N*-acetilcisteína y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos adicionales. La mezcla de reacción se mezcló con 30 ml de acetato de etilo y se lavó con una solución de hidrogenocarbonato de sodio acuoso saturado, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se

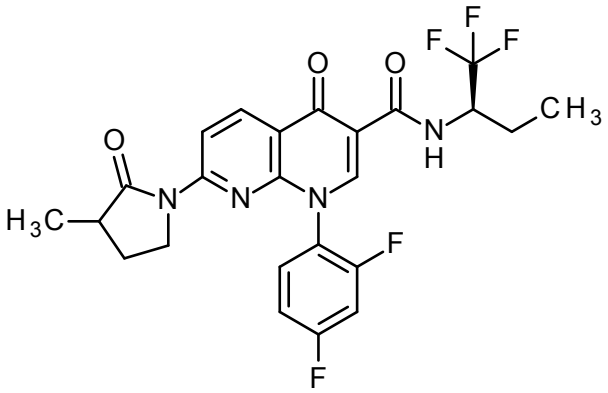
concentró. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (columna: Chromatorex C18, 10 µm, 125 x 30 mm, solvente: gradiente acetonitrilo/0,05% ácido fórmico; 0 a 3 min 10% acetonitrilo, a 35 min 90% acetonitrilo y durante 3 min adicionales 90% acetonitrilo). Las fracciones que contenían el producto se combinaron y el solvente se retiró a presión reducida. El residuo se absorbió en 1,5 ml de THF y, al enfriarse con un baño de hielo se agregaron 57,5 mg (198 µmol) de tris(dimetilamino)azufre trimetilsilildifluoruro. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h adicional. Se agregaron 15 ml de agua a la solución de reacción y la solución de reacción se extrajo tres veces con 15 ml de acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con una solución de cloruro de sodio acuoso saturado, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron. Se obtuvo 12 mg (10% de teoría, 90% de pureza) del compuesto del título.

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] = 10,13 (dd, 1H), 9,05 (d, 1H), 8,71 (d, 1H), 8,59 (d, 1H), 7,78-7,68 (m, 2H), 4,84-4,69 (m, 2H), 4,07-4,00 (m, 1H), 3,51-3,40 (m ,1H), 3,22-3,11 (m, 0,5H), 2,81-2,69 (m, 1H), 2,45-2,34 (m, 0,5H), 2,19-1,83 (m, 3H), 1,75-1,58 (m, 1H), 1,02-0,93 (m, 3H).

LC-MS (Método 3): R_t = 1,96/1,99 min; MS (ESIpos): m/z = 559 $[M+H]^+$

Ejemplo 431

1-(2,4-Difluorofenil)-7-[3-metil-2-oxopirrolidin-1-il]-4-oxo-*N*-[(2*R*)-1,1,1-trifluorobutan-2-il]-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida (mezcla diastereómera)



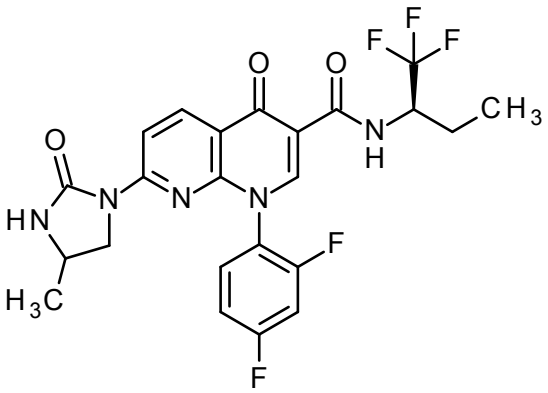
De acuerdo con GP2, se hicieron reaccionar 150 mg (336 µmol) del compuesto del Ejemplo 67A con 36,7 mg (370 µmol) de 3-metilpirrolidinona en presencia de 69,8 mg (505 µmol) de carbonato de potasio, 3,8 mg (17 µmol) de acetato de paladio(II) y 19 mg (34 µmol) de Xantphos en 3,4 ml de 1,4-dioxano. Posteriormente, la mezcla de reacción se concentró y se mezcló con agua y se acidificó con 1M de ácido clorhídrico acuoso. La mezcla se extrajo tres veces con 20 ml de acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y concentraron mediante evaporación giratoria. El residuo se purificó mediante cromatografía de fase normal (gradiente acetato de etilo-ciclohexano). Se obtuvo 113 mg (66% de teoría, 100% de pureza) del compuesto del título.

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] = 10,22 (d, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,70 (d, 1H), 8,53 (dd, 1H), 7,91-7,82 (m, 1H), 7,66-7,57 (m, 1H), 7,40-7,32 (m, 1H), 4,84-4,70 (m, 1H), 3,66-3,52 (m, 1H), 3,48-3,34 (m, 1H), 2,83-2,68 (m, 1H), 2,26-2,15 (m, 1H), 1,95-1,84 (m, 1H), 1,73-1,52 (m, 2H), 1,17-1,11 (m, 3H), 0,98 (t, 3H).

LC-MS (Método 3): R_t = 2,32 min; MS (ESIpos): m/z = 509 $[M+H]^+$

Ejemplo 432

1-(2,4-Difluorofenil)-7-[4-metil-2-oxoimidazolidin-1-il]-4-oxo-*N*-[(2*R*)-1,1,1-trifluorobutan-2-il]-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida (diastereómero 1)



De acuerdo con GP2, se hicieron reaccionar 250 mg (561 µmol) del compuesto del Ejemplo 67A con 61,7 mg (617 µmol) de 4-metilimidazolidin-2-ona (racemato) en presencia de 116 mg (841 µmol) de carbonato de potasio, 6,3 mg (28 µmol) de acetato de paladio(II) y 32 mg (56 µmol) de Xantphos en 5 ml de 1,4-dioxano. Posteriormente se agregaron 250 mg de *N*-acetilcisteína y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos adicionales. La mezcla de reacción se mezcló con 30 ml de acetato de etilo y se lavó con una solución de hidrogenocarbonato de sodio acuoso saturado, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró. El residuo se absorbió en 4 ml de acetonitrilo y se purificó mediante HPLC preparativa (columna: Chromatorex C18, 10 µm, 125 x 30 mm, solvente: gradiente acetonitrilo/0,05% ácido fórmico; 0 a 3 min 10% acetonitrilo, a 35 min 90% acetonitrilo y durante 3 min adicionales 90% acetonitrilo). La purificación se llevó a cabo adicionalmente mediante cromatografía de fase normal (diclorometano-metanol 95/5) y otra HPLC preparativa.

Se separaron 35 mg del producto bruto (mezcla diastereómera y regioisómera) en los regioisómeros y diastereómeros mediante HPLC quiral (HPLC preparativa: columna: Daicel Chiralpak AD-H 5 µm 250 x 20 mm; eluyente: 20% etanol, 80% isohexano; temperatura: 30°C; velocidad de flujo: 15 ml/min; detección UV: 220 nm).

[HPLC analítica: columna: Daicel Chiralpak IB 5 µm 250 x 4,6 mm; eluyente: 15% etanol, 85% isohexano; velocidad de flujo: 1 ml/min; temp.: 25°C; detección UV: 220 nm]

Esto proporcionó (en la secuencia de elución de la columna) 10 mg del compuesto del título (diastereómero 1 99% de) R_t = 10,21 min, 10 mg de diastereómero 2 del Ejemplo 433 (99% de) R_t = 12,52 min y 4 mg de regiosisómero del Ejemplo 434 (mezcla diastereómera) Rt = 10,93/14,93 min.

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] = 10,31 (d, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,56 (d, 1H), 8,41 (d, 1H), 7,90-7,83 (m, 1H), 7,80 (br. s, 1H), 7,65-7,55 (m, 1H), 7,39-7,31 (m, 1H), 4,83-4,69 (m, 1H), 3,81-3,65 (m, 2H), 3,14-3,03 (m, 1H), 1,95-1,84 (m, 1H), 1,72-1,59 (m, 1H), 1,18-1,08 (m, 3H), 0,97 (t, 3H).

LC-MS (Método 1): R_t = 1,05 min; MS (ESIpos): m/z = 510 $[M+H]^+$

Ejemplo 433

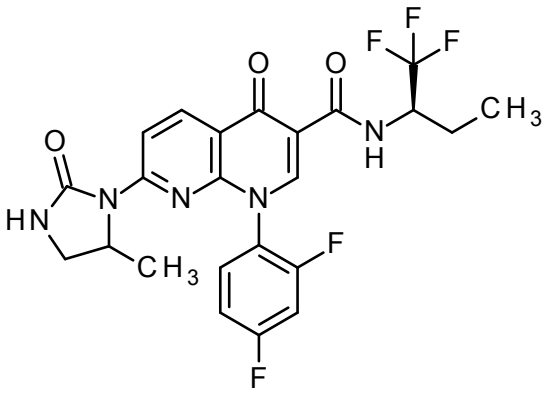
1-(2,4-Difluorofenil)-7-[4-metil-2-oxoimidazolidin-1-il]-4-oxo-*N*-[(2*R*)-1,1,1-trifluorobutan-2-il]-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida (diastereómero 2)

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] = 10,31 (d, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,56 (d, 1H), 8,41 (d, 1H), 7,91-7,82 (m, 1H), 7,80 (br. s, 1H), 7,66-7,55 (m, 1H), 7,39-7,31 (m, 1H), 4,82-4,70 (m, 1H), 3,80-3,66 (m, 2H), 3,13-3,02 (m, 1H), 1,95-1,84 (m, 1H), 1,72-1,60 (m, 1H), 1,18-1,07 (m, 3H), 0,97 (t, 3H).

LC-MS (Método 1): R_t = 1,05 min; MS (ESIpos): m/z = 510 $[M+H]^+$

Ejemplo 434

1-(2,4-Difluorofenil)-7-[5-metil-2-oxoimidazolidin-1-il]-4-oxo-*N*-[(2*R*)-1,1,1-trifluorobutan-2-il]-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida (mezcla diastereómera)



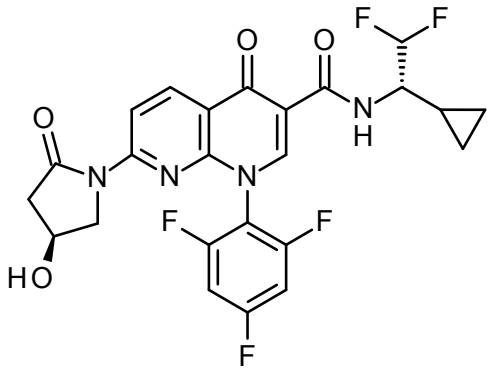
Se obtuvo el compuesto del título como un regioisómero del Ejemplo 432.

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] = 10,31 (d, 1H), 8,82-8,78 (m, 1H), 8,55 (d, 1H), 8,42-8,36 (m, 1H), 7,92-7,83 (m, 1H), 7,66-7,57 (m, 2H), 7,39-7,32 (m, 1H), 4,81-4,71 (m, 1H), 4,17-4,04 (m, 1H), 3,56-3,44 (m, 1H), 2,91 (dd, 1H), 1,95-1,83 (m, 1H), 1,72-1,61 (m, 1H), 1,08 (d, 1,5H), 0,98 (t, 3H), 0,92 (d, 1,5H).

LC-MS (Método 1): R_t = 1,04 min; MS (ESIpos): m/z = 510 $[M+H]^+$

Ejemplo 435

N-[(1*S*)-1-ciclopropil-2,2-difluoroetil]-7-[(4*S*)-4-hidroxi-2-oxopirrolidin-1-il]-4-oxo-1-(2,4,6-trifluorofenil)-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida



De acuerdo con GP1, se hicieron reaccionar 40 mg (95 µmol) del compuesto del Ejemplo 117A con 16,5 mg (105 µmol) del compuesto del Ejemplo 140D en presencia de 36 mg (95 µmol) de HATU y 40,0 µl (229

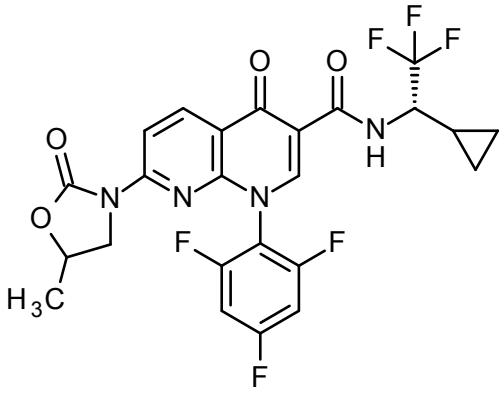
µmol) de *N*,*N*-diisopropiletilamina en 0,55 ml de dimetilformamida. La mezcla de reacción se acidificó con 1 ml de 1N de ácido clorhídrico acuoso, se diluyó con 1 ml de acetonitrilo y se purificó mediante HPLC preparativa (columna: Chromatorex C18, 10 µm, 125 x 30 mm, solvente: gradiente acetonitrilo/0,1% ácido fórmico; 0 a 5 min 10% acetonitrilo, durante 14 min hasta 90% acetonitrilo y durante 4 min adicionales 90% acetonitrilo). Se obtuvo 36,9 mg (72% de teoría, 97,5% de pureza) del compuesto del título.

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] = 10,04 (d, 1H), 9,02 (s, 1H), 8,72 (d, 1H), 8,54 (d, 1H), 7,66-7,56 (m, 2H), 6,25 (dt, 1H), 5,33 (d, 1H), 4,32-4,26 (m, 1H), 4,03-3,88 (m, 1H), 3,70 (dd, 1H), 3,48 (d, 1H), 2,94 (dd, 1H), 2,38 (d, 1H), 1,16-1,04 (m, 1H), 0,63-0,41 (m, 3H), 0,37-0,29 (m, 1H).

LC-MS (Método 3): R_t = 1,74 min; MS (ESIpos): m/z = 523 $[M+H]^+$.

Ejemplo 436

N-[(1*S*)-1-ciclopropil-2,2,2-trifluoroetil]-7-[5-metil-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]-4-oxo-1-(2,4,6-trifluorofenil)-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida (mezcla diastereómera)



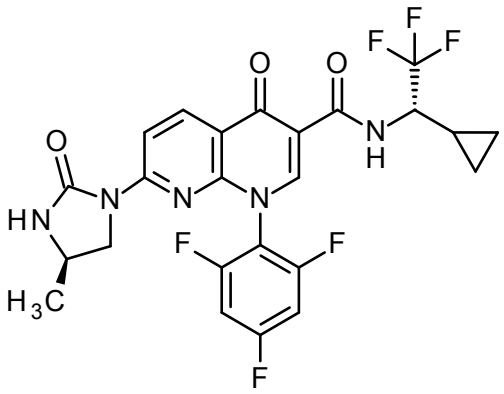
De acuerdo con GP2, se hicieron reaccionar 50,0 mg (105 µmol) del compuesto del Ejemplo 126A con 12,8 mg (126 µmol) de 5-metil-1,3-oxazolidin-2-ona (racemato) en presencia de 21,8 mg (158 µmol) de carbonato de potasio, 2,4 mg (11 µmol) de acetato de paladio(II) y 12 mg (21 µmol) de Xantphos en 0,7 ml de 1,4-dioxano. Posteriormente, la mezcla se diluyó con 0,1 ml de 1N de ácido clorhídrico acuoso y 3 ml de acetonitrilo y se purificó mediante HPLC preparativa (columna: Chromatorex C18, 10 µm, 125 x 30 mm, solvente: gradiente acetonitrilo/0,05% ácido fórmico; 0 a 3 min 10% acetonitrilo, a 35 min 90% acetonitrilo y durante 3 min adicionales 90% acetonitrilo). Se obtuvo 40,4 mg (70% de teoría, 99% de pureza) del compuesto del título.

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] = 10,25 (d, 1H), 9,05 (s, 1H), 8,73 (d, 1H), 8,34 (d, 1H), 7,64-7,53 (m, 2H), 4,83-4,73 (m, 1H), 4,46-4,34 (m, 1H), 3,91 (dd, 1H), 1,36 (d, 3H), 1,29-1,19 (m, 1H), 0,71-0,52 (m, 3H), 0,39-0,30 (m, 1H).

LC-MS (Método 3): R_t = 2,18 min; MS (ESIpos): m/z = 541 $[M+H]^+$.

Ejemplo 437

N-[(1*S*)-1-ciclopropil-2,2,2-trifluoroetil]-7-[(4*R*)-4-metil-2-oxoimidazolidin-1-il]-4-oxo-1-(2,4,6-trifluorofenil)-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida



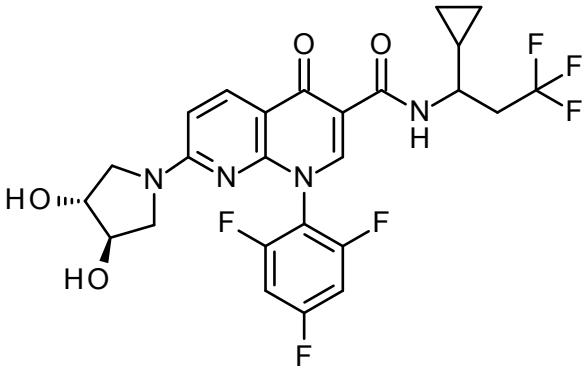
A una solución de 168 mg (268 µmol) del compuesto del Ejemplo 141B en 5,9 ml de dimetilformamida se agregaron, a temperatura ambiente, 37,0 mg (268 µmol) de carbonato de potasio y 109 mg (699 µmol) de 1,1'-carbonildiimidazol. La mezcla se agitó durante 48 h adicionales. Posteriormente, la mezcla se diluyó con 0,1 ml de 1N de ácido clorhídrico acuoso y 1 ml de acetonitrilo y se purificó mediante HPLC preparativa (columna: Chromatorex C18, 10 µm, 125 x 30 mm, solvente: gradiente acetonitrilo/0,05% ácido fórmico; 0 a 3 min 10% acetonitrilo, a 35 min 90% acetonitrilo y durante 3 min adicionales 90% acetonitrilo). Se obtuvo 122 mg (77% de teoría, 99% de pureza) del compuesto del título.

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] = 10,35 (d, 1H), 8,98 (s, 1H), 8,57 (d, 1H), 8,44 (d, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,63-7,54 (m, 2H), 4,46-4,34 (m, 1H), 3,81-3,69 (m, 2H), 3,15-3,04 (m, 1H), 1,28-1,17 (m, 1H), 1,12 (d, 3H), 0,71-0,50 (m, 3H), 0,39-0,30 (m, 1H).

LC-MS (Método 3): R_t = 2,04 min; MS (ESIpos): m/z = 540 $[M+H]^+$.

Ejemplo 438

N-[1-ciclopropil-3,3,3-trifluoropropil]-7-[(3*R*,4*R*)-3,4-dihidroxipirrolidin-1-il]-4-oxo-1-(2,4,6-trifluorofenil)-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida (mezcla diastereómera)



De acuerdo con GP1, se hicieron reaccionar 100 mg (237 µmol) del compuesto del Ejemplo 121A con 54,0 mg (285 µmol) de clorhidrato de 1-ciclopropil-3,3,3-trifluoropropan-1-amina (racemato) en presencia de 108 mg (285 µmol) de HATU y 104 µl (593 µmol) de *N*,*N*-diisopropiletilamina en 2,4 ml de dimetilformamida. La mezcla se diluyó con 2 ml de 1M de ácido clorhídrico acuoso y 2 ml de DMSO y se purificó mediante HPLC preparativa (columna: Chromatorex C18, 10 µm, 125 x 30 mm, solvente: gradiente acetonitrilo/0,05% ácido fórmico; 0 a 3 min 10% acetonitrilo, a 15 min 90% acetonitrilo y durante 3 min adicionales 90% acetonitrilo). Se obtuvo 111 mg (84% de teoría, 100% de pureza) del compuesto del título.

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 10,14 (d, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,27 (d, 1H), 7,60-7,51 (m, 2H), 6,75 (d, 1H), 5,23 (d, 1H), 5,13 (d, 1H), 4,05 (br. s, 1H), 3,92 (br. s, 1H), 3,84-3,73 (m, 1H), 3,65-3,56 (m, 1H), 3,25 (dd, 1H), 3,07 (d, 1H), 2,85-2,59 (m, 2H), 1,21-1,10 (m, 1H), 0,57-0,43 (m, 2H), 0,39-0,24 (m, 2H).

LC-MS (Método 1): R_t = 0,91 min; 557 $[M+H]^+$.

Se separaron 110 mg del compuesto del título (mezcla diastereómera) en los diastereómeros mediante HPLC quiral (HPLC preparativa: columna: Daicel Chiralpak AD-H 5 µm 250 x 20 mm; eluyente: 20% etanol, 80% n-heptano; temperatura: 23°C; velocidad de flujo: 20 ml/min; detección UV: 220 nm).

Esto proporcionó (en la secuencia de elución de la columna) 38,7 mg de diastereómero 1 (99% de) R_t = 2,49 min y 41,0 mg (92% de) de diastereómero 2 R_t = 3,09 min.

[HPLC analítica: columna: Daicel IE-3 5 µm 50 x 4,6 mm; eluyente: 20% etanol, 80% isohexano; detección UV: 220 nm].

El diastereómero 1 se purificó adicionalmente mediante HPLC preparativa (columna: Chromatorex C18, 10 µm, 125 x 30 mm, solvente: gradiente acetonitrilo / 0,1% ácido fórmico; (0 a 5 min. 10% acetonitrilo durante 14 min. a 90% acetonitrilo y 4 min adicionales 90% acetonitrilo)), y se obtuvieron 35,4 mg (27% de teoría, 100% de pureza) del compuesto del título del Ejemplo 439.

El diastereómero 2 se purificó adicionalmente mediante HPLC preparativa (columna: Chromatorex C18, 10 µm, 125 x 30 mm, solvente: gradiente acetonitrilo / 0,1% ácido fórmico; (0 a 5 min. 10% acetonitrilo durante 14 min. a 90% acetonitrilo y 4 min adicionales 90% acetonitrilo)), y se obtuvieron 37,1 mg (28% de teoría, 100% de pureza) del compuesto del título del Ejemplo 440.

Ejemplo 439

N-[1-ciclopropil-3,3,3-trifluoropropil]-7-[(3*R*,4*R*)-3,4-dihidroxipirrolidin-1-il]-4-oxo-1-(2,4,6-trifluorofenil)-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida (diastereómero 1)

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 10,14 (d, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,27 (d, 1H), 7,60-7,51 (m, 2H), 6,76 (d, 1H), 5,23 (d, 1H), 5,14 (d, 1H), 4,05 (br. s, 1H), 3,92 (br. s, 1H), 3,84-3,74 (m, 1H), 3,65-3,57 (m, 1H), 3,25 (dd, 1H), 3,06 (d, 1H), 2,85-2,60 (m, 2H), 1,20-1,10 (m, 1H), 0,57-0,43 (m, 2H), 0,39-0,25 (m, 2H).

LC-MS (Método 1): R_t = 0,90 min; 557 $[M+H]^+$.

Ejemplo 440

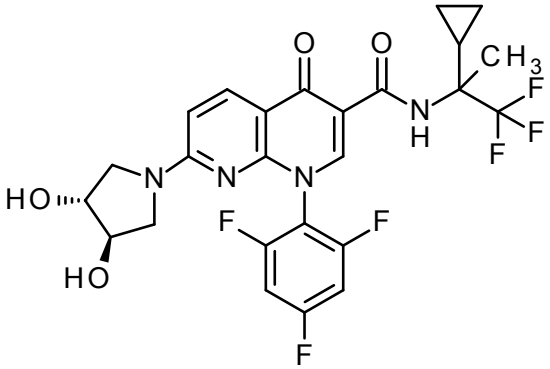
N-[1-ciclopropil-3,3,3-trifluoropropil]-7-[(3*R*,4*R*)-3,4-dihidroxipirrolidin-1-il]-4-oxo-1-(2,4,6-trifluorofenil)-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida (diastereómero 2)

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 10,14 (d, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,26 (d, 1H), 7,60-7,51 (m, 2H), 6,76 (d, 1H), 5,23 (d, 1H), 5,14 (d, 1H), 4,05 (br. s, 1H), 3,92 (br. s, 1H), 3,83-3,74 (m, 1H), 3,64-3,57 (m, 1H), 3,25 (dd, 1H), 3,07 (d, 1H), 2,82-2,60 (m, 2H), 1,20-1,10 (m, 1H), 0,57-0,43 (m, 2H), 0,39-0,25 (m, 2H).

LC-MS (Método 1): R_t = 0,90 min; 557 $[M+H]^+$.

Ejemplo 441

N-[2-ciclopropil-1,1,1-trifluoropropan-2-il]-7-[(3*R*,4*R*)-3,4-dihidroxipirrolidin-1-il]-4-oxo-1-(2,4,6-trifluorofenil)-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida (mezcla diastereómera)



De acuerdo con GP1, se hicieron reaccionar 100 mg (237 µmol) del compuesto del Ejemplo 121A con 36,3 mg (237 µmol) de 2-ciclopropil-1,1,1-trifluoropropan-2-amina (racemato) en presencia de 108 mg (285 µmol) de HATU y 104 µl (593 µmol) de *N*,*N*-diisopropiletilamina en 3,3 ml de dimetilformamida. La mezcla se diluyó con 1 ml de 1M de ácido clorhídrico acuoso y 2 ml de DMSO y se purificó mediante HPLC preparativa (columna: Chromatorex C18, 10 µm, 125 x 30 mm, solvente: gradiente acetonitrilo/0,05% ácido fórmico; 0 a 3 min 10% acetonitrilo, a 15 min 90% acetonitrilo y durante 3 min adicionales 90% acetonitrilo). Se obtuvo 71,1 mg (54% de teoría, 100% de pureza) del compuesto del título.

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 10,38 (s, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,28 (d, 1H), 7,61-7,52 (m, 2H), 6,77 (d, 1H), 5,22 (d, 1H), 5,14 (d, 1H), 4,05 (br. s, 1H), 3,92 (br. s, 1H), 3,61 (dd, 1H), 3,25 (dd, 1H), 3,07 (d, 1H), 1,60 (s, 3H), 1,45-1,37 (m, 1H), 0,72-0,66 (m, 1H), 0,59-0,46 (m, 3H).

LC-MS (Método 1): R_t = 0,96 min; 557 $[M+H]^+$.

Se separaron 70 mg del compuesto del título (mezcla diastereómera) en los diastereómeros mediante HPLC quiral (HPLC preparativa: columna: Daicel Chiralpak IB 5 µm 250 x 20 mm; eluyente: 25% isopropanol, 75% n-heptano; temperatura: 30°C; velocidad de flujo: 15 ml/min; detección UV: 220 nm).

Esto proporcionó (en la secuencia de elución de la columna) 33,0 mg de diastereómero 1 (99% de) R_t = 4,61 min y 32,0 mg (98,5% de) de diastereómero 2 R_t = 5,24 min.

[HPLC analítica: columna: Daicel Chiralpak IB 5 µm 250 x 4,6 mm; eluyente: 30% isopropanol, 70% n-heptano; velocidad de flujo: 1,0 ml/min; temp.: 35°C; detección UV: 220 nm]

Diastereómero 1 se obtuvo adicionalmente mediante HPLC preparativa (0,1% ácido fórmico, gradiente agua-acetonitrilo) y se obtuvieron 29,2 mg (22% de teoría, 100% de pureza) del compuesto del título del Ejemplo 442.

Diastereómero 2 se obtuvo adicionalmente mediante HPLC preparativa (0,1% ácido fórmico, gradiente agua-acetonitrilo) y se obtuvieron 30,7 mg (23% de teoría, 100% de pureza) del compuesto del título del Ejemplo 443.

Ejemplo 442

N-[2-ciclopropil-1,1,1-trifluoropropan-2-il]-7-[(3*R*,4*R*)-3,4-dihidroxipirrolidin-1-il]-4-oxo-1-(2,4,6-trifluorofenil)-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida (diastereómero 1)

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 10,38 (s, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,29 (d, 1H), 7,61-7,51 (m, 2H), 6,77 (d, 1H), 5,23 (d, 1H), 5,14 (d, 1H), 4,05 (br. s, 1H), 3,92 (br. s, 1H), 3,61 (dd, 1H), 3,25 (dd, 1H), 3,07 (d, 1H), 1,60 (s, 3H), 1,45-1,36 (m, 1H), 0,73-0,65 (m, 1H), 0,60-0,45 (m, 3H).

LC-MS (Método 3): R_t = 1,82 min; 557 $[M+H]^+$.

Ejemplo 443

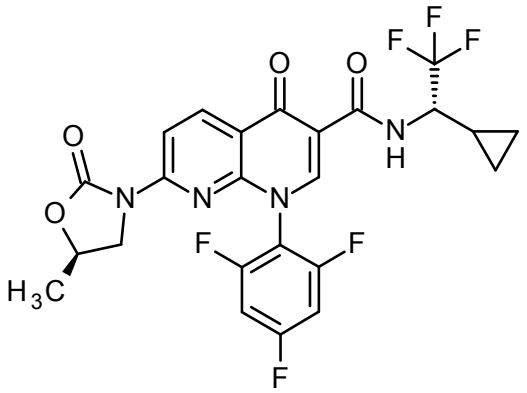
N-[2-ciclopropil-1,1,1-trifluoropropan-2-il]-7-[(3*R*,4*R*)-3,4-dihidroxipirrolidin-1-il]-4-oxo-1-(2,4,6-trifluorofenil)-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida (diastereómero 1)

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 10,38 (s, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,29 (d, 1H), 7,61-7,51 (m, 2H), 6,76 (d, 1H), 5,23 (d, 1H), 5,14 (d, 1H), 4,05 (br. s, 1H), 3,93 (br. s, 1H), 3,61 (dd, 1H), 3,25 (dd, 1H), 3,06 (d, 1H), 1,60 (s, 3H), 1,46-1,37 (m, 1H), 0,73-0,64 (m, 1H), 0,61-0,45 (m, 3H).

LC-MS (Método 3): R_t = 1,82 min; 557 $[M+H]^+$.

Ejemplo 444

N-[(1*S*)-1-ciclopropil-2,2,2-trifluoroetil]-7-[(5*R*)-5-metil-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]-4-oxo-1-(2,4,6-trifluorofenil)-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida



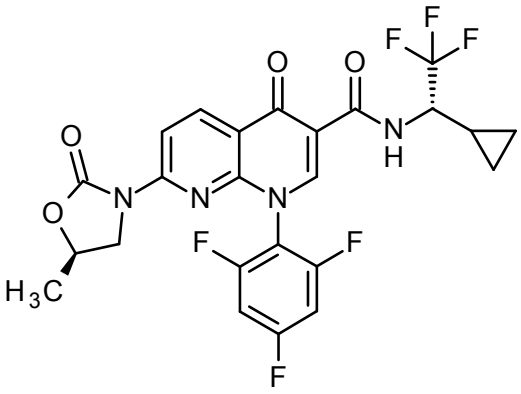
A una solución de 137 mg (266 µmol) del compuesto del Ejemplo 378 en 5,9 ml de dimetilformamida se agregaron, a temperatura ambiente, 108 mg (666 µmol) de 1,1'-carbonildiimidazol. La mezcla se agitó durante 6 d adicionales. Posteriormente, la mezcla se diluyó con 0,1 ml de 1N de ácido clorhídrico acuoso y 1 ml de acetonitrilo y se purificó mediante HPLC preparativa (columna: Chromatorex C18, 10 µm, 125 x 30 mm, solvente: gradiente acetonitrilo/0,05% ácido fórmico; 0 a 3 min 10% acetonitrilo, a 35 min 90% acetonitrilo y durante 3 min adicionales 90% acetonitrilo). Se obtuvo 90 mg (62% de teoría, 99% de pureza) del compuesto del título.

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] = 10,25 (d, 1H), 9,05 (s, 1H), 8,73 (d, 1H), 8,34 (d, 1H), 7,65-7,53 (m, 2H), 4,83-4,73 (m, 1H), 4,47-4,35 (m, 1H), 3,91 (dd, 1H), 1,37 (d, 3H), 1,29-1,18 (m, 1H), 0,72-0,52 (m, 3H), 0,39-0,31 (m, 1H), resonancia a señal de agua.

LC-MS (Método 3): R_t = 2,20 min; MS (ESIpos): m/z = 541 $[M+H]^+$.

Ejemplo 445

N-[(1*S*)-1-ciclopropil-2,2,2-trifluoroetil]-7-[(5*S*)-5-metil-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]-4-oxo-1-(2,4,6-trifluorofenil)-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida



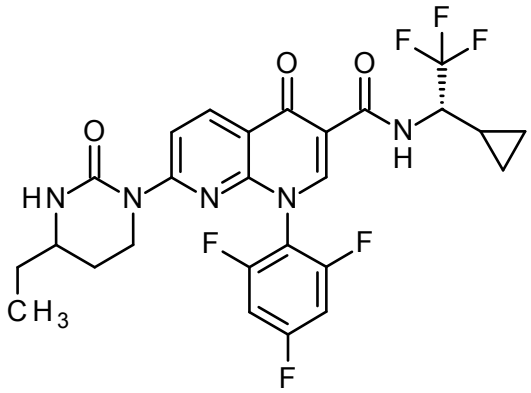
A una solución de 114 mg (222 µmol) del compuesto del Ejemplo 142A en 4,9 ml de dimetilformamida se agregaron, a temperatura ambiente, 126 mg (775 µmol) de 1,1'-carbonildiimidazol. La mezcla se agitó durante 7 d adicionales. Posteriormente, la mezcla se diluyó con 0,1 ml de 1N de ácido clorhídrico acuoso y 1 ml de acetonitrilo y se purificó mediante HPLC preparativa (columna: Chromatorex C18, 10 µm, 125 x 30 mm, solvente: gradiente acetonitrilo/0,05% ácido fórmico; 0 a 3 min 10% acetonitrilo, a 35 min 90% acetonitrilo y durante 3 min adicionales 90% acetonitrilo). Se obtuvo 45,2 mg (37% de teoría, 99% de pureza) del compuesto del título.

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] = 10,25 (d, 1H), 9,05 (s, 1H), 8,73 (d, 1H), 8,34 (d, 1H), 7,64-7,54 (m, 2H), 4,83-4,73 (m, 1H), 4,47-4,34 (m, 1H), 3,91 (dd, 1H), 1,37 (d, 3H), 1,29-1,19 (m, 1H), 0,71-0,52 (m, 3H), 0,39-0,32 (m, 1H), resonancia a señal de agua.

LC-MS (Método 1): R_t = 1,18 min; MS (ESIpos): m/z = 541 $[M+H]^+$.

Ejemplo 446

N-[(1*S*)-1-ciclopropil-2,2,2-trifluoroetil]-7-[4-etil-2-oxotetrahidropirimidin-1(2*H*)-il]-4-oxo-1-(2,4,6-trifluorofenil)-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida (mezcla diastereómera)



De acuerdo con GP2, se hicieron reaccionar 100 mg (210 µmol) del compuesto del Ejemplo 126A con 29,6 mg (231 µmol) de 4-etiltetrahidropirimidin-2(1*H*)-ona (racemato) en presencia de 43,6 mg (315 µmol) de carbonato de potasio, 4,7 mg (21 µmol) de acetato de paladio(II) y 24 mg (42 µmol) de Xantphos en 2,1 ml

de 1,4-dioxano. Posteriormente, la mezcla se diluyó con 3 ml de acetonitrilo y 2 ml de agua y se purificó mediante HPLC preparativa (columna: Chromatorex C18, 10 µm, 125 x 30 mm, solvente: gradiente acetonitrilo/0,05% ácido fórmico; 0 a 3 min 15% acetonitrilo, a 15 min 90% acetonitrilo y durante 3 min adicionales 90% acetonitrilo). Se obtuvo 24,3 mg (20% de teoría, 100% de pureza) del compuesto del título.

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] = 10,33 (d, 1H), 9,01 (s, 1H), 8,53 (d, 1H), 8,31 (d, 1H), 7,64-7,54 (m, 2H), 7,40 (s, 1H), 4,46-4,34 (m, 1H), 3,73-3,65 (m, 1H), 3,27-3,20 (m, 1H), 2,00-1,92 (m, 1H), 1,61-1,46 (m, 2H), 1,41-1,18 (m, 2H), 0,85 (t, 3H), 0,71-0,51 (m, 3H), 0,39-0,31 (m, 1H).

LC-MS (Método 3): R_t = 2,15 min; MS (ESIpos): m/z = 568 $[M+H]^+$.

Se separaron 24 mg del compuesto del título (mezcla diastereómera) en los diastereómeros mediante HPLC quiral (HPLC preparativa: columna: Daicel Chiralpak AZ-H 5 µm 250 x 30 mm; eluyente: 50% etanol, 50% n-heptano; temperatura: 23°C; velocidad de flujo: 50 ml/min; detección UV: 220 nm).

Esto proporcionó (en la secuencia de elución de la columna) 5,6 mg de diastereómero 1 (compuesto 447, 99% de, 100% de pureza) R_t = 1,23 min y 9,9 mg (compuesto 448, 99% de, 100% de pureza) de diastereómero 2 R_t = 1,63 min.

[HPLC analítica: columna: Daicel Chiralpak AZ-3 3 µm 50 x 4,6 mm; eluyente: 50% etanol, 50% isohexano; velocidad de flujo: 1,0 ml/min; detección UV: 220 nm]

Ejemplo 447

N-[(1*S*)-1-ciclopropil-2,2,2-trifluoroetil]-7-[4-etil-2-oxotetrahidropirimidin-1(2*H*)-il]-4-oxo-1-(2,4,6-trifluorofenil)-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida (diastereómero 1)

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] = 10,33 (d, 1H), 9,01 (s, 1H), 8,53 (d, 1H), 8,31 (d, 1H), 7,64-7,55 (m, 2H), 7,39 (s, 1H), 4,47-4,33 (m, 1H), 3,75-3,64 (m, 1H), 3,28-3,20 (m, 1H), 2,01-1,90 (m, 1H), 1,61-1,45 (m, 2H), 1,41-1,18 (m, 2H), 0,85 (t, 3H), 0,71-0,49 (m, 3H), 0,39-0,30 (m, 1H).

LC-MS (Método 1): R_t = 1,16 min; MS (ESIpos): m/z = 568 $[M+H]^+$.

Ejemplo 448

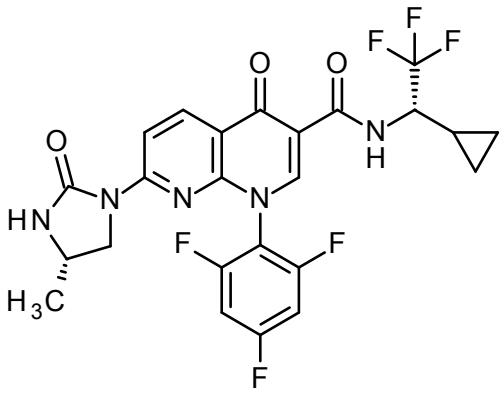
N-[(1*S*)-1-ciclopropil-2,2,2-trifluoroetil]-7-[4-etil-2-oxotetrahidropirimidin-1(2*H*)-il]-4-oxo-1-(2,4,6-trifluorofenil)-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida (diastereómero 2)

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] = 10,33 (d, 1H), 9,01 (s, 1H), 8,53 (d, 1H), 8,32 (d, 1H), 7,65-7,54 (m, 2H), 7,40 (s, 1H), 4,47-4,33 (m, 1H), 3,74-3,65 (m, 1H), 3,28-3,20 (m, 1H), 2,00-1,91 (m, 1H), 1,61-1,45 (m, 2H), 1,41-1,11 (m, 2H), 0,85 (t, 3H), 0,71-0,50 (m, 3H), 0,39-0,30 (m, 1H).

LC-MS (Método 1): R_t = 1,16 min; MS (ESIpos): m/z = 568 $[M+H]^+$.

Ejemplo 449

N-[(1*S*)-1-ciclopropil-2,2,2-trifluoroetil]-7-[(4*S*)-4-metil-2-oxoimidazolidin-1-il]-4-oxo-1-(2,4,6-trifluorofenil)-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida



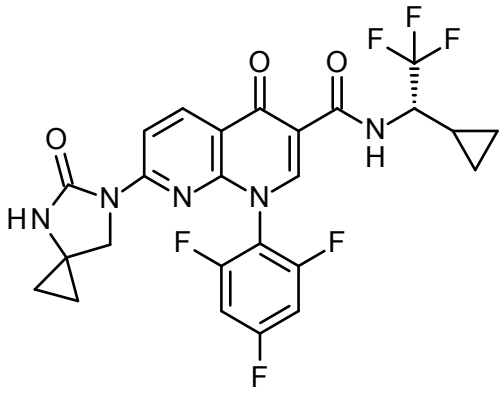
A una solución de 184 mg (292 µmol) del compuesto del Ejemplo 143B en 6,4 ml de dimetilformamida se agregaron, a temperatura ambiente, 40,4 mg (292 µmol) de carbonato de potasio y 119 mg (731 µmol) de 1,1'-carbonildiimidazol. La mezcla se agitó durante 48 h adicionales. Posteriormente, la mezcla se diluyó con 0,2 ml de 1N de ácido clorhídrico acuoso y 1 ml de acetonitrilo y se purificó mediante HPLC preparativa (columna: Chromatorex C18, 10 µm, 125 x 30 mm, solvente: gradiente acetonitrilo/0,1% ácido fórmico; 0 a 5 min 10% acetonitrilo, durante 14 min hasta 90% acetonitrilo y durante 4 min adicionales 90% acetonitrilo). Se obtuvo 111 mg (70% de teoría, 99% de pureza) del compuesto del título.

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] = 10,35 (d, 1H), 8,98 (s, 1H), 8,57 (d, 1H), 8,44 (d, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,63-7,53 (m, 2H), 4,47-4,34 (m, 1H), 3,82-3,69 (m, 2H), 3,14-3,05 (m, 1H), 1,28-1,18 (m, 1H), 1,13 (d, 3H), 0,71-0,50 (m, 3H), 0,39-0,30 (m, 1H).

LC-MS (Método 1): R_t = 1,10 min; MS (ESIpos): m/z = 540 $[M+H]^+$.

Ejemplo 450

N-[(1*S*)-1-ciclopropil-2,2,2-trifluoroetil]-4-oxo-7-(5-oxo-4,6-diazaspiro[2,4]hept-6-il)-1-(2,4,6-trifluorofenil)-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida



A una solución de 183 mg (243 µmol) del compuesto del Ejemplo 144B en 5,4 ml de dimetilformamida se agregaron, a temperatura ambiente, 67,1 mg (486 µmol) de carbonato de potasio y 98,5 mg (607 µmol) de 1,1'-carbonildiimidazol. La mezcla se agitó durante 6 h adicionales. Posteriormente, la mezcla se diluyó con 0,2 ml de 1N de ácido clorhídrico acuoso y 1 ml de acetonitrilo y se purificó mediante HPLC preparativa (columna: Chromatorex C18, 10 µm, 125 x 30 mm, solvente: gradiente acetonitrilo/0,1% ácido fórmico; 0

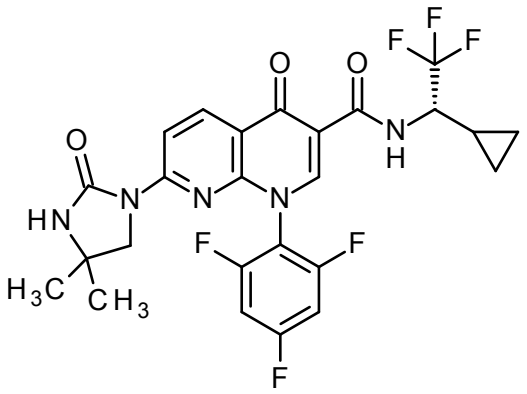
a 5 min 10% acetonitrilo, durante 14 min hasta 90% acetonitrilo y durante 4 min adicionales 90% acetonitrilo). Se obtuvo 116 mg (86% de teoría, 99% de pureza) del compuesto del título.

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] = 10,34 (d, 1H), 8,97 (s, 1H), 8,59 (d, 1H), 8,45 (d, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,59-7,50 (m, 2H), 4,47-4,34 (m, 1H), 3,60 (s, 2H), 1,28-1,18 (m, 1H), 0,82-0,50 (m, 7H), 0,39-0,30 (m, 1H).

LC-MS (Método 3): R_t = 2,08 min; MS (ESIpos): m/z = 552 $[M+H]^+$.

Ejemplo 451

N-[(1*S*)-1-ciclopropil-2,2,2-trifluoroetil]-7-(4,4-dimetil-2-oxoimidazolidin-1-il)-4-oxo-1-(2,4,6-trifluorofenil)-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida



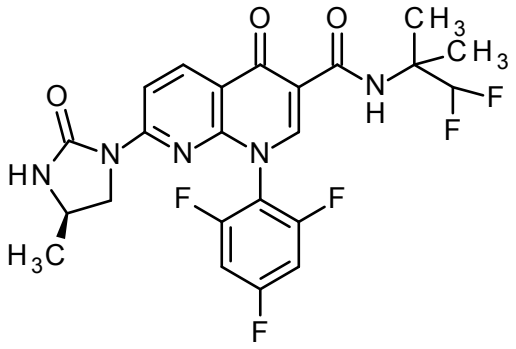
A una solución de 190 mg (251 µmol) del compuesto del Ejemplo 145B en 5,5 ml de dimetilformamida se agregaron, a temperatura ambiente, 69,4 mg (502 µmol) de carbonato de potasio y 102 mg (628 µmol) de 1,1'-carbonildiimidazol. La mezcla se agitó durante 4 d adicionales. Se agregó otro 1 equivalente de 1,1'-carbonildiimidazol y de carbonato de potasio y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 48 h adicionales. Posteriormente, la mezcla se diluyó con 25 ml de 0,5 M de ácido clorhídrico acuoso y 50 ml de acetato de etilo. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo tres veces con 25 ml de acetato de etilo, se secó sobre sulfato de magnesio y se filtró y el solvente se eliminó a presión reducida. El residuo se absorbió en 0,2 ml de 1N de ácido clorhídrico acuoso y 1 ml de acetonitrilo y se purificó mediante HPLC preparativa (columna: Chromatorex C18, 10 µm, 125 x 30 mm, solvente: gradiente acetonitrilo/0,1% ácido fórmico; 0 a 5 min 10% acetonitrilo, durante 14 min hasta 90% acetonitrilo y durante 4 min adicionales 90% acetonitrilo). Se obtuvo 39,7 mg (28% de teoría, 99% de pureza) del compuesto del título.

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] = 10,35 (d, 1H), 8,98 (s, 1H), 8,57 (d, 1H), 8,44 (d, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,64-7,55 (m, 2H), 4,46-4,33 (m, 1H), 1,28-1,14 (m, 7H), 0,70-0,50 (m, 3H), 0,39-0,29 (m, 1H).

LC-MS (Método 3): R_t = 2,07 min; MS (ESIpos): m/z = 554 $[M+H]^+$.

Ejemplo 452

N-(1,1-Difluoro-2-metilpropan-2-il)-7-[(4*R*)-4-metil-2-oxoimidazolidin-1-il]-4-oxo-1-(2,4,6-trifluorofenil)-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida



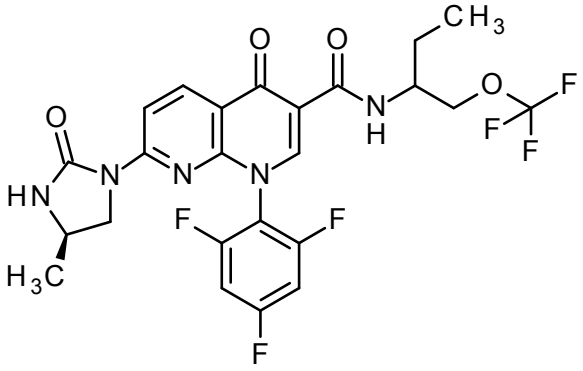
De acuerdo con GP1, se hicieron reaccionar 100 mg (232 µmol, 97% pureza) del compuesto del Ejemplo 146D con 40,5 mg (278 µmol) de clorhidrato de 1,1-difluoro-2-metilpropan-2-amina en presencia de 106 mg (278 µmol) de HATU y 101 µl (580 µmol) de *N*,*N*-diisopropiletilamina en 6,2 ml de dimetilformamida. La mezcla se diluyó con 1 ml de 1 M de ácido clorhídrico acuoso y acetonitrilo y se purificó mediante HPLC preparativa (Chromatorex C18, 10 µm, 125 x 30 mm, solvente: gradiente acetonitrilo/0,05% ácido fórmico; 0 a 3 min 10% acetonitrilo, a 15 min 90% acetonitrilo y durante 3 minutos adicionales 90% acetonitrilo). Se obtuvo 47 mg (40% de teoría, 100% de pureza) del compuesto del título.

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 10,12 (s, 1H), 8,90 (s, 1H), 8,55 (d, 1H), 8,42 (d, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,62-7,53 (m, 2H), 6,43 (t, 1H), 3,80-3,69 (m, 2H), 3,14-3,05 (m, 1H), 1,45 (s, 6H), 1,12 (d, 3H).

LC-MS (Método 3): R_t = 1,94 min; 510 $[M+H]^+$.

Ejemplo 453

7-[(4*R*)-4-Metil-2-oxoimidazolidin-1-il]-4-oxo-*N*-[(2*S*)-1-(trifluorometoxi)butan-2-il]-1-(2,4,6-trifluorofenil)-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida (mezcla diastereómera)



De acuerdo con GP1, se hicieron reaccionar 100 mg (232 µmol, 97% pureza) del compuesto del Ejemplo 146D con 53,9 mg (278 µmol) de clorhidrato de 1-(trifluorometoxi)butan-2-amina en presencia de 106 mg (278 µmol) de HATU y 101 µl (580 µmol) de *N*,*N*-diisopropiletilamina en 2,3 ml de dimetilformamida. La mezcla se ajustó hasta un pH de 1 con 1 M de ácido clorhídrico acuoso, se diluyó con 20 ml de agua y se extrajo tres veces con 20 ml de acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con una solución de cloruro de sodio acuoso saturado, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron. El residuo se disolvió parcialmente en acetonitrilo, DMSO, dioxano y THF. Los constituyentes insolubles se filtraron con succión y correspondieron con el compuesto del título (109 mg, 84% de teoría, 100% de pureza). El licor madre se purificó mediante HPLC preparativa (columna: Chromatorex C18, 10 µm, 125 x

30 mm, solvente: gradiente acetonitrilo/0,05% ácido fórmico; 0 a 3 min 10% acetonitrilo, a 15 min 90% acetonitrilo y durante 3 min adicionales 90% acetonitrilo). Las fracciones del producto se combinaron, se concentraron y se liofilizaron. Se obtuvo 56,8 mg (44% de teoría, 100% de pureza) del compuesto del título.

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 9,89 (d, 1H), 8,91 (s, 1H), 8,55 (d, 1H), 8,42 (d, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,64-7,52 (m, 2H), 4,26-4,13 (m, 3H), 3,82-3,69 (m, 2H), 3,15-3,04 (m, 1H), 1,76-1,53 (m, 2H), 1,13 (d, 3H), 0,95 (t, 3H).

LC-MS (Método 3): R_t = 2,03 min; 558 $[M+H]^+$.

Se separaron 166 mg del compuesto del título (mezcla diastereómera) en los diastereómeros mediante HPLC quiral (HPLC preparativa: columna: YMC Chiralart Cellulose SA 5 µm 250 x 30 mm; eluyente: 20% isopropanol, 80% n-heptano; temperatura: 30°C; velocidad de flujo: 30 ml/min; detección UV: 220 nm).

Esto proporcionó (en la secuencia de elución de la columna) 27 mg de diastereómero 1 (99% de) R_t = 7,09 min y 28 mg (98% de) de diastereómero 2 R_t = 7,87 min.

[HPLC analítica: columna: YMC Chiralart Amilose SA 5 µm 250 x 4,6 mm; eluyente: 20% isopropanol, 80% n-heptano; velocidad de flujo: 1,0 ml/min; temp.: 30°C; detección UV: 220 nm]

El diastereómero 1 se purificó adicionalmente mediante HPLC preparativa (columna: Chromatorex C18, 10 µm, 125 x 30 mm, solvente: gradiente acetonitrilo / 0,1% ácido fórmico; (0 a 5 min. 10% acetonitrilo durante 14 min. a 90% acetonitrilo y 4 min adicionales 90% acetonitrilo)), y se obtuvieron 26,5 mg (20% de teoría, 99% de pureza) del compuesto del título del Ejemplo 454.

El diastereómero 2 se purificó adicionalmente mediante HPLC preparativa (columna: Chromatorex C18, 10 µm, 125 x 30 mm, solvente: gradiente acetonitrilo / 0,1% ácido fórmico; (0 a 5 min. 10% acetonitrilo durante 14 min. a 90% acetonitrilo y 4 min adicionales 90% acetonitrilo)), y se obtuvieron 26,5 mg (20% de teoría, 99% de pureza) del compuesto del título del Ejemplo 455.

Ejemplo 454

7-[(4*R*)-4-Metil-2-oxoimidazolidin-1-il]-4-oxo-*N*-[(2*S*)-1-(trifluorometoxi)butan-2-il]-1-(2,4,6-trifluorofenil)-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida (diastereómero 1)

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 9,89 (d, 1H), 8,91 (s, 1H), 8,55 (d, 1H), 8,42 (d, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,63-7,53 (m, 2H), 4,25-4,13 (m, 3H), 3,80-3,69 (m, 2H), 3,14-3,05 (m, 1H), 1,75-1,53 (m, 2H), 1,12 (d, 3H), 0,95 (t, 3H).

LC-MS (Método 3): R_t = 2,04 min; 558 $[M+H]^+$.

Ejemplo 455

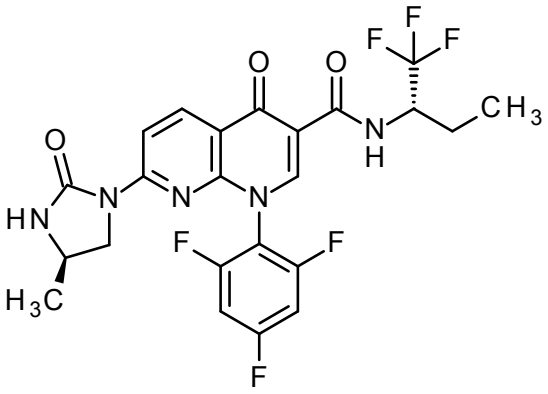
7-[(4*R*)-4-Metil-2-oxoimidazolidin-1-il]-4-oxo-*N*-[(2*S*)-1-(trifluorometoxi)butan-2-il]-1-(2,4,6-trifluorofenil)-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida (diastereómero 2)

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 9,89 (d, 1H), 8,91 (s, 1H), 8,56 (d, 1H), 8,42 (d, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,63-7,52 (m, 2H), 4,26-4,14 (m, 3H), 3,81-3,69 (m, 2H), 3,15-3,04 (m, 1H), 1,75-1,53 (m, 2H), 1,13 (d, 3H), 0,95 (t, 3H).

LC-MS (Método 3): R_t = 2,03 min; 558 $[M+H]^+$.

Ejemplo 456

7-[(4*R*)-4-Metil-2-oxoimidazolidin-1-il]-4-oxo-*N*-[(2*S*)-1,1,1-trifluorobutan-2-il]-1-(2,4,6-trifluorofenil)-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida



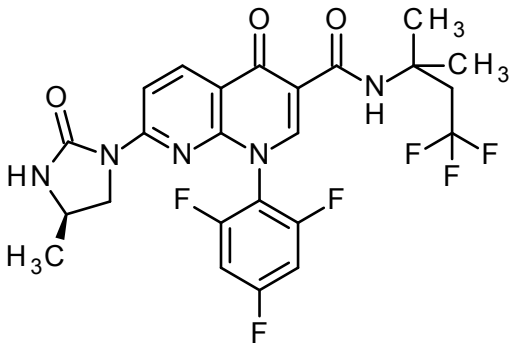
De acuerdo con GP1, se hicieron reaccionar 100 mg (232 µmol, 97% de pureza) del compuesto del Ejemplo 146D con 45,5 mg (278 µmol) de clorhidrato de (2*S*)-1,1,1-trifluorobutan-2-amina en presencia de 106 mg (278 µmol) de HATU y 101 µl (580 µmol) de *N*,*N*-diisopropiletilamina en 2,3 ml de dimetilformamida. La mezcla se diluyó con 1 ml de 1M de ácido clorhídrico acuoso y acetonitrilo y se purificó mediante HPLC preparativa (columna: Chromatorex C18, 10 µm, 125 x 30 mm, solvente: gradiente acetonitrilo/0,05% ácido fórmico; 0 a 3 min 10% acetonitrilo, a 15 min 90% acetonitrilo y durante 3 min adicionales 90% acetonitrilo). Las fracciones del producto se combinaron, se concentraron y se liofilizaron. Se obtuvo 57,8 mg (47% de teoría, 100% de pureza) del compuesto del título.

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 10,21 (d, 1H), 8,99 (s, 1H), 8,56 (d, 1H), 8,44 (d, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,65-7,53 (m, 2H), 4,83-4,68 (m, 1H), 3,81-3,68 (m, 2H), 3,16-3,03 (m, 1H), 1,96-1,82 (m, 1H), 1,74-1,58 (m, 1H), 1,13 (d, 3H), 0,98 (t, 3H).

LC-MS (Método 3): R_t = 2,00 min; 528 $[M+H]^+$.

Ejemplo 457

7-[(4*R*)-4-Metil-2-oxoimidazolidin-1-il]-4-oxo-*N*-(4,4,4-trifluoro-2-metilbutan-2-il)-1-(2,4,6-trifluorofenil)-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida



De acuerdo con GP1, se hicieron reaccionar 100 mg (232 µmol, 97% pureza) del compuesto del Ejemplo 146D con 20,6 mg (116 µmol) de clorhidrato de 4,4,4-trifluoro-2-metilbutan-2-amina en presencia de 106 mg (278 µmol) de HATU y 101 µl (580 µmol) de *N*,*N*-diisopropiletilamina en 2,3 ml de dimetilformamida.

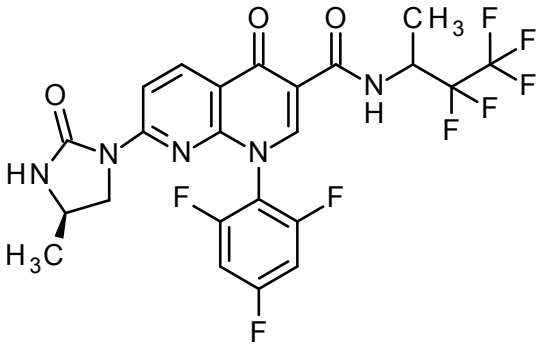
La mezcla se diluyó con 1 ml de 1M de ácido clorhídrico acuoso y acetonitrilo y se purificó mediante HPLC preparativa (columna: Chromatorex C18, 10 µm, 125 x 30 mm, solvente: gradiente acetonitrilo/0,05% ácido fórmico; 0 a 3 min 10% acetonitrilo, a 15 min 90% acetonitrilo y durante 3 min adicionales 90% acetonitrilo). Las fracciones del producto se combinaron, se concentraron y se liofilizaron. Se obtuvo 49,8 mg (40% de teoría, 100% de pureza) del compuesto del título.

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 9,98 (s, 1H), 8,88 (s, 1H), 8,54 (d, 1H), 8,41 (d, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,64-7,53 (m, 2H), 3,82-3,68 (m, 2H), 3,14-3,05 (m, 1H), 2,96 (q, 2H), 1,49 (s, 6H), 1,13 (d, 3H).

LC-MS (Método 3): R_t = 2,02 min; 542 $[M+H]^+$.

Ejemplo 458

7-[(4*R*)-4-Metil-2-oxoimidazolidin-1-il]-4-oxo-*N*-[3,3,4,4,4-pentafluorobutan-2-il]-1-(2,4,6-trifluorofenil)-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida (mezcla diastereómera)



De acuerdo con GP1, se hicieron reaccionar 100 mg (232 µmol, 97% pureza) del compuesto del Ejemplo 146D con 53,9 mg (278 µmol) del compuesto del Ejemplo 147B en presencia de 106 mg (278 µmol) de HATU y 101 µl (580 µmol) de *N*,*N*-diisopropiletilamina en 2,3 ml de dimetilformamida. La mezcla se diluyó con 1 ml de 1M de ácido clorhídrico acuoso y acetonitrilo y se purificó mediante HPLC preparativa (columna: Chromatorex C18, 10 µm, 125 x 30 mm, solvente: gradiente acetonitrilo/0,05% ácido fórmico; 0 a 3 min 10% acetonitrilo, a 15 min 90% acetonitrilo y durante 3 min adicionales 90% acetonitrilo). Las fracciones del producto se combinaron, se concentraron y se liofilizaron. Se obtuvo 52,6 mg (40% de teoría, 100% de pureza) del compuesto del título.

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 10,33 (d, 1H), 8,99 (s, 1H), 8,55 (d, 1H), 8,44 (d, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,63-7,53 (m, 2H), 5,11-4,95 (m, 1H), 3,82-3,68 (m, 2H), 3,14-3,04 (m, 1H), 1,41 (d, 3H), 1,13 (d, 3H).

LC-MS (Método 3): R_t = 2,05 min; 564 $[M+H]^+$.

Se separaron 50 mg del compuesto del título (mezcla diastereómera) en los diastereómeros mediante HPLC quiral (HPLC preparativa: columna: Daicel Chiralpak AD-H 5 µm 250 x 20 mm; eluyente: 30% etanol, 70% n-heptano; temperatura: 25°C; velocidad de flujo: 15 ml/min; detección UV: 210 nm).

Esto proporcionó (en la secuencia de elución de la columna) 20,8 mg de diastereómero 1 (99% de) R_t = 1,51 min y 20,2 mg (99% de) de diastereómero 2 R_t = 2,09 min.

[HPLC analítica: columna: Daicel AD-3 3 µm 50 x 4,6 mm; eluyente: 20% etanol, 80% isohexano; detección UV: 220 nm].

El diastereómero 1 se purificó adicionalmente mediante HPLC preparativa (columna: Chromatorex C18, 10 µm, 125 x 30 mm, solvente: gradiente acetonitrilo / 0,1% ácido fórmico; (0 a 2,5 min. 10% acetonitrilo durante 15,5 min. a 90% acetonitrilo y 2 min adicionales 90% acetonitrilo)), y se obtuvieron 19,1 mg (15% de teoría, 100% de pureza) del compuesto del título del Ejemplo 459.

El diastereómero 2 se purificó adicionalmente mediante HPLC preparativa (columna: Chromatorex C18, 10 µm, 125 x 30 mm, solvente: gradiente acetonitrilo / 0,1% ácido fórmico; (0 a 2,5 min. 10% acetonitrilo durante 15,5 min. a 90% acetonitrilo y 2 min adicionales 90% acetonitrilo)), y se obtuvieron 11,8 mg (9% de teoría, 100% de pureza) del compuesto del título del Ejemplo 460.

Ejemplo 459

7-[(4*R*)-4-Metil-2-oxoimidazolidin-1-il]-4-oxo-*N*-[3,3,4,4,4-pentafluorobutan-2-il]-1-(2,4,6-trifluorofenil)-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida (diastereómero1)

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 10,33 (d, 1H), 8,99 (s, 1H), 8,55 (d, 1H), 8,43 (d, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,63-7,53 (m, 2H), 5,10-4,95 (m, 1H), 3,80-3,69 (m, 2H), 3,15-3,05 (m, 1H), 1,41 (d, 3H), 1,13 (d, 3H).

LC-MS (Método 3): R_t = 2,05 min; 564 $[M+H]^+$.

Ejemplo 460

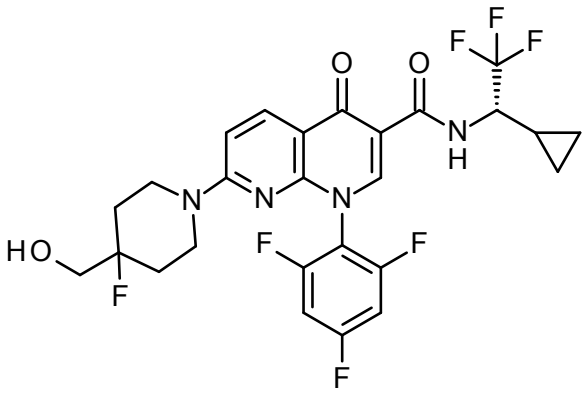
7-[(4*R*)-4-Metil-2-oxoimidazolidin-1-il]-4-oxo-*N*-[3,3,4,4,4-pentafluorobutan-2-il]-1-(2,4,6-trifluorofenil)-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida (diastereómero 2)

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 10,33 (d, 1H), 8,99 (s, 1H), 8,55 (d, 1H), 8,44 (d, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,64-7,53 (m, 2H), 5,11-4,96 (m, 1H), 3,81-3,69 (m, 2H), 3,14-3,03 (m, 1H), 1,41 (d, 3H), 1,12 (d, 3H).

LC-MS (Método 3): R_t = 2,05 min; 564 $[M+H]^+$.

Ejemplo 461

N-[(1*S*)-1-ciclopropil-2,2,2-trifluoroetil]-7-[4-fluoro-4-(hidroximetil)piperidin-1-il]-4-oxo-1-(2,4,6-trifluorofenil)-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida



De acuerdo con GP3, se hicieron reaccionar 100 mg (210 µmol) del compuesto del Ejemplo 126A con 39,2 mg (231 µmol) de clorhidrato de (4-fluoropiperidin-4-il)metanol y 128 µl (736 µmol) de *N*,*N*-diisopropiletilamina en 2,1 ml de dimetilformamida. La solución de la reacción se diluyó con acetonitrilo y 1 ml de 1N de ácido clorhídrico acuoso y se purificó mediante HPLC preparativa (columna: Chromatorex

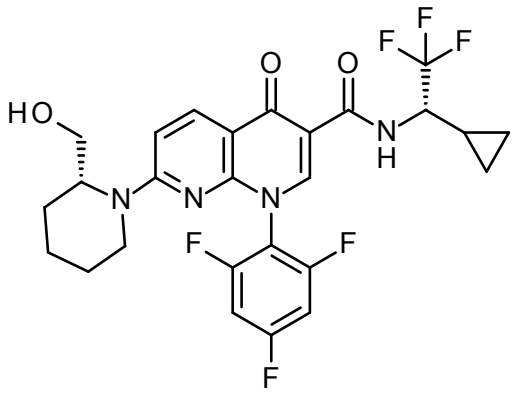
C18, 10 µm, 125 x 30 mm, solvente: gradiente acetonitrilo / 0,05% ácido fórmico; 0 a 3 min. 10% acetonitrilo hasta 15 min. hasta 90% acetonitrilo y 3 min adicionales 90% acetonitrilo), y se obtuvieron 102 mg (85% de teoría, 100% de pureza) del compuesto del título.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 10,51 (d, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,30 (d, 1H), 7,61-7,52 (m, 2H), 7,19 (d, 1H), 4,96 (t, 1H), 4,44-4,32 (m, 1H), 4,05-3,93 (m, 2H), 3,39 (dd, 2H), 3,24-3,10 (m, 2H), 1,78-1,47 (m, 4H), 1,26-1,15 (m, 1H), 0,70-0,47 (m, 3H), 0,39-0,29 (m, 1H).

LC-MS (Método 3): R_t = 2,01 min; MS (ESIpos) m/z 573 $[M+H]^+$.

Ejemplo 462

N-[(1*S*)-1-ciclopropil-2,2,2-trifluoroetil]-7-[(2*R*)-2-(hidroximetil)piperidin-1-il]-4-oxo-1-(2,4,6-trifluorofenil)-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida



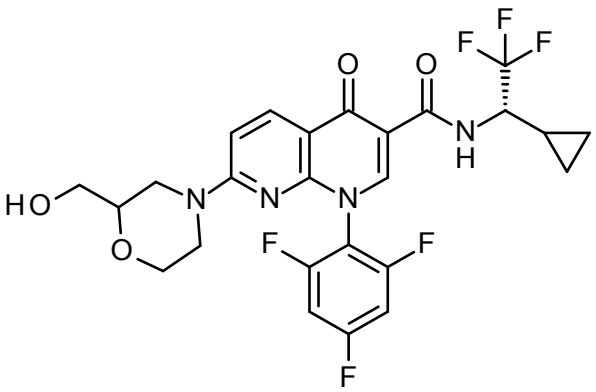
De acuerdo con GP3, se hicieron reaccionar 100 mg (210 µmol) del compuesto del Ejemplo 126A con 35,1 mg (231 µmol) de clorhidrato de (2*R*)-piperidin-2-ilmetanol y 128 µl (736 µmol) de *N*,*N*-diisopropiletilamina en 2,1 ml de dimetilformamida. La solución de la reacción se diluyó con acetonitrilo y 1 ml de 1N de ácido clorhídrico acuoso y se purificó mediante HPLC preparativa (columna: Chromatorex C18, 10 µm, 125 x 30 mm, solvente: gradiente acetonitrilo / 0,05% ácido fórmico; 0 a 3 min. 10% acetonitrilo hasta 15 min. a 90% acetonitrilo y 3 min adicionales 90% acetonitrilo), y se obtuvieron 74,1 mg (64% de teoría, 100% pureza) del compuesto del título.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 10,55 (d, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,24 (d, 1H), 7,60-7,48 (m, 2H), 7,10 (d, 1H), 4,74-4,63 (m, 1H), 4,44-4,32 (m, 1H), 4,27-4,18 (m, 1H), 4,13-4,03 (m, 1H), 3,57-3,43 (m, 2H), 2,91-2,73 (m, 1H), 1,82-1,72 (m, 1H), 1,64-1,40 (m, 4H), 1,36-1,14 (m, 2H), 0,70-0,48 (m, 3H), 0,38-0,30 (m, 1H).

LC-MS (Método 3): R_t = 2,14 min; MS (ESIpos) m/z 555 $[M+H]^+$.

Ejemplo 463

N-[(1*S*)-1-ciclopropil-2,2,2-trifluoroetil]-7-[2-(hidroximetil)morfolin-4-il]-4-oxo-1-(2,4,6-trifluorofenil)-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida (mezcla diastereómera)



De acuerdo con GP3, se hicieron reaccionar 100 mg (210 µmol) del compuesto del Ejemplo 126A con 37,4 mg (231 µmol, 95% de pureza) de clorhidrato de morfolin-2-ilmetanol y 128 µl (736 µmol) de *N*,*N*-diisopropiletilamina en 2,1 ml de dimetilformamida. La solución de la reacción se diluyó con acetonitrilo y 1 ml de 1N de ácido clorhídrico acuoso y se purificó mediante HPLC preparativa (columna: Chromatorex C18, 10 µm, 125 x 30 mm, solvente: gradiente acetonitrilo / 0,05% ácido fórmico; 0 a 3 min. 10% acetonitrilo hasta 15 min. a 90% acetonitrilo y 3 min adicionales 90% acetonitrilo), y se obtuvieron 102 mg (87% de teoría, 100% pureza) del compuesto del título.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 10,50 (d, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,33 (d, 1H), 7,59-7,48 (m, 2H), 7,12 (d, 1H), 4,78-4,71 (m, 1H), 4,44-4,32 (m, 1H), 4,10 (d, 1H), 3,96 (d, 1H), 3,86 (d, 1H), 3,48-3,37 (m, 2H), 2,98 (br. s, 1H), 2,72 (br. s, 1H), 1,26-1,15 (m, 1H), 0,71-0,48 (m, 3H), 0,39-0,30.

LC-MS (Método 3): R_t = 1,88 min; MS (ESIpos) m/z 557 $[M+H]^+$.

Se separaron 100 mg del compuesto del título (mezcla diastereómera) en los diastereómeros mediante HPLC quiral (HPLC preparativa: columna: Daicel Chiralpak ID 5 µm 250 x 20 mm; eluyente: 20% isopropanol, 80% n-heptano; temperatura: 30°C; velocidad de flujo: 15 ml/min; detección UV: 220 nm).

Esto proporcionó (en la secuencia de elución de la columna) 45 mg de diastereómero 1 (99% de) R_t = 13,46 min y 30 mg (99% de) de diastereómero 2 R_t = 14,69 min.

[HPLC analítica: columna: Daicel Chiralpak ID 5 µm 250 x 4,6 mm; eluyente: 20% isopropanol, 80% isohexano; velocidad de flujo: 1 ml/min; temp.: 30°C; detección UV: 220 nm]

El diastereómero 1 se purificó adicionalmente mediante HPLC preparativa (columna: Chromatorex C18, 10 µm, 125 x 30 mm, solvente: gradiente acetonitrilo / 0,1% ácido fórmico; (0 a 5 min. 10% acetonitrilo durante 14 min. a 90% acetonitrilo y 4 min adicionales 90% acetonitrilo)), y se obtuvieron 40,0 mg (34% de teoría, 99% de pureza) del compuesto del título del Ejemplo 464.

El diastereómero 2 se purificó adicionalmente mediante HPLC preparativa (columna: Chromatorex C18, 10 µm, 125 x 30 mm, solvente: gradiente acetonitrilo / 0,1% ácido fórmico; (0 a 5 min. 10% acetonitrilo durante 14 min. a 90% acetonitrilo y 4 min adicionales 90% acetonitrilo)), y se obtuvieron 24,6 mg (21% de teoría, 99% de pureza) del compuesto del título del Ejemplo 465.

Ejemplo 464

N-[(1*S*)-1-ciclopropil-2,2,2-trifluoroetil]-7-[2-(hidroximetil)morfolin-4-il]-4-oxo-1-(2,4,6-trifluorofenil)-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida (diastereómero 1)

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 10,50 (d, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,33 (d, 1H), 7,59-7,48 (m, 2H), 7,12 (d, 1H), 4,78-4,72 (m, 1H), 4,44-4,32 (m, 1H), 4,10 (d, 1H), 3,96 (d, 1H), 3,86 (d, 1H), 3,47-3,38 (m, 2H), 2,98 (br. s, 1H), 2,72 (br. s, 1H), 1,26-1,16 (m, 1H), 0,70-0,48 (m, 3H), 0,38-0,30.

LC-MS (Método 3): R_t = 1,88 min; MS (ESIpos) m/z 557 $[M+H]^+$.

Ejemplo 465

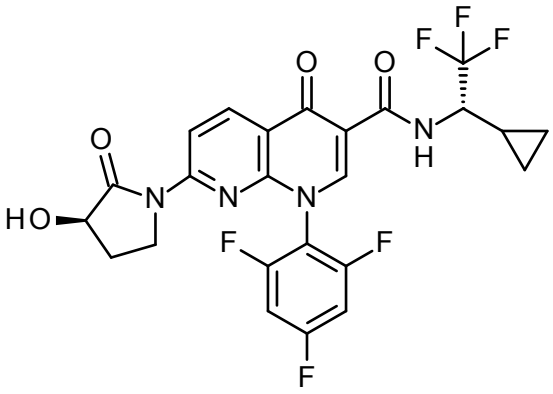
N-[(1*S*)-1-ciclopropil-2,2,2-trifluoroetil]-7-[2-(hidroximetil)morfolin-4-il]-4-oxo-1-(2,4,6-trifluorofenil)-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida (diastereómero 2)

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 10,50 (d, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,33 (d, 1H), 7,59-7,48 (m, 2H), 7,12 (d, 1H), 4,78-4,71 (m, 1H), 4,45-4,32 (m, 1H), 4,10 (d, 1H), 3,96 (d, 1H), 3,86 (d, 1H), 3,48-3,37 (m, 2H), 2,98 (br. s, 1H), 2,72 (br. s, 1H), 1,26-1,15 (m, 1H), 0,71-0,48 (m, 3H), 0,38-0,30.

LC-MS (Método 3): R_t = 1,88 min; MS (ESIpos) m/z 557 $[M+H]^+$.

Ejemplo 466

N-[(1*S*)-1-ciclopropil-2,2,2-trifluoroetil]-7-[(3*R*)-3-hidroxi-2-oxopirrolidin-1-il]-4-oxo-1-(2,4,6-trifluorofenil)-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida



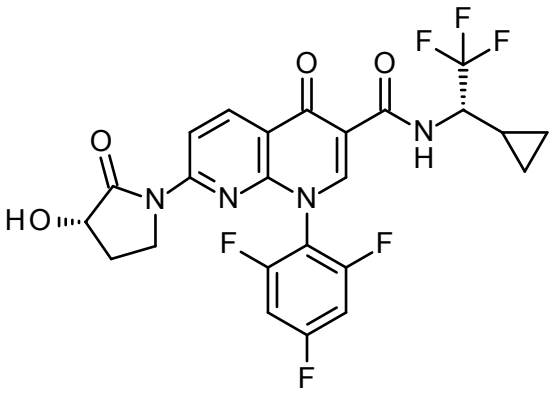
De acuerdo con GP2, se hicieron reaccionar 100 mg (210 µmol) del compuesto del Ejemplo 126A con 23,4 mg (231 µmol) de (3*R*)-3-hidroxipirrolidin-2-ona en presencia de 43,6 mg (315 µmol) de carbonato de potasio, 4,7 mg (21 µmol) de acetato de paladio(II) y 24 mg (42 µmol) de Xantphos en 2,1 ml de 1,4-dioxano. Posteriormente, la mezcla se diluyó con agua y acetonitrilo y se purificó mediante HPLC preparativa (columna: Chromatorex C18, 10 µm, 125 x 30 mm, solvente: gradiente acetonitrilo/0,05% ácido fórmico; 0 a 3 min 15% acetonitrilo, a 15 min 90% acetonitrilo y durante 3 min adicionales 90% acetonitrilo). Se obtuvo 58,1 mg (51% de teoría, 100% de pureza) del compuesto del título.

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] = 10,25 (d, 1H), 9,07 (s, 1H), 8,74 (d, 1H), 8,55 (d, 1H), 7,64-7,55 (m, 2H), 5,92 (d, 1H), 4,46-4,34 (m, 2H), 3,63-3,53 (m, 1H), 2,37-2,27 (m, 1H), 1,84-1,71 (m, 1H), 1,29-1,19 (m, 1H), 0,71-0,51 (m, 3H), 0,39-0,30 (m, 1H), resonancia parcialmente a señal de agua.

LC-MS (Método 3): R_t = 1,88 min; MS (ESIpos): m/z = 541 $[M+H]^+$.

Ejemplo 467

N-[(1*S*)-1-ciclopropil-2,2,2-trifluoroetil]-7-[(3*S*)-3-hidroxi-2-oxopirrolidin-1-il]-4-oxo-1-(2,4,6-trifluorofenil)-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida



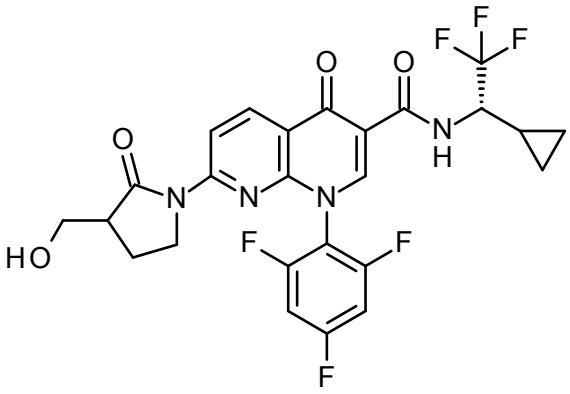
De acuerdo con GP2, se hicieron reaccionar 100 mg (210 µmol) del compuesto del Ejemplo 126A con 23,4 mg (231 µmol) de (3S-3-hidroxipirrolidin-2-ona en presencia de 43,6 mg (315 µmol) de carbonato de potasio, 4,7 mg (21 µmol) de acetato de paladio(II) y 24 mg (42 µmol) de Xantphos en 2,1 ml de 1,4-dioxano. Posteriormente, la mezcla se diluyó con agua y acetonitrilo y se purificó mediante HPLC preparativa (columna: Chromatorex C18, 10 µm, 125 x 30 mm, solvente: gradiente acetonitrilo/0,05% ácido fórmico; 0 a 3 min 15% acetonitrilo, a 15 min 90% acetonitrilo y durante 3 min adicionales 90% acetonitrilo). Se obtuvo 62,1 mg (55% de teoría, 100% de pureza) del compuesto del título.

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] = 10,25 (d, 1H), 9,07 (s, 1H), 8,74 (d, 1H), 8,55 (d, 1H), 7,64-7,55 (m, 2H), 5,92 (d, 1H), 4,47-4,34 (m, 2H), 3,61-3,54 (m, 1H), 2,38-2,27 (m, 1H), 1,84-1,71 (m, 1H), 1,29-1,18 (m, 1H), 0,71-0,51 (m, 3H), 0,39-0,30 (m, 1H), resonancia parcialmente a señal de agua.

LC-MS (Método 3): R_t = 1,88 min; MS (ESIpos): m/z = 541 $[M+H]^+$.

Ejemplo 468

N-[(1*S*)-1-ciclopropil-2,2,2-trifluoroetil]-7-[3-(hidroximetil)-2-oxopirrolidin-1-il]-4-oxo-1-(2,4,6-trifluorofenil)-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida (mezcla diastereómera)



De acuerdo con GP2, se hicieron reaccionar 57,3 mg (120 µmol) del compuesto del Ejemplo 126A con 30,4 mg (133 µmol) del compuesto del Ejemplo 148A en presencia de 24,9 mg (181 µmol) de carbonato de potasio, 2,7 mg (12 µmol) de acetato de paladio(II) y 11 mg (24 µmol) de Xantphos en 3 ml de 1,4-dioxano. Posteriormente, la mezcla se diluyó con 2 ml de agua y 3 ml de acetonitrilo y se purificó mediante HPLC preparativa (columna: Chromatorex C18, 10 µm, 125 x 30 mm, solvente: gradiente acetonitrilo/0,05% ácido fórmico; 0 a 3 min 15% acetonitrilo, a 15 min 90% acetonitrilo y durante 3 min adicionales 90%

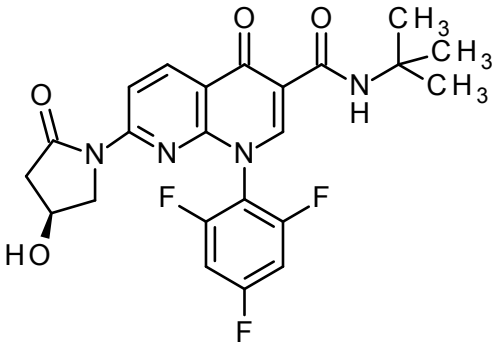
acetonitrilo). Las fracciones del producto se concentraron y el residuo se absorbió en 3 ml de THF. La solución se mezcló, al enfriarse con un baño de hielo, con 34,9 mg (120 µmol) de tris(dimetilamino)azufre (trimetilsilil)difluoruro y se agitó a 0-5°C durante 30 minutos y a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se mezcló con 10 ml de agua y se extrajo tres veces con 15 ml de acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con una solución de cloruro de sodio acuoso saturado, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (columna: Chromatorex C18, 10 µm, 125 x 30 mm, solvente: gradiente acetonitrilo/0,05% ácido fórmico; 0 a 3 min 10% acetonitrilo, a 35 min 90% acetonitrilo y durante 3 min adicionales 90% acetonitrilo). Las fracciones del producto se combinaron, se concentraron y se liofilizaron. Finalmente, el producto bruto se purificó mediante cromatografía de capa fina preparativa (ciclohexano:acetato de etilo, 1:1, v/v). La banda del producto se raspó y el producto se disolvió en diclorometano/metanol 9:1 (v/v), se filtró y se concentró. El residuo se absorbió en diclorometano, se filtró a través de un filtro fino, se concentró y liofilizó. Se obtuvo 5 mg (7% de teoría, 100% de pureza) del compuesto del título.

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] = 10,26 (d, 1H), 9,06 (s, 1H), 8,72 (d, 1H), 8,56 (d, 1H), 7,64-7,56 (m, 2H), 4,86 (br. s, 1H), 4,46-4,35 (m, 1H), 3,76-3,70 (m, 1H), 3,63-33,54 (m, 2H), 3,52-3,44 (m, 1H), 2,85-2,78 (m, 1H), 2,15-2,06 (m, 1H), 2,02-1,93 (m, 1H), 1,28-1,19 (m, 2H), 0,70-0,52 (m, 3H), 0,38-0,31 (m, 1H).

LC-MS (Método 3): R_t = 1,93 min; MS (ESIpos): m/z = 555 $[M+H]^+$.

Ejemplo 469

N-*terc*-Butil-7-[(4*S*)-4-hidroxi-2-oxopirrolidin-1-il]-4-oxo-1-(2,4,6-trifluorofenil)-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida



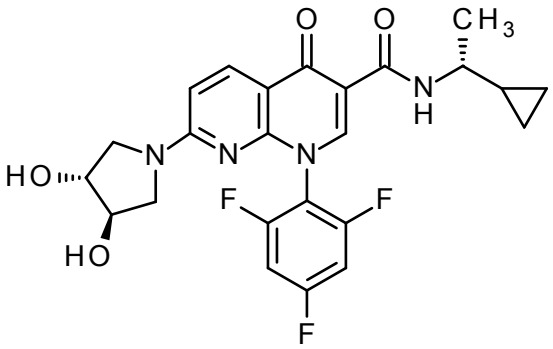
De acuerdo con GP1, se hicieron reaccionar 50,0 mg (119 µmol) del compuesto del Ejemplo 117A con 10,5 mg (143 µmol) de *terc*-butilamina en presencia de 54,4 mg (143 µmol) de HATU y 52,0 µl (298 µmol) de *N*,*N*-diisopropiletilamina en 2,4 ml de dimetilformamida. La mezcla se diluyó con 0,3 ml de 1M de ácido clorhídrico acuoso y 1 ml de acetonitrilo y se purificó mediante HPLC preparativa (columna: Chromatorex C18, 10 µm, 125 x 30 mm, solvente: gradiente acetonitrilo/0,05% ácido fórmico; 0 a 5 min 10% acetonitrilo, a 14 min 90% acetonitrilo y durante 4 min adicionales 90% acetonitrilo). Las fracciones del producto se combinaron, se concentraron y se liofilizaron. Se obtuvo 37,1 mg (65% de teoría, 99% de pureza) del compuesto del título.

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 9,70 (s, 1H), 8,92 (s, 1H), 8,69 (d, 1H), 8,51 (d, 1H), 7,66-7,56 (m, 2H), 5,32 (d, 1H), 4,32-4,25 (m, 1H), 3,69 (dd, 1H), 3,47 (d, 1H), 2,93 (dd, 1H), 2,37 (d, 1H), 1,41 (s, 9H).

LC-MS (Método 3): R_t = 1,74 min; 475 $[M+H]^+$.

Ejemplo 470

N-[(1*R*)-1-ciclopropiletil]-7-[(3*R*,4*R*)-3,4-dihidroxipirrolidin-1-il]-4-oxo-1-(2,4,6-trifluorofenil)-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida



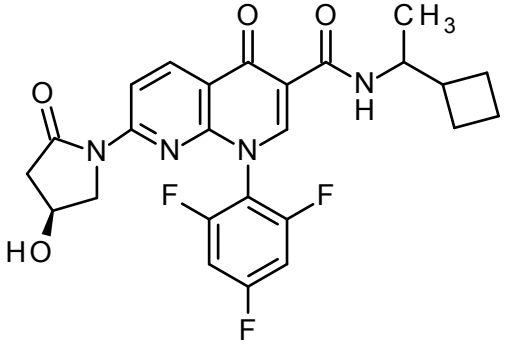
De acuerdo con GP1, se hicieron reaccionar 50,0 mg (119 µmol) del compuesto del Ejemplo 121A con 12,1 mg (142 µmol) de (1*R*)-1-ciclopropiletanamina en presencia de 54,1 mg (142 µmol) de HATU y 52,0 µl (297 µmol) de *N*,*N*-diisopropiletilamina en 2,4 ml de dimetilformamida. La mezcla se diluyó con 0,3 ml de 1M de ácido clorhídrico acuoso y 1 ml de acetonitrilo y se purificó mediante HPLC preparativa (columna: Chromatorex C18, 10 µm, 125 x 30 mm, solvente: gradiente acetonitrilo/0,05% ácido fórmico; 0 a 2,5 min 10% acetonitrilo, a 16 min 90% acetonitrilo y durante 2 min adicionales 90% acetonitrilo). Las fracciones del producto se combinaron, se concentraron y se liofilizaron. Se obtuvo 38,8 mg (67% de teoría, 100% de pureza) del compuesto del título.

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 9,95 (d, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,26 (d, 1H), 7,60-7,51 (m, 2H), 6,75 (d, 1H), 5,23 (d, 1H), 5,13 (d, 1H), 4,05 (br. s, 1H), 3,92 (br. s, 1H), 3,65-3,47 (m, 2H), 3,25 (dd, 1H), 3,07 (d, 1H), 1,22 (d, 3H), 1,03-0,93 (m, 1H), 0,51-0,38 (m, 2H), 0,33-0,20 (m, 2H).

LC-MS (Método 3): R_t = 1,50 min; 489 $[M+H]^+$.

Ejemplo 471

N-[1-Ciclobutiletil]-7-[(4*S*)-4-hidroxi-2-oxopirrolidin-1-il]-4-oxo-1-(2,4,6-trifluorofenil)-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida (mezcla diastereómera)



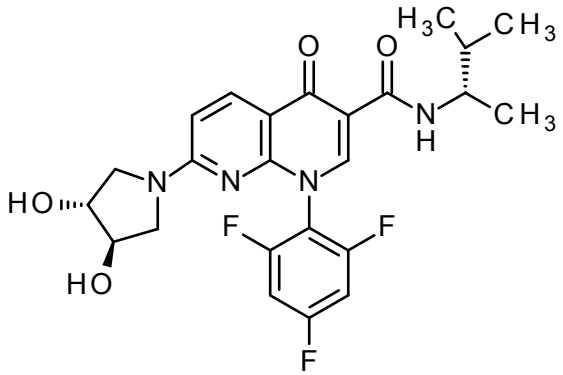
De acuerdo con GP1, se hicieron reaccionar 50,0 mg (119 µmol) del compuesto del Ejemplo 117A con 19,4 mg (143 µmol) de clorhidrato de 1-ciclobutiletanamina (racemato) en presencia de 54,4 mg (143 µmol) de HATU y 73,0 µl (417 µmol) de *N*,*N*-diisopropiletilamina en 2,4 ml de dimetilformamida. La mezcla se diluyó con 0,3 ml de 1M de ácido clorhídrico acuoso y 1 ml de acetonitrilo y se purificó mediante HPLC preparativa (columna: Chromatorex C18, 10 µm, 125 x 30 mm, solvente: gradiente acetonitrilo/0,05% ácido fórmico; 0 a 5 min 10% acetonitrilo, a 14 min 90% acetonitrilo y durante 4 min adicionales 90% acetonitrilo). Las fracciones del producto se combinaron, se concentraron y se liofilizaron. Se obtuvo 30,7 mg (51% de teoría, 99% de pureza) del compuesto del título.

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 9,61 (d, 1H), 8,96 (s, 1H), 8,70 (d, 1H), 8,51 (d, 1H), 7,65-7,56 (m, 2H), 5,36-5,30 (m, 1H), 4,29 (br. s, 1H), 4,07-3,95 (m, 1H), 3,69 (dd, 1H), 3,48 (d, 1H), 2,94 (dd, 1H), 2,47-2,34 (m, 2H), 2,03-1,69 (m, 6H), 1,07 (d, 3H).

LC-MS (Método 3): R_t = 1,86 min; 501 $[M+H]^+$.

Ejemplo 472

7-[(3*R*,4*R*)-3,4-Dihidroxipirrolidin-1-il]-*N*-[(2*S*)-3-metilbutan-2-il]-4-oxo-1-(2,4,6-trifluorofenil)-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida



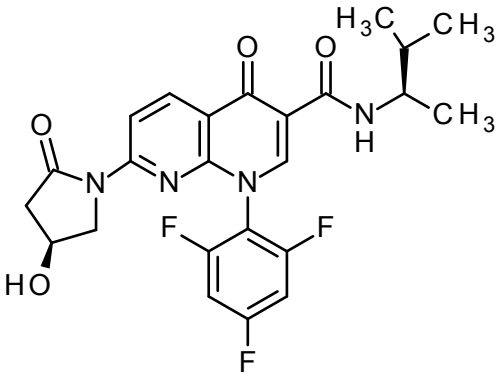
De acuerdo con GP1, se hicieron reaccionar 50,0 mg (119 µmol) del compuesto del Ejemplo 121A con 12,4 mg (142 µmol) de (2*S*)-3-metilbutan-2-amina en presencia de 54,1 mg (142 µmol) de HATU y 52,0 µl (297 µmol) de *N*,*N*-diisopropiletilamina en 2,4 ml de dimetilformamida. La mezcla se diluyó con 0,3 ml de 1M de ácido clorhídrico acuoso y 1 ml de acetonitrilo y se purificó mediante HPLC preparativa (columna: Chromatorex C18, 10 µm, 125 x 30 mm, solvente: gradiente acetonitrilo/0,05% ácido fórmico; 0 a 5 min 10% acetonitrilo, a 14 min 90% acetonitrilo y durante 4 min adicionales 90% acetonitrilo). Se obtuvo 36,0 mg (61% de teoría, 99% de pureza) del compuesto del título.

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 9,96 (d, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,27 (d, 1H), 7,61-7,51 (m, 2H), 6,75 (d, 1H), 5,22 (d, 1H), 5,14 (d, 1H), 4,05 (br. s, 1H), 3,96-3,86 (m, 2H), 3,61 (dd, 1H), 3,25 (dd, 1H), 3,07 (d, 1H), 1,82-1,72 (m, 1H), 1,11 (d, 3H), 0,97-0,88 (m, 6H).

LC-MS (Método 3): R_t = 1,57 min; 491 $[M+H]^+$.

Ejemplo 473

7-[(4*S*)-4-hidroxi-2-oxopirrolidin-1-il]-*N*-[(2*R*)-3-metilbutan-2-il]-4-oxo-1-(2,4,6-trifluorofenil)-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida



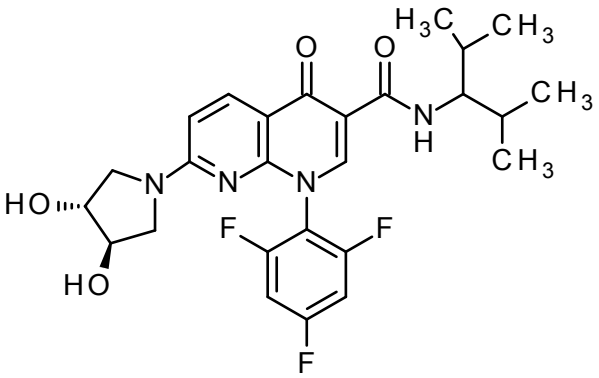
De acuerdo con GP1, se hicieron reaccionar 50,0 mg (119 µmol) del compuesto del Ejemplo 117A con 12,5 mg (143 µmol) de (2*R*)-3-metilbutan-2-amina en presencia de 54,4 mg (143 µmol) de HATU y 52,0 µl (298 µmol) de *N*,*N*-diisopropiletilamina en 2,4 ml de dimetilformamida. La mezcla se diluyó con 0,3 ml de 1M de ácido clorhídrico acuoso y 1 ml de acetonitrilo y se purificó mediante HPLC preparativa (columna: Chromatorex C18, 10 µm, 125 x 30 mm, solvente: gradiente acetonitrilo/0,05% ácido fórmico; 0 a 5 min 10% acetonitrilo, a 14 min 90% acetonitrilo y durante 4 min adicionales 90% acetonitrilo). Se obtuvo 41,7 mg (71% de teoría, 99% de pureza) del compuesto del título.

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 9,71 (d, 1H), 8,95 (s, 1H), 8,71 (d, 1H), 8,52 (d, 1H), 7,66-7,56 (m, 2H), 5,33 (br. s, 1H), 4,29 (br. s, 1H), 3,99-3,89 (m, 1H), 3,69 (dd, 1H), 3,48 (d, 1H), 2,94 (dd, 1H), 2,37 (d, 1H), 1,85-1,74 (m, 1H), 1,13 (d, 3H), 0,98-0,89 (m, 6H).

LC-MS (Método 3): R_t = 1,78 min; 489 $[M+H]^+$.

Ejemplo 474

7-[(3*R*,4*R*)-3,4-Dihidroxipirrolidin-1-il]-*N*-(2,4-dimetilpentan-3-il)-4-oxo-1-(2,4,6-trifluorofenil)-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida



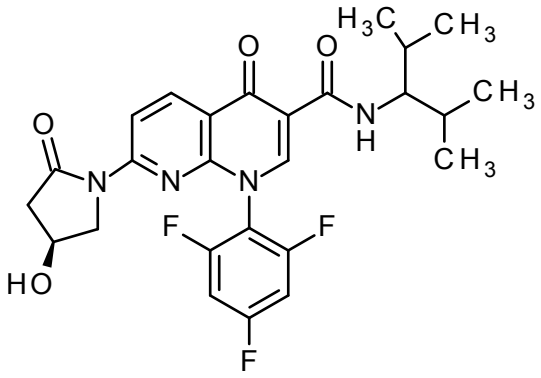
De acuerdo con GP1, se hicieron reaccionar 50,0 mg (119 µmol) del compuesto del Ejemplo 121A con 16,4 mg (142 µmol) de 2,4-dimetilpentan-3-amina en presencia de 54,1 mg (142 µmol) de HATU y 52,0 µl (297 µmol) de *N*,*N*-diisopropiletilamina en 2,4 ml de dimetilformamida. La mezcla se diluyó con 0,3 ml de 1M de ácido clorhídrico acuoso y 1 ml de acetonitrilo y se purificó mediante HPLC preparativa (columna: Chromatorex C18, 10 µm, 125 x 30 mm, eluyente: gradiente acetonitrilo/0,05% ácido fórmico; 0 a 5 min 10% acetonitrilo, a 14 min 90% acetonitrilo y durante 4 min adicionales 90% acetonitrilo). Se obtuvo 37,8 mg (61% de teoría, 99% de pureza) del compuesto del título.

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 9,85 (d, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,29 (d, 1H), 7,61-7,51 (m, 2H), 6,75 (d, 1H), 5,23 (d, 1H), 5,14 (d, 1H), 4,05 (br. s, 1H), 3,93 (br. s, 1H), 3,71-3,56 (m, 2H), 3,25 (dd, 1H), 3,07 (d, 1H), 1,91-1,80 (m, 2H), 0,91-0,85 (m, 12H).

LC-MS (Método 1): R_t = 0,94 min; 519 $[M+H]^+$.

Ejemplo 475

N-(2,4-Dimetilpentan-3-il)-7-[(4*S*)-4-hidroxi-2-oxopirrolidin-1-il]-4-oxo-1-(2,4,6-trifluorofenil)-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida



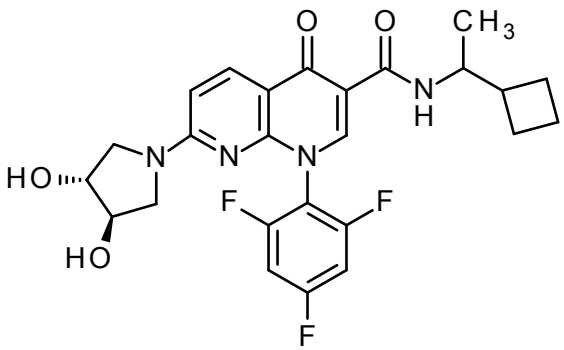
De acuerdo con GP1, se hicieron reaccionar 50,0 mg (119 µmol) del compuesto del Ejemplo 117A con 16,5 mg (143 µmol) de 2,4-dimetilpentan-3-amina en presencia de 54,4 mg (143 µmol) de HATU y 52,0 µl (298 µmol) de *N*,*N*-diisopropiletilamina en 2,4 ml de dimetilformamida. La mezcla se diluyó con 0,3 ml de 1M de ácido clorhídrico acuoso y 1 ml de acetonitrilo y se purificó mediante HPLC preparativa (columna: Chromatorex C18, 10 µm, 125 x 30 mm, eluyente: gradiente acetonitrilo/0,05% ácido fórmico; 0 a 5 min 10% acetonitrilo, a 14 min 90% acetonitrilo y durante 4 min adicionales 90% acetonitrilo). Finalmente, se realizó la purificación mediante cromatografía de fase normal (gradiente ciclohexano-acetato de etilo). Se obtuvo 37,9 mg (61% de teoría, 99% de pureza) del compuesto del título.

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 9,60 (d, 1H), 8,96 (s, 1H), 8,72 (d, 1H), 8. 52 (d, 1H), 7,66-7,56 (m, 2H), 5,33 (s, 1H), 4,29 (br. s, 1H), 3,73-3,65 (m, 2H), 3,48 (d, 1H), 2,95 (dd, 1H), 2,37 (d, 1H), 1,93-1,81 (m, 2H), 0,94-0,84 (m, 12H).

LC-MS (Método 3): R_t = 1,99 min; 517 $[M+H]^+$.

Ejemplo 476

N-[1-Ciclobutiletil]-7-[(3*R*,4*R*)-3,4-dihidroxipirrolidin-1-il]-4-oxo-1-(2,4,6-trifluorofenil)-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida (mezcla diastereómera)



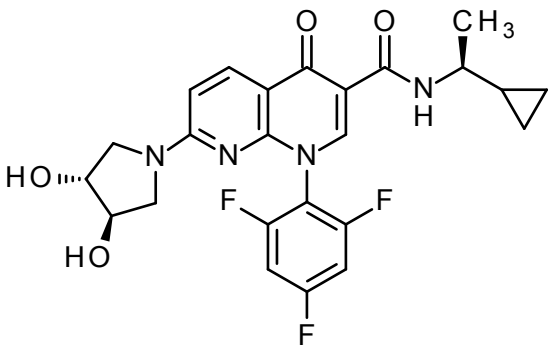
De acuerdo con GP1, se hicieron reaccionar 50,0 mg (119 µmol) del compuesto del Ejemplo 121A con 19,3 mg (142 µmol) de clorhidrato de 1-ciclobutiletanamina (racemato) en presencia de 54,1 mg (142 µmol) de HATU y 72,0 µl (415 µmol) de *N*,*N*-diisopropiletilamina en 2,4 ml de dimetilformamida. La mezcla se diluyó con 0,3 ml de 1M de ácido clorhídrico acuoso y 1 ml de acetonitrilo y se purificó mediante HPLC preparativa (columna: Chromatorex C18, 10 µm, 125 x 30 mm, solvente: gradiente acetonitrilo/0,05% ácido fórmico; 0 a 5 min 10% acetonitrilo, a 14 min 90% acetonitrilo y durante 4 min adicionales 90% acetonitrilo). Se obtuvo 40,9 mg (68% de teoría, 99% de pureza) del compuesto del título.

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 9,86 (d, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,27 (d, 1H), 7,60-7,50 (m, 2H), 6,75 (d, 1H), 5,22 (br. s, 1H), 5,13 (br. s, 1H), 4,08-3,89 (m, 3H), 3,65-3,55 (m, 1H), 3,25 (m, 1H), 3,07 (d, 1H), 2,45-2,34 (m, 1H), 2,02-1,67 (m, 6H), 1,05 (d, 3H).

LC-MS (Método 3): R_t = 1,64 min; 503 $[M+H]^+$.

Ejemplo 477

N-[(1*S*)-1-ciclopropiletil]-7-[(3*R*,4*R*)-3,4-dihidroxipirrolidin-1-il]-4-oxo-1-(2,4,6-trifluorofenil)-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida



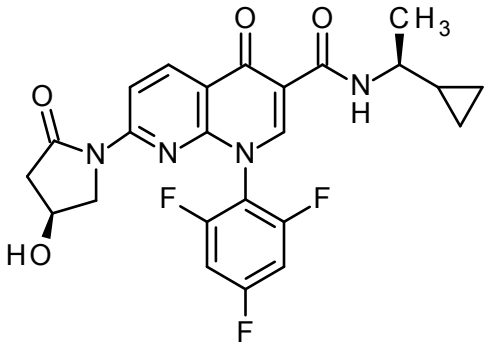
De acuerdo con GP1, se hicieron reaccionar 50,0 mg (119 µmol) del compuesto del Ejemplo 121A con 12,1 mg (142 µmol) de (1*S*)-1-ciclopropiletanamina en presencia de 54,1 mg (142 µmol) de HATU y 52,0 µl (297 µmol) de *N*,*N*-diisopropiletilamina en 2,4 ml de dimetilformamida. La mezcla se diluyó con 0,3 ml de 1M de ácido clorhídrico acuoso y 1 ml de acetonitrilo y se purificó mediante HPLC preparativa (columna: Chromatorex C18, 10 µm, 125 x 30 mm, solvente: gradiente acetonitrilo/0,05% ácido fórmico; 0 a 2,5 min 10% acetonitrilo, a 15,5 min 90% acetonitrilo y durante 2 min adicionales 90% acetonitrilo). Se obtuvo 38,9 mg (66% de teoría, 99% de pureza) del compuesto del título.

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 9,95 (d, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,26 (d, 1H), 7,60-7,51 (m, 2H), 6,75 (d, 1H), 5,22 (br. s, 1H), 5,13 (br. s, 1H), 4,05 (br. s, 1H), 3,93 (br. s, 1H), 3,64-3,48 (m, 2H), 3,25 (m, 1H), 3,07 (d, 1H), 1,22 (d, 3H), 1,03-0,93 (m, 1H), 0,51-0,39 (m, 2H), 0,33-0,20 (m, 2H).

LC-MS (Método 3): R_t = 1,50 min; 489 $[M+H]^+$.

Ejemplo 478

N-[(1*S*)-1-ciclopropiletil]-7-[(4*S*)-4-hidroxi-2-oxopirrolidin-1-il]-4-oxo-1-(2,4,6-trifluorofenil)-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida



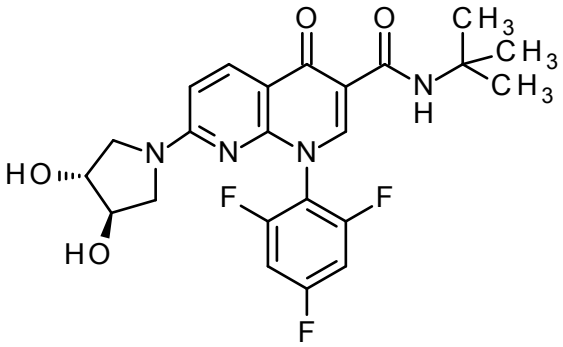
De acuerdo con GP1, se hicieron reaccionar 50,0 mg (119 µmol) del compuesto del Ejemplo 117A con 12,2 mg (143 µmol) de (1*S*)-1-ciclopropiletanamina en presencia de 54,4 mg (143 µmol) de HATU y 52,0 µl (298 µmol) de *N*,*N*-diisopropiletilamina en 2,4 ml de dimetilformamida. La mezcla se diluyó con 0,3 ml de 1M de ácido clorhídrico acuoso y 1 ml de acetonitrilo y se purificó mediante HPLC preparativa (columna: Chromatorex C18, 10 µm, 125 x 30 mm, solvente: gradiente acetonitrilo/0,05% ácido fórmico; 0 a 2,5 min 10% acetonitrilo, a 15,5 min 90% acetonitrilo y durante 2 min adicionales 90% acetonitrilo). Se obtuvo 26,5 mg (46% de teoría, 100% de pureza) del compuesto del título.

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 9,70 (d, 1H), 8,94 (s, 1H), 8,69 (d, 1H), 8,52 (d, 1H), 7,66-7,56 (m, 2H), 5,33 (d, 1H), 4,33-4,25 (m, 1H), 3,69 (dd, 1H), 3,60-3,44 (m, 2H), 2,94 (dd, 1H), 2,37 (d, 1H), 1,24 (d, 1H), 1,06-0,96 (m, 1H), 0,52-0,40 (m, 2H), 0,35-0,21 (m, 2H).

LC-MS (Método 3): R_t = 1,70 min; 487 $[M+H]^+$.

Ejemplo 479

N-*terc*-Butil-7-[(3*R*,4*R*)-3,4-dihidroxipirrolidin-1-il]-4-oxo-1-(2,4,6-trifluorofenil)-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida



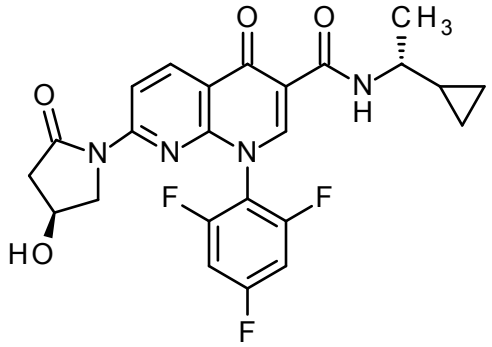
De acuerdo con GP1, se hicieron reaccionar 50,0 mg (119 µmol) del compuesto del Ejemplo 121A con 10,4 mg (142 µmol) de 2-metilpropan-2-amina en presencia de 54,1 mg (142 µmol) de HATU y 52,0 µl (297 µmol) de *N*,*N*-diisopropiletilamina en 2,4 ml de dimetilformamida. La mezcla se diluyó con 0,3 ml de 1M de ácido clorhídrico acuoso y 1 ml de acetonitrilo y se purificó mediante HPLC preparativa (columna: Chromatorex C18, 10 µm, 125 x 30 mm, solvente: gradiente acetonitrilo/0,05% ácido fórmico; 0 a 2,5 min 10% acetonitrilo, a 15,5 min 90% acetonitrilo y durante 2 min adicionales 90% acetonitrilo). Se obtuvo 43,1 mg (76% de teoría, 100% de pureza) del compuesto del título.

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 9,95 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,26 (d, 1H), 7,60-7,51 (m, 2H), 6,74 (d, 1H), 5,22 (d, 1H), 5,13 (d, 1H), 4,04 (br. s, 1H), 3,92 (br. s, 1H), 3,60 (dd, 1H), 3,24 (dd, 1H), 3,06 (d, 1H), 1,39 (s, 9H).

LC-MS (Método 3): R_t = 1,51 min; 477 $[M+H]^+$.

Ejemplo 480

N-[(1*R*)-1-ciclopropiletil]-7-[(4*S*)-4-hidroxi-2-oxopirrolidin-1-il]-4-oxo-1-(2,4,6-trifluorofenil)-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida



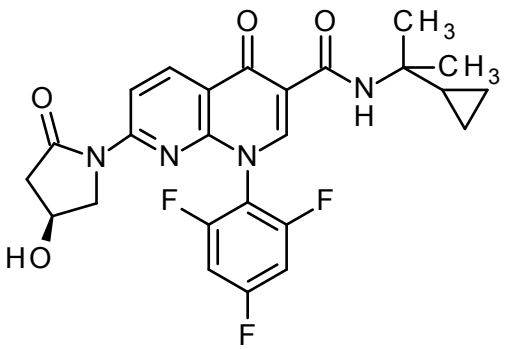
De acuerdo con GP1, se hicieron reaccionar 50,0 mg (119 µmol) del compuesto del Ejemplo 117A con 12,2 mg (143 µmol) de (1*R*)-1-ciclopropiletanamina en presencia de 54,4 mg (143 µmol) de HATU y 52,0 µl (298 µmol) de *N*,*N*-diisopropiletilamina en 2,4 ml de dimetilformamida. La mezcla se diluyó con 0,3 ml de 1M de ácido clorhídrico acuoso y 1 ml de acetonitrilo y se purificó mediante HPLC preparativa (columna: Chromatorex C18, 10 µm, 125 x 30 mm, solvente: gradiente acetonitrilo/0,05% ácido fórmico; 0 a 2,5 min 10% acetonitrilo, a 15,5 min 90% acetonitrilo y durante 2 min adicionales 90% acetonitrilo). Se obtuvo 25,7 mg (44% de teoría, 100% de pureza) del compuesto del título.

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 9,70 (d, 1H), 8,95 (s, 1H), 8,69 (d, 1H), 8,52 (d, 1H), 7,65-7,57 (m, 2H), 5,33 (d, 1H), 4,32-4,26 (m, 1H), 3,69 (dd, 1H), 3,59-3,44 (m, 2H), 2,94 (dd, 1H), 2,37 (d, 1H), 1,25 (d, 1H), 1,05-0,96 (m, 1H), 0,53-0,40 (m, 2H), 0,35-0,21 (m, 2H).

LC-MS (Método 3): R_t = 1,70 min; 487 $[M+H]^+$.

Ejemplo 481

N-(2-ciclopropilpropan-2-il)-7-[(4*S*)-4-hidroxi-2-oxopirrolidin-1-il]-4-oxo-1-(2,4,6-trifluorofenil)-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida



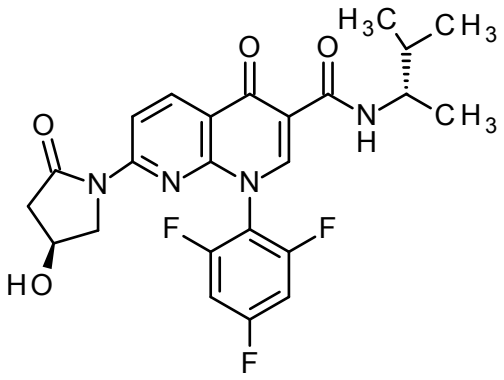
De acuerdo con GP1, se hicieron reaccionar 50,0 mg (119 µmol) del compuesto del Ejemplo 117A con 14,2 mg (143 µmol) de 2-ciclopropilpropan-2-amina en presencia de 54,4 mg (143 µmol) de HATU y 52,0 µl (298 µmol) de *N*,*N*-diisopropiletilamina en 2,4 ml de dimetilformamida. La mezcla se diluyó con 0,3 ml de 1M de ácido clorhídrico acuoso y 1 ml de acetonitrilo y se purificó mediante HPLC preparativa (columna: Chromatorex C18, 10 µm, 125 x 30 mm, eluyente: gradiente acetonitrilo/0,05% ácido fórmico; 0 a 5 min 10% acetonitrilo, a 14 min 90% acetonitrilo y durante 4 min adicionales 90% acetonitrilo). Se obtuvo 41,4 mg (69% de teoría, 99% de pureza) del compuesto del título.

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 9,71 (s, 1H), 8,92 (s, 1H), 8,70 (d, 1H), 8,51 (d, 1H), 7,66-7,57 (m, 2H), 5,32 (d, 1H), 4,32-4,26 (m, 1H), 3,69 (dd, 1H), 3,48 (d, 1H), 2,94 (dd, 1H), 2,37 (d, 1H), 1,33 (s, 6H), 0,43 (s, 2H), 0,41 (s, 2H).

LC-MS (Método 3): R_t = 1,87 min; 501 $[M+H]^+$.

Ejemplo 482

7-[(4*S*)-4-hidroxi-2-oxopirrolidin-1-il]-*N*-[(2*R*)-3-metilbutan-2-il]-4-oxo-1-(2,4,6-trifluorofenil)-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida



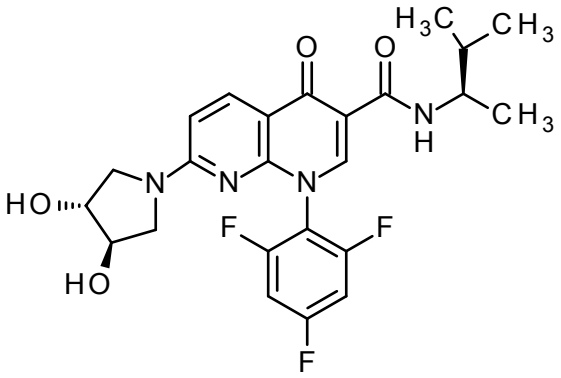
De acuerdo con GP1, se hicieron reaccionar 50,0 mg (119 µmol) del compuesto del Ejemplo 117A con 12,5 mg (143 µmol) de (2*S*)-3-metilbutan-2-amina en presencia de 54,4 mg (143 µmol) de HATU y 52,0 µl (298 µmol) de *N*,*N*-diisopropiletilamina en 2,4 ml de dimetilformamida. La mezcla se diluyó con 0,3 ml de 1M de ácido clorhídrico acuoso y 1 ml de acetonitrilo y se purificó mediante HPLC preparativa (columna: Chromatorex C18, 10 µm, 125 x 30 mm, solvente: gradiente acetonitrilo/0,05% ácido fórmico; 0 a 5 min 10% acetonitrilo, a 14 min 90% acetonitrilo y durante 4 min adicionales 90% acetonitrilo). Se obtuvo 37,4 mg (64% de teoría, 99% de pureza) del compuesto del título.

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 9,70 (d, 1H), 8,95 (s, 1H), 8,71 (d, 1H), 8,52 (d, 1H), 7,66-7,57 (m, 2H), 5,33 (d, 1H), 4,32-4,26 (m, 1H), 3,99-3,88 (m, 1H), 3,69 (dd, 1H), 3,48 (d, 1H), 2,94 (dd, 1H), 2,37 (d, 1H), 1,84-1,74 (m, 1H), 1,12 (d, 3H), 0,98-0,89 (m, 6H).

LC-MS (Método 3): R_t = 1,77 min; 489 $[M+H]^+$.

Ejemplo 483

7-[(3*R*,4*R*)-3,4-Dihidroxipirrolidin-1-il]-*N*-[(2*R*)-3-metilbutan-2-il]-4-oxo-1-(2,4,6-trifluorofenil)-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida



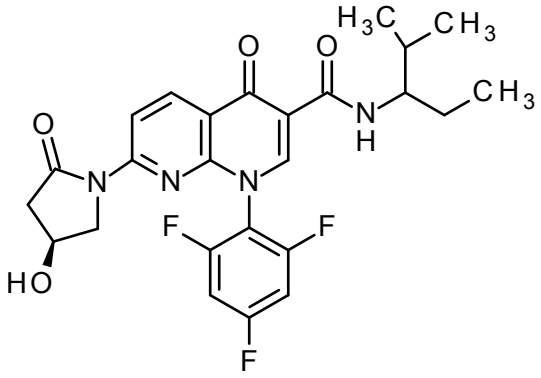
De acuerdo con GP1, se hicieron reaccionar 50,0 mg (119 µmol) del compuesto del Ejemplo 121A con 12,4 mg (142 µmol) de (2*R*)-3-metilbutan-2-amina en presencia de 54,1 mg (142 µmol) de HATU y 52,0 µl (297 µmol) de *N*,*N*-diisopropiletilamina en 2,4 ml de dimetilformamida. La mezcla se diluyó con 0,3 ml de 1M de ácido clorhídrico acuoso y 1 ml de acetonitrilo y se purificó mediante HPLC preparativa (0,05% ácido fórmico, gradiente agua-acetonitrilo). Se obtuvo 30,1 mg (51% de teoría, 99% de pureza) del compuesto del título.

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 9,96 (d, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,27 (d, 1H), 7,60-7,50 (m, 2H), 6,75 (d, 1H), 5,23 (d, 1H), 5,13 (d, 1H), 4,05 (br. s, 1H), 3,97-3,86 (m, 2H), 3,61 (dd, 1H), 3,25 (dd, 1H), 3,07 (d, 1H), 1,82-1,72 (m, 1H), 1,11 (d, 3H), 0,96-0,86 (m, 6H).

LC-MS (Método 3): R_t = 1,56 min; 491 $[M+H]^+$.

Ejemplo 484

7-[(4*S*)-4-hidroxi-2-oxopirrolidin-1-il]-*N*-[2-metilpentan-3-il]-4-oxo-1-(2,4,6-trifluorofenil)-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida (mezcla diastereómera)



De acuerdo con GP1, se hicieron reaccionar 100 mg (238 µmol) del compuesto del Ejemplo 117A con 39,4 mg (286 µmol) de clorhidrato de 2-metilpentan-3-amina (racemato) en presencia de 109 mg (286 µmol) de HATU y 145 µl (835 µmol) de *N*,*N*-diisopropiletilamina en 4,6 ml de dimetilformamida. La mezcla se diluyó con 0,3 ml de 1M de ácido clorhídrico acuoso y 1 ml de acetonitrilo y se purificó mediante HPLC preparativa (columna: Chromatorex C18, 10 µm, 125 x 30 mm, solvente: gradiente acetonitrilo/0,05% ácido fórmico; 0 a 5,5 min 10% acetonitrilo, a 34 min 90% acetonitrilo y durante 7,5 min adicionales 90% acetonitrilo). Se obtuvo 83,4 mg (69% de teoría, 99% de pureza) del compuesto del título.

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 9,61 (d, 1H), 8,95 (s, 1H), 8,71 (d, 1H), 8,52 (d, 1H), 7,66-7,56 (m, 2H), 5,33 (d, 1H), 4,32-4,26 (m, 1H), 3,87-3,77 (m, 1H), 3,69 (dd, 1H), 3,48 (d, 1H), 2,95 (dd, 1H), 2,37 (d, 1H), 1,89-1,78 (m, 1H), 1,65-1,53 (m, 1H), 1,50-1,37 (m, 1H), 0,96-0,82 (m, 9H).

LC-MS (Método 3): R_t = 1,89 min; 503 $[M+H]^+$.

Se separaron 80 mg del compuesto del título (mezcla diastereómera) en los diastereómeros mediante HPLC quiral (HPLC preparativa: columna: Daicel Chiralcel OX-H 5 µm 250 x 20 mm; eluyente: 25% etanol, 75% n-heptano; temperatura: 23°C; velocidad de flujo: 30 ml/min; detección UV: 260 nm).

Esto proporcionó (en la secuencia de elución de la columna) 30,7 mg de diastereómero 1 (99% de) R_t = 4,00 min y 31,7 mg (99% de) de diastereómero 2 R_t = 4,99 min.

[HPLC analítica: columna: Daicel OX-3 50 x 4,6 mm; eluyente: 20% etanol, 80% isohexano; detección UV: 220 nm].

El diastereómero 1 se obtuvo adicionalmente mediante HPLC preparativa (gradiente agua-acetonitrilo) y se obtuvieron 29,8 mg (25% de teoría, 99% de pureza) del compuesto del título del Ejemplo 485.

El diastereómero 2 se obtuvo adicionalmente mediante HPLC preparativa (gradiente agua-acetonitrilo) y se obtuvieron 28,6 mg (24% de teoría, 99% de pureza) del compuesto del título del Ejemplo 486.

Ejemplo 485

7-[(4*S*)-4-hidroxi-2-oxopirrolidin-1-il]-*N*-[2-metilpentan-3-il]-4-oxo-1-(2,4,6-trifluorofenil)-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida (diastereómero 1)

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 9,60 (d, 1H), 8,95 (s, 1H), 8,71 (d, 1H), 8,52 (d, 1H), 7,66-7,56 (m, 2H), 5,33 (d, 1H), 4,32-4,26 (m, 1H), 3,86-3,78 (m, 1H), 3,69 (dd, 1H), 3,48 (d, 1H), 2,94 (dd, 1H), 2,37 (d, 1H), 1,89-1,78 (m, 1H), 1,65-1,53 (m, 1H), 1,50-1,37 (m, 1H), 0,96-0,83 (m, 9H).

LC-MS (Método 3): R_t = 1,91 min; 503 $[M+H]^+$.

Ejemplo 486

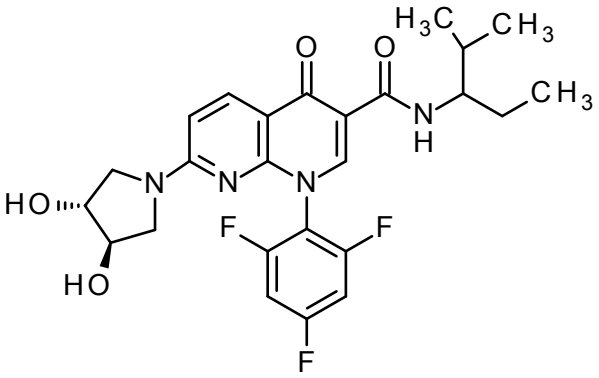
7-[(4*S*)-4-hidroxi-2-oxopirrolidin-1-il]-*N*-[2-metilpentan-3-il]-4-oxo-1-(2,4,6-trifluorofenil)-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida (diastereómero 2)

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 9,60 (d, 1H), 8,95 (s, 1H), 8,71 (d, 1H), 8,52 (d, 1H), 7,66-7,57 (m, 2H), 5,33 (d, 1H), 4,32-4,26 (m, 1H), 3,87-3,78 (m, 1H), 3,69 (dd, 1H), 3,48 (d, 1H), 2,94 (dd, 1H), 2,37 (d, 1H), 1,88-1,78 (m, 1H), 1,65-1,53 (m, 1H), 1,50-1,37 (m, 1H), 0,95-0,84 (m, 9H).

LC-MS (Método 3): R_t = 1,91 min; 503 $[M+H]^+$.

Ejemplo 487

7-[(3*R*,4*R*)-3,4-Dihidroxipirrolidin-1-il]-*N*-[2-metilpentan-3-il]-4-oxo-1-(2,4,6-trifluorofenil)-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida (mezcla diastereómera)



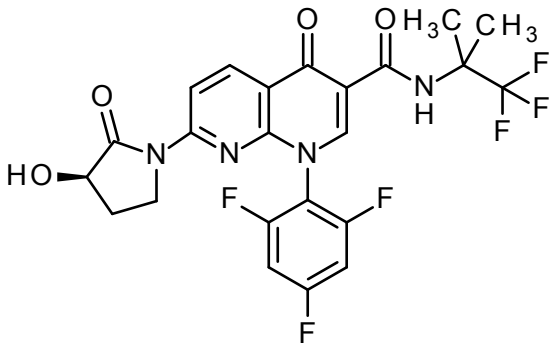
De acuerdo con GP1, se hicieron reaccionar 100 mg (237 µmol) del compuesto del Ejemplo 121A con 39,2 mg (285 µmol) de clorhidrato de 2-metilpentan-3-amina (racemato) en presencia de 108 mg (285 µmol) de HATU y 145 µl (835 µmol) de *N*,*N*-diisopropiletilamina en 4,6 ml de dimetilformamida. La mezcla se diluyó con 0,3 ml de 1M de ácido clorhídrico acuoso y 1 ml de acetonitrilo y se purificó mediante HPLC preparativa (columna: Chromatorex C18, 10 µm, 125 x 30 mm, solvente: gradiente acetonitrilo/0,05% ácido fórmico; 0 a 5 min 10% acetonitrilo, a 14 min 90% acetonitrilo y durante 4 min adicionales 90% acetonitrilo). Se obtuvo 80,7 mg (67% de teoría, 99% de pureza) del compuesto del título.

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 9,86 (d, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,28 (d, 1H), 7,60-7,51 (m, 2H), 6,75 (d, 1H), 5,23 (d, 1H), 5,13 (d, 1H), 4,05 (br. s, 1H), 3,92 (br. s, 1H), 3,84,3,75 (m, 1H), 3,61 (dd, 1H), 3,25 (dd, 1H), 3,07 (d, 1H), 1,87-1,76 (m, 1H), 1,63-1,51 (m, 1H), 1,48-1,35 (m, 1H), 0,94-0,84 (m, 9H).

LC-MS (Método 3): R_t = 1,69 min; 505 $[M+H]^+$.

Ejemplo 488

7-[(3*R*)-3-hidroxi-2-oxopirrolidin-1-il]-4-oxo-*N*-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)-1-(2,4,6-trifluorofenil)-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida



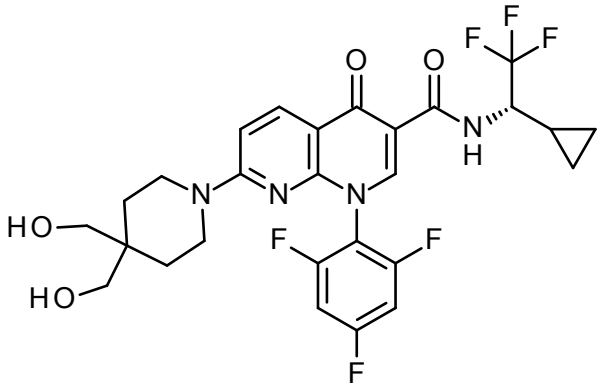
De acuerdo con GP1, se hicieron reaccionar 63,0 mg (150 µmol) del compuesto del Ejemplo 149A con 21,0 mg (165 µmol) de 1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-amina en presencia de 68,6 mg (180 µmol) de HATU y 65,0 µl (376 µmol) de *N*,*N*-diisopropiletilamina en 2,1 ml de dimetilformamida. La mezcla se diluyó con 0,1 ml de 1M de ácido clorhídrico acuoso y 1 ml de acetonitrilo y se purificó mediante HPLC preparativa (columna: Chromatorex C18, 10 µm, 125 x 30 mm, solvente: gradiente acetonitrilo/0,05% ácido fórmico; 0 a 5 min 10% acetonitrilo, a 14 min 90% acetonitrilo y durante 4 min adicionales 90% acetonitrilo). Se obtuvo 64,8 mg (81% de teoría, 99% de pureza) del compuesto del título.

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 10,34 (s, 1H), 9,02 (s, 1H), 8,74 (d, 1H), 8,54 (d, 1H), 7,64-7,54 (m, 2H), 5,91 (d, 1H), 4,43-4,35 (m, 1H), 3,62-3,54 (m, 1H), 2,38-2,27 (m, 1H), 1,83-1,70 (m, 1H), 1,65 (s, 6H).

LC-MS (Método 3): R_t = 1,91 min; 529 $[M+H]^+$.

Ejemplo 489

7-[4,4-Bis(hidroximetil)piperidin-1-il]-N-[(1S)-1-ciclopropil-2,2,2-trifluoroetil]-4-oxo-1-(2,4,6-trifluorofenil)-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida



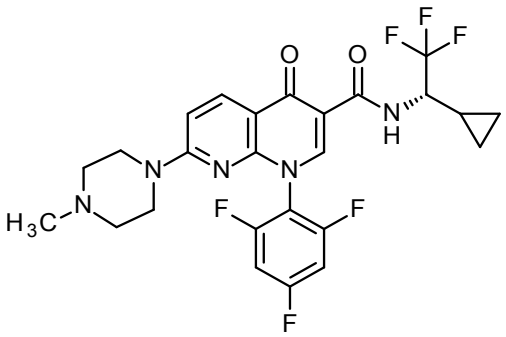
El compuesto del Ejemplo 126A (60,0 mg, 126 µmol) se cargó inicialmente en 1,3 ml de DMF, se agregó clorhidrato de 4,4-piperidinadiildimetanol (32 mg, 177 µmol) y *N*,*N*-diisopropiletilamina (99 µl, 567 µmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La solución de la reacción se mezcló con acetonitrilo/agua/TFA y se purificó mediante HPLC preparativa (columna RP18, eluyente: gradiente acetonitrilo/agua con la adición de 0,1% TFA). Las fracciones del producto se concentraron y el residuo se disolvió en diclorometano y se lavó dos veces con solución de hidrogenocarbonato de sodio acuoso saturado. Las fases acuosas combinadas se volvieron a extraer una vez con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y concentraron mediante evaporación giratoria. Esto proporcionó 67 mg del compuesto diana (89% de teoría, pureza 98%).

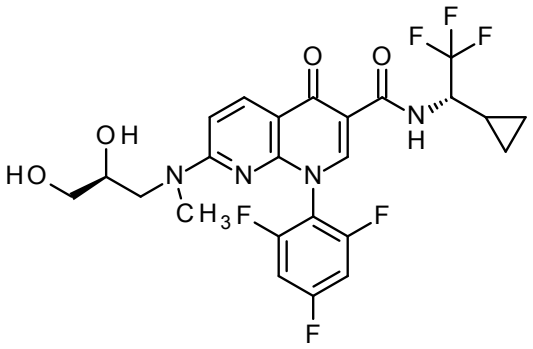
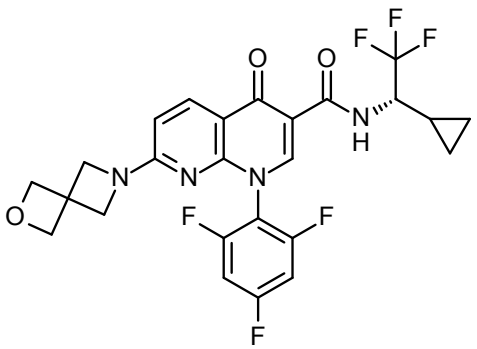
LC-MS (Método 3): R_t = 1,83 min; MS (ESIpos): m/z = 585 $[M+H]^+$

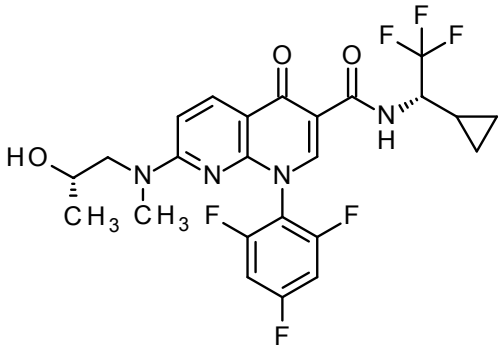
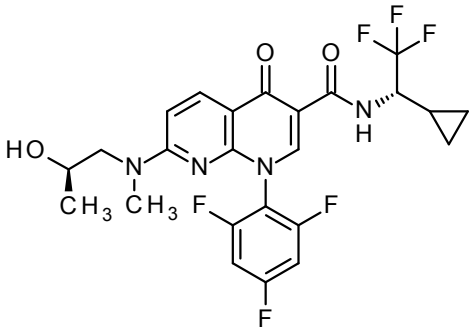
^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: -0,008 (0,91), 0,006 (0,40), 0,008 (0,59), 1,334 (0,64), 2,519 (0,77), 2,524 (0,69), 3,276 (1,91), 3,290 (1,96), 3,310 (16,00), 3,475 (0,57), 4,399 (0,74), 4,412 (1,55), 4,426 (0,61), 7,078 (0,69), 7,101 (0,69), 7,542 (0,48), 7,564 (0,88), 7,586 (0,48), 8,244 (0,95), 8,267 (0,87), 8,792 (1,45), 10,539 (0,54), 10,562 (0,51).

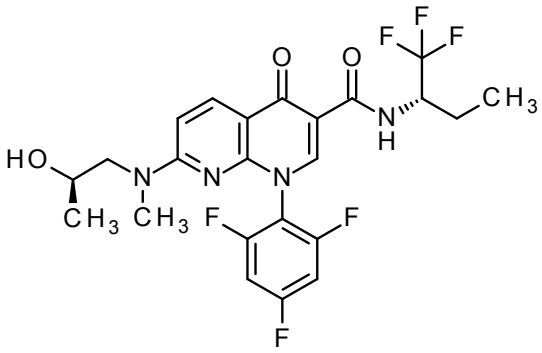
En analogía con el Ejemplo 489, los compuestos ejemplares que se muestran en la Tabla 23 se prepararon haciendo reaccionar los compuestos de partida respectivos Ejemplo 126A o Ejemplo 115A con las aminas apropiadas (o sales de las mismos; 1,2-4 equivalentes) en las condiciones de reacción descritas (1,5 h a 18 h a temperatura ambiente).

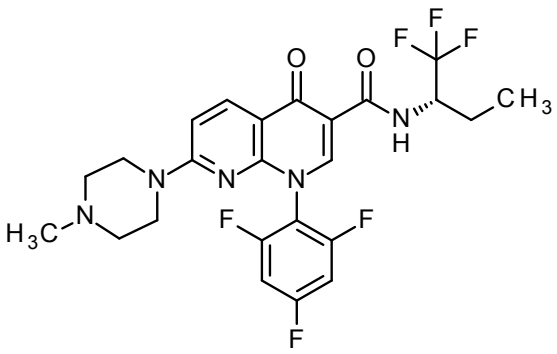
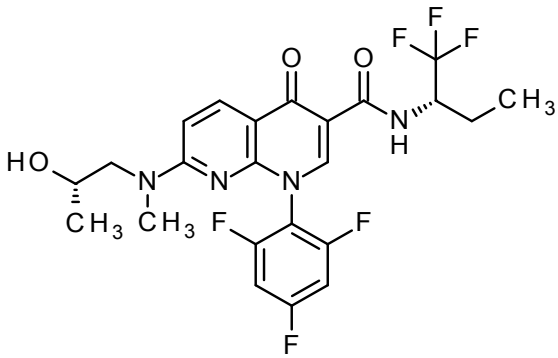
Tabla 23:

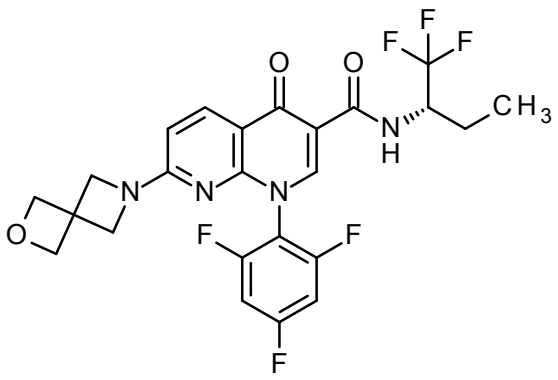
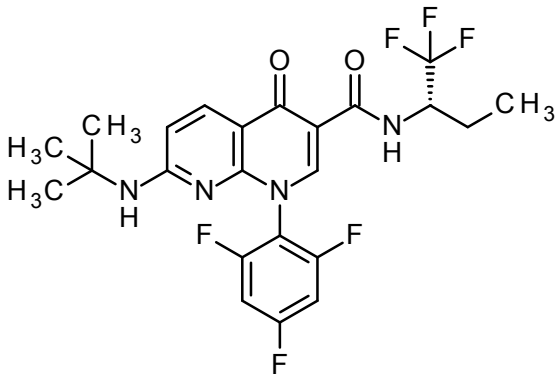
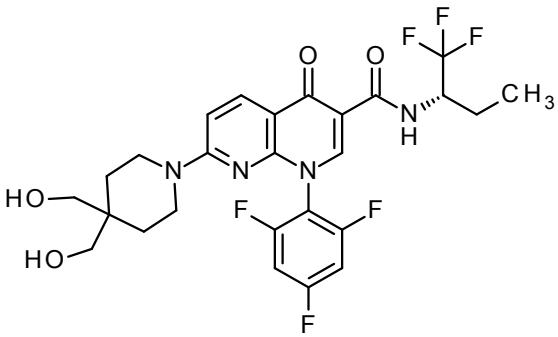
Ej.	nombre IUPAC Estructura Amina usada Rendimiento	Método LC-MS Tiempo de retención Masa detectada Datos NMR
490	N-[(1S)-1-ciclopropil-2,2,2-trifluoroetil]-7-(4-metilpiperazin-1-il)-4-oxo-1-(2,4,6-trifluorofenil)-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida  con 1-metilpiperazina (84% de teoría)	LC-MS (Método 3): R_t = 1,34 min m/z = 540 $[M+H]^+$ ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 0,008 (2,50), 0,320 (0,77), 0,330 (1,18), 0,343 (1,15), 0,355 (0,91), 0,366 (0,44), 0,511 (0,83), 0,523 (1,21), 0,535 (1,10), 0,547 (1,19), 0,555 (0,93), 0,566 (1,24), 0,577 (1,01), 0,587 (0,92), 0,597 (0,75), 0,611 (0,46), 0,626 (0,65), 0,636 (0,63), 0,647 (1,12), 0,657 (0,98), 0,663 (0,93), 0,670 (0,89), 0,678 (0,44), 1,177 (0,50), 1,185 (0,71), 1,197 (1,20), 1,206 (0,87), 1,217 (1,15), 1,229 (0,69), 1,238 (0,50), 2,073 (0,92), 2,159 (16,00), 2,276 (3,99), 2,288 (5,69), 2,299 (4,00), 2,323 (0,63), 2,328 (0,70), 2,366 (0,42), 2,524 (1,74), 2,670 (0,54), 3,494 (4,95), 4,350 (0,61), 4,371 (1,07), 4,392 (1,03), 4,412 (0,56), 5,754 (1,16), 7,126 (3,15), 7,149 (3,22), 7,543 (2,11), 7,565 (4,02), 7,587 (2,14), 8,284 (3,99), 8,306 (3,73), 8,811 (6,22), 10,498 (2,43), 10,521 (2,35).
491	N-[(1S)-1-ciclopropil-2,2,2-trifluoroetil]-7-{[(2S)-2,3-dihidroxipropil](metil)amino}-4-oxo-1-(2,4,6-trifluorofenil)-1,4-dihidro-1,8-	LC-MS (Método 3): R_t = 1,76 min m/z = 545 $[M+H]^+$ ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: -0,149 (0,45), -0,008 (4,12), 0,008 (3,53), 0,146 (0,46), 0,322 (1,80), 0,333 (2,84), 0,346 (2,88), 0,357 (2,23), 0,369 (1,13), 0,509 (1,97), 0,520 (2,93), 0,533 (2,58), 0,547 (2,54), 0,555 (2,30), 0,567 (2,93), 0,577 (2,52), 0,588 (2,25), 0,598 (1,89),

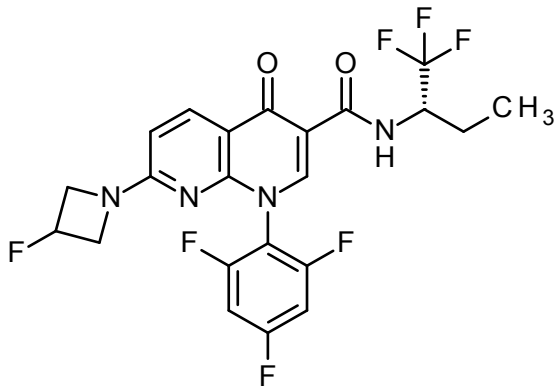
	naftiridina-3-carboxamida  con (2S)-3-(metilamino)propano-1,2-diol (74% de teoría)	0,612 (1,13), 0,626 (1,39), 0,636 (1,63), 0,646 (2,58), 0,657 (2,36), 0,662 (2,26), 0,671 (2,23), 0,682 (1,10), 0,691 (0,72), 1,163 (0,59), 1,175 (1,21), 1,183 (1,76), 1,195 (3,01), 1,204 (2,17), 1,216 (3,01), 1,228 (1,78), 1,236 (1,60), 2,328 (1,08), 2,366 (0,67), 2,524 (3,51), 2,670 (1,28), 2,710 (0,85), 2,832 (1,95), 3,136 (2,77), 3,371 (1,04), 3,488 (1,45), 3,690 (0,58), 4,352 (1,52), 4,372 (2,82), 4,394 (3,08), 4,414 (2,02), 4,608 (0,82), 4,744 (0,67), 4,937 (0,61), 6,935 (0,85), 7,541 (3,01), 8,273 (1,43), 8,793 (16,00), 10,551 (3,17), 10,575 (3,08).
492	N-[(1S)-1-ciclopropil-2,2,2-trifluoroetil]-7-(2-oxa-6-azaspiro[3,3]hept-6-il)-4-oxo-1-(2,4,6-trifluorofenil)-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida  con ácido 2-oxa-6-azaspiro[3,3]heptano-etanodioico (74% de teoría)	LC-MS (Método 3): R_t = 2,06 min m/z = 539 $[M+H]^+$ ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: -0,008 (1,90), 0,008 (1,59), 0,314 (0,60), 0,325 (0,95), 0,337 (0,94), 0,348 (0,72), 0,505 (0,67), 0,517 (0,97), 0,530 (0,86), 0,541 (0,95), 0,549 (0,73), 0,560 (0,98), 0,571 (0,79), 0,581 (0,74), 0,591 (0,60), 0,622 (0,51), 0,632 (0,53), 0,642 (0,86), 0,653 (0,77), 0,659 (0,76), 0,666 (0,73), 1,172 (0,40), 1,181 (0,55), 1,193 (1,00), 1,201 (0,71), 1,213 (0,98), 1,225 (0,52), 1,233 (0,47), 2,073 (7,30), 2,328 (0,46), 2,524 (1,43), 2,670 (0,46), 4,348 (0,62), 4,368 (0,92), 4,390 (0,90), 4,410 (0,48), 4,658 (16,00), 5,754 (1,18), 6,593 (3,51), 6,615 (3,56), 7,530 (1,77), 7,552 (3,33), 7,574 (1,80), 8,272 (3,89), 8,294 (3,66), 8,796 (5,72), 10,506 (1,93), 10,530 (1,84).
493	N-[(1S)-1-ciclopropil-2,2,2-trifluoroetil]-7-{[(2S)-2-hidroxipropil](metil)amino}-4-oxo-1-(2,4,6-trifluorofenil)-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-	LC-MS (Método 3): R_t = 2,01 min m/z = 529 $[M+H]^+$

	3-carboxamida  con (2S)-1-(metilamino)propan-2-ol (81% de teoría)	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: -0,149 (0,59), -0,008 (8,10), 0,008 (5,14), 0,146 (0,65), 0,322 (2,70), 0,333 (3,90), 0,345 (3,93), 0,357 (2,97), 0,369 (1,47), 0,508 (2,94), 0,520 (4,26), 0,532 (3,73), 0,546 (3,67), 0,554 (3,38), 0,566 (4,17), 0,576 (3,61), 0,587 (3,29), 0,597 (2,73), 0,611 (1,85), 0,625 (2,23), 0,635 (2,58), 0,646 (3,76), 0,656 (3,58), 0,661 (3,46), 0,670 (3,38), 0,678 (1,94), 0,691 (1,73), 0,737 (4,79), 1,076 (1,32), 1,163 (1,20), 1,175 (2,03), 1,183 (2,70), 1,195 (4,37), 1,204 (3,14), 1,216 (4,23), 1,228 (2,64), 1,236 (2,44), 2,328 (1,41), 2,366 (1,14), 2,524 (8,46), 2,670 (1,73), 2,710 (1,32), 2,834 (2,14), 3,142 (5,58), 3,420 (2,79), 3,602 (1,32), 3,865 (0,47), 4,354 (2,32), 4,375 (3,64), 4,396 (3,29), 4,416 (1,88), 4,631 (1,79), 4,825 (0,50), 5,754 (0,53), 6,927 (1,61), 7,546 (5,55), 7,568 (9,95), 7,590 (5,40), 8,281 (2,08), 8,804 (16,00), 10,546 (4,40), 10,569 (4,20).
494	N-[(1S)-1-ciclopropil-2,2,2-trifluoroetil]-7-{[(2R)-2-hidroxipropil](metil)amino}-4-oxo-1-(2,4,6-trifluorofenil)-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida  con (2R)-1-(metilamino)propan-2-ol (75% de teoría)	LC-MS (Método 3): R_t = 2,01 min m/z = 529 $[M+H]^+$ ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: -0,149 (0,60), -0,008 (5,76), 0,008 (5,76), 0,146 (0,70), 0,323 (2,44), 0,334 (3,89), 0,346 (3,91), 0,358 (3,04), 0,369 (1,55), 0,510 (2,67), 0,522 (3,96), 0,534 (3,49), 0,547 (3,66), 0,555 (3,17), 0,567 (3,99), 0,578 (3,41), 0,588 (3,17), 0,599 (2,59), 0,612 (1,67), 0,626 (2,02), 0,637 (2,27), 0,647 (3,64), 0,658 (3,29), 0,663 (3,24), 0,671 (3,26), 0,683 (1,82), 0,693 (1,60), 0,742 (4,64), 1,079 (1,25), 1,163 (0,90), 1,175 (1,72), 1,183 (2,52), 1,195 (4,06),

		1,204 (2,99), 1,216 (4,04), 1,228 (2,49), 1,236 (2,12), 1,249 (0,85), 2,073 (0,47), 2,328 (1,42), 2,366 (1,05), 2,523 (5,73), 2,670 (1,69), 2,710 (1,17), 2,835 (1,99), 3,140 (5,51), 3,420 (2,77), 3,452 (1,87), 3,606 (1,25), 3,877 (0,45), 4,330 (0,50), 4,350 (2,02), 4,372 (3,59), 4,392 (3,46), 4,413 (1,87), 4,625 (1,72), 4,826 (0,47), 6,925 (1,57), 7,546 (5,38), 7,568 (10,14), 7,590 (5,53), 8,281 (1,94), 8,804 (16,00), 10,546 (4,54), 10,569 (4,46).
495	7-{[(2R)-2-hidroxipropil](metil)amino}-4-oxo-N-[(2S)-1,1,1-trifluorobutan-2-il]-1-(2,4,6-trifluorofenil)-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida  con (2R)-1-(metilamino)propan-2-ol (84% de teoría)	LC-MS (Método 1): R_t = 1,06 min m/z = 517 $[M+H]^+$ ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 0,008 (1,41), 0,744 (2,98), 0,953 (7,32), 0,971 (16,00), 0,989 (8,01), 1,072 (0,79), 1,233 (0,48), 1,603 (1,07), 1,621 (1,44), 1,628 (1,30), 1,638 (1,76), 1,646 (1,56), 1,656 (1,51), 1,663 (1,70), 1,682 (1,28), 1,832 (0,43), 1,851 (1,32), 1,861 (1,53), 1,869 (1,55), 1,879 (1,73), 1,886 (1,56), 1,896 (1,35), 1,904 (1,16), 1,914 (0,98), 2,672 (0,42), 2,837 (1,27), 3,140 (3,52), 3,423 (1,78), 3,455 (1,21), 3,606 (0,79), 4,626 (1,12), 4,732 (1,60), 4,752 (1,51), 6,925 (1,01), 7,549 (3,71), 7,571 (7,04), 7,593 (3,75), 8,277 (1,34), 8,814 (11,16), 10,413 (2,70), 10,437 (2,70).
496	7-(4-Metilpiperazin-1-il)-4-oxo-N-[(2S)-1,1,1-trifluorobutan-2-il]-1-(2,4,6-trifluorofenil)-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida	LC-MS (Método 3): R_t = 1,29 min m/z = 528 $[M+H]^+$ ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: -0,008 (2,46), 0,008 (1,22), 0,949 (3,48), 0,968 (7,30), 0,986 (3,51), 1,602 (0,53), 1,620 (0,71), 1,627 (0,64), 1,637 (0,86), 1,646 (0,74), 1,655 (0,73), 1,662 (0,79),

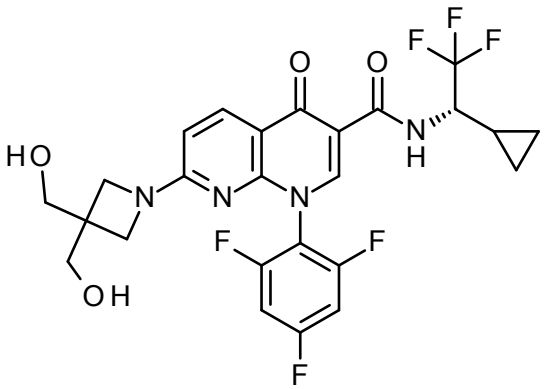
	 con 1-metilpiperazina (83% de teoría)	1,681 (0,59), 1,850 (0,66), 1,859 (0,74), 1,868 (0,76), 1,878 (0,82), 1,884 (0,72), 1,894 (0,63), 1,903 (0,55), 1,913 (0,44), 2,074 (2,23), 2,159 (16,00), 2,275 (4,12), 2,287 (5,55), 2,299 (3,79), 2,324 (0,52), 2,329 (0,50), 2,520 (1,93), 2,524 (1,72), 2,671 (0,41), 3,494 (4,82), 4,732 (0,68), 4,744 (0,64), 7,125 (3,28), 7,148 (3,25), 7,546 (2,19), 7,568 (3,87), 7,590 (2,11), 8,281 (4,40), 8,303 (4,08), 8,820 (6,90), 10,361 (2,35), 10,385 (2,20).
497	7-{[(2S)-2-hidroxipropil](metil)amino}-4-oxo-N-[(2S)-1,1,1-trifluorobutan-2-il]-1-(2,4,6-trifluorofenil)-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida  con (2S)-1-(metilamino)propan-2-ol (65% de teoría)	LC-MS (Método 1): R_t = 1,06 min m/z = 517 $[M+H]^+$ ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 0,008 (1,19), 0,741 (2,95), 0,951 (7,33), 0,969 (16,00), 0,988 (7,97), 1,075 (0,77), 1,601 (1,08), 1,619 (1,44), 1,626 (1,29), 1,636 (1,75), 1,645 (1,57), 1,655 (1,49), 1,662 (1,69), 1,680 (1,28), 1,832 (0,43), 1,841 (0,55), 1,850 (1,31), 1,860 (1,52), 1,868 (1,53), 1,878 (1,73), 1,885 (1,53), 1,895 (1,33), 1,903 (1,15), 1,913 (0,96), 2,524 (1,06), 2,835 (1,25), 3,140 (3,53), 3,422 (1,68), 3,454 (1,12), 3,610 (0,78), 4,633 (1,10), 4,677 (0,40), 4,708 (0,94), 4,723 (1,49), 4,732 (1,56), 4,752 (1,47), 4,767 (0,90), 6,927 (1,00), 7,550 (3,12), 7,571 (5,75), 7,593 (3,15), 8,279 (1,27), 8,815 (9,96), 10,413 (2,71), 10,437 (2,67).
498	7-(2-Oxa-6-azaspiro[3,3]hept-6-il)-4-oxo-N-[(2S)-1,1,1-trifluorobutan-2-il]-1-(2,4,6-trifluorofenil)-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida	LC-MS (Método 1): R_t = 1,09 min m/z = 527 $[M+H]^+$ ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: -0,062 (5,60), -0,008 (0,86), 0,945 (2,72), 0,963 (6,04), 0,981 (2,96), 1,597 (0,40), 1,615 (0,55), 1,622 (0,49), 1,632 (0,65),

	 con ácido 2-oxa-6-azaspiro[3,3]heptano-etanodioico (63% de teoría)	1,640 (0,59), 1,650 (0,56), 1,658 (0,65), 1,676 (0,49), 1,846 (0,49), 1,855 (0,56), 1,864 (0,58), 1,874 (0,65), 1,880 (0,58), 1,891 (0,50), 1,899 (0,43), 2,074 (1,54), 4,660 (16,00), 4,727 (0,57), 4,747 (0,55), 6,592 (3,38), 6,614 (3,40), 7,533 (1,68), 7,555 (3,05), 7,577 (1,68), 8,269 (3,76), 8,291 (3,59), 8,806 (5,71), 10,371 (1,89), 10,395 (1,83).
499	7-(terc-Butilamino)-4-oxo-N-[(2S)-1,1,1-trifluorobutan-2-il]-1-(2,4,6-trifluorofenil)-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida  con 2-metilpropan-2-amina (69% de teoría)	LC-MS (Método 3): R_t = 2,30 min m/z = 501 $[M+H]^+$ ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 0,947 (1,18), 0,966 (2,54), 0,984 (1,25), 1,101 (16,00), 5,756 (1,58), 6,696 (1,28), 6,718 (1,30), 7,564 (0,71), 7,586 (1,32), 7,608 (0,71), 7,706 (1,31), 8,099 (1,42), 8,121 (1,33), 8,793 (2,57), 10,463 (0,78), 10,487 (0,76).
500	7-[4,4-Bis(hidroximetil)piperidin-1-il]-4-oxo-N-[(2S)-1,1,1-trifluorobutan-2-il]-1-(2,4,6-trifluorofenil)-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida  con clorhidrato de piperidina-4,4-diildimetanol	LC-MS (Método 3): R_t = 1,79 min m/z = 573 $[M+H]^+$ ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: -0,149 (0,46), 0,008 (4,07), 0,146 (0,50), 0,949 (6,73), 0,967 (14,80), 0,986 (7,36), 1,236 (0,98), 1,334 (5,59), 1,600 (1,00), 1,618 (1,26), 1,635 (1,55), 1,643 (1,41), 1,660 (1,55), 1,679 (1,26), 1,849 (1,11), 1,858 (1,35), 1,867 (1,39), 1,877 (1,61), 1,894 (1,22), 1,912 (0,94), 2,328 (1,37), 2,366 (0,87), 2,670 (1,39), 2,710 (0,91), 3,276 (15,39), 3,290 (16,00), 3,471 (5,03),

	(71% de teoría)	4,291 (1,07), 4,399 (5,14), 4,412 (11,69), 4,425 (4,99), 4,724 (1,35), 4,811 (0,44), 5,754 (1,89), 7,076 (5,44), 7,099 (5,70), 7,127 (0,54), 7,544 (4,24), 7,566 (7,79), 7,588 (4,11), 8,241 (7,03), 8,263 (6,70), 8,291 (0,57), 8,801 (12,73), 8,815 (1,11), 10,404 (4,64), 10,428 (4,22).
501	7-(3-Fluoroazetidin-1-il)-4-oxo-N-[(2S)-1,1,1-trifluorobutan-2-il]-1-(2,4,6-trifluorofenil)-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida  con 3-fluoroazetidina (56% de teoría)	LC-MS (Método 3): R_t = 2,19 min m/z = 503 $[M+H]^+$ ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: -0,149 (0,53), 0,147 (0,78), 0,949 (7,00), 0,968 (16,00), 0,986 (7,76), 1,235 (3,76), 1,398 (2,13), 1,603 (1,09), 1,621 (1,51), 1,639 (1,71), 1,663 (1,60), 1,681 (1,22), 1,868 (1,53), 1,879 (1,71), 1,895 (1,38), 2,073 (0,87), 2,328 (1,18), 2,367 (0,71), 2,670 (1,42), 2,711 (0,73), 3,997 (1,27), 4,276 (1,38), 4,747 (1,51), 5,378 (1,67), 5,522 (1,69), 6,671 (8,96), 6,693 (8,89), 7,524 (4,58), 7,546 (8,47), 7,568 (4,60), 8,318 (9,71), 8,340 (9,11), 8,834 (14,82), 10,344 (4,87), 10,369 (4,64).

Ejemplo 502

7-[3,3-Bis(hidroximetil)azetidin-1-il]-*N*-[(1*S*)-1-ciclopropil-2,2,2-trifluoroetil]-4-oxo-1-(2,4,6-trifluorofenil)-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida



El compuesto del Ejemplo 492 (86,0 mg, 160 µmol) se cargó inicialmente con 1 ml de ácido trifluoroacético, se agregó 1 ml de agua y 1 ml de acetonitrilo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante el fin de

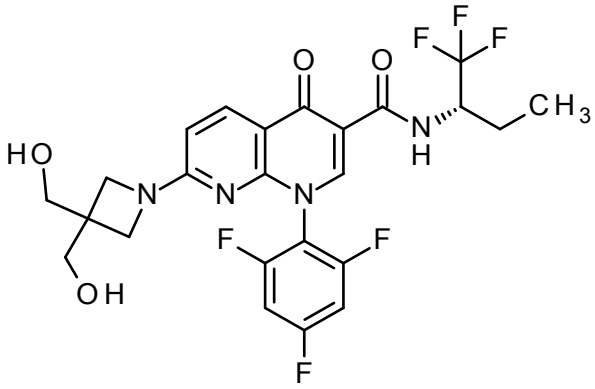
semana. La mezcla se purificó mediante HPLC preparativa (columna RP18, eluyente: gradiente acetonitrilo/agua con la adición de 0,1% TFA). Las fracciones del producto se concentraron muy sustancialmente mediante evaporación giratoria; el residuo se extrajo dos veces con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se lavaron dos veces con solución de hidrogenocarbonato de sodio acuoso saturado. Las fases acuosas combinadas se volvieron a extraer una vez con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y concentraron mediante evaporación giratoria. Se obtuvieron 86 mg del compuesto diana (97% de teoría).

LC-MS (Método 3): R_t = 1,75 min; MS (ESIpos): m/z = 557 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: -0,008 (2,85), 0,008 (2,81), 0,319 (1,20), 0,330 (1,93), 0,342 (1,91), 0,354 (1,47), 0,366 (0,73), 0,495 (0,49), 0,507 (1,35), 0,518 (1,98), 0,531 (1,75), 0,544 (1,78), 0,553 (1,55), 0,564 (1,94), 0,575 (1,69), 0,585 (1,52), 0,596 (1,25), 0,609 (0,79), 0,623 (0,98), 0,634 (1,10), 0,645 (1,77), 0,655 (1,61), 0,660 (1,54), 0,668 (1,55), 0,676 (0,78), 0,689 (0,54), 0,835 (0,50), 0,853 (0,53), 1,161 (0,74), 1,173 (1,24), 1,182 (1,63), 1,194 (2,31), 1,202 (1,75), 1,214 (2,20), 1,226 (1,46), 1,234 (1,53), 2,074 (1,23), 2,328 (0,58), 2,367 (0,46), 2,671 (0,59), 2,710 (0,43), 3,471 (16,00), 3,484 (15,15), 3,820 (2,70), 4,349 (0,99), 4,370 (1,73), 4,391 (1,70), 4,412 (0,88), 4,823 (4,75), 4,836 (11,08), 4,850 (4,63), 5,754 (0,48), 6,588 (6,33), 6,610 (6,39), 7,519 (3,46), 7,541 (6,53), 7,564 (3,44), 8,246 (6,51), 8,268 (6,21), 8,777 (10,05), 10,542 (4,05), 10,565 (3,86).

Ejemplo 503

7-[3,3-Bis(hidroximetil)azetidin-1-il]-4-oxo-*N*-[(2*S*)-1,1,1-trifluorobutan-2-il]-1-(2,4,6-trifluorofenil)-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida

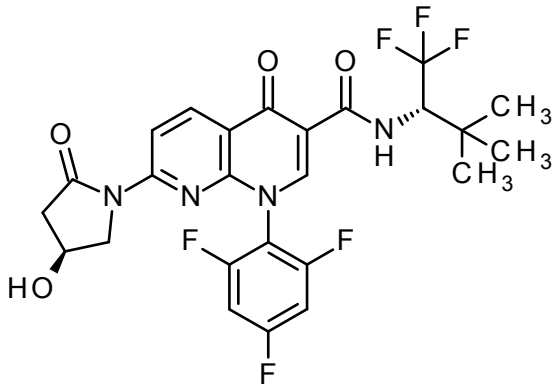


El compuesto del Ejemplo 498 (80,0 mg, 150 µmol) se cargó inicialmente con 0,94 ml de ácido trifluoroacético, se agregaron 0,94 ml de agua y 0,94 ml de acetonitrilo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante dos días. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC preparativa (columna RP18, fase móvil: gradiente acetonitrilo/agua con la adición de 0,1% TFA). Las fracciones del producto se concentraron muy sustancialmente mediante evaporación giratoria; el residuo se extrajo dos veces con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se lavaron dos veces con solución de hidrogenocarbonato de sodio acuoso saturado. Las fases acuosas combinadas se volvieron a extraer una vez con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y concentraron mediante evaporación. Se obtuvieron 63 mg del compuesto diana (76% de teoría).

LC-MS (Método 3): R_t = 1,72 min; MS (ESIpos): m/z = 545 $[M+H]^+$

Ejemplo 504

7-[(4*S*)-4-hidroxi-2-oxopirrolidin-1-il]-4-oxo-*N*-[(2*S*)-1,1,1-trifluoro-3,3-dimetilbutan-2-il]-1-(2,4,6-trifluorofenil)-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida



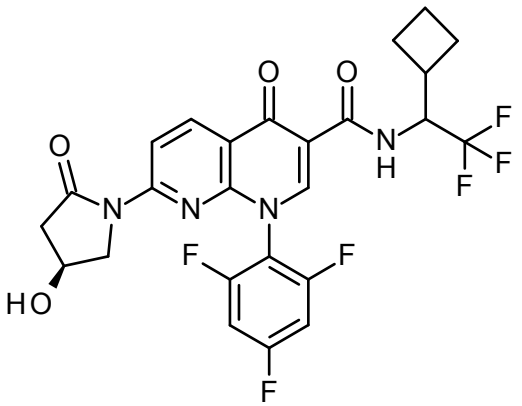
El compuesto del Ejemplo 117A (35,0 mg, 83,5 µmol) se cargó inicialmente en 1,0 ml de dimetilformamida y se agregaron HATU (38,1 mg, 100 µmol) y *N*,*N*-diisopropiletilamina (44 µl, 250 µmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 10 minutos y se agregó (2S)-1,1,1-trifluoro-3,3-dimetilbutan-2-amina (19,4 mg, 125 µmol) disuelto en 1,0 ml de dimetilformamida. La mezcla se agitó durante 10 minutos adicionales, se diluyó con acetonitrilo/agua, se filtró a través de un filtro de jeringa y se purificó mediante RP-HPLC preparativa (columna: Reprosil 125x30; 10µ, velocidad de flujo 50 ml/min, MeCN/agua/0,1% TFA). Los constituyentes volátiles se eliminaron a presión reducida y el residuo se secó a alto vacío. Esto proporcionó 40,5 mg (100% de pureza, 87% de teoría) del compuesto del título.

LC-MS (Método 3): R_t = 2,04 min; MS (ESIpos): m/z = 557 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1,102 (16,00), 2,359 (0,89), 2,403 (1,04), 2,921 (0,87), 2,936 (0,91), 2,964 (0,80), 2,979 (0,79), 3,465 (1,13), 3,495 (1,20), 3,677 (0,80), 3,689 (0,97), 3,707 (0,75), 3,719 (0,65), 4,296 (0,86), 4,652 (0,73), 7,604 (0,76), 7,613 (0,92), 7,627 (0,92), 7,636 (0,77), 8,535 (2,24), 8,557 (2,68), 8,738 (2,64), 8,760 (2,19), 9,086 (3,22), 10,465 (1,20), 10,490 (1,15).

Ejemplo 505

N-[1-Ciclobutil-2,2,2-trifluoroetil]-7-[(4*S*)-4-hidroxi-2-oxopirrolidin-1-il]-4-oxo-1-(2,4,6-trifluorofenil)-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida (mezcla diastereómera)



El compuesto del Ejemplo 117A (40,0 mg, 95,4 µmol) se cargó inicialmente en 1,0 ml de dimetilformamida y se agregaron HATU (43,5 mg, 114 µmol) y *N*,*N*-diisopropiletilamina (49,5 µl, 295 µmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 10 minutos y se agregó clorhidrato de *rac*-1-ciclobutil-2,2,2-trifluoroetanamina (27,1 mg, 143 µmol) disuelto en 1,0 ml de dimetilformamida y *N*,*N*-diisopropiletilamina (16,5 µl, 95 µmol). La mezcla se agitó durante 10 minutos adicionales, se diluyó con acetonitrilo/agua, se filtró a través de un filtro de jeringa y se purificó mediante RP-HPLC preparativa (columna: Reprosil 125x30; 10µ, velocidad de flujo 50 ml/min, MeCN/agua/0,1% TFA). Los constituyentes volátiles se eliminaron a presión reducida y el residuo se secó a alto vacío. Esto proporcionó 42,0 mg (100% de pureza, 79% de teoría) del compuesto del título.

LC-MS (Método 3): R_t = 2,04 min; MS (ESIpos): m/z = 555 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,008 (3,58), 0,008 (3,53), 1,762 (2,39), 1,789 (0,95), 1,883 (1,62), 1,891 (1,42), 1,904 (3,54), 1,916 (4,79), 1,926 (6,49), 1,933 (5,05), 1,940 (5,04), 1,960 (3,53), 1,990 (3,65), 2,005 (4,84), 2,019 (3,84), 2,040 (1,04), 2,074 (0,76), 2,358 (4,51), 2,402 (5,27), 2,814 (1,33), 2,834 (2,24), 2,857 (1,87), 2,876 (1,04), 2,919 (3,64), 2,933 (3,83), 2,962 (3,27), 2,977 (3,23), 3,467 (4,50), 3,496 (5,56), 3,676 (3,62), 3,688 (4,30), 3,706 (3,25), 3,718 (2,96), 4,297 (3,95), 4,787 (1,50), 4,806 (2,49), 4,829 (2,58), 4,849 (1,47), 5,337 (2,09), 7,597 (2,46), 7,604 (3,04), 7,617 (4,69), 7,626 (4,84), 7,634 (2,83), 7,640 (2,96), 7,647 (2,43), 8,536 (11,34), 8,559 (13,70), 8,728 (13,13), 8,750 (10,68), 9,090 (16,00), 10,272 (5,16), 10,296 (4,99).

Se separaron 25,8 mg del compuesto del título (mezcla diastereómera) en los diastereómeros mediante HPLC quiral (HPLC preparativa: columna: Daicel Chiralpak IE-H 5 µm 250 x 25 mm; eluyente: 15% etanol, 75% n-heptano; velocidad de flujo: 20 ml/min; detección UV: 220 nm).

Esto proporcionó (en la secuencia de elución de la columna) 8 mg de diastereómero 1 del Ejemplo 506 (99% de) R_t = 7,20 min y 15 mg (99% de) de diastereómero 2 del Ejemplo 507 R_t = 8,83 min.

[HPLC analítica: columna: Chiralpak IE-3 5 µm 250 x 4,6 mm; eluyente: 25% etanol, 75% isohexano; temperatura: 30°C; velocidad de flujo: 1,0 ml/min; detección UV: 220 nm]

Ejemplo 506

N-[1-Ciclobutil-2,2,2-trifluoroetil]-7-[(4*S*)-4-hidroxi-2-oxopirrolidin-1-il]-4-oxo-1-(2,4,6-trifluorofenil)-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida (diastereómero 1)

LC-MS (Método 3): R_t = 2,03 min; MS (ESIpos): m/z = 555 $[M+H]^+$

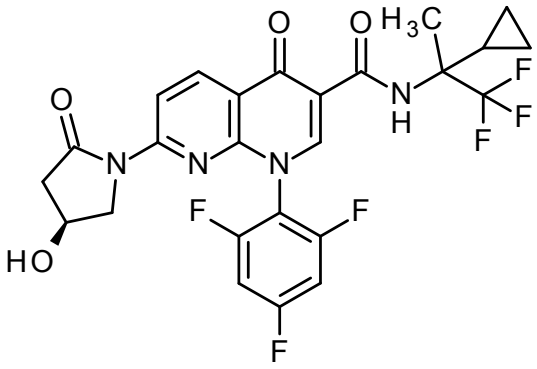
Ejemplo 507

N-[1-Ciclobutil-2,2,2-trifluoroetil]-7-[(4*S*)-4-hidroxi-2-oxopirrolidin-1-il]-4-oxo-1-(2,4,6-trifluorofenil)-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida (diastereómero 2)

LC-MS (Método 3): R_t = 2,02 min; MS (ESIpos): m/z = 555 $[M+H]^+$

Ejemplo 508

N-[2-ciclopropil-1,1,1-trifluoropropan-2-il]-7-[(4*S*)-4-hidroxi-2-oxopirrolidin-1-il]-4-oxo-1-(2,4,6-trifluorofenil)-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida (mezcla diastereómera)



El compuesto del Ejemplo 117A (35,0 mg, 83,5 µmol) se cargó inicialmente en 1,0 ml de dimetilformamida y se agregaron HATU (38,1 mg, 100 µmol) y *N*,*N*-diisopropiletilamina (44 µl, 250 µmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 10 minutos y se agregó clorhidrato de *rac*-2-ciclopropil-1,1,1-trifluoropropan-2-amina (23,7 mg, 125 µmol) disuelto en 1,0 ml de dimetilformamida y *N*,*N*-diisopropiletilamina (15 µl, 83,5 µmol). La mezcla se agitó durante 10 minutos adicionales, se diluyó con acetonitrilo/agua, se filtró a través de un filtro de jeringa y se purificó mediante RP-HPLC preparativa (columna: Reprosil 125x30; 10µ, velocidad de flujo 50 ml/min, MeCN/agua/0,1% TFA). Los constituyentes volátiles se eliminaron a presión reducida y el residuo se secó a alto vacío. Esto proporcionó 31,1 mg (100% de pureza, 67% de teoría) del compuesto del título.

LC-MS (Método 3): R_t = 1,98 min; MS (ESIpos): m/z = 555 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,149 (0,61), -0,008 (5,62), 0,008 (4,93), 0,146 (0,60), 0,512 (1,29), 0,576 (3,31), 0,597 (3,28), 0,696 (1,33), 1,415 (0,99), 1,422 (0,99), 1,432 (1,47), 1,435 (1,43), 1,444 (1,03), 1,609 (16,00), 2,355 (2,29), 2,398 (2,68), 2,914 (2,19), 2,929 (2,31), 2,957 (2,01), 2,972 (1,93), 3,460 (2,44), 3,490 (2,91), 3,670 (2,01), 3,682 (2,46), 3,700 (1,89), 3,712 (1,65), 4,279 (1,30), 4,292 (2,20), 7,592 (1,30), 7,599 (1,69), 7,611 (2,45), 7,621 (2,55), 7,634 (1,67), 7,642 (1,30), 8,521 (5,65), 8,543 (6,72), 8,717 (6,71), 8,739 (5,41), 8,999 (9,09), 10,088 (6,29).

Se separaron 30 mg del compuesto del título (mezcla diastereómera) en los diastereómeros mediante HPLC quiral (HPLC preparativa: columna: Daicel IB 5 µm 250 x 30 mm; eluyente: 20% etanol, 70% n-heptano; velocidad de flujo: 20 ml/min; detección UV: 220 nm).

Esto proporcionó (en la secuencia de elución de la columna) 2,8 mg de diastereómero 1 del Ejemplo 509 (99% de) R_t = 1,58 min y 3,7 mg (99% de) de diastereómero 2 del Ejemplo 510 R_t = 2,86 min.

[HPLC analítica: columna: Chiralpak IB-3 3 µm 250 x 4,6 mm; eluyente: 20% etanol, 80% n-heptano; temperatura: 30°C; velocidad de flujo: 1,0 ml/min; detección UV: 220 nm]

Ejemplo 509

N-[2-ciclopropil-1,1,1-trifluoropropan-2-il]-7-[(4*S*)-4-hidroxi-2-oxopirrolidin-1-il]-4-oxo-1-(2,4,6-trifluorofenil)-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida (diastereómero 1)

LC-MS (Método 3): R_t = 1,99 min; MS (ESIpos): m/z = 555 $[M+H]^+$

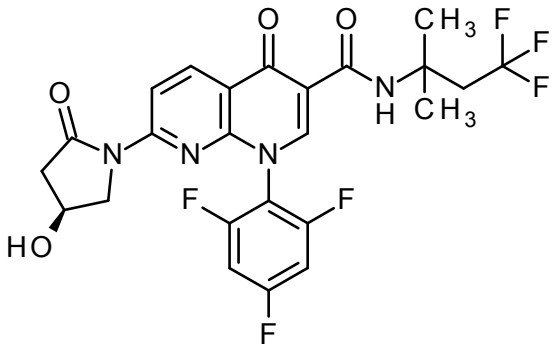
Ejemplo 510

N-[2-ciclopropil-1,1,1-trifluoropropan-2-il]-7-[(4*S*)-4-hidroxi-2-oxopirrolidin-1-il]-4-oxo-1-(2,4,6-trifluorofenil)-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida (diastereómero 2)

LC-MS (Método 3): R_t = 2,00 min; MS (ESIpos): m/z = 555 $[M+H]^+$

Ejemplo 511

7-[(4*S*)-4-hidroxi-2-oxopirrolidin-1-il]-4-oxo-*N*-(4,4,4-trifluoro-2-metilbutan-2-il)-1-(2,4,6-trifluorofenil)-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida



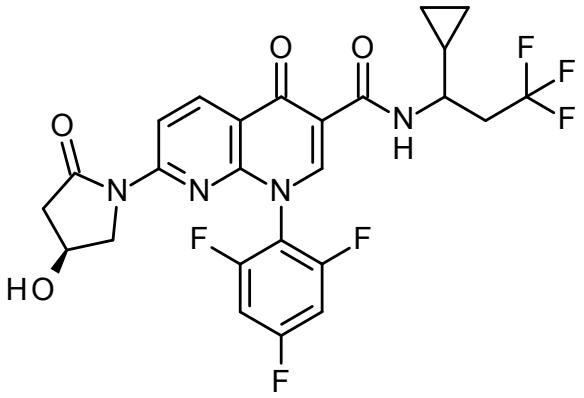
El compuesto del Ejemplo 117A (120 mg, 286 µmol) se cargó inicialmente en 4,0 ml de dimetilformamida y se agregaron HATU (131 mg, 343 µmol) y *N*,*N*-diisopropiletilamina (150 µl, 870 µmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 10 minutos y se agregó clorhidrato de 4,4,4-trifluoro-2-metilbutan-2-amina (1:1) (76,2 mg, 429 µmol) disuelto en 1,0 ml de dimetilformamida y *N*,*N*-diisopropiletilamina (50 µl, 290 µmol). La mezcla se agitó durante 10 minutos adicionales, se diluyó con acetonitrilo/agua, se filtró a través de un filtro de jeringa y se purificó mediante RP-HPLC preparativa (columna: Reprosil 125x30; 10µ, velocidad de flujo 50 ml/min, MeCN/agua/0,1% TFA). Los constituyentes volátiles se eliminaron a presión reducida y el residuo se secó a alto vacío. Esto proporcionó 84,4 mg (100% puro, 54% de teoría) del compuesto del título.

LC-MS (Método 3): R_t = 1,89 min; MS (ESIpos): m/z = 543 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0,008 (0,78), 1,500 (16,00), 2,351 (1,25), 2,395 (1,44), 2,912 (1,44), 2,918 (0,93), 2,927 (1,42), 2,948 (2,18), 2,955 (1,57), 2,970 (1,54), 2,978 (2,05), 3,007 (0,63), 3,459 (1,24), 3,489 (1,53), 3,669 (1,11), 3,681 (1,35), 3,699 (1,04), 3,711 (0,90), 4,290 (0,98), 5,325 (0,99), 7,589 (0,69), 7,596 (0,88), 7,609 (1,31), 7,619 (1,31), 7,627 (0,77), 7,632 (0,86), 7,639 (0,68), 8,510 (3,14), 8,533 (3,85), 8,686 (3,77), 8,708 (2,99), 8,963 (4,50), 9,902 (3,32).

Ejemplo 512

N-[1-ciclopropil-3,3,3-trifluoropropil]-7-[(4*S*)-4-hidroxi-2-oxopirrolidin-1-il]-4-oxo-1-(2,4,6-trifluorofenil)-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida (mezcla diastereómera)



El compuesto del Ejemplo 117A (45,0 mg, 107 µmol) se cargó inicialmente en 1,0 ml de dimetilformamida y se agregaron HATU (38,1 mg, 100 µmol) y *N*,*N*-diisopropiletilamina (57 µl, 321 µmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 10 minutos y se agregó clorhidrato de *rac*-1-ciclopropil-3,3,3-trifluoropropan-1-amina (30,5 mg, 161 µmol) disuelto en 1,0 ml de dimetilformamida y *N*,*N*-diisopropiletilamina (19 µl, 107 µmol). La mezcla se agitó durante 10 minutos adicionales, se diluyó con acetonitrilo/agua, se filtró a través de un filtro de jeringa y se purificó mediante RP-HPLC preparativa (columna: Reprosil 125x30; 10µ, velocidad de flujo 50 ml/min, MeCN/agua/0,1% TFA). Los constituyentes volátiles se eliminaron a presión reducida y el residuo se secó a alto vacío. Esto proporcionó 45,1 mg (100% de pureza, 76% de teoría) del compuesto del título.

LC-MS (Método 3): R_t = 1,85 min; MS (ESIpos): m/z = 555 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0,008 (2,32), 0,295 (1,35), 0,304 (2,35), 0,316 (3,52), 0,327 (3,43), 0,346 (3,20), 0,359 (3,36), 0,370 (2,17), 0,381 (1,35), 0,457 (1,08), 0,466 (2,14), 0,478 (2,89), 0,488 (2,87), 0,498 (2,48), 0,507 (2,64), 0,515 (2,35), 0,528 (3,32), 0,536 (2,78), 0,549 (2,23), 0,557 (1,06), 1,150 (1,06), 1,159 (1,62), 1,170 (2,69), 1,179 (2,12), 1,191 (2,60), 1,203 (1,40), 1,211 (0,93), 2,329 (0,79), 2,352 (4,49), 2,367 (1,13), 2,395 (5,21), 2,520 (3,20), 2,524 (2,93), 2,636 (1,02), 2,648 (1,42), 2,666 (1,65), 2,675 (2,84), 2,687 (1,78), 2,704 (1,87), 2,711 (1,76), 2,715 (1,67), 2,769 (1,58), 2,789 (1,81), 2,798 (1,92), 2,807 (1,26), 2,818 (1,78), 2,828 (1,53), 2,836 (1,08), 2,856 (0,99), 2,913 (3,95), 2,928 (4,08), 2,956 (3,59), 2,971 (3,50), 3,462 (5,84), 3,492 (7,00), 3,672 (4,08), 3,684 (4,85), 3,701 (3,77), 3,714 (3,29), 3,770 (0,95), 3,783 (1,15), 3,792 (2,53), 3,803 (2,57), 3,813 (2,55), 3,825 (2,35), 3,834 (1,04), 3,846 (0,81), 4,279 (2,60), 4,292 (4,36), 4,305 (2,41), 6,947 (1,38), 7,074 (1,47), 7,202 (1,33), 7,586 (2,53), 7,593 (3,14), 7,606 (4,74), 7,616 (4,74), 7,629 (3,11), 7,636 (2,41), 8,515 (9,59), 8,537 (11,96), 8,689 (12,12), 8,711 (9,66), 8,970 (16,00), 9,869 (6,05), 9,890 (5,84).

Se separaron 40 mg del compuesto del título (mezcla diastereómera) en los diastereómeros mediante HPLC quiral (HPLC preparativa: columna: Daicel Chiralpak IE-H 5 µm 250 x 20 mm; eluyente: 50% etanol, 50% n-heptano; temperatura: 25°C; velocidad de flujo: 15 ml/min; detección UV: 210 nm).

Esto proporcionó (en la secuencia de elución de la columna) 13,2 mg de diastereómero 1 (99% de) R_t = 2,50 min y 13,3 mg (95% de) de diastereómero 2 R_t = 2,91 min.

[HPLC analítica: columna: Chiraltek IE-3 3 µm 250 x 4,6 mm; eluyente: 25% etanol, 75% isohexano; temperatura: 30°C; velocidad de flujo: 1,0 ml/min; detección UV: 220 nm]

Ejemplo 513

N-[1-ciclopropil-3,3,3-trifluoropropil]-7-[(4*S*)-4-hidroxi-2-oxopirrolidin-1-il]-4-oxo-1-(2,4,6-trifluorofenil)-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida (diastereómero 1)

LC-MS (Método 3): R_t = 1,84 min; MS (ESIpos): m/z = 555 $[M+H]^+$

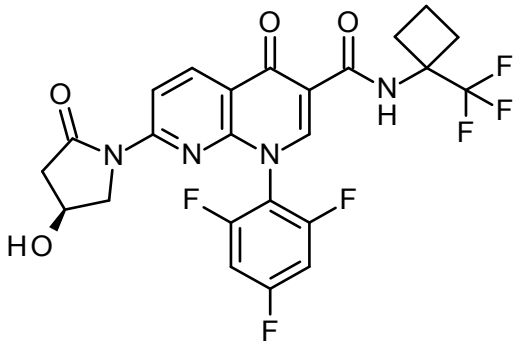
Ejemplo 514

N-[1-ciclopropil-3,3,3-trifluoropropil]-7-[(4*S*)-4-hidroxi-2-oxopirrolidin-1-il]-4-oxo-1-(2,4,6-trifluorofenil)-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida (diastereómero 2)

LC-MS (Método 3): R_t = 1,84 min; MS (ESIpos): m/z = 555 $[M+H]^+$

Ejemplo 515

7-[(4*S*)-4-hidroxi-2-oxopirrolidin-1-il]-4-oxo-*N*-[1-(trifluorometil)ciclobutil]-1-(2,4,6-trifluorofenil)-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida



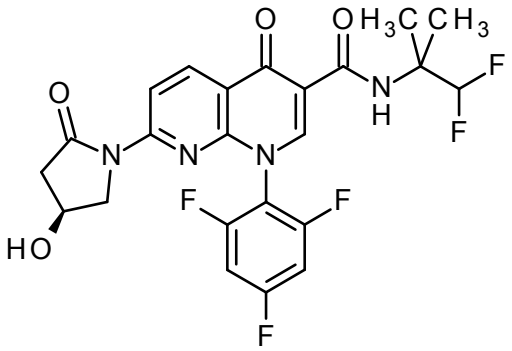
El compuesto del Ejemplo 117A (35,0 mg, 83,5 µmol) se cargó inicialmente en 1,0 ml de dimetilformamida y se agregaron HATU (38,1 mg, 100 µmol) y *N*,*N*-diisopropiletilamina (44,0 µl, 246 µmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 10 minutos y se agregó clorhidrato de 1-(trifluorometil)ciclobutanamina (22,0 mg, 125 µmol) disuelto en 1,0 ml de dimetilformamida y *N*,*N*-diisopropiletilamina (15 µl, 84 µmol). La mezcla se agitó durante 10 minutos adicionales, se diluyó con acetonitrilo/agua, se filtró a través de un filtro de jeringa y se purificó mediante RP-HPLC preparativa (columna: Reprosil 125x30; 10µ, velocidad de flujo 50 ml/min, MeCN/agua/0,1% TFA). Los constituyentes volátiles se eliminaron a presión reducida y el residuo se secó a alto vacío. Esto proporcionó 35,8 mg (100% puro, 79% de teoría) del compuesto del título.

LC-MS (Método 3): R_t = 1,89 min; MS (ESIpos): m/z = 541 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1,943 (2,33), 1,964 (2,95), 1,985 (2,04), 2,038 (2,61), 2,051 (2,53), 2,073 (5,69), 2,355 (4,96), 2,398 (5,89), 2,561 (6,85), 2,576 (7,95), 2,599 (6,71), 2,622 (4,45), 2,914 (4,08), 2,929 (4,26), 2,958 (3,72), 2,972 (3,66), 3,462 (5,03), 3,491 (6,09), 3,672 (3,95), 3,684 (4,67), 3,702 (3,59), 3,713 (3,21), 4,293 (4,61), 5,335 (4,12), 7,615 (6,03), 8,527 (8,73), 8,549 (10,88), 8,700 (10,72), 8,723 (8,55), 9,016 (16,00), 10,219 (12,50).

Ejemplo 516

N-(1,1-Difluoro-2-metilpropan-2-il)-7-[(4*S*)-4-hidroxi-2-oxopirrolidin-1-il]-4-oxo-1-(2,4,6-trifluorofenil)-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida



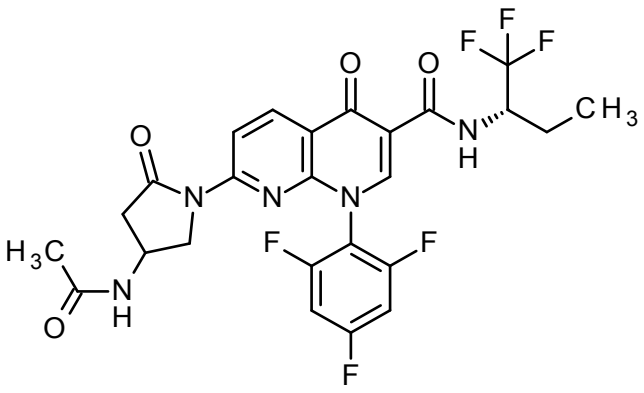
El compuesto del Ejemplo 117A (40,0 mg, 95,4 µmol) se cargó inicialmente en 1,0 ml de dimetilformamida y se agregaron HATU (43,5 mg, 114 µmol) y *N*,*N*-diisopropiletilamina (49,5 µl, 285 µmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 10 minutos y se agregó clorhidrato de 1,1-difluoro-2-metilpropan-2-amina (20,8 mg, 143 µmol) disuelto en 1,0 ml de dimetilformamida y *N*,*N*-diisopropiletilamina (16,5 µl, 95 µmol). La mezcla se agitó durante 10 minutos adicionales, se diluyó con acetonitrilo/agua, se filtró a través de un filtro de jeringa y se purificó mediante RP-HPLC preparativa (columna: Reprosil 125x30; 10µ, velocidad de flujo 50 ml/min, MeCN/agua/0,1% TFA). Los constituyentes volátiles se eliminaron a presión reducida y el residuo se secó a alto vacío. Esto proporcionó 46,4 mg (100% de pureza, 95% de teoría) del compuesto del título.

LC-MS (Método 3): R_t = 1,82 min; MS (ESIpos): m/z = 511 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1,455 (16,00), 2,074 (9,78), 2,353 (1,20), 2,396 (1,40), 2,911 (1,02), 2,926 (1,06), 2,955 (0,93), 2,970 (0,91), 3,459 (1,18), 3,489 (1,46), 3,669 (0,98), 3,681 (1,16), 3,699 (0,89), 3,711 (0,80), 4,292 (1,02), 5,325 (1,11), 5,332 (1,09), 6,289 (0,85), 6,432 (1,58), 6,574 (0,73), 7,591 (0,69), 7,599 (0,86), 7,611 (1,32), 7,621 (1,33), 7,634 (0,86), 7,641 (0,69), 8,517 (2,07), 8,539 (2,63), 8,693 (2,51), 8,715 (2,03), 8,986 (3,49), 10,038 (2,99).

Ejemplo 517

7-[(4*S*)-4-Acetamido-2-oxopirrolidin-1-il]-4-oxo-*N*-[(2*S*)-1,1,1-trifluorobutan-2-il]-1-(2,4,6-trifluorofenil)-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida (mezcla diastereómera)



A una carga inicial del Ejemplo 151C (25,7 mg, 34,0 µmol) en 2,0 ml de diclorometano se agregó trietilamina (14 µl, 100 µmol). Se agregó lentamente cloruro de acetilo (2,9 µl, 41 µmol) a la mezcla de reacción a 0°C y luego la mezcla de reacción se agitó a TA durante la noche. Los constituyentes volátiles se

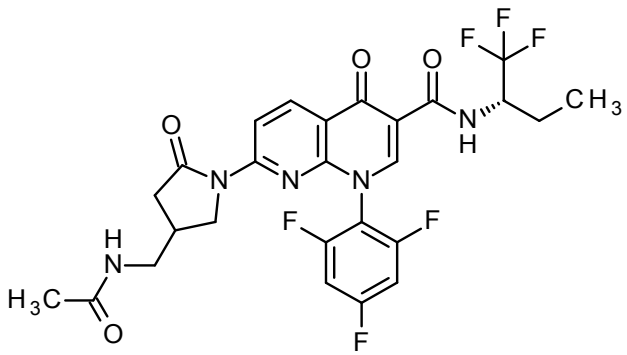
eliminaron a presión reducida y el residuo se diluyó con acetonitrilo/agua y se purificó mediante RP-HPLC preparativa (columna: Reprosil 125x30; 10µ, velocidad de flujo: 50 ml/min, MeCN/agua/0,1% TFA). Los constituyentes volátiles se eliminaron a presión reducida y el residuo se secó a alto vacío. Esto proporcionó 16,6 mg (100% de pureza, 86% de teoría) del compuesto del título.

LC-MS (Método 3): R_t = 1,77 min; MS (ESIpos): m/z = 570 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0,964 (3,36), 0,982 (6,75), 1,000 (3,60), 1,633 (0,51), 1,655 (0,80), 1,667 (0,95), 1,691 (0,94), 1,710 (0,66), 1,776 (16,00), 1,876 (0,94), 1,885 (0,96), 1,895 (1,03), 1,911 (0,83), 2,404 (1,58), 2,453 (2,17), 2,969 (1,38), 2,988 (1,50), 3,012 (1,28), 3,032 (1,25), 3,437 (1,58), 3,463 (1,75), 3,777 (1,40), 3,793 (1,73), 3,806 (1,45), 3,823 (1,29), 4,274 (2,02), 4,765 (1,03), 4,776 (1,01), 7,582 (1,88), 7,603 (3,43), 7,625 (1,86), 8,328 (2,08), 8,344 (2,05), 8,510 (2,75), 8,532 (3,34), 8,723 (3,32), 8,745 (2,77), 9,073 (4,94), 10,091 (2,30), 10,115 (2,24).

Ejemplo 518

7-[4-(Acetamidometil)-2-oxopirrolidin-1-il]-4-oxo-*N*-[(2*S*)-1,1,1-trifluorobutan-2-il]-1-(2,4,6-trifluorofenil)-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida (mezcla diastereómera)

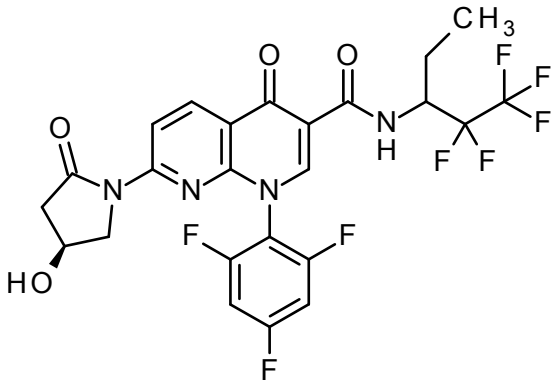


Se agitaron carbonato de potasio (12,9 mg, 93,6 µmol), acetato de paladio(II) (2,80 mg, 12,5 µmol) y 9,9-dimetil-4,5-bis(difenilfosfino)xanteno (7,22 mg, 12,5 µmol) en 3,0 ml de dioxano en argón a TA durante 10 minutos. Luego se agregaron el compuesto de 115A (29,0 mg, 62,4 µmol) y el compuesto del Ejemplo 152A (11,7 mg) y la mezcla se agitó a 80°C durante 4 h. La mezcla se purificó directamente mediante RP-HPLC preparativa (columna: Reprosil 125x30; 10µ, velocidad de flujo: 50 ml/min, MeCN/agua, 0,1% TFA). Los constituyentes volátiles se eliminaron a presión reducida y el residuo se secó a alto vacío. Esto proporcionó 1,70 mg (100% de pureza, 5% de teoría) del compuesto del título.

LC-MS (Método 1): R_t = 0,97 min; MS (ESIpos): m/z = 584 $[M+H]^+$

Ejemplo 519

7-[(4*S*)-4-hidroxi-2-oxopirrolidin-1-il]-4-oxo-*N*-[1,1,1,2,2-pentafluoropentan-3-il]-1-(2,4,6-trifluorofenil)-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida (mezcla diastereómera)



De acuerdo con GP1, se hicieron reaccionar 1,18 g (2,81 mmol) del compuesto del Ejemplo 117A con 300 mg (1,40 mmol) del compuesto del Ejemplo 153B en presencia de 1,28 g (3,37 mmol) de HATU y 2,0 ml (11,0 mmol) de DIPEA en 8,0 ml de DMF. El producto bruto se purificó mediante HPLC preparativa (acetonitrilo/agua/0,1% ácido fórmico). Se obtuvo 528 mg (33% de teoría, 100% de pureza) del compuesto del título.

LC-MS (Método 3): R_t = 2,00 min; MS (ESIpos): m/z = 579 $[M+H]^+$

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm = 10,16 (d, 1H), 9,08 (s, 1H), 8,72 (d, 1H), 8,54 (d, 1H), 7,56-7,67 (m, 2H), 5,33 (d, 1H), 4,82-4,96 (m, 1H), 4,27-4,32 (m, 1H), 3,69 (dd, 1H), 3,48 (d, 1H), 2,95 (dd, 1H), 2,38 (d, 1H), 1,88-1,99 (m, 1H), 1,62-1,74 (m, 1H), 0,97 (t, 3H).

Se separaron 523 mg del compuesto del título (mezcla diastereómera) en los diastereómeros mediante HPLC quiral (HPLC preparativa: columna: Daicel Chiralpak IE 5 µm 250 x 20 mm; eluyente: 80% *n*-heptano, 20% isopropanol; temperatura: 30°C; velocidad de flujo: 15 ml/min; detección UV: 220 nm).

Esto proporcionó (en la secuencia de elución de la columna) 249 mg (15% de teoría, 100% pureza) de diastereómero 1 del Ejemplo 520 (99% de) Rt = 11,07 min y 241 mg (15% de teoría, 100% pureza) de diastereómero 2 del Ejemplo 521 (99% de) Rt = 13,85 min.

[HPLC analítica: columna: Daicel Chiralpak IE 5 µm 250 x 4,6 mm; eluyente: 80% isohexano, 20% isopropanol; temperatura: 30°C; velocidad de flujo: 1,0 ml/min; detección UV: 220 nm]

Ejemplo 520

7-[(4*S*)-4-hidroxi-2-oxopirrolidin-1-il]-4-oxo-*N*-[1,1,1,2,2-pentafluoropentan-3-il]-1-(2,4,6-trifluorofenil)-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida (diastereómero 1)

LC-MS (Método 1): R_t = 1,08 min; MS (ESIpos): m/z = 579 $[M+H]^+$

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm = 10,16 (d, 1H), 9,08 (s, 1H), 8,72 (d, 1H), 8,54 (d, 1H), 7,56-7,67 (m, 2H), 5,34 (d, 1H), 4,82-4,95 (m, 1H), 4,27-4,32 (m, 1H), 3,69 (dd, 1H), 3,48 (d, 1H), 2,95 (dd, 1H), 2,38 (d, 1H), 1,88-1,98 (m, 1H), 1,62-1,64 (m, 1H), 0,97 (t, 3H).

Ejemplo 521

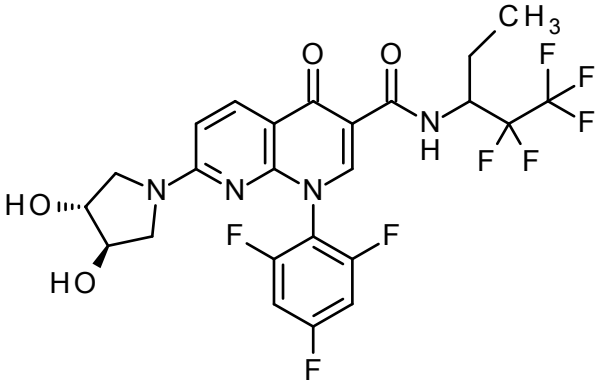
7-[(4*S*)-4-hidroxi-2-oxopirrolidin-1-il]-4-oxo-*N*-[1,1,1,2,2-pentafluoropentan-3-il]-1-(2,4,6-trifluorofenil)-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida (diastereómero 2)

LC-MS (Método 1): R_t = 1,08 min; MS (ESIpos): m/z = 579 $[M+H]^+$

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm = 10,16 (d, 1H), 9,08 (s, 1H), 8,72 (d, 1H), 8,54 (d, 1H), 7,57-7,67 (m, 2H), 5,33 (d, 1H), 4,82-4,96 (m, 1H), 4,27-4,32 (m, 1H), 3,69 (dd, 1H), 3,47 (d, 1H), 2,95 (dd, 1H), 2,38 (d, 1H), 1,88-1,99 (m, 1H), 1,62-1,74 (m, 1H), 0,98 (t, 3H).

Ejemplo 522

7-[(3*R*,4*R*)-3,4-Dihidroxipirrolidin-1-il]-4-oxo-*N*-[1,1,1,2,2-pentafluoropentan-3-il]-1-(2,4,6-trifluorofenil)-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida (mezcla diastereómera)



De acuerdo con GP1, se hicieron reaccionar 947 mg (2,25 mmol) del compuesto del Ejemplo 121A con 300 mg (1,40 mmol) del compuesto del Ejemplo 153B en presencia de 1,03 g (2,70 mmol) de HATU y 1,6 ml (9,00 mmol) de DIPEA en 6,4 ml de DMF. El producto bruto se purificó mediante HPLC preparativa (acetonitrilo/agua/0,1% ácido fórmico). Se obtuvo 477 mg (37% de teoría, 100% de pureza) del compuesto del título.

LC-MS (Método 3): R_t = 1,83 min; MS (ESIpos): m/z = 581 $[M+H]^+$

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm = 10,48 (d, 1H), 8,81 (s, 1H), 8,28 (d, 1H), 7,53-7,60 (m, 2H), 6,78 (d, 1H), 5,24 (d, 1H), 5,14 (d, 1H), 4,80-4,93 (m, 1H), 4,03-4,07 (m, 1H), 3,90-3,95 (m, 1H), 3,58-3,64 (m, 1H), 3,32-3,37 (m, 1H), 3,21-3,30 (m, 1H), 3,03-3,10 (m, 1H), 1,86-1,97 (m, 1H), 1,60-1,72 (m, 1H), 0,96 (t, 3H).

Se separaron 472 mg del compuesto del título (mezcla diastereómera) en los diastereómeros mediante HPLC quiral (HPLC preparativa: columna: Daicel Chiralpak IA 5 µm 250 x 15 mm; eluyente: 85% *n*-heptano, 20% isopropanol; temperatura: 30°C; velocidad de flujo: 15 ml/min; detección UV: 220 nm). Esto proporcionó (en la secuencia de elución de la columna) 203 mg (16% de teoría, 100% pureza) de diastereómero 1 del Ejemplo 523 (99% de) Rt = 12,94 min y 209 mg (16% de teoría, 100% de pureza) de diastereómero 2 del Ejemplo 524 (99% de) Rt = 15,48 min.

[HPLC analítica: columna: Daicel Chiralpak IA 5 µm 250 x 4,6 mm; eluyente: 80% isohexano, 20% isopropanol; temperatura: 25°C; velocidad de flujo: 1,0 ml/min; detección UV: 220 nm]

Ejemplo 523

7-[(3*R*,4*R*)-3,4-Dihidroxipirrolidin-1-il]-4-oxo-*N*-[1,1,1,2,2-pentafluoropentan-3-il]-1-(2,4,6-trifluorofenil)-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida (diastereómero 1)

LC-MS (Método 3): R_t = 1,83 min; MS (ESIpos): m/z = 581 $[M+H]^+$

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm = 10,48 (d, 1H), 8,81 (s, 1H), 8,28 (d, 1H), 7,53-7,60 (m, 2H), 6,78 (d, 1H), 5,23 (d, 1H), 5,14 (d, 1H), 4,80-4,93 (m, 1H), 4,05 (br s, 1H), 3,93 (br s, 1H), 3,62 (dd, 1H), 3,32-3,37 (m, 1H), 3,25 (dd, 1H), 3,07 (d, 1H), 1,87-1,97 (m, 1H), 1,60-1,71 (m, 1H), 0,96 (t, 3H).

Ejemplo 524

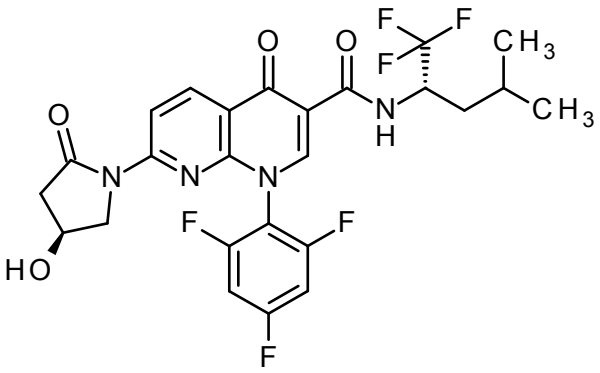
7-[(3*R*,4*R*)-3,4-Dihidroxipirrolidin-1-il]-4-oxo-*N*-[1,1,1,2,2-pentafluoropentan-3-il]-1-(2,4,6-trifluorofenil)-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida (diastereómero 2)

LC-MS (Método 3): R_t = 1,83 min; MS (ESIpos): m/z = 581 $[M+H]^+$

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm = 10,48 (d, 1H), 8,81 (s, 1H), 8,28 (d, 1H), 7,52-7,60 (m, 2H), 6,78 (d, 1H), 5,24 (d, 1H), 5,14 (d, 1H), 4,79-4,93 (m, 1H), 4,05 (br s, 1H), 3,93 (br s, 1H), 3,61 (br dd, 1H), 3,32-3,37 (m, 1H), 3,20-3,29 (m, 1H), 3,07 (br d, 1H), 1,86-1,97 (m, 1H), 1,59-1,72 (m, 1H), 0,96 (t, 3H).

Ejemplo 525

7-[(4*S*)-4-hidroxi-2-oxopirrolidin-1-il]-4-oxo-*N*-[(2*S*)-1,1,1-trifluoro-4-metilpentan-2-il]-1-(2,4,6-trifluorofenil)-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida



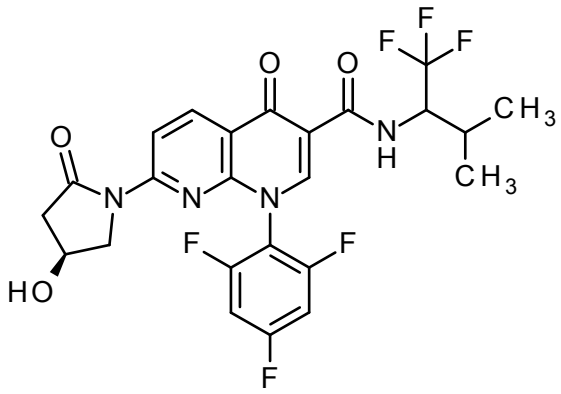
De acuerdo con GP1, se hicieron reaccionar 50,0 mg (119 µmol) del compuesto del Ejemplo 117A con 27,4 mg (143 µmol) de clorhidrato de (2*R*)-1,1,1-trifluoro-4-metilpentan-2-amina en presencia de 54,4 mg (143 µmol) de HATU y 62 µl (360 µmol) de DIPEA en 460 µl de DMF. El producto bruto se purificó mediante HPLC preparativa (acetonitrilo/agua/0,1% ácido fórmico). Se obtuvo 50,3 mg (76% de teoría, 100% de pureza) del compuesto del título.

LC-MS (Método 3): R_t = 2,10 min; MS (ESIpos): m/z = 557 $[M+H]^+$

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm = 10,10 (d, 1H), 9,07 (s, 1H), 8,71 (d, 1H), 8,54 (d, 1H), 7,58-7,66 (m, 2H), 5,33 (d, 1H), 4,80-4,90 (m, 1H), 4,27-4,31 (m, 1H), 3,69 (dd, 1H), 3,47 (d, 1H), 2,94 (dd, 1H), 2,38 (d, 1H), 1,64-1,75 (m, 2H), 1,54-1,62 (m, 1H), 0,95 (d, 3H), 0,90 (d, 3H).

Ejemplo 526

7-[(4*S*)-4-hidroxi-2-oxopirrolidin-1-il]-4-oxo-*N*-[1,1,1-trifluoro-3-metilbutan-2-il]-1-(2,4,6-trifluorofenil)-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida (mezcla diastereómera)



De acuerdo con GP1, se hicieron reaccionar 80,0 mg (191 µmol) del compuesto del Ejemplo 117A con 32,3 mg (229 µmol) de 1,1,1-trifluoro-3-metilbutan-2-amina en presencia de 87,1 mg (229 µmol) de HATU y 100 µl (570 µmol) de DIPEA en 1,4 ml de DMF. El producto bruto se purificó mediante HPLC preparativa (acetonitrilo/agua/0,1% ácido fórmico). Se obtuvo 81,5 mg (79% de teoría, 100% de pureza) del compuesto del título.

LC-MS (Método 3): R_t = 1,97 min; MS (ESIpos): m/z = 543 $[M+H]^+$

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm = 10,32 (d, 1H), 9,08 (s, 1H), 8,74 (d, 1H), 8,54 (d, 1H), 7,58-7,66 (m, 2H), 5,33 (dd, 1H), 4,74-4,84 (m, 1H), 4,27-4,32 (m, 1H), 3,69 (dd, 1H), 3,48 (d, 1H), 2,95 (dd, 1H), 2,38 (d, 1H), 2,22-2,31 (m, 1H), 1,04 (d, 3H), 0,98 (d, 3H).

Se separaron 68,0 mg del compuesto del título (mezcla diastereómera) en los diastereómeros mediante HPLC quiral (HPLC preparativa: columna: Daicel Chiralcel OX-H 5 µm 250 x 20 mm; eluyente: 50% *n*-heptano, 50% isopropanol; temperatura: 40°C; velocidad de flujo: 15 ml/min; detección UV: 220 nm).

Esto proporcionó (en la secuencia de elución de la columna) 31,0 mg (30% de teoría, 100% pureza) de diastereómero 1 del Ejemplo 527 (99% de) Rt = 4,55 min y 31,0 mg (30% de teoría, 100% de pureza) de diastereómero 2 del Ejemplo 528 (99% de) Rt = 6,48 min.

[HPLC analítica: columna: Daicel Chiralcel OX-H 5 µm 250 x 4,6 mm; eluyente: 50% isohexano, 50% isopropanol; temperatura: 45°C; velocidad de flujo: 1,0 ml/min; detección UV: 220 nm]

Ejemplo 527

7-[(4*S*)-4-hidroxi-2-oxopirrolidin-1-il]-4-oxo-*N*-[1,1,1-trifluoro-3-metilbutan-2-il]-1-(2,4,6-trifluorofenil)-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida (diastereómero 1)

LC-MS (Método 3): R_t = 1,94 min; MS (ESIpos): m/z = 543 $[M+H]^+$

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm = 10,32 (d, 1H), 9,08 (s, 1H), 8,74 (d, 1H), 8,54 (d, 1H), 7,58-7,66 (m, 2H), 5,34 (d, 1H), 4,74-4,84 (m, 1H), 4,27-4,32 (m, 1H), 3,69 (dd, 1H), 3,48 (br d, 1H), 2,95 (dd, 1H), 2,38 (br d, 1H), 2,22-2,31 (m, 1H), 1,04 (d, 3H), 0,98 (d, 3H).

Ejemplo 528

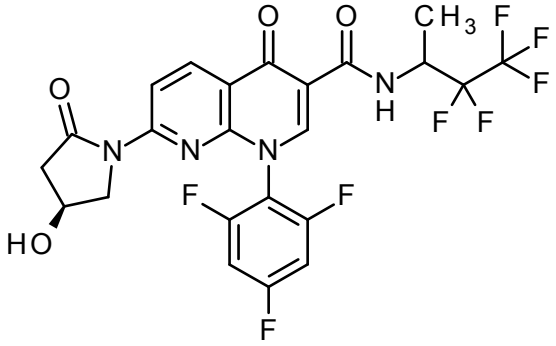
7-[(4*S*)-4-hidroxi-2-oxopirrolidin-1-il]-4-oxo-*N*-[1,1,1-trifluoro-3-metilbutan-2-il]-1-(2,4,6-trifluorofenil)-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida (diastereómero 2)

LC-MS (Método 3): R_t = 1,95 min; MS (ESIpos): m/z = 543 $[M+H]^+$

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm = 10,32 (d, 1H), 9,08 (s, 1H), 8,74 (d, 1H), 8,54 (d, 1H), 7,58-7,66 (m, 2H), 5,33 (d, 1H), 4,74-4,84 (m, 1H), 4,27-4,32 (m, 1H), 3,70 (dd, 1H), 3,48 (br d, 1H), 2,95 (dd, 1H), 2,38 (br d, 1H), 2,22-2,31 (m, 1H), 1,04 (d, 3H), 0,98 (d, 3H).

Ejemplo 529

7-[(4*S*)-4-hidroxi-2-oxopirrolidin-1-il]-4-oxo-*N*-[3,3,4,4,4-pentafluorobutan-2-il]-1-(2,4,6-trifluorofenil)-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida (mezcla diastereómera)



De acuerdo con GP1, se hicieron reaccionar 500 mg (1,19 mmol) del compuesto del Ejemplo 117A con 262 mg (1,31 mmol) del compuesto 147B en presencia de 544 mg (1,43 mmol) de HATU y 830 µl (4,80 mmol) de DIPEA en 5,0 ml de DMF. El producto bruto se purificó mediante HPLC preparativa (acetonitrilo/agua/0,1% ácido fórmico). Se obtuvo 498 mg (74% de teoría, 100% de pureza) del compuesto del título.

LC-MS (Método 3): R_t = 1,91 min; MS (ESIpos): m/z = 565 $[M+H]^+$

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm = 10,24 (d, 1H), 9,08 (s, 1H), 8,71 (d, 1H), 8,54 (dd, 1H), 7,58-7,65 (m, 2H), 5,33 (t, 1H), 4,97-5,11 (m, 1H), 4,27-4,32 (m, 1H), 3,66-3,72 (m, 1H), 3,45-3,50 (m, 1H), 2,94 (ddd, 1H), 2,37 (br d, 1H), 1,41 (d, 3H).

Se separaron 492 mg del compuesto del título (mezcla diastereómera) en los diastereómeros mediante HPLC quiral (HPLC preparativa: columna: Daicel Chiralpak AD-H 5 µm 250 x 20 mm; eluyente: 80% *n*-heptano, 20% isopropanol; temperatura: 23°C; velocidad de flujo: 20 ml/min; detección UV: 220 nm).

Esto proporcionó (en la secuencia de elución de la columna) 200,4 mg (30% de teoría, 100% pureza) de diastereómero 1 del Ejemplo 530 (99% de) Rt = 6,05 min y 199 mg (30% de teoría, 100% de pureza) de diastereómero 2 del Ejemplo 531 (99% de) Rt = 8,82 min.

[HPLC analítica: columna: Daicel AD-3 3 µm 50 x 4,6 mm; eluyente: 80% isohexano, 20% isopropanol; detección UV: 220 nm].

Ejemplo 530

7-[(4*S*)-4-hidroxi-2-oxopirrolidin-1-il]-4-oxo-*N*-[3,3,4,4,4-pentafluorobutan-2-il]-1-(2,4,6-trifluorofenil)-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida (diastereómero 1)

LC-MS (Método 3): R_t = 1,89 min; MS (ESIpos): m/z = 565 $[M+H]^+$

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm = 10,24 (d, 1H), 9,07 (s, 1H), 8,71 (d, 1H), 8,54 (d, 1H), 7,54-7,69 (m, 2H), 5,34 (d, 1H), 4,98-5,12 (m, 1H), 4,26-4,32 (m, 1H), 3,69 (dd, 1H), 3,48 (br d, 1H), 2,94 (dd, 1H), 2,38 (br d, 1H), 1,41 (d, 3H).

Ejemplo 531

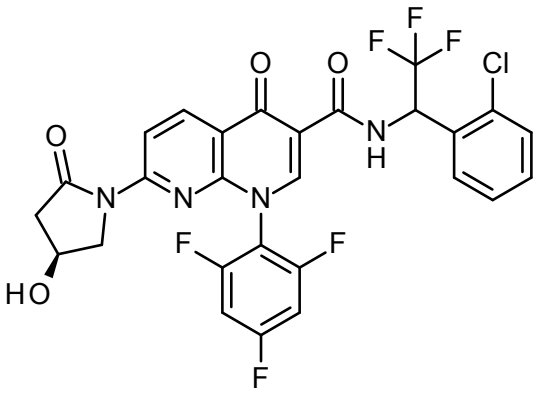
7-[(4*S*)-4-hidroxi-2-oxopirrolidin-1-il]-4-oxo-*N*-[3,3,4,4,4-pentafluorobutan-2-il]-1-(2,4,6-trifluorofenil)-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida (diastereómero 2)

LC-MS (Método 3): R_t = 1,90 min; MS (ESIpos): m/z = 565 $[M+H]^+$

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm = 10,24 (d, 1H), 9,08 (s, 1H), 8,71 (d, 1H), 8,54 (d, 1H), 7,58-7,65 (m, 2H), 5,33 (d, 1H), 4,98-5,12 (m, 1H), 4,27-4,32 (m, 1H), 3,69 (dd, 1H), 3,47 (br d, 1H), 2,95 (dd, 1H), 2,37 (br d, 1H), 1,41 (d, 3H).

Ejemplo 532

N-[1-(2-Clorofenil)-2,2,2-trifluoroetil]-7-[(4*S*)-4-hidroxi-2-oxopirrolidin-1-il]-4-oxo-1-(2,4,6-trifluorofenil)-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida (mezcla diastereómera)



De acuerdo con GP1, se hicieron reaccionar 50,0 mg (119 µmol) de ácido 7-[(4*S*)-4-hidroxi-2-oxopirrolidin-1-il]-4-oxo-1-(2,4,6-trifluorofenil)-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxílico con 30,0 mg (143 µmol) de 1-(2-clorofenil)-2,2,2-trifluoroetanamina en presencia de 54,4 mg (143 mmol) de HATU y 62 µl (360 µmol) de DIPEA en 460 µl de DMF. El producto bruto se purificó mediante HPLC preparativa (acetonitrilo/agua/0,1% ácido fórmico). Se obtuvo 41,9 mg (58% de teoría, 100% de pureza) del compuesto del título.

LC-MS (Método 3): R_t = 2,14 min; MS (ESIpos): m/z = 611 $[M+H]^+$

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm = 11,21 (d, 1H), 9,09 (s, 1H), 8,76 (d, 1H), 8,56 (d, 1H), 7,44-7,70 (m, 6H), 6,42-6,51 (m, 1H), 5,30-5,37 (m, 1H), 4,27-4,32 (m, 1H), 3,65-3,72 (m, 1H), 3,42-3,51 (m, 1H), 2,94 (ddd, 1H), 2,38 (d, 1H).

Se separaron 35,8 mg del compuesto del título (mezcla diastereómera) en los diastereómeros mediante HPLC quiral (HPLC preparativa: columna: YMC Chiralart Amilose SA 5 µm 250 x 30 mm; eluyente: 60% *n*-heptano, 40% isopropanol; temperatura: 30°C; velocidad de flujo: 30 ml/min; detección UV: 220 nm). Esto proporcionó (en la secuencia de elución de la columna) 15,0 mg de diastereómero 1 (99% de) Rt = 6,50 min y 15,0 mg (99% de) de diastereómero 2 Rt = 8,62 min.

[HPLC analítica: columna: YMC Chiralart Amilose SA 5 µm 250 x 4,6 mm; eluyente: 60% isohexano, 40% isopropanol; temperatura: 30°C; velocidad de flujo: 1,0 ml/min; detección UV: 220 nm]

El diastereómero 1 se purificó adicionalmente mediante HPLC preparativa (columna: Chromatorex C18, 10 µm, 125*40 mm, solvente: acetonitrilo, agua, 0,1% ácido fórmico), y se obtuvieron 13,4 mg (19% de teoría, 100% de pureza) del compuesto del título del Ejemplo 533.

El diastereómero 2 se purificó adicionalmente mediante HPLC preparativa (columna: Chromatorex C18, 10 µm, 125*40 mm, solvente: acetonitrilo, agua, 0,1% ácido fórmico), y se obtuvieron 13,2 mg (18% de teoría, 100% de pureza) del compuesto del título del Ejemplo 534.

Ejemplo 533

N-[1-(2-Clorofenil)-2,2,2-trifluoroetil]-7-[(4*S*)-4-hidroxi-2-oxopirrolidin-1-il]-4-oxo-1-(2,4,6-trifluorofenil)-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida (diastereómero 1)

LC-MS (Método 1): R_t = 1,13 min; MS (ESIpos): m/z = 611 $[M+H]^+$

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm = 11,21 (d, 1H), 9,09 (s, 1H), 8,76 (d, 1H), 8,56 (d, 1H), 7,46-7,70 (m, 6H), 6,42-6,51 (m, 1H), 5,33 (d, 1H), 4,27-4,32 (m, 1H), 3,69 (dd, 1H), 3,47 (d, 1H), 2,95 (dd, 1H), 2,38 (br d, 1H).

Ejemplo 534

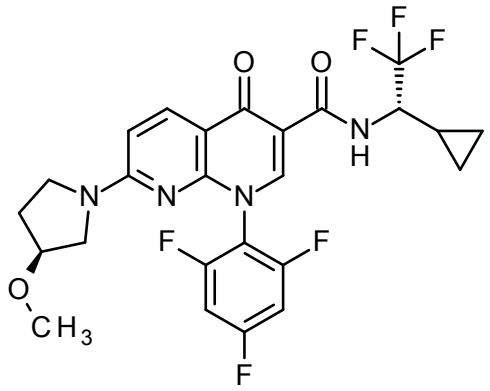
N-[1-(2-Clorofenil)-2,2,2-trifluoroetil]-7-[(4*S*)-4-hidroxi-2-oxopirrolidin-1-il]-4-oxo-1-(2,4,6-trifluorofenil)-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida (diastereómero 2)

LC-MS (Método 1): R_t = 1,13 min; MS (ESIpos): m/z = 611 $[M+H]^+$

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm = 11,21 (d, 1H), 9,09 (s, 1H), 8,76 (d, 1H), 8,56 (d, 1H), 7,48-7,66 (m, 6H), 6,42-6,51 (m, 1H), 5,34 (d, 1H), 4,27-4,31 (m, 1H), 3,68 (dd, 1H), 3,47 (br d, 1H), 2,94 (dd, 1H), 2,38 (br d, 1H).

Ejemplo 535

N-[(1*S*)-1-ciclopropil-2,2,2-trifluoroetil]-7-[(3*S*)-3-metoxipirrolidin-1-il]-4-oxo-1-(2,4,6-trifluorofenil)-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida



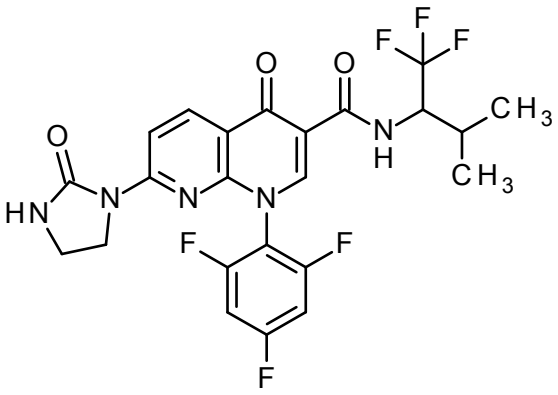
De acuerdo con GP3, se hicieron reaccionar 60,0 mg (126 µmol) del compuesto del Ejemplo 126A con 22,6 mg (164 µmol) de clorhidrato de (3*S*)-3-metoxipirrolidina y 99 µl (570 µmol) de DIPEA en 700 µl de DMF. El producto bruto se purificó mediante HPLC preparativa (acetonitrilo/agua/0,1% ácido fórmico). Se obtuvo 58,2 mg (85% de teoría, 100% de pureza) del compuesto del título.

LC-MS (Método 3): R_t = 2,27 min; MS (ESIpos): m/z = 541 $[M+H]^+$

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm = 10,56 (d, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,29 (d, 1H), 7,51-7,61 (m, 2H), 6,79 (d, 1H), 4,33-4,43 (m, 1H), 3,94-4,11 (m, 1H), 3,48-3,60 (m, 1,5H), 3,37-3,47 (m, 0,5H), 3,16-3,28 (m, 4,5H), 3,04-3,14 (m, 0,5H), 1,89-2,15 (m, 2H), 1,16-1,25 (m, 1H), 0,50-0,69 (m, 3H), 0,31-0,38 (m, 1H).

Ejemplo 536

4-Oxo-7-(2-oxoimidazolidin-1-il)-*N*-[1,1,1-trifluoro-3-metilbutan-2-il]-1-(2,4,6-trifluorofenil)-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida (racemato)



De acuerdo con GP1, se hicieron reaccionar 80,0 mg (198 µmol) del compuesto del Ejemplo 113A con 33,5 mg (237 µmol) de 1,1,1-trifluoro-3-metilbutan-2-amina en presencia de 90,3 mg (237 µmol) de HATU y 100 µl (590 µmol) de DIPEA en 1,4 ml de DMF. El producto bruto se purificó mediante HPLC preparativa (acetonitrilo/agua/0,1% ácido fórmico). Se obtuvo 68,7 mg (66% de teoría, 100% de pureza) del compuesto del título.

LC-MS (Método 3): R_t = 2,03 min; MS (ESIpos): m/z = 528 $[M+H]^+$

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm = 10,41 (d, 1H), 9,00 (s, 1H), 8,58 (d, 1H), 8,44 (d, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,58 (t, 2H), 4,73-4,83 (m, 1H), 3,55-3,63 (m, 2H), 3,32-3,38 (m, 2H), 2,21-2,30 (m, 1H), 1,04 (d, 3H), 0,97 (d, 3H).

Se separaron 57,0 mg del compuesto del título (racemato) en los enantiómeros mediante HPLC quiral (HPLC preparativa: columna: Daicel Chiralpak IE 5 µm 250 x 30 mm; eluyente: 70% *n*-heptano, 20% isopropanol; temperatura: 23°C; velocidad de flujo: 20 ml/min; detección UV: 257 nm).

Esto proporcionó (en la secuencia de elución de la columna) 23,1 mg de enantiómero 1 (99% de) Rt = 14,57 min y 24,4 mg (96% de) de enantiómero 2 Rt = 18,53 min.

[HPLC analítica: columna: Daicel Chiralpak IF-3 3 µm 50 x 4,6 mm; eluyente: 80% *n*-heptano, 20% isopropanol; temperatura: 30°C; velocidad de flujo: 1,0 ml/min; detección UV: 255 nm]

El enantiómero 1 se purificó adicionalmente mediante HPLC preparativa (columna: Chromatorex C18, 10 µm, 125*40 mm, solvente: acetonitrilo, agua, 0,1% ácido fórmico), y se obtuvieron 11,0 mg (11% de teoría, 100% de pureza) del compuesto del título del Ejemplo 537.

El enantiómero 2 se purificó adicionalmente mediante HPLC preparativa (columna: Chromatorex C18, 10 µm, 125*40 mm, solvente: acetonitrilo, agua, 0,1% ácido fórmico), y se obtuvieron 12,9 mg (12% de teoría, 100% de pureza) del compuesto del título del Ejemplo 538.

Ejemplo 537

4-Oxo-7-(2-oxoimidazolidin-1-il)-*N*-[1,1,1-trifluoro-3-metilbutan-2-il]-1-(2,4,6-trifluorofenil)-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida (enantiómero 1)

LC-MS (Método 3): R_t = 2,01 min; MS (ESIpos): m/z = 528 $[M+H]^+$

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm = 10,42 (d, 1H), 9,00 (s, 1H), 8,59 (d, 1H), 8,44 (d, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,58 (t, 2H), 4,73-4,84 (m, 1H), 3,60 (t, 2H), 3,35 (br t, 2H), 2,21-2,30 (m, 1H), 1,04 (d, 3H), 0,97 (d, 3H).

Ejemplo 538

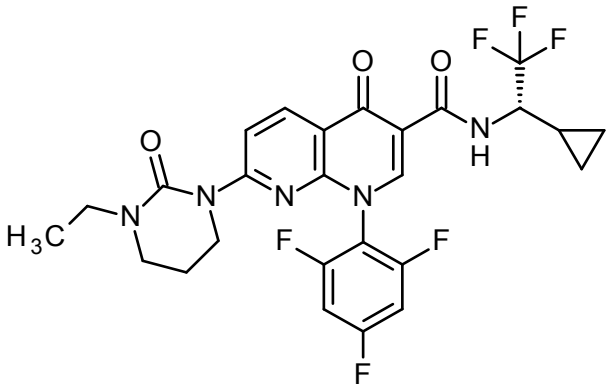
4-Oxo-7-(2-oxoimidazolidin-1-il)-*N*-[1,1,1-trifluoro-3-metilbutan-2-il]-1-(2,4,6-trifluorofenil)-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida (enantiómero 2)

LC-MS (Método 3): R_t = 2,01 min; MS (ESIpos): m/z = 528 $[M+H]^+$

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm = 10,41 (d, 1H), 9,00 (s, 1H), 8,59 (d, 1H), 8,44 (d, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,58 (t, 2H), 4,72-4,84 (m, 1H), 3,56-3,63 (m, 2H), 3,31-3,39 (m, 2H), 2,21-2,30 (m, 1H), 1,04 (d, 3H), 0,97 (d, 3H).

Ejemplo 539

N-[(1*S*)-1-ciclopropil-2,2,2-trifluoroetil]-7-(3-etil-2-oxotetrahidropirimidin-1(2*H*)-il)-4-oxo-1-(2,4,6-trifluorofenil)-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida



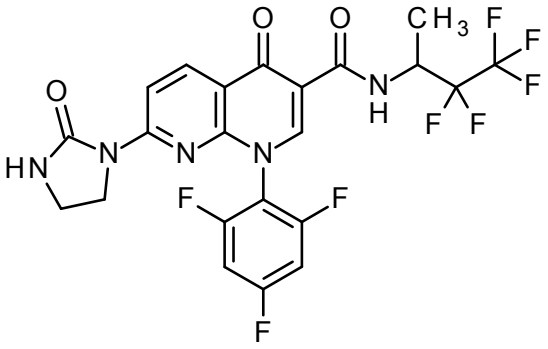
De acuerdo con GP2, se hicieron reaccionar 60,0 mg (126 µmol) del compuesto del Ejemplo 126A con 19,4 mg (151 µmol) de 1-etiltetrahidropirimidin-2(1*H*)-ona en presencia de 26,1 mg (189 µmol) de carbonato de potasio, 5,66 mg (25,2 µmol) de acetato de paladio y 14,6 mg (25,2 µmol) de Xantphos en 600 µl de 1,4-dioxano. El producto bruto se purificó mediante HPLC preparativa (acetonitrilo/agua/0,1% ácido fórmico). Se obtuvo 25,0 mg (35% de teoría, 100% de pureza) del compuesto del título.

LC-MS (Método 1): R_t = 1,20 min; MS (ESIpos): m/z = 568 $[M+H]^+$

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm = 10,33 (d, 1H), 9,00 (s, 1H), 8,51 (d, 1H), 8,18 (d, 1H), 7,56-7,62 (m, 2H), 4,31-4,44 (m, 1H), 3,51 (t, 2H), 3,32-3,39 (m, 3H), 1,87-1,94 (m, 2H), 1,18-1,27 (m, 1H), 1,08 (t, 3H), 0,53-0,70 (m, 3H), 0,30-0,38 (m, 1H).

Ejemplo 540

4-Oxo-7-(2-oxoimidazolidin-1-il)-*N*-[3,3,4,4,4-pentafluorobutan-2-il]-1-(2,4,6-trifluorofenil)-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida (racemato)



De acuerdo con GP1, se hicieron reaccionar 500 mg (1,24 mmol) del compuesto del Ejemplo 113A con 282 mg (1,73 mmol) del compuesto del Ejemplo 147B en presencia de 564 mg (1,48 mmol) de HATU y 650 µl (3,70 mmol) de DIPEA en 4,6 ml de DMF. El producto bruto se purificó mediante HPLC preparativa (acetonitrilo/agua/0,1% ácido fórmico). Se obtuvo 361 mg (53% de teoría, 100% de pureza) del compuesto del título.

LC-MS (Método 3): R_t = 1,97 min; MS (ESIpos): m/z = 550 $[M+H]^+$

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm = 10,33 (d, 1H), 9,00 (s, 1H), 8,55 (d, 1H), 8,44 (d, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,54-7,61 (m, 2H), 4,97-5,11 (m, 1H), 3,54-3,65 (m, 2H), 3,32-3,38 (m, 2H), 1,41 (d, 3H).

Se separaron 358 mg del compuesto del título (racemato) en los enantiómeros mediante SFC quiral (SFC preparativa: columna: Daicel Chiralcel OD-H 5 µm 250 x 20 mm; eluyente: 88% dióxido de carbono, 12% isopropanol; temperatura: 40°C; velocidad de flujo: 80 ml/min; detección UV: 210 nm).

Esto proporcionó (en la secuencia de elución de la columna) 111 mg (16% de teoría, 100% pureza) de enantiómero 1 del Ejemplo 541 (99% ee) Rt = 11,45 min y 124 mg (18% de teoría, 100% pureza) de enantiómero 2 del Ejemplo 542 (99% ee) Rt = 13,60 min.

[SFC analítica: columna: OD; eluyente: 80% dióxido de carbono, 20% isopropanol; velocidad de flujo: 3,0 ml/min; detección UV: 210 nm].

Ejemplo 541

4-Oxo-7-(2-oxoimidazolidin-1-il)-*N*-[3,3,4,4,4-pentafluorobutan-2-il]-1-(2,4,6-trifluorofenil)-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida (enantiómero 1)

LC-MS (Método 3): R_t = 1,97 min; MS (ESIpos): m/z = 550 $[M+H]^+$

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm = 10,33 (d, 1H), 9,00 (s, 1H), 8,55 (d, 1H), 8,44 (d, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,54-7,61 (m, 2H), 4,97-5,10 (m, 1H), 3,55-3,63 (m, 2H), 3,32-3,38 (m, 2H), 1,41 (d, 3H).

Ejemplo 542

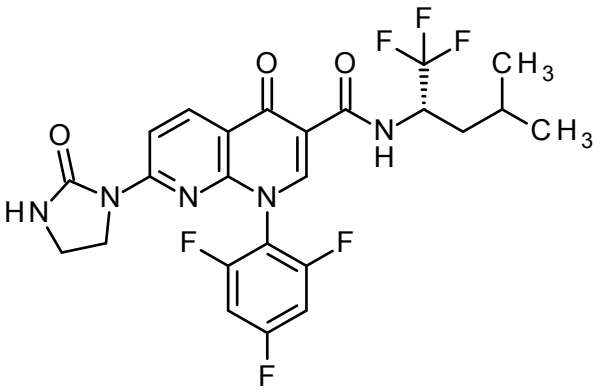
4-Oxo-7-(2-oxoimidazolidin-1-il)-*N*-[3,3,4,4,4-pentafluorobutan-2-il]-1-(2,4,6-trifluorofenil)-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida (enantiómero 2)

LC-MS (Método 3): R_t = 1,96 min; MS (ESIpos): m/z = 550 $[M+H]^+$

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm = 10,33 (d, 1H), 9,00 (s, 1H), 8,55 (d, 1H), 8,44 (d, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,54-7,61 (m, 2H), 4,97-5,10 (m, 1H), 3,55-3,63 (m, 2H), 3,32-3,38 (m, 2H), 1,41 (d, 3H).

Ejemplo 543

4-Oxo-7-(2-oxoimidazolidin-1-il)-N-[(2*S*)-1,1,1-trifluoro-4-metilpentan-2-il)-1-(2,4,6-trifluorofenil)-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida



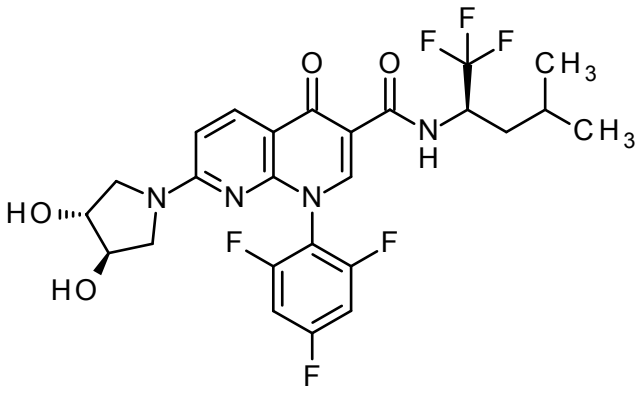
De acuerdo con GP1, se hicieron reaccionar 26,0 mg (64,3 µmol) del compuesto del Ejemplo 113A con 12,0 mg (77,2 µmol) de (2*S*)-1,1,1-trifluoro-4-metilpentan-2-amina en presencia de 29,3 mg (77,2 µmol) de HATU y 34 µl (190 µmol) de DIPEA en 250 µl de DMF. El producto bruto se purificó mediante HPLC preparativa (acetonitrilo/agua/0,1% ácido fórmico). Se obtuvo 22,6 mg (65% de teoría, 100% de pureza) del compuesto del título.

LC-MS (Método 3): R_t = 2,16 min; MS (ESIpos): m/z = 542 $[M+H]^+$

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm = 10,20 (d, 1H), 9,00 (s, 1H), 8,55 (d, 1H), 8,44 (d, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,54-7,61 (m, 2H), 4,78-4,89 (m, 1H), 3,55-3,63 (m, 2H), 3,34-3,40 (m, 2H), 1,54-1,73 (m, 3H), 0,95 (d, 3H), 0,90 (d, 3H).

Ejemplo 544

7-[(3*R*,4*R*)-3,4-Dihidroxipirrolidin-1-il]-4-oxo-*N*-[(2*R*)-1,1,1-trifluoro-4-metilpentan-2-il]-1-(2,4,6-trifluorofenil)-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida



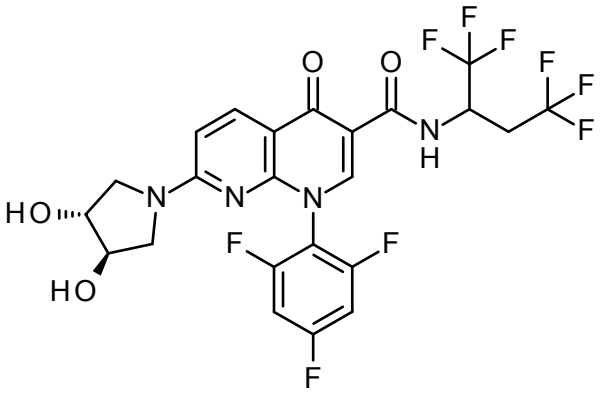
De acuerdo con GP1, se hicieron reaccionar 50,0 mg (119 µmol) del compuesto del Ejemplo 121A con 22,1 mg (142 µmol) de (2*S*)-1,1,1-trifluoro-4-metilpentan-2-amina en presencia de 54,1 mg (142 µmol) de HATU y 62 µl (360 µmol) de DIPEA en 750 µl de DMF. El producto bruto se purificó mediante HPLC preparativa (acetonitrilo/agua/0,1% ácido fórmico). Se obtuvo 47,5 mg (67% de teoría, 94% de pureza) del compuesto del título.

LC-MS (Método 3): R_t = 1,93 min; MS (ESIpos): m/z = 559 $[M+H]^+$

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm = 10,42 (d, 1H), 8,81 (s, 1H), 8,27 (d, 1H), 7,53-7,60 (m, 2H), 6,78 (d, 1H), 5,23 (d, 1H), 5,15 (d, 1H), 4,77-4,88 (m, 1H), 4,05 (br s, 1H), 3,93 (br s, 1H), 3,62 (br dd, 1H), 3,34 (br d, 1H), 3,25 (br dd, 1H), 3,07 (br d, 1H), 1,52-1,72 (m, 3H), 0,95 (d, 3H), 0,89 (d, 3H).

Ejemplo 545

7-[(3*R*,4*R*)-3,4-Dihidroxipirrolidin-1-il]-*N*-[1,1,1,4,4,4-hexafluorobutan-2-il]-4-oxo-1-(2,4,6-trifluorofenil)-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida (mezcla diastereómera)



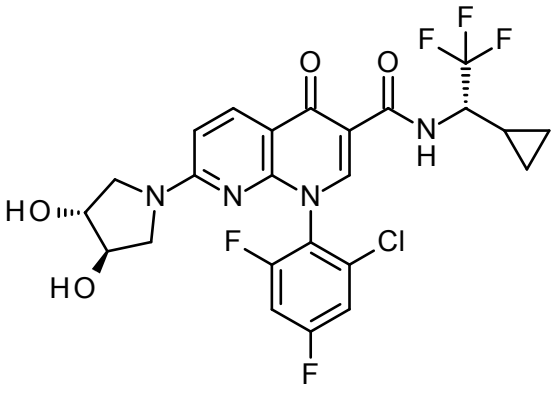
De acuerdo con GP1, se hicieron reaccionar 40,0 mg (94,9 µmol) del compuesto del Ejemplo 121A con 28,9 mg (133 µmol) de clorhidrato de 1,1,1,4,4,4-hexafluorobutan-2-amina en presencia de 43,3 mg (114 µmol) de HATU y 50 µl (280 µmol) de DIPEA en 350 µl de DMF. El producto bruto se purificó mediante HPLC preparativa (acetonitrilo/agua/0,1% ácido fórmico). Se obtuvo 32,0 mg (58% de teoría, 100% de pureza) del compuesto del título.

LC-MS (Método 3): R_t = 1,70 min; MS (ESIpos): m/z = 585 $[M+H]^+$

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm = 10,71 (d, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,27 (d, 1H), 7,53-7,60 (m, 2H), 6,78 (d, 1H), 5,10-5,28 (m, 2H), 4,03-4,06 (m, 1H), 3,91-3,94 (m, 1H), 3,58-3,64 (m, 1H), 3,34-3,39 (m, 1H), 3,20-3,28 (m, 2H), 3,02-3,14 (m, 2H), 2,91-3,01 (m, 1H).

Ejemplo 546

1-(2-Cloro-4,6-difluorofenil)-*N*-[(1*S*)-1-ciclopropil-2,2,2-trifluoroetil]-7-[(3*R*,4*R*)-3,4-dihidroxipirrolidin-1-il]-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida (mezcla atropisómera)



De acuerdo con GP3, se hicieron reaccionar 50,0 mg (102 µmol) del compuesto del Ejemplo 110A con 17,0 mg (122 µmol) de clorhidrato de (3*R*,4*R*)-pirrolidina-3,4-diol y 62 µl (360 µmol) de DIPEA en 500 µl de DMF. El producto bruto se purificó mediante HPLC preparativa (acetonitrilo/agua/0,1% ácido fórmico). Se obtuvo 51,6 mg (91% de teoría, 100% de pureza) del compuesto del título.

LC-MS (Método 3): R_t = 1,76 min; MS (ESIpos): m/z = 559 $[M+H]^+$

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm = 10,59 (d, 1H), 8,74 (s, 1H), 8,28 (d, 1H), 7,66-7,76 (m, 2H), 6,78 (d, 1H), 5,20-5,26 (m, 1H), 5,12-5,17 (m, 1H), 4,32-4,43 (m, 1H), 4,01-4,08 (m, 1H), 3,88-3,95 (m, 1H), 3,61 (br dd, 1H), 3,33-3,37 (m, 1H), 3,16-3,26 (m, 1H), 2,97-3,08 (m, 1H), 1,14-1,25 (m, 1H), 0,49-0,69 (m, 3H), 0,34 (dt, 1H).

30,0 mg del compuesto del título (mezcla atropisómera) se separaron en los atropisómeros mediante HPLC quiral (HPLC preparativa: columna: Daicel Chiralcel OX-H 5 µm 250 x 20 mm; eluyente: 75% *n*-heptano, 25% isopropanol; temperatura: 40°C; velocidad de flujo: 15 ml/min; detección UV: 220 nm).

Esto proporcionó (en la secuencia de elución de la columna) 14,0 mg (25% de teoría, 100% pureza) de atropisómero 1 del Ejemplo 547 (99% de) Rt = 6,08 min y 13,0 mg (23% de teoría, 100% de pureza) de atropisómero 2 del Ejemplo 548 (99% de) Rt = 8,82 min.

[HPLC analítica: columna: Daicel Chiralcel OX-H 5 µm 250 x 4,6 mm; eluyente: 70% isohexano, 30% isopropanol; temperatura: 35°C; velocidad de flujo: 1,0 ml/min; detección UV: 220 nm]

Ejemplo 547

1-(2-Cloro-4,6-difluorofenil)-*N*-[(1*S*)-1-ciclopropil-2,2,2-trifluoroetil]-7-[(3*R*,4*R*)-3,4-dihidroxipirrolidin-1-il]-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida (atropisómero 1)

LC-MS (Método 3): R_t = 1,77 min; MS (ESIpos): m/z = 559 $[M+H]^+$

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm = 10,59 (d, 1H), 8,74 (s, 1H), 8,28 (d, 1H), 7,66-7,76 (m, 2H), 6,78 (d, 1H), 5,19-5,26 (m, 1H), 5,10-5,19 (m, 1H), 4,33-4,44 (m, 1H), 4,00-4,07 (m, 1H), 3,87-3,96 (m, 1H), 3,61 (br dd, 1H), 3,32-3,36 (m, 1H), 3,17-3,25 (m, 1H), 3,01 (br d, 1H), 1,15-1,28 (m, 1H), 0,49-0,69 (m, 3H), 0,29-0,38 (m, 1H).

Ejemplo 548

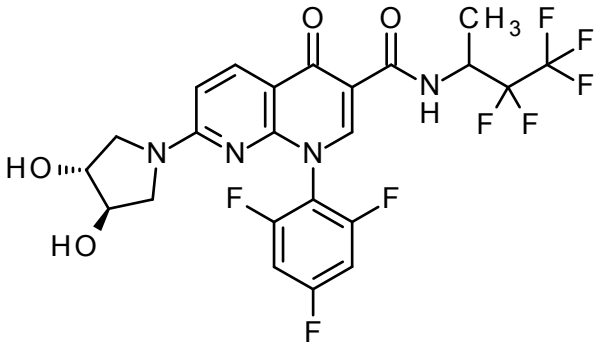
1-(2-Cloro-4,6-difluorofenil)-*N*-[(1*S*)-1-ciclopropil-2,2,2-trifluoroetil]-7-[(3*R*,4*R*)-3,4-dihidroxipirrolidin-1-il]-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida (atropisómero 2)

LC-MS (Método 3): R_t = 1,77 min; MS (ESIpos): m/z = 559 $[M+H]^+$

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm = 10,59 (d, 1H), 8,74 (s, 1H), 8,28 (d, 1H), 7,66-7,77 (m, 2H), 6,78 (d, 1H), 5,19-5,25 (m, 1H), 5,12-5,19 (m, 1H), 4,32-4,42 (m, 1H), 4,04 (br s, 1H), 3,91 (br s, 1H), 3,61 (br dd, 1H), 3,33-3,37 (m, 1H), 3,20 (br dd, 1H), 3,04 (br d, 1H), 1,16-1,26 (m, 1H), 0,50-0,70 (m, 3H), 0,31-0,39 (m, 1H).

Ejemplo 549

7-[(3*R*,4*R*)-3,4-Dihidroxipirrolidin-1-il]-4-oxo-*N*-[3,3,4,4,4-pentafluorobutan-2-il]-1-(2,4,6-trifluorofenil)-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida (mezcla diastereómera)



De acuerdo con GP1, se hicieron reaccionar 500 mg (1,19 mmol) del compuesto del Ejemplo 121A con 260 mg (1,31 mmol) del compuesto del Ejemplo 147B en presencia de 541 mg (1,42 mmol) de HATU y 830 µl (4,70 mmol) de DIPEA en 5,0 ml de DMF. El producto bruto se purificó mediante HPLC preparativa (acetonitrilo/agua/0,1% ácido fórmico). Se obtuvo 399 mg (59% de teoría, 100% de pureza) del compuesto del título.

LC-MS (Método 1): R_t = 0,93 min; MS (ESIpos): m/z = 567 $[M+H]^+$

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6): δ ppm = 10,56 (d, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,27 (d, 1H), 7,53-7,59 (m, 2H), 6,78 (d, 1H), 5,23 (t, 1H), 5,14 (t, 1H), 4,96-5,07 (m, 1H), 4,05 (br s, 1H), 3,93 (br s, 1H), 3,58-3,65 (m, 1H), 3,32-3,37 (m, 1H), 3,25 (dt, 1H), 3,07 (br d, 1H), 1,39 (d, 3H).

Se separaron 395 mg del compuesto del título (mezcla diastereómera) en los diastereómeros mediante HPLC quiral (HPLC preparativa: columna: Daicel Chiralpak AD-H 5 µm 250 x 20 mm; eluyente: 80% *n*-heptano, 20% isopropanol; temperatura: 23°C; velocidad de flujo: 20 ml/min; detección UV: 220 nm).

Esto proporcionó (en la secuencia de elución de la columna) 164,7 mg (24% de teoría, 100% pureza) de diastereómero 1 del Ejemplo 550 (99% de) Rt = 4,52 min y 163,7 mg (24% de teoría, 100% de pureza) de diastereómero 2 del Ejemplo 551 (97% de) Rt = 6,81 min.

[HPLC analítica: columna: Daicel Chiralpak AD-3 3 µm 50 x 4,6 mm; eluyente: 80% *n*-heptano, 20% isopropanol; velocidad de flujo: 1,0 ml/min; detección UV: 220 nm]

Ejemplo 550

7-[(3*R*,4*R*)-3,4-Dihidroxipirrolidin-1-il]-4-oxo-*N*-[3,3,4,4,4-pentafluorobutan-2-il]-1-(2,4,6-trifluorofenil)-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida (diastereómero 1)

LC-MS (Método 3): R_t = 1,72 min; MS (ESIpos): m/z = 567 $[M+H]^+$

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm = 10,56 (d, 1H), 8,81 (s, 1H), 8,27 (d, 1H), 7,53-7,60 (m, 2H), 6,78 (d, 1H), 5,23 (d, 1H), 5,15 (d, 1H), 4,95-5,09 (m, 1H), 4,05 (br s, 1H), 3,93 (br s, 1H), 3,62 (dd, 1H), 3,33 (br d, 1H), 3,24 (dd, 1H), 3,07 (br d, 1H), 1,39 (d, 3H).

Ejemplo 551

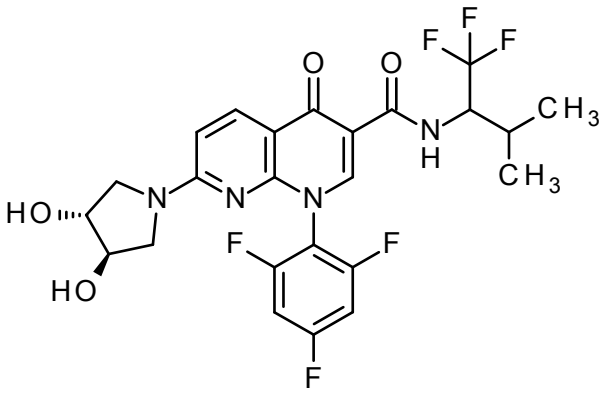
7-[(3*R*,4*R*)-3,4-Dihidroxipirrolidin-1-il]-4-oxo-*N*-[3,3,4,4,4-pentafluorobutan-2-il]-1-(2,4,6-trifluorofenil)-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida (diastereómero 2)

LC-MS (Método 3): R_t = 1,72 min; MS (ESIpos): m/z = 567 $[M+H]^+$

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm = 10,56 (d, 1H), 8,81 (s, 1H), 8,27 (d, 1H), 7,52-7,60 (m, 2H), 6,78 (d, 1H), 5,24 (d, 1H), 5,14 (d, 1H), 4,96-5,09 (m, 1H), 4,05 (br s, 1H), 3,93 (br s, 1H), 3,61 (dd, 1H), 3,32-3,37 (m, 1H), 3,25 (dd, 1H), 3,07 (d, 1H), 1,39 (d, 3H).

Ejemplo 552

7-[(3*R*,4*R*)-3,4-Dihidroxipirrolidin-1-il]-4-oxo-*N*-[1,1,1-trifluoro-3-metilbutan-2-il]-1-(2,4,6-trifluorofenil)-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida (mezcla diastereómera)



De acuerdo con GP1, se hicieron reaccionar 80 mg (190 µmol) del compuesto del Ejemplo 121A con 32,2 mg (228 µmol) de 1,1,1-trifluoro-3-metilbutan-2-amina en presencia de 86,6 mg (228 µmol) de HATU y 99 µl (570 µmol) de DIPEA en 1,4 ml de DMF. El producto bruto se purificó mediante HPLC preparativa (acetonitrilo/agua/0,1% ácido fórmico). Se obtuvo 73,4 mg (71% de teoría, 100% de pureza) del compuesto del título.

LC-MS (Método 3): R_t = 1,76 min; MS (ESIpos): m/z = 545 $[M+H]^+$

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm = 10,62 (d, 1H), 8,81 (s, 1H), 8,30 (d, 1H), 7,57 (br t, 2H), 6,78 (d, 1H), 5,24 (t, 1H), 5,14 (t, 1H), 4,71-4,81 (m, 1H), 4,05 (br s, 1H), 3,93 (br s, 1H), 3,62 (br dd, 1H), 3,32-3,37 (m, 1H), 3,25 (br dd, 1H), 3,07 (br d, 1H), 2,19-2,29 (m, 1H), 1,03 (d, 3H), 0,96 (d, 3H).

Se separaron 51,0 mg del compuesto del título (mezcla diastereómera) en los diastereómeros mediante HPLC quiral (HPLC preparativa: columna: Daicel Chiralpak IF 5 µm 250 x 20 mm; eluyente: 80% *n*-heptano, 20% isopropanol; temperatura: 23°C; velocidad de flujo: 20 ml/min; detección UV: 270 nm).

Esto proporcionó (en la secuencia de elución de la columna) 7,40 mg de diastereómero 1 (99% de) Rt = 7,55 min y 7,30 mg de diastereómero 2 (96% de) Rt = 9,20 min.

[HPLC analítica: columna: Daicel Chiralpak IE-3 3 µm 50 x 4,6 mm; eluyente: 80% *n*-heptano, 20% isopropanol; temperatura: 30°C; velocidad de flujo: 1,0 ml/min; detección UV: 220 nm]

El diastereómero 1 se purificó adicionalmente mediante HPLC preparativa (columna: Chromatorex C18, 10 µm, 125*40 mm, solvente: acetonitrilo, agua, 0,1% ácido fórmico), y se obtuvieron 2,40 mg (2,3% de teoría, 100% de pureza) del compuesto del título del Ejemplo 553.

El diastereómero 2 se purificó adicionalmente mediante HPLC preparativa (columna: Chromatorex C18, 10 µm, 125*40 mm, solvente: acetonitrilo, agua, 0,1% ácido fórmico), y se obtuvieron 2,30 mg (2,2% de teoría, 100% de pureza) del compuesto del título del Ejemplo 554.

Ejemplo 553

7-[(3*R*,4*R*)-3,4-Dihidroxipirrolidin-1-il]-4-oxo-*N*-[1,1,1-trifluoro-3-metilbutan-2-il]-1-(2,4,6-trifluorofenil)-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida (diastereómero 1)

LC-MS (Método 3): R_t = 1,77 min; MS (ESIpos): m/z = 545 $[M+H]^+$

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm = 10,62 (d, 1H), 8,81 (s, 1H), 8,30 (d, 1H), 7,53-7,60 (m, 2H), 6,78 (d, 1H), 5,23 (d, 1H), 5,15 (d, 1H), 4,71-4,82 (m, 1H), 4,05 (br s, 1H), 3,93 (br s, 1H), 3,62 (br dd, 1H), 3,32-3,37 (m, 1H), 3,25 (br dd, 1H), 3,07 (d, 1H), 2,19-2,29 (m, 1H), 1,03 (d, 3H), 0,97 (d, 3H).

Ejemplo 554

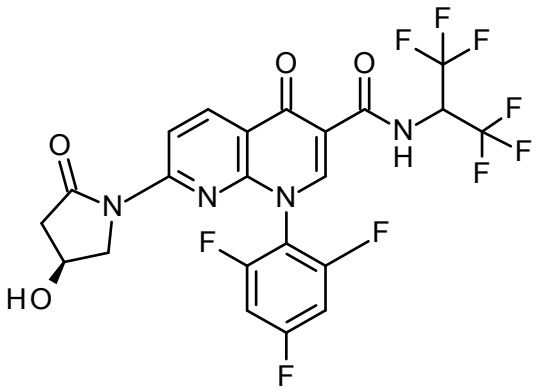
7-[(3*R*,4*R*)-3,4-Dihidroxipirrolidin-1-il]-4-oxo-*N*-[1,1,1-trifluoro-3-metilbutan-2-il]-1-(2,4,6-trifluorofenil)-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida (diastereómero 2)

LC-MS (Método 3): R_t = 1,77 min; MS (ESIpos): m/z = 545 $[M+H]^+$

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6): δ ppm = 10,62 (br d, 1H), 8,81 (s, 1H), 8,30 (br d, 1H), 7,56 (br t, 2H), 6,78 (br d, 1H), 5,19-5,26 (m, 1H), 5,12-5,19 (m, 1H), 4,72-4,81 (m, 1H), 4,05 (br s, 1H), 3,93 (br s, 1H), 3,57-3,66 (m, 1H), 3,33-3,38 (m, 1H), 3,22-3,27 (m, 1H), 3,07 (br d, 1H), 2,19-2,29 (m, 1H), 1,03 (br d, 3H), 0,97 (br d, 3H).

Ejemplo 555

N-(1,1,1,3,3,3-Hexafluoropropan-2-il)-7-[(4*S*)-4-hidroxi-2-oxopirrolidin-1-il]-4-oxo-1-(2,4,6-trifluorofenil)-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida



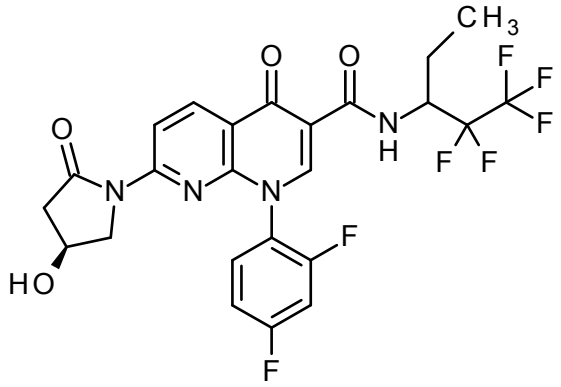
De acuerdo con GP2, se hicieron reaccionar 60,0 mg (119 µmol) del compuesto del Ejemplo 154A con 14,5 mg (143 µmol) de (4*S*)-4-hidroxipirrolidin-2-ona en presencia de 24,7 mg (179 µmol) de carbonato de potasio, 5,35 mg (23,8 µmol) de acetato de paladio y 13,8 mg (23,8 µmol) de Xantphos en 1,2 ml de 1,4-dioxano. El producto bruto se purificó mediante HPLC preparativa (acetonitrilo/agua/0,1% ácido fórmico). Se obtuvo 42,3 mg (62% de teoría, 100% de pureza) del compuesto del título.

LC-MS (Método 3): R_t = 1,99 min; MS (ESIpos): m/z = 569 $[M+H]^+$

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm = 11,03 (d, 1H), 9,20 (s, 1H), 8,74 (d, 1H), 8,56 (d, 1H), 7,59-7,67 (m, 2H), 6,33-6,43 (m, 1H), 5,34 (d, 1H), 4,27-4,32 (m, 1H), 3,69 (dd, 1H), 3,48 (d, 1H), 2,95 (dd, 1H), 2,38 (d, 1H).

Ejemplo 556

1-(2,4-Difluorofenil)-7-[(4*S*)-4-hidroxi-2-oxopirrolidin-1-il]-4-oxo-*N*-[1,1,1,2,2-pentafluoropentan-3-il]-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida (mezcla diastereómera)



De acuerdo con GP1, se hicieron reaccionar 100 mg (249 µmol) del compuesto del Ejemplo 63A con 63,9 mg (299 µmol) del compuesto del Ejemplo 153B en presencia de 114 mg (299 µmol) de HATU y 170 µl (1000 µmol) de DIPEA en 1,0 ml de DMF. El producto bruto se purificó mediante HPLC preparativa (acetonitrilo/agua/0,1% ácido fórmico). Se obtuvo 123 mg (88% de teoría, 100% de pureza) del compuesto del título.

LC-MS (Método 3): R_t = 1,96 min; MS (ESIpos): m/z = 561 $[M+H]^+$

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm = 10,27 (d, 1H), 8,86 (d, 1H), 8,71 (d, 1H), 8,52 (br dd, 1H), 7,83-7,94 (m, 1H), 7,63 (br t, 1H), 7,37 (br t, 1H), 5,27-5,37 (m, 1H), 4,82-4,96 (m, 1H), 4,25-4,31 (m, 1H), 3,66 (td, 1H), 3,47 (br t, 1H), 2,88-3,00 (m, 1H), 2,37 (br dd, 1H), 1,88-1,99 (m, 1H), 1,62-1,74 (m, 1H), 0,97 (br t, 3H).

Se separaron 95,0 mg del compuesto del título (mezcla diastereómera) en los diastereómeros mediante HPLC quiral (HPLC preparativa: columna: Daicel Chiralpak IE 5 µm 250 x 30 mm; eluyente: 70% *n*-heptano, 20% isopropanol; temperatura: 23°C; velocidad de flujo: 20 ml/min; detección UV: 220 nm).

Esto proporcionó (en la secuencia de elución de la columna) 35,1 mg (25% de teoría, 100% pureza) de diastereómero 1 del Ejemplo 557 (99% de) Rt = 7,05 min y 34,9 mg (25% de teoría, 100% de pureza) de diastereómero 2 del Ejemplo 558 (99% de) Rt = 9,72 min.

[HPLC analítica: columna: Daicel Chiralpak IE-3 3 µm 50 x 4,6 mm; eluyente: 80% *n*-heptano, 20% isopropanol; temperatura: 30°C; velocidad de flujo: 1,0 ml/min; detección UV: 220 nm]

Ejemplo 557

1-(2,4-Difluorofenil)-7-[(4*S*)-4-hidroxi-2-oxopirrolidin-1-il]-4-oxo-*N*-[1,1,1,2,2-pentafluoropentan-3-il]-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida (diastereómero 1)

LC-MS (Método 3): R_t = 1,97 min; MS (ESIpos): m/z = 561 $[M+H]^+$

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm = 10,27 (d, 1H), 8,86 (d, 1H), 8,71 (d, 1H), 8,52 (dd, 1H), 7,83-7,94 (m, 1H), 7,59-7,66 (m, 1H), 7,33-7,40 (m, 1H), 5,28-5,37 (m, 1H), 4,83-4,96 (m, 1H), 4,26-4,31 (m, 1H), 3,66 (td, 1H), 3,47 (br t, 1H), 2,89-2,99 (m, 1H), 2,32-2,41 (m, 1H), 1,88-1,98 (m, 1H), 1,62-1,74 (m, 1H), 0,97 (t, 3H).

Ejemplo 558

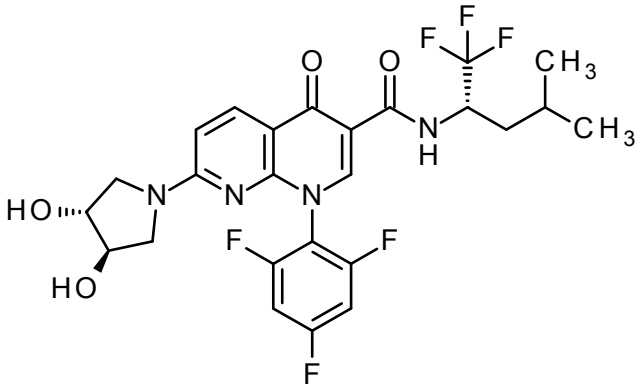
1-(2,4-Difluorofenil)-7-[(4*S*)-4-hidroxi-2-oxopirrolidin-1-il]-4-oxo-*N*-[1,1,1,2,2-pentafluoropentan-3-il]-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida (diastereómero 2)

LC-MS (Método 3): R_t = 1,97 min; MS (ESIpos): m/z = 561 $[M+H]^+$

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm = 10,27 (d, 1H), 8,86 (d, 1H), 8,71 (d, 1H), 8,52 (dd, 1H), 7,84-7,92 (m, 1H), 7,63 (br t, 1H), 7,37 (br t, 1H), 5,18-5,43 (m, 1H), 4,82-4,96 (m, 1H), 4,28 (br t, 1H), 3,59-3,72 (m, 1H), 3,42-3,52 (m, 1H), 2,94 (ddd, 1H), 2,32-2,42 (m, 1H), 1,88-1,99 (m, 1H), 1,62-1,74 (m, 1H), 0,97 (t, 3H).

Ejemplo 559

7-[(3*R*,4*R*)-3,4-Dihidroxipirrolidin-1-il]-4-oxo-*N*-[(2*S*)-1,1,1-trifluoro-4-metilpentan-2-il]-1-(2,4,6-trifluorofenil)-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida



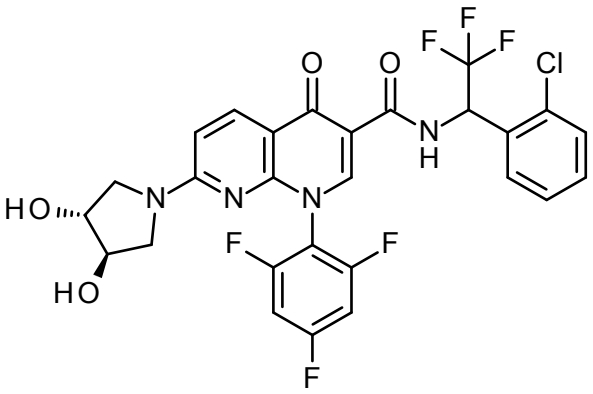
De acuerdo con GP1, se hicieron reaccionar 50,0 mg (119 µmol) del compuesto del Ejemplo 121A con 22,1 mg (142 µmol) de (2*R*)-1,1,1-trifluoro-4-metilpentan-2-amina en presencia de 54,1 mg (142 µmol) de HATU y 62 µl (360 µmol) de DIPEA en 750 µl de DMF. El producto bruto se purificó mediante HPLC preparativa (acetonitrilo/agua/0,1% ácido fórmico). Se obtuvo 47,5 mg (72% de teoría, 100% de pureza) del compuesto del título.

LC-MS (Método 3): R_t = 1,93 min; MS (ESIpos): m/z = 559 $[M+H]^+$

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm = 10,42 (d, 1H), 8,81 (s, 1H), 8,27 (d, 1H), 7,52-7,60 (m, 2H), 6,78 (d, 1H), 5,24 (d, 1H), 5,14 (d, 1H), 4,77-4,88 (m, 1H), 4,05 (br s, 1H), 3,93 (br s, 1H), 3,61 (br dd, 1H), 3,34 (br d, 1H), 3,25 (br dd, 1H), 3,07 (br d, 1H), 1,52-1,72 (m, 3H), 0,95 (d, 3H), 0,89 (d, 3H).

Ejemplo 560

N-[1-(2-Clorofenil)-2,2,2-trifluoroetil]-7-[(3*R*,4*R*)-3,4-dihidroxipirrolidin-1-il]-4-oxo-1-(2,4,6-trifluorofenil)-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida (mezcla diastereómera)



De acuerdo con GP1, se hicieron reaccionar 50,0 mg (119 µmol) del compuesto del Ejemplo 121A con 29,8 mg (142 µmol) de 1-(2-clorofenil)-2,2,2-trifluoroetanamina en presencia de 54,1 mg (142 µmol) de HATU y 62 µl (360 µmol) de DIPEA en 460 µl de DMF. El producto bruto se purificó mediante HPLC preparativa (acetonitrilo/agua/0,1% ácido fórmico). Se obtuvo 44,9 mg (61% de teoría, 100% de pureza) del compuesto del título.

LC-MS (Método 3): R_t = 1,97 min; MS (ESIpos): m/z = 613 $[M+H]^+$

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm = 11,56 (d, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,32 (d, 1H), 7,48-7,64 (m, 6H), 6,80 (d, 1H), 6,40-6,49 (m, 1H), 5,08-5,30 (m, 2H), 4,03-4,07 (m, 1H), 3,90-3,95 (m, 1H), 3,58-3,65 (m, 1H), 3,03-3,10 (m, 1H), 0,97-1,04 (m, 2H).

Se separaron 37,6 mg del compuesto del título (mezcla diastereómera) en los diastereómeros mediante HPLC quiral (HPLC preparativa: columna: Daicel Chiralcel OX-H 5 µm 250 x 20 mm; eluyente: 45% *n*-heptano, 55% isopropanol; temperatura: 40°C; velocidad de flujo: 15 ml/min; detección UV: 220 nm).

Esto proporcionó (en la secuencia de elución de la columna) 14,0 mg (19% de teoría, 100% pureza) de diastereómero 1 del Ejemplo 561 (99% de) Rt = 4,83 min y 15,0 mg (20% de teoría, 100% de pureza) de diastereómero 2 del Ejemplo 562 (99% de) Rt = 6,63 min.

[HPLC analítica: columna: Daicel Chiralcel OX-H 5 µm 250 x 4,6 mm; eluyente: 50% isohexano, 50% isopropanol; temperatura: 45°C; velocidad de flujo: 1,0 ml/min; detección UV: 220 nm]

Ejemplo 561

N-[1-(2-Clorofenil)-2,2,2-trifluoroetil]-7-[(3*R*,4*R*)-3,4-dihidroxipirrolidin-1-il]-4-oxo-1-(2,4,6-trifluorofenil)-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida (diastereómero 1)

LC-MS (Método 3): R_t = 1,95 min; MS (ESIpos): m/z = 613 $[M+H]^+$

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm = 11,56 (d, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,32 (d, 1H), 7,48-7,64 (m, 6H), 6,80 (d, 1H), 6,40-6,49 (m, 1H), 5,23 (d, 1H), 5,15 (d, 1H), 4,05 (br s, 1H), 3,90-3,95 (m, 1H), 3,62 (dd, 1H), 3,33-3,38 (m, 1H), 3,24 (br dd, 1H), 3,07 (br d, 1H).

Ejemplo 562

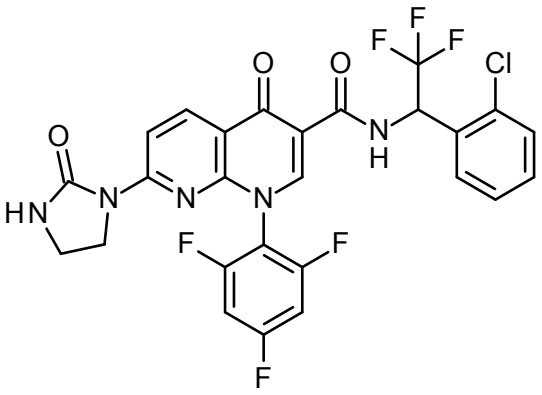
N-[1-(2-Clorofenil)-2,2,2-trifluoroetil]-7-[(3*R*,4*R*)-3,4-dihidroxipirrolidin-1-il]-4-oxo-1-(2,4,6-trifluorofenil)-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida (diastereómero 2)

LC-MS (Método 3): R_t = 1,96 min; MS (ESIpos): m/z = 613 $[M+H]^+$

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm = 11,56 (d, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,32 (d, 1H), 7,48-7,64 (m, 6H), 6,80 (d, 1H), 6,40-6,49 (m, 1H), 5,24 (d, 1H), 5,14 (d, 1H), 4,05 (br s, 1H), 3,93 (br s, 1H), 3,62 (br dd, 1H), 3,33-3,38 (m, 1H), 3,25 (dd, 1H), 3,06 (d, 1H).

Ejemplo 563

N-[1-(2-Clorofenil)-2,2,2-trifluoroetil]-4-oxo-7-(2-oxoimidazolidin-1-il)-1-(2,4,6-trifluorofenil)-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida (racemato)



De acuerdo con GP1, se hicieron reaccionar 50,0 mg (124 µmol) de ácido 4-oxo-7-(2-oxoimidazolidin-1-il)-1-(2,4,6-trifluorofenil)-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxílico (Ejemplo 113A) con 31,1 mg (148 µmol) de 1-(2-clorofenil)-2,2,2-trifluoroetanamina en presencia de 56,4 mg (148 µmol) de HATU y 65 µl (370 µmol) de DIPEA en 480 µl de DMF. El producto bruto se purificó mediante HPLC preparativa (acetonitrilo/agua/0,1% ácido fórmico). Se obtuvo 50,6 mg (69% de teoría, 100% de pureza) del compuesto del título.

LC-MS (Método 1): R_t = 1,16 min; MS (ESIpos): m/z = 596 $[M+H]^+$

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm = 11,32 (d, 1H), 9,01 (s, 1H), 8,60 (d, 1H), 8,46 (d, 1H), 7,48-7,69 (m, 7H), 6,41-6,50 (m, 1H), 3,55-3,64 (m, 2H), 3,34-3,38 (m, 2H).

Se separaron 40,4 mg del compuesto del título (racemato) en los enantiómeros mediante HPLC quiral (HPLC preparativa: columna: Daicel Chiralpak AZ-H 5 µm 250 x 20 mm; eluyente: 25% *n*-heptano, 75% isopropanol; temperatura: 25°C; velocidad de flujo: 15 ml/min; detección UV: 210 nm).

Esto proporcionó (en la secuencia de elución de la columna) 19,3 mg de enantiómero 1 (99% de) Rt = 8,40 min y 16,8 mg de enantiómero 2 (99% de) Rt = 17,95 min.

[HPLC analítica: columna: Chiraltek AZ-3 3 µm; eluyente: 50% isohexano, 50% isopropanol; detección UV: 220 nm].

El enantiómero 1 se purificó adicionalmente mediante HPLC preparativa (columna: Chromatorex C18, 10 µm, 125*40 mm, solvente: acetonitrilo, agua, 0,1% ácido fórmico), y se obtuvieron 11,5 mg (16% de teoría, 97% de pureza) del compuesto del título del Ejemplo 564.

El enantiómero 2 se purificó adicionalmente mediante HPLC preparativa (columna: Chromatorex C18, 10 µm, 125*40 mm, solvente: acetonitrilo, agua, 0,1% ácido fórmico), y se obtuvieron 9,30 mg (13% de teoría, 100% de pureza) del compuesto del título del Ejemplo 565.

Ejemplo 564

N-[1-(2-Clorofenil)-2,2,2-trifluoroetil]-4-oxo-7-(2-oxoimidazolidin-1-il)-1-(2,4,6-trifluorofenil)-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida (enantiómero 2)

LC-MS (Método 4): R_t = 3,81 min; MS (ESIpos): m/z = 596 $[M+H]^+$

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6): δ ppm = 11,32 (d, 1H), 9,01 (s, 1H), 8,60 (d, 1H), 8,46 (d, 1H), 7,49-7,68 (m, 7H), 6,42-6,49 (m, 1H), 3,56-3,62 (m, 2H), 3,33-3,37 (m, 2H).

Ejemplo 565

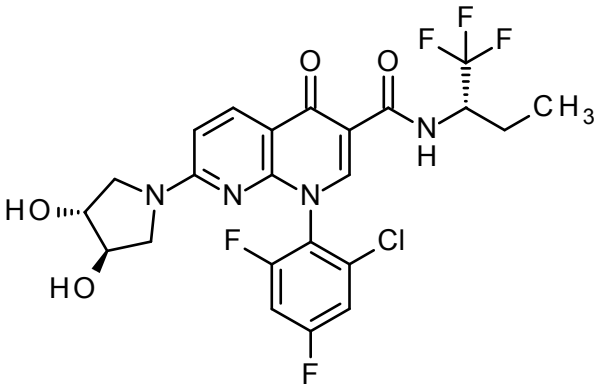
N-[1-(2-Clorofenil)-2,2,2-trifluoroetil]-4-oxo-7-(2-oxoimidazolidin-1-il)-1-(2,4,6-trifluorofenil)-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida (enantiómero 2)

LC-MS (Método 3): R_t = 2,17 min; MS (ESIpos): m/z = 596 $[M+H]^+$

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6): δ ppm = 11,32 (d, 1H), 9,01 (s, 1H), 8,60 (d, 1H), 8,46 (d, 1H), 7,49-7,68 (m, 7H), 6,42-6,49 (m, 1H), 3,56-3,63 (m, 2H), 3,32-3,37 (m, 2H).

Ejemplo 566

1-(2-Cloro-4,6-difluorofenil)-7-[(3*R*,4*R*)-3,4-dihidroxipirrolidin-1-il]-4-oxo-*N*-[(2*S*)-1,1,1-trifluorobutan-2-il]-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida (mezcla atropisómera)



De acuerdo con GP3, se hicieron reaccionar 50,0 mg (104 µmol) del compuesto del Ejemplo 108C con 17,4 mg (125 µmol) de clorhidrato de (3*R*,4*R*)-pirrolidina-3,4-diol y 63 µl (360 µmol) de DIPEA en 500 µl de DMF. El producto bruto se purificó mediante HPLC preparativa (acetonitrilo/agua/0,1% ácido fórmico). Se obtuvo 50,0 mg (88% de teoría, 100% de pureza) del compuesto del título.

LC-MS (Método 3): R_t = 1,72 min; MS (ESIpos): m/z = 547 $[M+H]^+$

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm = 10,46 (dd, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,28 (d, 1H), 7,67-7,76 (m, 2H), 6,77 (d, 1H), 5,23 (br d, 1H), 5,14 (d, 1H), 4,68-4,79 (m, 1H), 4,04 (br s, 1H), 3,92 (br s, 1H), 3,61 (br dd, 1H), 3,32-3,37 (m, 1H), 3,17-3,25 (m, 1H), 3,02 (br dd, 1H), 1,83-1,93 (m, 1H), 1,59-1,71 (m, 1H), 0,94-1,00 (m, 3H).

Se separaron 30,0 mg del compuesto del título (mezcla atropisómera) en los atropisómeros mediante HPLC quiral (HPLC preparativa: columna: Daicel Chiralcel OX-H 5 µm 250 x 20 mm; eluyente: 75% *n*-heptano, 25% isopropanol; temperatura: 40°C; velocidad de flujo: 15 ml/min; detección UV: 220 nm).

Esto proporcionó (en la secuencia de elución de la columna) 13,0 mg (23% de teoría, 100% pureza) de atropisómero 1 del Ejemplo 567 (99% de) Rt = 6,73 min y 10,0 mg (18% de teoría, 100% de pureza) de atropisómero 2 del Ejemplo 568 (99% de) Rt = 11,48 min.

[HPLC analítica: columna: Daicel Chiralcel OX-H 5 µm 250 x 4,6 mm; eluyente: 70% isohexano, 30% isopropanol; temperatura: 35°C; velocidad de flujo: 1,0 ml/min; detección UV: 220 nm]

Ejemplo 567

1-(2-Cloro-4,6-difluorofenil)-7-[(3*R*,4*R*)-3,4-dihidroxipirrolidin-1-il]-4-oxo-*N*-[(2*S*)-1,1,1-trifluorobutan-2-il]-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida (atropisómero 1)

LC-MS (Método 3): R_t = 1,73 min; MS (ESIpos): m/z = 547 $[M+H]^+$

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm = 10,46 (d, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,28 (d, 1H), 7,67-7,76 (m, 2H), 6,77 (d, 1H), 5,23 (d, 1H), 5,14 (d, 1H), 4,68-4,80 (m, 1H), 4,04 (br s, 1H), 3,92 (br s, 1H), 3,61 (dd, 1H), 3,32-3,37 (m, 1H), 3,22 (br dd, 1H), 3,01 (d, 1H), 1,82-1,94 (m, 1H), 1,58-1,70 (m, 1H), 0,97 (t, 3H).

Ejemplo 568

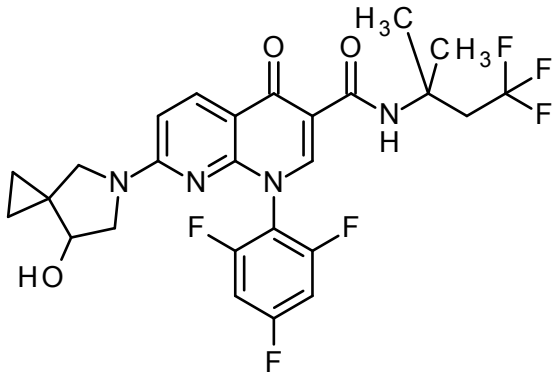
1-(2-Cloro-4,6-difluorofenil)-7-[(3*R*,4*R*)-3,4-dihidroxipirrolidin-1-il]-4-oxo-*N*-[(2*S*)-1,1,1-trifluorobutan-2-il]-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida (atropisómero 2)

LC-MS (Método 3): R_t = 1,73 min; MS (ESIpos): m/z = 547 $[M+H]^+$

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm = 10,45 (d, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,28 (d, 1H), 7,68-7,75 (m, 2H), 6,77 (d, 1H), 5,23 (d, 1H), 5,14 (d, 1H), 4,68-4,79 (m, 1H), 4,04 (br s, 1H), 3,87-3,94 (m, 1H), 3,57-3,65 (m, 1H), 3,32-3,38 (m, 1H), 3,20 (br dd, 1H), 3,04 (br d, 1H), 1,83-1,93 (m, 1H), 1,59-1,71 (m, 1H), 0,98 (t, 3H).

Ejemplo 569

7-[7-hidroxi-5-azaspiro[2,4]hept-5-il]-4-oxo-*N*-(4,4,4-trifluoro-2-metilbutan-2-il)-1-(2,4,6-trifluorofenil)-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida (racemato)



De acuerdo con GP1, se hicieron reaccionar 80,0 mg (185 µmol) del compuesto del Ejemplo 155A con 39,5 mg (223 µmol) de clorhidrato de 4,4,4-trifluoro-2-metilbutan-2-amina en presencia de 84,6 mg (223 µmol) de HATU y 97 µl (560 µmol) de DIPEA en 890 µl de DMF. El producto bruto se purificó mediante HPLC preparativa (acetonitrilo/agua/0,1% ácido fórmico). Se obtuvo 80,9 mg (79% de teoría, 100% de pureza) del compuesto del título.

LC-MS (Método 4): R_t = 3,60 min; MS (ESIpos): m/z = 555 $[M+H]^+$

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm = 10,16 (s, 1H), 8,66-8,71 (m, 1H), 8,27 (d, 1H), 7,49-7,60 (m, 2H), 6,78 (br d, 0,40H), 6,66 (br d, 0,60H), 5,06 (br s, 0,40H), 4,97 (br d, 0,60H), 3,59-3,78 (m, 2H), 3,36-3,49 (m, 1H), 3,10-3,26 (m, 2H), 2,95 (q, 2H), 1,48 (s, 6H), 0,82 (br t, 1H), 0,54-0,62 (m, 2H), 0,48 (br s, 1H).

Se separaron 76,6 mg del compuesto del título (racemato) en los enantiómeros mediante HPLC quiral (HPLC preparativa: columna: YMC Chiralart Amilose SA 5 µm 250 x 30 mm; eluyente: 80% *n*-heptano, 20% etanol; temperatura: 25°C; velocidad de flujo: 30 ml/min; detección UV: 220 nm).

Esto proporcionó (en la secuencia de elución de la columna) 30,0 mg (29% de teoría, 100% pureza) de enantiómero 1 del Ejemplo 570 (99% ee) Rt = 9,31 min y 32,0 mg (31% de teoría, 100% pureza) de enantiómero 2 del Ejemplo 571 (99% ee) Rt = 11,08 min.

[HPLC analítica: columna: YMC Chiralart Amilose SA 5 µm 250 x 4,6 mm; eluyente: 80% isohexano, 20% etanol; temperatura: 25°C; velocidad de flujo: 1,0 ml/min; detección UV: 220 nm]

Ejemplo 570

7-[7-hidroxi-5-azaspiro[2,4]hept-5-il]-4-oxo-*N*-(4,4,4-trifluoro-2-metilbutan-2-il)-1-(2,4,6-trifluorofenil)-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida (enantiómero 1)

LC-MS (Método 1): R_t = 1,12 min; MS (ESIpos): m/z = 555 $[M+H]^+$

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6): δ ppm = 10,16 (s, 1H), 8,66-8,70 (m, 1H), 8,27 (d, 1H), 7,49-7,59 (m, 2H), 6,78 (br d, 0,40H), 6,66 (br d, 0,60H), 5,02-5,08 (m, 0,40H), 4,97 (br d, 0,60H), 3,60-3,78 (m, 2H), 3,31-3,47 (m, 2H), 3,20 (br dd, 1H), 2,95 (q, 2H), 1,48 (s, 6H), 0,77-0,87 (m, 1H), 0,53-0,62 (m, 2H), 0,48 (br s, 1H).

Ejemplo 571

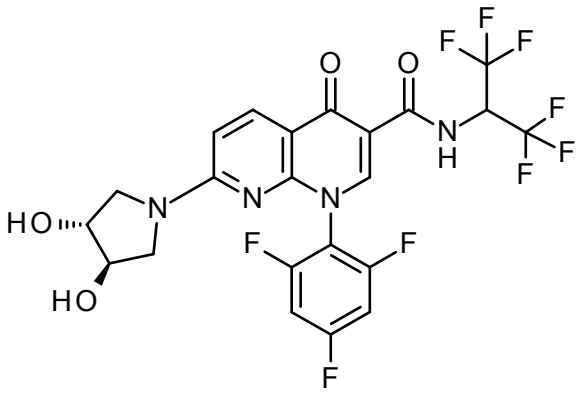
7-[7-hidroxi-5-azaspiro[2,4]hept-5-il]-4-oxo-*N*-(4,4,4-trifluoro-2-metilbutan-2-il)-1-(2,4,6-trifluorofenil)-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida (enantiómero 2)

LC-MS (Método 1): R_t = 1,12 min; MS (ESIpos): m/z = 555 $[M+H]^+$

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6): δ ppm = 10,16 (s, 1H), 8,66-8,70 (m, 1H), 8,27 (d, 1H), 7,49-7,59 (m, 2H), 6,78 (br d, 0,40H), 6,66 (br d, 0,60H), 5,07 (br s, 0,40H), 4,97 (br s, 0,60H), 3,60-3,77 (m, 2H), 3,33-3,47 (m, 2H), 3,20 (br dd, 1H), 2,95 (q, 2H), 1,48 (s, 6H), 0,77-0,86 (m, 1H), 0,54-0,62 (m, 2H), 0,45-0,54 (m, 1H).

Ejemplo 572

7-[(3*R*,4*R*)-3,4-Dihidroxipirrolidin-1-il]-*N*-(1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)-4-oxo-1-(2,4,6-trifluorofenil)-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida



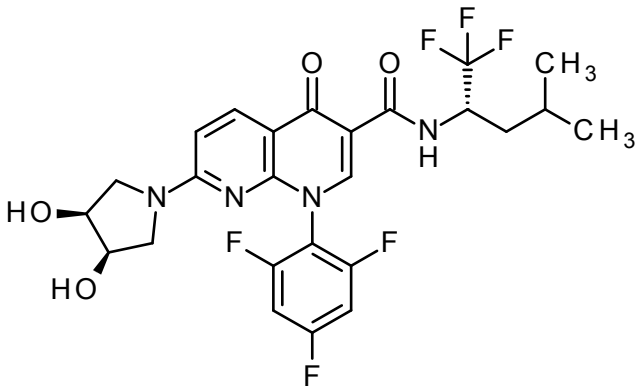
De acuerdo con GP3, se hicieron reaccionar 60,0 mg (119 µmol) del compuesto del Ejemplo 154A con 20,0 mg (143 µmol) de clorhidrato de (3*R*,4*R*)-pirrolidina-3,4-diol y 73 µl (420 µmol) de DIPEA en 600 µl de DMF. El producto bruto se purificó mediante HPLC preparativa (acetonitrilo/agua/0,1% ácido fórmico). Se obtuvo 58,9 mg (87% de teoría, 100% de pureza) del compuesto del título.

LC-MS (Método 3): R_t = 1,83 min; MS (ESIpos): m/z = 571 $[M+H]^+$

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm = 11,41 (d, 1H), 8,94 (s, 1H), 8,30 (d, 1H), 7,53-7,62 (m, 2H), 6,81 (d, 1H), 6,24-6,37 (m, 1H), 5,24 (d, 1H), 5,15 (d, 1H), 4,05 (br s, 1H), 3,93 (br s, 1H), 3,62 (br dd, 1H), 3,33-3,39 (m, 1H), 3,20-3,28 (m, 1H), 3,07 (br d, 1H).

<u>Ejemplo 573</u>

7-[(3*R*,4*S*)-3,4-Dihidroxipirrolidin-1-il]-4-oxo-*N*-[(2*S*)-1,1,1-trifluoro-4-metilpentan-2-il]-1-(2,4,6-trifluorofenil)-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida



De acuerdo con GP1, se hicieron reaccionar 60,0 mg (142 µmol) del compuesto del Ejemplo 156A con 26,5 mg (171 µmol) de (2*S*)-1,1,1-trifluoro-4-metilpentan-2-amina en presencia de 65,0 mg (171 µmol) de HATU y 74 µl (430 µmol) de DIPEA en 1,2 ml de DMF. El producto bruto se purificó mediante HPLC preparativa (acetonitrilo/agua/0,1% ácido fórmico). Se obtuvo 46,5 mg (58% de teoría, 100% de pureza) del compuesto del título.

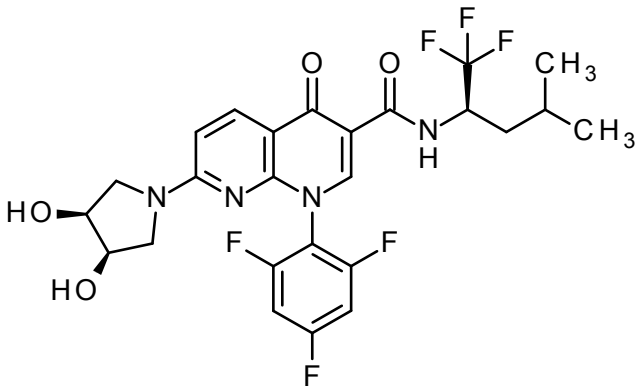
LC-MS (Método 3): R_t = 1,97 min; MS (ESIpos): m/z = 559 $[M+H]^+$

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm = 10,41 (br d, 1H), 8,81 (s, 1H), 8,27 (d, 1H), 7,52-7,61 (m, 2H), 6,76 (d, 1H), 4,99-5,07 (m, 1H), 4,94 (br d, 1H), 4,76-4,88 (m, 1H), 4,09-4,17 (m, 1H), 3,99-4,07 (m, 1H),

3,56-3,64 (m, 1H), 3,18-3,28 (m, 2H), 2,96-3,05 (m, 1H), 1,62-1,72 (m, 2H), 1,52-1,62 (m, 1H), 0,95 (br d, 3H), 0,89 (br d, 3H).

Ejemplo 574

7-[(3*R*,4*S*)-3,4-Dihidroxipirrolidin-1-il]-4-oxo-*N*-[(2*R*)-1,1,1-trifluoro-4-metilpentan-2-il]-1-(2,4,6-trifluorofenil)-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida



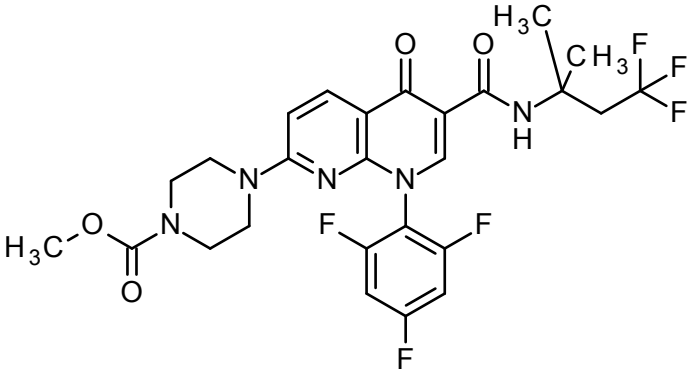
De acuerdo con GP1, se hicieron reaccionar 60,0 mg (142 µmol) del compuesto del Ejemplo 156A con 26,5 mg (171 µmol) de (2*R*)-1,1,1-trifluoro-4-metilpentan-2-amina en presencia de 65,0 mg (171 µmol) de HATU y 74 µl (430 µmol) de DIPEA en 1,2 ml de DMF. El producto bruto se purificó mediante HPLC preparativa (acetonitrilo/agua/0,1% ácido fórmico). Se obtuvo 18,2 mg (23% de teoría, 100% de pureza) del compuesto del título.

LC-MS (Método 3): R_t = 1,97 min; MS (ESIpos): m/z = 559 $[M+H]^+$

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm = 10,33-10,50 (m, 1H), 8,81 (br s, 1H), 8,19-8,34 (m, 1H), 7,46-7,66 (m, 2H), 6,68-6,84 (m, 1H), 4,78-5,07 (m, 3H), 3,94-4,21 (m, 2H), 3,53-3,66 (m, 1H), 2,95-3,08 (m, 1H), 1,49-1,76 (m, 3H), 0,82-1,02 (m, 6H).

Ejemplo 575

4-{5-oxo-6-[(4,4,4-trifluoro-2-metilbutan-2-il)carbamoil]-8-(2,4,6-trifluorofenil)-5,8-dihidro-1,8-naftiridin-2-il}piperazina-1-carboxilato de metilo



De acuerdo con GP1, se hicieron reaccionar 70,0 mg (151 µmol) del compuesto del Ejemplo 157A con 32,3 mg (182 µmol) de clorhidrato de 4,4,4-trifluoro-2-metilbutan-2-amina en presencia de 69,1 mg (182 µmol) de HATU y 110 µl (610 µmol) de DIPEA en 580 µl de DMF. El producto bruto se purificó mediante HPLC

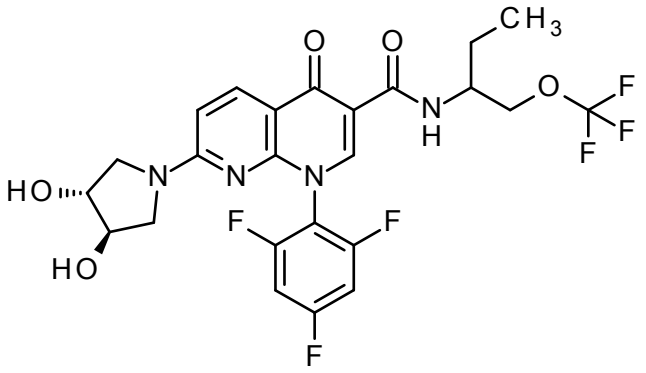
preparativa (acetonitrilo/agua/0,1% ácido fórmico). Se obtuvo 61,1 mg (69% de teoría, 100% de pureza) del compuesto del título.

LC-MS (Método 3): R_t = 2,14 min; MS (ESIpos): m/z = 586 $[M+H]^+$

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm = 10,10 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,31 (d, 1H), 7,56 (t, 2H), 7,11 (d, 1H), 3,60 (s, 3H), 3,48-3,55 (m, 4H), 3,36-3,43 (m, 4H), 2,95 (q, 2H), 1,48 (s, 6H).

Ejemplo 576

7-[(3*R*,4*R*)-3,4-Dihidroxipirrolidin-1-il]-4-oxo-*N*-[1-(trifluorometoxi)butan-2-il]-1-(2,4,6-trifluorofenil)-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida (mezcla diastereómera)



De acuerdo con GP1, se hicieron reaccionar 500 mg (1,19 mmol) del compuesto del Ejemplo 121A con 276 mg (1,42 mmol) de clorhidrato de 1-(trifluorometoxi)butan-2-amina en presencia de 541 mg (1,42 mmol) de HATU y 830 µl (4,70 mmol) de DIPEA en 5,0 ml de DMF. El producto bruto se purificó mediante HPLC preparativa (acetonitrilo/agua/0,1% ácido fórmico). Se obtuvo 389 mg (58% de teoría, 100% de pureza) del compuesto del título.

LC-MS (Método 1): R_t = 0,94 min; MS (ESIpos): m/z = 561 $[M+H]^+$

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm = 10,08 (br d, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,27 (d, 1H), 7,52-7,60 (m, 2H), 6,76 (d, 1H), 5,23 (d, 1H), 5,13 (d, 1H), 4,13-4,23 (m, 3H), 4,05 (br s, 1H), 3,92 (br s, 1H), 3,61 (br dd, 1H), 3,32-3,36 (m, 1H), 3,25 (br dd, 1H), 3,07 (br d, 1H), 1,53-1,73 (m, 2H), 0,94 (t, 3H).

Se separaron 385 mg del compuesto del título (mezcla diastereómera) en los diastereómeros mediante HPLC quiral (HPLC preparativa: columna: Daicel Chiralcel OZ-H 5 µm 250 x 20 mm; eluyente: 80% *n*-heptano, 20% isopropanol; temperatura: 23°C; velocidad de flujo: 20 ml/min; detección UV: 220 nm).

Esto proporcionó (en la secuencia de elución de la columna) 119,4 mg de diastereómero 1 (99% de) Rt = 5,13 min y 96,4 mg de diastereómero 2 (95% de) Rt = 6,74 min.

[HPLC analítica: columna: Daicel OZ-3 3 µm 50 x 4,6 mm; eluyente: 80% isohexano, 20% isopropanol; detección UV: 220 nm].

El diastereómero 1 se purificó adicionalmente mediante HPLC preparativa (columna: Chromatorex C18, 10 µm, 125*40 mm, solvente: acetonitrilo, agua, 0,1% ácido fórmico). La sustancia aislada contenía impurezas y se recristalizó adicionalmente a partir de acetonitrilo, se filtró con succión, se lavó con un poco de acetonitrilo y se secó. Se obtuvo 89,3 mg (13% de teoría, 100% de pureza) del compuesto del título del Ejemplo 577.

El diastereómero 2 se purificó adicionalmente mediante HPLC preparativa (columna: Chromatorex C18, 10 µm, 125*40 mm, solvente: acetonitrilo, agua, 0,1% ácido fórmico). La sustancia aislada contenía impurezas y se recristalizó adicionalmente a partir de acetonitrilo, se filtró con succión, se lavó con un poco de acetonitrilo y se secó. Se obtuvo 75,5 mg (11% de teoría, 100% de pureza) del compuesto del título del Ejemplo 578.

Ejemplo 577

7-[(3*R*,4*R*)-3,4-Dihidroxipirrolidin-1-il]-4-oxo-*N*-[1-(trifluorometoxi)butan-2-il]-1-(2,4,6-trifluorofenil)-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida (diastereómero 1)

LC-MS (Método 1): R_t = 0,92 min; MS (ESIpos): m/z = 561 $[M+H]^+$

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm = 10,04-10,11 (m, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,27 (d, 1H), 7,52-7,60 (m, 2H), 6,76 (d, 1H), 5,23 (d, 1H), 5,13 (d, 1H), 4,13-4,23 (m, 3H), 4,05 (br s, 1H), 3,92 (br s, 1H), 3,61 (br dd, 1H), 3,32-3,37 (m, 1H), 3,25 (br dd, 1H), 3,07 (br d, 1H), 1,54-1,73 (m, 2H), 0,94 (t, 3H).

Ejemplo 578

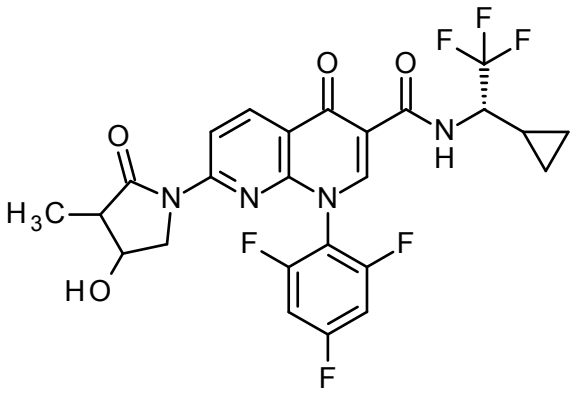
7-[(3*R*,4*R*)-3,4-Dihidroxipirrolidin-1-il]-4-oxo-*N*-[1-(trifluorometoxi)butan-2-il]-1-(2,4,6-trifluorofenil)-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida (diastereómero 2)

LC-MS (Método 1): R_t = 0,92 min; MS (ESIpos): m/z = 561 $[M+H]^+$

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm = 10,08 (br d, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,27 (d, 1H), 7,52-7,60 (m, 2H), 6,76 (d, 1H), 5,22 (d, 1H), 5,13 (d, 1H), 4,13-4,23 (m, 3H), 4,05 (br s, 1H), 3,89-3,96 (m, 1H), 3,61 (br dd, 1H), 3,32-3,37 (m, 1H), 3,25 (br dd, 1H), 3,07 (br d, 1H), 1,53-1,73 (m, 2H), 0,94 (t, 3H).

Ejemplo 579

N-[(1*S*)-1-ciclopropil-2,2,2-trifluoroetil]-7-[4-hidroxi-3-metil-2-oxopirrolidin-1-il]-4-oxo-1-(2,4,6-trifluorofenil)-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida (mezcla diastereómera)



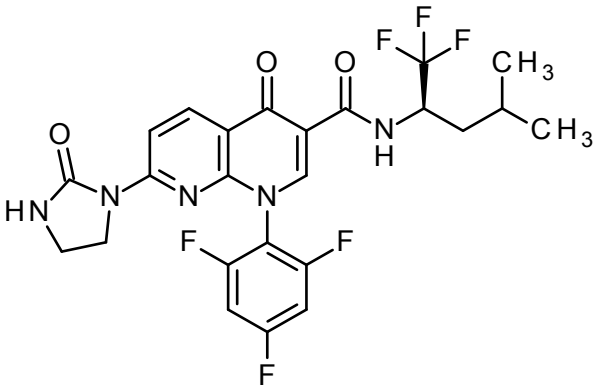
De acuerdo con GP2, se hicieron reaccionar 130 mg (273 µmol) del compuesto del Ejemplo 126A con 37,8 mg (328 µmol) del compuesto 158D en presencia de 56,6 mg (410 µmol) de carbonato de potasio, 12,3 mg (54,6 µmol) de acetato de paladio y 31,6 mg (54,6 µmol) de Xantphos en 2,4 ml de 1,4-dioxano. El producto bruto se purificó mediante HPLC preparativa (acetonitrilo/agua/0,1% ácido fórmico). La sustancia aislada contenía impurezas y se recristalizó adicionalmente a partir de acetonitrilo, se filtró con succión, se lavó con un poco de acetonitrilo y se secó. Se obtuvo 79,6 mg (51% de teoría, 97% de pureza) del compuesto del título.

LC-MS (Método 1): R_t = 1,06 min; MS (ESIpos): m/z = 555 $[M+H]^+$

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm = 10,22-10,30 (m, 1H), 9,06 (s, 1H), 8,71 (d, 1H), 8,51-8,58 (m, 1H), 7,57-7,66 (m, 2H), 5,50 (d, 0,20H), 5,24 (d, 0,80H), 4,40 (sxt, 1H), 4,19 (q, 0,80H), 3,90-3,96 (m, 0,20H), 3,77 (dd, 0,20H), 3,56-3,64 (m, 0,80H), 3,47-3,53 (m, 0,80H), 3,25 (dd, 0,20H), 2,80-2,88 (m, 0,80H), 1,18-1,28 (m, 1H), 1,14 (d, 0,60H), 1,08 (d, 2,40H), 0,52-0,70 (m, 3H), 0,30-0,39 (m, 1H).

Ejemplo 580

4-Oxo-7-(2-oxoimidazolidin-1-il)-N-[(2*R*)-1,1,1-trifluoro-4-metilpentan-2-il)-1-(2,4,6-trifluorofenil)-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida



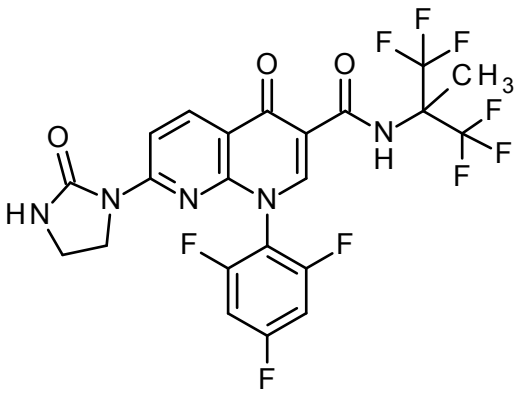
De acuerdo con GP1, se hicieron reaccionar 50,0 mg (124 µmol) del compuesto del Ejemplo 113A con 23,0 mg (148 µmol) de (2*R*)-1,1,1-trifluoro-4-metilpentan-2-amina en presencia de 56,4 mg (148 µmol) de HATU y 65 µl (370 µmol) de DIPEA en 480 µl de DMF. El producto bruto se purificó mediante HPLC preparativa (acetonitrilo/agua/0,1% ácido fórmico). Se obtuvo 36,2 mg (54% de teoría, 100% de pureza) del compuesto del título.

LC-MS (Método 3): R_t = 2,16 min; MS (ESIpos): m/z = 542 $[M+H]^+$

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm = 10,20 (d, 1H), 9,00 (s, 1H), 8,55 (d, 1H), 8,44 (d, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,57 (t, 2H), 4,80-4,89 (m, 1H), 3,56-3,62 (m, 2H), 3,32-3,38 (m, 2H), 1,64-1,74 (m, 2H), 1,53-1,62 (m, 1H), 0,95 (d, 3H), 0,90 (d, 3H).

Ejemplo 581

N-(1,1,1,3,3,3-Hexafluoro-2-metilpropan-2-il)-4-oxo-7-(2-oxoimidazolidin-1-il)-1-(2,4,6-trifluorofenil)-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida



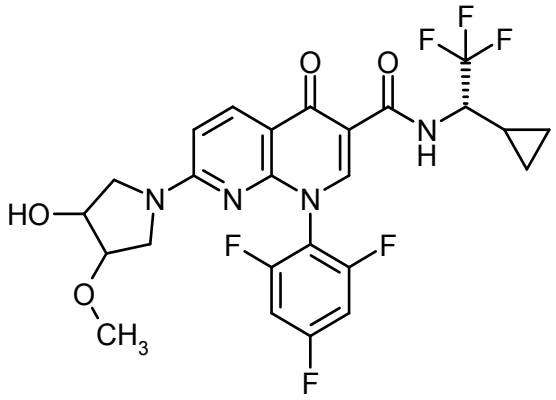
De acuerdo con GP2, se hicieron reaccionar 22,0 mg (42,5 µmol) del compuesto del Ejemplo 159A con 36,6 mg (425 µmol) de imidazolidin-2-ona en presencia de 8,81 mg (63,7 µmol) de carbonato de potasio, 1,91 mg (8,50 µmol) de acetato de paladio y 4,92 mg (8,50 µmol) de Xantphos en 430 µl de 1,4-dioxano. El producto bruto se purificó mediante HPLC preparativa (acetonitrilo/agua/0,1% ácido fórmico). Se obtuvo 5,30 mg (22% de teoría, 100% de pureza) del compuesto del título.

LC-MS (Método 3): R_t = 2,12 min; MS (ESIpos): m/z = 568 $[M+H]^+$

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm = 11,36 (s, 1H), 9,04 (s, 1H), 8,59 (d, 1H), 8,45 (d, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,58 (t, 2H), 3,53-3,65 (m, 2H), 3,32-3,38 (m, 2H), 2,07 (s, 3H).

Ejemplo 582

N-[(1*S*)-1-ciclopropil-2,2,2-trifluoroetil]-7-[*trans*-3-hidroxi-4-metoxipirrolidin-1-il]-4-oxo-1-(2,4,6-trifluorofenil)-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida (mezcla diastereómera)



De acuerdo con GP3, se hicieron reaccionar 150 mg (315 µmol) del compuesto del Ejemplo 126A con 44,3 mg (378 µmol) de 4-metoxipirrolidin-3-ol y 160 µl (950 µmol) de DIPEA en 1,3 ml de DMF. El producto bruto se purificó mediante HPLC preparativa (acetonitrilo/agua/0,1% ácido fórmico). Se obtuvo 147 mg (84% de teoría, 100% de pureza) del compuesto del título.

LC-MS (Método 3): R_t = 1,95 min; MS (ESIpos): m/z = 557 $[M+H]^+$

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm = 10,56 (d, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,29 (d, 1H), 7,52-7,60 (m, 2H), 6,80 (t, 1H), 5,35 (br s, 0,45H), 5,25 (br s, 0,55H), 4,33-4,44 (m, 1H), 4,27 (br s, 0,45H), 4,14 (br s, 0,55H), 3,79 (br s, 0,55H), 3,69 (br s, 0,45H), 3,50-3,64 (m, 1,55H), 3,35-3,40 (m, 0,45H), 3,26 (br d, 3,45H), 3,19 (br d, 1H), 3,05-3,12 (m, 0,55H), 1,16-1,25 (m, 1H), 0,50-0,69 (m, 3H), 0,31-0,38 (m, 1H).

Se separaron 138 mg del compuesto del título (mezcla diastereómera) en los diastereómeros mediante HPLC quiral (HPLC preparativa: columna: Daicel Chiralpak IA 5 µm 250 x 20 mm; eluyente: 85% *n*-heptano, 15% etanol; temperatura: 25°C; velocidad de flujo: 15 ml/min; detección UV: 210 nm).

Esto proporcionó (en la secuencia de elución de la columna) 62,7 mg (36% de teoría, 100% pureza) de diastereómero 1 del Ejemplo 583 (96% de) Rt = 12,53 min y 59,6 mg (34% de teoría, 100% de pureza) de diastereómero 2 del Ejemplo 584 (96% de) Rt = 14,78 min.

[HPLC analítica: columna: Daicel IA-3 3 µm 50 x 4,6 mm; eluyente: 80% isohexano, 20% etanol; detección UV: 220 nm].

Ejemplo 583

N-[(1*S*)-1-ciclopropil-2,2,2-trifluoroetil]-7-[*trans*-3-hidroxi-4-metoxipirrolidin-1-il]-4-oxo-1-(2,4,6-trifluorofenil)-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida (diastereómero 1)

LC-MS (Método 3): R_t = 1,96 min; MS (ESIpos): m/z = 557 $[M+H]^+$

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm = 10,55 (d, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,29 (d, 1H), 7,51-7,61 (m, 2H), 6,80 (br t, 1H), 5,30-5,37 (m, 0,45H), 5,22-5,30 (m, 0,55H), 4,33-4,44 (m, 1H), 4,22-4,31 (m, 0,45H), 4,11-4,20 (m, 0,55H), 3,73-3,82 (m, 0,55H), 3,66-3,71 (m, 0,45H), 3,49-3,64 (m, 1,55H), 3,35-3,41 (m, 0,45H), 3,26 (br d, 3,45H), 3,15-3,22 (m, 1H), 3,06-3,13 (m, 0,55H), 1,15-1,27 (m, 1H), 0,49-0,69 (m, 3H), 0,29-0,37 (m, 1H).

Ejemplo 584

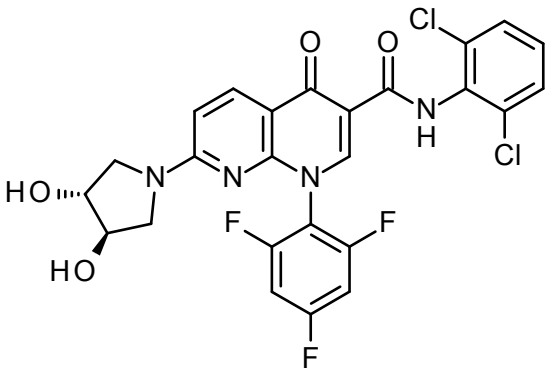
N-[(1*S*)-1-ciclopropil-2,2,2-trifluoroetil]-7-[*trans*-3-hidroxi-4-metoxipirrolidin-1-il]-4-oxo-1-(2,4,6-trifluorofenil)-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida (diastereómero 2)

LC-MS (Método 3): R_t = 1,96 min; MS (ESIpos): m/z = 557 $[M+H]^+$

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm = 10,56 (d, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,29 (d, 1H), 7,52-7,60 (m, 2H), 6,80 (br t, 1H), 5,23-5,39 (m, 1H), 4,33-4,43 (m, 1H), 4,25-4,30 (m, 0,45H), 4,14 (br s, 0,55H), 3,75-3,82 (m, 0,55H), 3,66-3,71 (m, 0,45H), 3,50-3,64 (m, 1,55H), 3,35-3,41 (m, 0,45H), 3,26 (br d, 3,45H), 3,19 (br d, 1H), 3,06-3,14 (m, 0,55H), 1,16-1,25 (m, 1H), 0,50-0,69 (m, 3H), 0,31-0,37 (m, 1H).

Ejemplo 585

N-(2,6-Diclorofenil)-7-[(3*R*,4*R*)-3,4-dihidroxipirrolidin-1-il]-4-oxo-1-(2,4,6-trifluorofenil)-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida



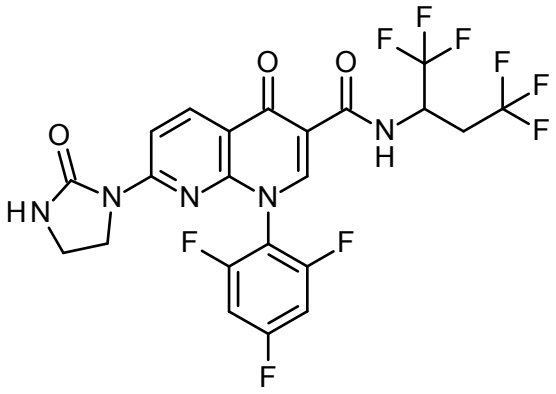
De acuerdo con GP3, se hicieron reaccionar 60,0 mg (120 µmol) del compuesto del Ejemplo 160B con 20,2 mg (144 µmol) de clorhidrato de (3*R*,4*R*)-pirrolidina-3,4-diol y 73 µl (420 µmol) de DIPEA en 540 µl de DMF. El producto bruto se purificó mediante HPLC preparativa (acetonitrilo/agua/0,1% ácido fórmico). Se obtuvo 53,3 mg (76% de teoría, 98% de pureza) del compuesto del título.

LC-MS (Método 1): R_t = 0,91 min; MS (ESIpos): m/z = 565 $[M+H]^+$

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm = 11,95 (s, 1H), 8,89 (s, 1H), 8,34 (d, 1H), 7,48-7,65 (m, 4H), 7,38 (t, 1H), 6,81 (d, 1H), 5,25 (d, 1H), 5,16 (d, 1H), 4,06 (br s, 1H), 3,94 (br s, 1H), 3,63 (br dd, 1H), 3,33-3,39 (m, 1H), 3,23-3,29 (m, 1H), 3,09 (br d, 1H).

Ejemplo 586

N-[1,1,1,4,4,4-Hexafluorobutan-2-il]-4-oxo-7-(2-oxoimidazolidin-1-il)-1-(2,4,6-trifluorofenil)-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida (racemato)



De acuerdo con GP1, se hicieron reaccionar 40,0 mg (89,4 µmol, 90% pureza) del compuesto del Ejemplo 113A con 27,2 mg (125 µmol) de clorhidrato de 1,1,1,4,4,4-hexafluorobutan-2-amina en presencia de 40,8 mg (107 µmol) de HATU y 47 µl (270 µmol) de DIPEA en 330 µl de DMF. El producto bruto se purificó mediante HPLC preparativa (acetonitrilo/agua/0,1% ácido fórmico). Se obtuvo 33,3 mg (66% de teoría, 100% de pureza) del compuesto del título.

LC-MS (Método 3): R_t = 1,90 min; MS (ESIpos): m/z = 568 $[M+H]^+$

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm = 10,47 (d, 1H), 9,02 (s, 1H), 8,55 (d, 1H), 8,44 (d, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,54-7,61 (m, 2H), 5,21-5,32 (m, 1H), 3,60 (t, 2H), 3,33-3,38 (m, 2H), 3,07-3,20 (dt, 1H), 2,90-3,03 (m, 1H).

Se separaron 25,4 mg del compuesto del título (racemato) en los enantiómeros mediante HPLC quiral (HPLC preparativa: columna: Daicel Chiralpak IF 5 µm 250 x 20 mm; eluyente: 80% *n*-heptano, 20% etanol; temperatura: 25°C; velocidad de flujo: 15 ml/min; detección UV: 220 nm).

Esto proporcionó (en la secuencia de elución de la columna) 10,0 mg (20% de teoría, 100% de pureza) de enantiómero 1 del Ejemplo 587 (99% ee) Rt = 12,96 min y 9,00 mg (18% de teoría, 100% de pureza) de enantiómero 2 del Ejemplo 588 (98% ee) Rt = 14,19 min.

[HPLC analítica: columna: Daicel Chiralpak IF 5 µm 250 x 4,6 mm; eluyente: 80% isohexano, 20% etanol; temperatura: 30°C; velocidad de flujo: 1,0 ml/min; detección UV: 220 nm]

Ejemplo 587

N-[1,1,1,4,4,4-Hexafluorobutan-2-il]-4-oxo-7-(2-oxoimidazolidin-1-il)-1-(2,4,6-trifluorofenil)-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida (enantiómero 1)

LC-MS (Método 3): R_t = 1,91 min; MS (ESIpos): m/z = 568 $[M+H]^+$

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm = 10,47 (d, 1H), 9,02 (s, 1H), 8,55 (d, 1H), 8,44 (d, 1H), 7,67 (br s, 1H), 7,58 (t, 2H), 5,21-5,33 (m, 1H), 3,56-3,63 (m, 2H), 3,32-3,38 (m, 2H), 3,08-3,20 (m, 1H), 2,90-3,03 (m, 1H).

Ejemplo 588

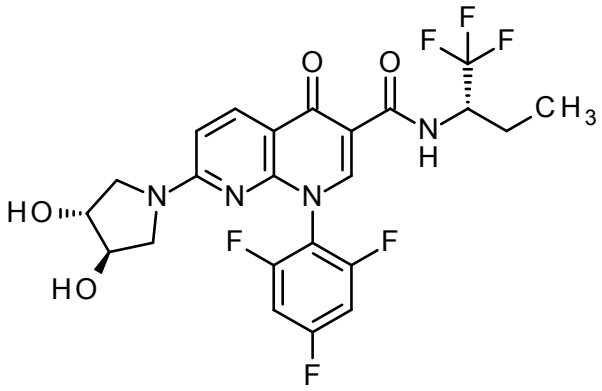
N-[1,1,1,4,4,4-Hexafluorobutan-2-il]-4-oxo-7-(2-oxoimidazolidin-1-il)-1-(2,4,6-trifluorofenil)-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida (enantiómero 2)

LC-MS (Método 3): R_t = 1,92 min; MS (ESIpos): m/z = 568 $[M+H]^+$

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm = 10,47 (d, 1H), 9,02 (s, 1H), 8,55 (d, 1H), 8,44 (d, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,54-7,61 (m, 2H), 5,23-5,30 (m, 1H), 3,57-3,62 (m, 2H), 3,32-3,37 (m, 2H), 3,09-3,20 (m, 1H), 2,90-3,02 (m, 1H).

Ejemplo 589

7-[(3*R*,4*R*)-3,4-Dihidroxipirrolidin-1-il]-4-oxo-*N*-[(2*S*)-1,1,1-trifluorobutan-2-il]-1-(2,4,6-trifluorofenil)-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida



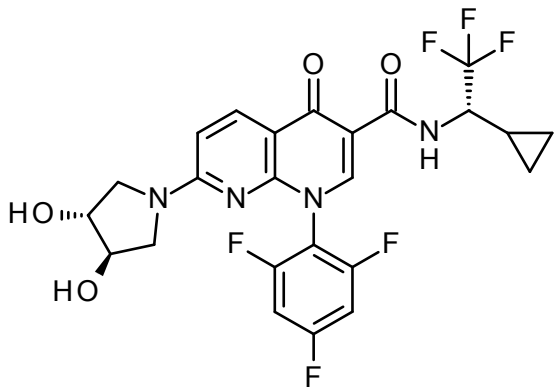
De acuerdo con GP3, se hicieron reaccionar 50,0 mg (108 µmol) del compuesto del Ejemplo 115A con 18,1 mg (129 µmol) de clorhidrato de (3*R*,4*R*)-pirrolidina-3,4-diol y 66 µl (380 µmol) de DIPEA en 500 µl de DMF. El producto bruto se purificó mediante HPLC preparativa (acetonitrilo/agua/0,1% ácido fórmico). Se obtuvo 43,1 mg (75% de teoría, 100% de pureza) del compuesto del título.

LC-MS (Método 3): R_t = 1,70 min; MS (ESIpos): m/z = 531 $[M+H]^+$

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6): δ ppm = 10,43 (d, 1H), 8,81 (s, 1H), 8,28 (d, 1H), 7,53-7,60 (m, 2H), 6,78 (d, 1H), 5,24 (d, 1H), 5,14 (d, 1H), 4,69-4,78 (m, 1H), 4,05 (br s, 1H), 3,93 (br s, 1H), 3,62 (br dd, 1H), 3,33-3,37 (m, 1H), 3,25 (br dd, 1H), 3,07 (br d, 1H), 1,83-1,92 (m, 1H), 1,59-1,69 (m, 1H), 0,97 (t, 3H).

Ejemplo 590

N-[(1*S*)-1-ciclopropil-2,2,2-trifluoroetil]-7-[(3*R*,4*R*)-3,4-dihidroxipirrolidin-1-il]-4-oxo-1-(2,4,6-trifluorofenil)-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida



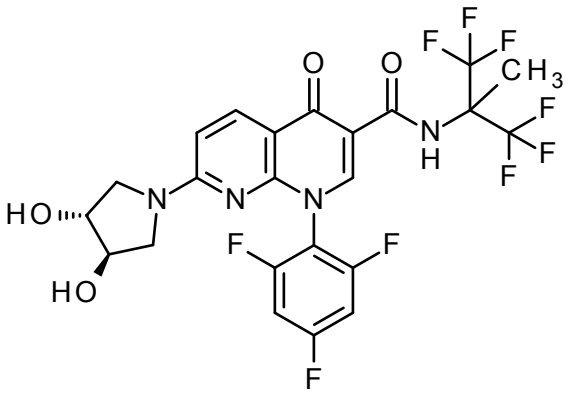
De acuerdo con GP3, se hicieron reaccionar 50,0 mg (105 µmol) del compuesto del Ejemplo 126A con 17,6 mg (126 µmol) de clorhidrato de (3*R*,4*R*)-pirrolidina-3,4-diol y 64 µl (370 µmol) de DIPEA en 500 µl de DMF. El producto bruto se purificó mediante HPLC preparativa (acetonitrilo/agua/0,1% ácido fórmico). Se obtuvo 45,5 mg (80% de teoría, 100% de pureza) del compuesto del título.

LC-MS (Método 3): R_t = 1,73 min; MS (ESIpos): m/z = 543 $[M+H]^+$

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm = 10,57 (d, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,28 (d, 1H), 7,52-7,60 (m, 2H), 6,78 (d, 1H), 5,23 (d, 1H), 5,14 (d, 1H), 4,33-4,44 (m, 1H), 4,04-4,07 (m, 1H), 3,93 (br s, 1H), 3,62 (br dd, 1H), 3,32-3,37 (m, 1H), 3,25 (br dd, 1H), 3,07 (br d, 1H), 1,19-1,24 (m, 1H), 0,50-0,69 (m, 3H), 0,30-0,38 (m, 1H).

Ejemplo 591

7-[(3*R*,4*R*)-3,4-Dihidroxipirrolidin-1-il]-*N*-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-metilpropan-2-il)-4-oxo-1-(2,4,6-trifluorofenil)-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida



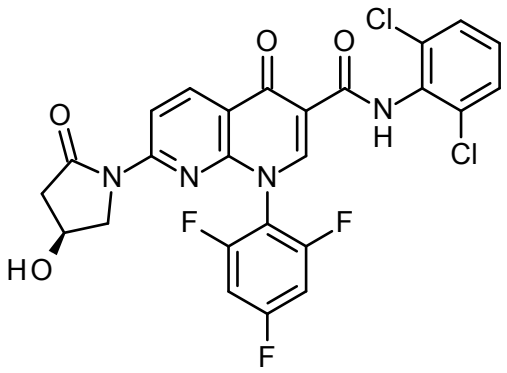
De acuerdo con GP3, se hicieron reaccionar 25,0 mg (48,3 µmol) del compuesto del Ejemplo 159A con 8,09 mg (57,9 µmol) de clorhidrato de (3*R*,4*R*)-pirrolidina-3,4-diol y 29 µl (170 µmol) de DIPEA en 220 µl de DMF. El producto bruto se purificó mediante HPLC preparativa (acetonitrilo/agua/0,1% ácido fórmico). Se obtuvo 25,7 mg (91% de teoría, 100% de pureza) del compuesto del título.

LC-MS (Método 3): R_t = 1,91 min; MS (ESIpos): m/z = 585 $[M+H]^+$

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm = 11,61 (s, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,30 (d, 1H), 7,54-7,61 (m, 2H), 6,80 (d, 1H), 5,24 (d, 1H), 5,15 (d, 1H), 4,03-4,07 (m, 1H), 3,90-3,95 (m, 1H), 3,62 (dd, 1H), 3,33-3,39 (m, 1H), 3,25 (dd, 1H), 3,07 (d, 1H), 2,06 (br s, 3H).

Ejemplo 592

N-(2,6-Diclorofenil)-7-[(4*S*)-4-hidroxi-2-oxopirrolidin-1-il]-4-oxo-1-(2,4,6-trifluorofenil)-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida



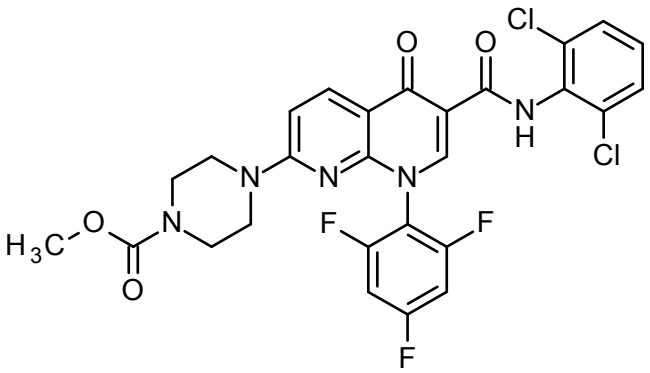
De acuerdo con GP2, se hicieron reaccionar 60,0 mg (120 µmol) del compuesto del Ejemplo 160B con 19,9 mg (144 µmol) de clorhidrato de (4*S*)-4-hidroxipirrolidin-2-ona en presencia de 24,9 mg (180 µmol) de carbonato de potasio, 5,40 mg (24,1 µmol) de acetato de paladio y 13,9 mg (24,1 µmol) de Xantphos en 1,1 ml de 1,4-dioxano. El producto bruto se purificó mediante HPLC preparativa (acetonitrilo/agua/0,1% ácido fórmico). La sustancia se recristalizó a partir de acetonitrilo, se filtró con succión, se lavó con un poco de acetonitrilo y se secó. La sustancia se aisló con impurezas y se purificó adicionalmente luego mediante cromatografía de fase normal (eluyente: gradiente ciclohexano-acetato de etilo). Se obtuvo 6,20 mg (9% de teoría, 100% de pureza) del compuesto del título.

LC-MS (Método 1): R_t = 1,00 min; MS (ESIpos): m/z = 563 $[M+H]^+$

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm = 11,60 (s, 1H), 9,16 (s, 1H), 8,78 (d, 1H), 8,57 (d, 1H), 7,58-7,66 (m, 4H), 7,39 (t, 1H), 5,35 (br s, 1H), 4,22-4,36 (m, 1H), 3,71 (dd, 1H), 3,49 (d, 1H), 2,96 (dd, 1H).

Ejemplo 593

4-{6-[(2,6-diclorofenil)carbamoil]-5-oxo-8-(2,4,6-trifluorofenil)-5,8-dihidro-1,8-naftiridin-2-il}piperazina-1-carboxilato de metilo



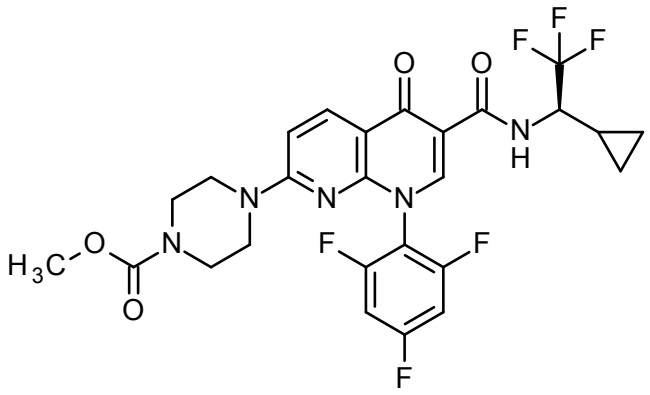
De acuerdo con GP3, se hicieron reaccionar 60,0 mg (120 µmol) del compuesto del Ejemplo 160B con 20,8 mg (144 µmol) de piperazina-1-carboxilato de metilo y 73 µl (420 µmol) de DIPEA en 540 µl de DMF. El producto bruto se purificó mediante HPLC preparativa (acetonitrilo/agua/0,1% ácido fórmico). Se obtuvo 40,3 mg (55% de teoría, 100% de pureza) del compuesto del título.

LC-MS (Método 3): R_t = 2,14 min; MS (ESIpos): m/z = 606 $[M+H]^+$

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm = 11,86 (s, 1H), 8,93 (s, 1H), 8,39 (d, 1H), 7,54-7,61 (m, 4H), 7,38 (t, 1H), 7,16 (d, 1H), 3,61 (s, 3H), 3,50-3,58 (m, 4H), 3,38-3,46 (m, 4H).

Ejemplo 594

4-[6-{[(1*R*)-1-ciclopropil-2,2,2-trifluoroetil]carbamoil}-5-oxo-8-(2,4,6-trifluorofenil)-5,8-dihidro-1,8-naftiridin-2-il]piperazina-1-carboxilato de metilo



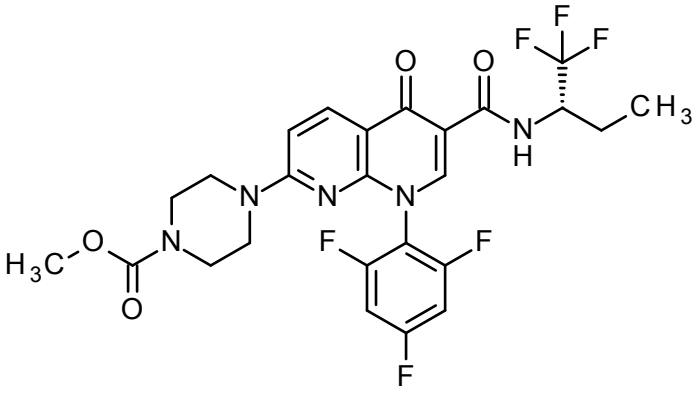
De acuerdo con GP1, se hicieron reaccionar 70,0 mg (151 µmol) del compuesto del Ejemplo 157A con 31,9 mg (182 µmol) de clorhidrato de (1*R*)-1-ciclopropil-2,2,2-trifluoroetanamina en presencia de 69,1 mg (182 µmol) de HATU y 110 µl (610 µmol) de DIPEA en 580 µl de DMF. El producto bruto se purificó mediante HPLC preparativa (acetonitrilo/agua/0,1% ácido fórmico). Se obtuvo 50,9 mg (58% de teoría, 100% de pureza) del compuesto del título.

LC-MS (Método 3): R_t = 2,13 min; MS (ESIpos): m/z = 584 $[M+H]^+$

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm = 10,49 (d, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,33 (d, 1H), 7,53-7,60 (m, 2H), 7,14 (d, 1H), 4,33-4,43 (m, 1H), 3,61 (s, 3H), 3,50-3,57 (m, 4H), 3,36-3,43 (m, 4H), 1,16-1,25 (m, 1H), 0,50-0,69 (m, 3H), 0,31-0,37 (m, 1H).

Ejemplo 595

4-[5-oxo-6-{[(2*S*)-1,1,1-trifluorobutan-2-il]carbamoil}-8-(2,4,6-trifluorofenil)-5,8-dihidro-1,8-naftiridin-2-il]piperazina-1-carboxilato de metilo



De acuerdo con GP1, se hicieron reaccionar 70,0 mg (151 µmol) del compuesto del Ejemplo 157A con 29,7 mg (182 µmol) de clorhidrato de (2*S*)-1,1,1-trifluorobutan-2-amina en presencia de 69,1 mg (182 µmol) de

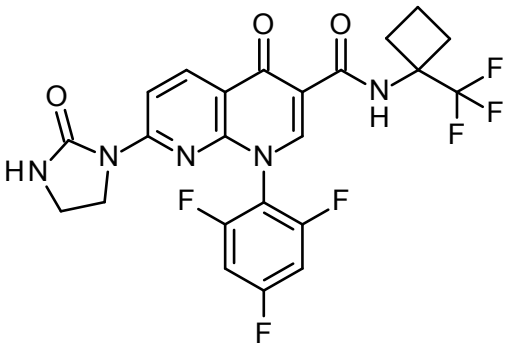
HATU y 79 µl (450 µmol) de DIPEA en 580 µl de DMF. El producto bruto se purificó mediante HPLC preparativa (acetonitrilo/agua/0,1% ácido fórmico). Se obtuvo 46,5 mg (54% de teoría, 100% de pureza) del compuesto del título.

LC-MS (Método 3): R_t = 2,11 min; MS (ESIpos): m/z = 572 $[M+H]^+$

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm = 10,36 (d, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,33 (d, 1H), 7,57 (t, 2H), 7,14 (d, 1H), 4,69-4,79 (m, 1H), 3,61 (s, 3H), 3,48-3,58 (m, 4H), 3,36-3,44 (m, 4H), 1,83-1,92 (m, 1H), 1,59-1,69 (m, 1H), 0,97 (t, 3H).

Ejemplo 596

4-Oxo-7-(2-oxoimidazolidin-1-il)-*N*-[1-(trifluorometil)ciclobutil]-1-(2,4,6-trifluorofenil)-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida



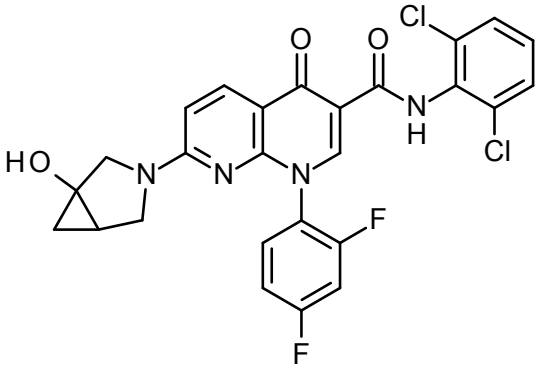
De acuerdo con GP1, se hicieron reaccionar 50,0 mg (124 µmol) del compuesto del Ejemplo 113A con 26,1 mg (148 µmol) de clorhidrato de 1-(trifluorometil)ciclobutanamina en presencia de 56,4 mg (148 µmol) de HATU y 65 µl (370 µmol) de DIPEA en 480 µl de DMF. El producto bruto se purificó mediante HPLC preparativa (acetonitrilo/agua/0,1% ácido fórmico). Se obtuvo 41,6 mg (64% de teoría, 100% de pureza) del compuesto del título.

LC-MS (Método 3): R_t = 1,97 min; MS (ESIpos): m/z = 526 $[M+H]^+$

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm = 10,31 (s, 1H), 8,94 (s, 1H), 8,55 (d, 1H), 8,43 (d, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,58 (t, 2H), 3,56-3,63 (m, 2H), 3,32-3,38 (m, 2H), 2,54-2,66 (m, 4H), 1,90-2,09 (m, 2H).

Ejemplo 597

N-(2,6-Diclorofenil)-1-(2,4-difluorofenil)-7-[1-hidroxi-3-azabiciclo[3,1,0]hex-3-il]-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida (racemato)



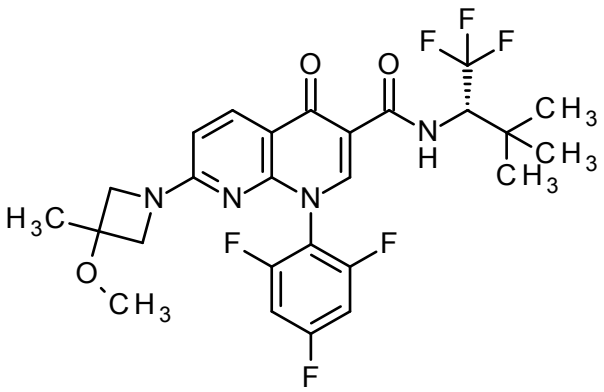
De acuerdo con GP3, se hicieron reaccionar 90,0 mg (187 µmol) del compuesto del Ejemplo 81A con 30,5 mg (225 µmol) de 3-azabiciclo[3,1,0]hexan-1-ol y 110 µl (660 µmol) de DIPEA en 900 µl de DMF. El producto bruto se purificó mediante HPLC preparativa (acetonitrilo/agua/0,1% ácido fórmico). Se obtuvo 62,1 mg (61% de teoría, 100% de pureza) del compuesto del título.

LC-MS (Método 3): R_t = 2,02 min; MS (ESIpos): m/z = 543 $[M+H]^+$

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm = 11,99 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,34 (d, 1H), 7,78-7,89 (m, 1H), 7,54-7,65 (m, 3H), 7,29-7,40 (m, 2H), 6,70-6,83 (m, 1H), 5,90-6,13 (m, 1H), 3,79-3,95 (m, 0,50H), 3,37-3,75 (m, 2,50H), 3,08-3,23 (m, 1H), 1,52-1,70 (m, 1H), 0,95-1,08 (m, 1H), 0,37-0,50 (m, 1H).

Ejemplo 598

7-(3-Metoxi-3-metilazetidin-1-il)-4-oxo-*N*-[(2*S*)-1,1,1-trifluoro-3,3-dimetilbutan-2-il]-1-(2,4,6-trifluorofenil)-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida



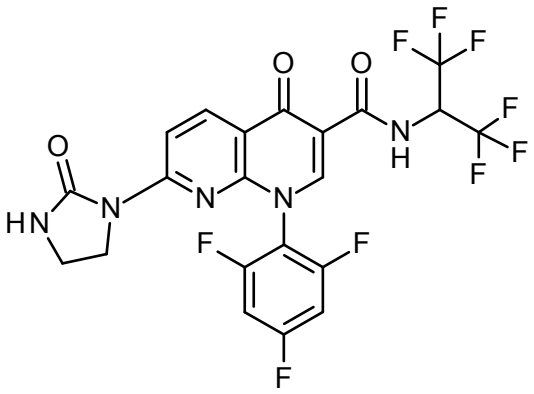
De acuerdo con GP1, se hicieron reaccionar 24,1 mg (57,5 µmol) del compuesto del Ejemplo 161A con 13,2 mg (69,0 µmol) de clorhidrato de (2*S*)-1,1,1-trifluoro-3,3-dimetilbutan-2-amina en presencia de 26,3 mg (69,0 µmol) de HATU y 30 µl (170 µmol) de DIPEA en 230 µl de DMF. El producto bruto se purificó mediante HPLC preparativa (acetonitrilo/agua/0,1% ácido fórmico). Se obtuvo 23,2 mg (72% de teoría, 100% de pureza) del compuesto del título.

LC-MS (Método 3): R_t = 2,47 min; MS (ESIpos): m/z = 557 $[M+H]^+$

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm = 10,73 (d, 1H), 8,81 (s, 1H), 8,33 (d, 1H), 7,54 (t, 2H), 6,64 (d, 1H), 4,62 (quint, 1H), 3,47-4,12 (m, 4H), 3,16 (s, 3H), 1,41 (s, 3H), 1,08 (s, 9H).

Ejemplo 599

N-(1,1,1,3,3,3-Hexafluoropropan-2-il)-4-oxo-7-(2-oxoimidazolidin-1-il)-1-(2,4,6-trifluorofenil)-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida



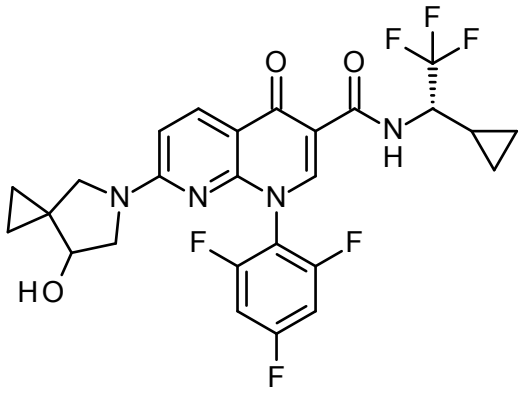
De acuerdo con GP2, se hicieron reaccionar 60,0 mg (119 µmol) del compuesto del Ejemplo 154A con 103 mg (1,19 mmol) de imidazolidin-2-ona en presencia de 24,7 mg (179 µmol) de carbonato de potasio, 5,35 mg (23,8 µmol) de acetato de paladio y 13,8 mg (23,8 µmol) de Xantphos en 1,2 ml de 1,4-dioxano. El producto bruto se purificó mediante HPLC preparativa (acetonitrilo/agua/0,1% ácido fórmico). Se obtuvo 34,4 mg (52% de teoría, 100% de pureza) del compuesto del título.

LC-MS (Método 3): R_t = 2,05 min; MS (ESIpos): m/z = 554 $[M+H]^+$

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm = 11,15 (d, 1H), 9,12 (s, 1H), 8,58 (d, 1H), 8,46 (d, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,59 (t, 2H), 6,33-6,40 (m, 1H), 3,57-3,62 (m, 2H), 3,33-3,38 (m, 2H).

Ejemplo 600

N-[(1*S*)-1-ciclopropil-2,2,2-trifluoroetil]-7-[7-hidroxi-5-azaspiro[2,4]hept-5-il]-4-oxo-1-(2,4,6-trifluorofenil)-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida (mezcla diastereómera)



De acuerdo con GP1, se hicieron reaccionar 80,0 mg (185 µmol) del compuesto del Ejemplo 155A con 39,1 mg (223 µmol) de clorhidrato de (1S)-1-ciclopropil-2,2,2-trifluoroetanamina en presencia de 84,6 mg (223 µmol) de HATU y 97 µl (560 µmol) de DIPEA en 890 µl de DMF. El producto bruto se purificó mediante HPLC preparativa (acetonitrilo/agua/0,1% ácido fórmico). Se obtuvo 67,6 mg (66% de teoría, 100% de pureza) del compuesto del título.

LC-MS (Método 4): R_t = 3,62 min; MS (ESIpos): m/z = 553 $[M+H]^+$

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm = 10,56 (d, 1H), 8,77-8,82 (m, 1H), 8,29 (d, 1H), 7,46-7,64 (m, 2H), 6,81 (br d, 0,40H), 6,69 (br d, 0,60H), 4,95-5,11 (m, 1H), 4,33-4,43 (m, 1H), 3,59-3,78 (m, 2H), 3,40-3,48

(m, 1,60H), 3,13-3,27 (m, 1H), 2,89 (s, 0,40H), 1,16-1,25 (m, 1H), 0,77-0,86 (m, 1H), 0,46-0,69 (m, 6H), 0,29-0,38 (m, 1H).

Se separaron 59,0 mg del compuesto del título (mezcla diastereómera) en los diastereómeros mediante HPLC quiral (HPLC preparativa: columna: YMC Chiralart Amilose SA 5 µm 250 x 30 mm; eluyente: 80% *n*-heptano, 20% etanol; temperatura: 25°C; velocidad de flujo: 30 ml/min; detección UV: 220 nm).

Esto proporcionó (en la secuencia de elución de la columna) 23,0 mg (22% de teoría, 100% pureza) de diastereómero 1 del Ejemplo 601 (99% de) Rt = 9,88 min y 22,0 mg (21% de teoría, 100% de pureza) de diastereómero 2 del Ejemplo 602 (99% de) Rt = 12,57 min.

[HPLC analítica: columna: YMC Chiralart Amilose SA 5 µm 250 x 4,6 mm; eluyente: 80% isohexano, 20% etanol; temperatura: 30°C; velocidad de flujo: 1,0 ml/min; detección UV: 220 nm]

Ejemplo 601

N-[(1*S*)-1-ciclopropil-2,2,2-trifluoroetil]-7-[7-hidroxi-5-azaspiro[2,4]hept-5-il]-4-oxo-1-(2,4,6-trifluorofenil)-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida (diastereómero 1)

LC-MS (Método 3): R_t = 2,08 min; MS (ESIpos): m/z = 553 $[M+H]^+$

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm = 10,56 (d, 1H), 8,77-8,82 (m, 1H), 8,29 (d, 1H), 7,46-7,64 (m, 2H), 6,81 (br d, 0,40H), 6,69 (br d, 0,60H), 5,07 (br d, 0,40H), 4,98 (br d, 0,60H), 4,33-4,44 (m, 1H), 3,59-3,79 (m, 2H), 3,31-3,47 (m, 1,60H), 3,14-3,27 (m, 1H), 2,88 (br d, 0,40H), 1,14-1,28 (m, 1H), 0,76-0,88 (m, 1H), 0,46-0,69 (m, 6H), 0,29-0,39 (m, 1H).

Ejemplo 602

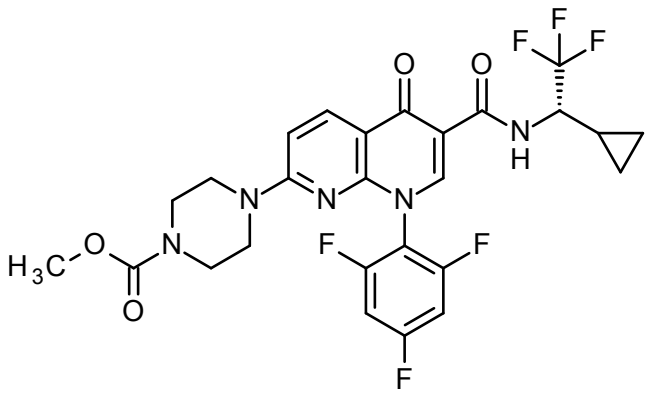
N-[(1*S*)-1-ciclopropil-2,2,2-trifluoroetil]-7-[7-hidroxi-5-azaspiro[2,4]hept-5-il]-4-oxo-1-(2,4,6-trifluorofenil)-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida (diastereómero 2)

LC-MS (Método 3): R_t = 2,08 min; MS (ESIpos): m/z = 553 $[M+H]^+$

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm = 10,56 (d, 1H), 8,77-8,82 (m, 1H), 8,29 (d, 1H), 7,49-7,60 (m, 2H), 6,81 (br d, 0,40H), 6,69 (br d, 0,60H), 5,08 (br d, 0,40H), 4,98 (br d, 0,60H), 4,33-4,43 (m, 1H), 3,59-3,79 (m, 2H), 3,31-3,49 (m, 1,60H), 3,21 (br dd, 1H), 2,83-2,93 (m, 0,40H), 1,16-1,26 (m, 1H), 0,76-0,87 (m, 1H), 0,43-0,71 (m, 6H), 0,29-0,39 (m, 1H).

Ejemplo 603

4-[6-{[(1*S*)-1-ciclopropil-2,2,2-trifluoroetil]carbamoil}-5-oxo-8-(2,4,6-trifluorofenil)-5,8-dihidro-1,8-naftiridin-2-il]piperazina-1-carboxilato de metilo



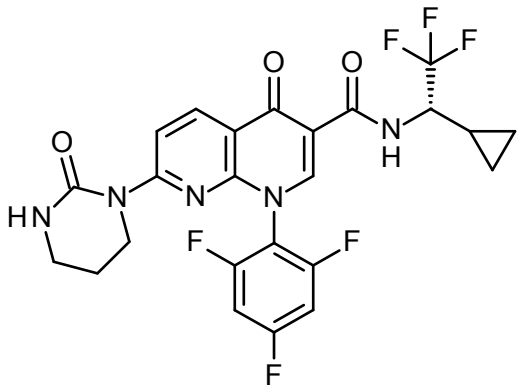
De acuerdo con GP1, se hicieron reaccionar 70,0 mg (151 µmol) del compuesto del Ejemplo 157A con 31,9 mg (182 µmol) de clorhidrato de (1S)-1-ciclopropil-2,2,2-trifluoroetanamina en presencia de 69,1 mg (182 µmol) de HATU y 79 µl (450 µmol) de DIPEA en 580 µl de DMF. El producto bruto se purificó mediante HPLC preparativa (acetonitrilo/agua/0,1% ácido fórmico). Se obtuvo 47,9 mg (54% de teoría, 100% de pureza) del compuesto del título.

LC-MS (Método 3): R_t = 2,13 min; MS (ESIpos): m/z = 584 $[M+H]^+$

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm = 10,49 (d, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,33 (d, 1H), 7,53-7,60 (m, 2H), 7,14 (d, 1H), 4,33-4,43 (m, 1H), 3,61 (s, 3H), 3,49-3,57 (m, 4H), 3,36-3,44 (m, 4H), 1,16-1,25 (m, 1H), 0,50-0,69 (m, 3H), 0,30-0,38 (m, 1H).

Ejemplo 604

N-[(1*S*)-1-ciclopropil-2,2,2-trifluoroetil]-4-oxo-7-(2-oxotetrahidropirimidin-1(2*H*)-il)-1-(2,4,6-trifluorofenil)-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida



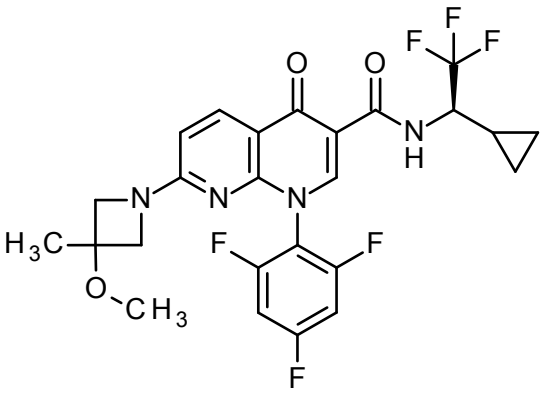
De acuerdo con GP2, se hicieron reaccionar 60,0 mg (126 µmol) del compuesto del Ejemplo 126A con 126 mg (1,26 mmol) de tetrahidropirimidin-2(1*H*)-ona en presencia de 26,1 mg (189 µmol) de carbonato de potasio, 5,66 mg (25,2 µmol) de acetato de paladio y 14,6 mg (25,2 µmol) de Xantphos en 1,2 ml de 1,4-dioxano. El producto bruto se purificó mediante HPLC preparativa (acetonitrilo/agua/0,1% ácido fórmico). Se obtuvo 46,0 mg (68% de teoría, 100% de pureza) del compuesto del título.

LC-MS (Método 3): R_t = 1,94 min; MS (ESIpos): m/z = 540 $[M+H]^+$

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm = 10,33 (d, 1H), 9,01 (s, 1H), 8,52 (d, 1H), 8,30 (d, 1H), 7,60 (t, 2H), 7,38-7,41 (m, 1H), 4,35-4,45 (m, 1H), 3,50 (br t, 2H), 3,15 (td, 2H), 1,80-1,88 (m, 2H), 1,19-1,27 (m, 1H), 0,52-0,70 (m, 3H), 0,31-0,38 (m, 1H).

Ejemplo 605

N-[(1*R*)-1-ciclopropil-2,2,2-trifluoroetil]-7-(3-metoxi-3-metilazetidin-1-il)-4-oxo-1-(2,4,6-trifluorofenil)-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida



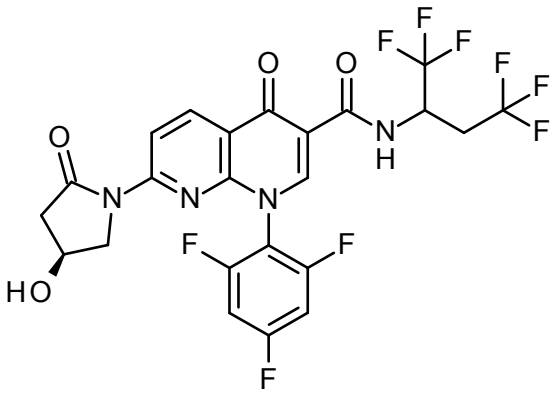
De acuerdo con GP1, se hicieron reaccionar 24,0 mg (57,2 µmol) del compuesto del Ejemplo 161A con 12,1 mg (68,7 µmol) de clorhidrato de (1*R*)-1-ciclopropil-2,2,2-trifluoroetanamina en presencia de 26,1 mg (68,7 µmol) de HATU y 30 µl (170 µmol) de DIPEA en 230 µl de DMF. El producto bruto se purificó mediante HPLC preparativa (acetonitrilo/agua/0,1% ácido fórmico). Se obtuvo 23,9 mg (77% de teoría, 100% de pureza) del compuesto del título.

LC-MS (Método 3): R_t = 2,32 min; MS (ESIpos): m/z = 541 $[M+H]^+$

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm = 10,52 (d, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,30 (d, 1H), 7,50-7,58 (m, 2H), 6,64 (d, 1H), 4,33-4,43 (m, 1H), 3,50-4,11 (m, 3H), 3,16 (s, 3H), 1,41 (s, 3H), 1,16-1,25 (m, 1H), 0,49-0,69 (m, 3H), 0,30-0,37 (m, 1H).

Ejemplo 606

N-[1,1,1,4,4,4-Hexafluorobutan-2-il]-7-[(4*S*)-4-hidroxi-2-oxopirrolidin-1-il]-4-oxo-1-(2,4,6-trifluorofenil)-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida (mezcla diastereómera)



De acuerdo con GP1, se hicieron reaccionar 40,0 mg (95,4 µmol) del compuesto del Ejemplo 117A con 29,1 mg (134 µmol) de clorhidrato de 1,1,1,4,4,4-hexafluorobutan-2-amina en presencia de 43,5 mg (114 µmol) de HATU y 50 µl (290 µmol) de DIPEA en 350 µl de DMF. El producto bruto se purificó mediante HPLC preparativa (acetonitrilo/agua/0,1% ácido fórmico). Se obtuvo 36,5 mg (66% de teoría, 100% de pureza) del compuesto del título.

LC-MS (Método 1): R_t = 1,00 min; MS (ESIpos): m/z = 583 $[M+H]^+$

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm = 10,37 (d, 1H), 9,09 (s, 1H), 8,71 (d, 1H), 8,55 (d, 1H), 7,58-7,66 (m, 2H), 5,21-5,37 (m, 2H), 4,29 (br s, 1H), 3,69 (dd, 1H), 3,47 (d, 1H), 3,11-3,22 (m, 1H), 2,90-3,03 (m, 2H), 2,38 (br d, 1H).

Se separaron 36,0 mg del compuesto del título (mezcla diastereómera) en los diastereómeros mediante HPLC quiral (HPLC preparativa: columna: Daicel Chiralcel OX-H 5 µm 250 x 20 mm; eluyente: 80% *n*-heptano, 20% isopropanol; temperatura: 23°C; velocidad de flujo: 20 ml/min; detección UV: 220 nm).

Esto proporcionó (en la secuencia de elución de la columna) 10,50 mg (19% de teoría, 100% pureza) de diastereómero 1 del Ejemplo 607 (99% de) Rt = 6,32 min y 6,90 mg (12% de teoría, 100% de pureza) de diastereómero 2 del Ejemplo 608 (94% de) Rt = 7,62 min.

[HPLC analítica: columna: Daicel OX-3 3 µm 50 x 4,6 mm; eluyente: 80% isohexano, 20% isopropanol; detección UV: 220 nm].

Ejemplo 607

N-[1,1,1,4,4,4-Hexafluorobutan-2-il]-7-[(4*S*)-4-hidroxi-2-oxopirrolidin-1-il]-4-oxo-1-(2,4,6-trifluorofenil)-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida (diastereómero 1)

LC-MS (Método 3): R_t = 1,86 min; MS (ESIpos): m/z = 583 $[M+H]^+$

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm = 10,37 (d, 1H), 9,09 (s, 1H), 8,71 (d, 1H), 8,54 (d, 1H), 7,58-7,66 (m, 2H), 5,22-5,34 (m, 1H), 4,29 (br t, 1H), 3,69 (dd, 1H), 3,44-3,52 (m, 2H), 3,10-3,23 (m, 1H), 2,90-3,01 (m, 2H), 2,38 (d, 1H).

Ejemplo 608

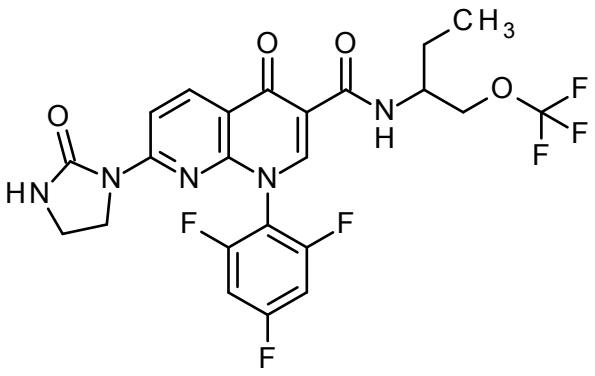
N-[1,1,1,4,4,4-Hexafluorobutan-2-il]-7-[(4*S*)-4-hidroxi-2-oxopirrolidin-1-il]-4-oxo-1-(2,4,6-trifluorofenil)-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida (diastereómero 2)

LC-MS (Método 3): R_t = 1,85 min; MS (ESIpos): m/z = 583 $[M+H]^+$

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm = 10,37 (d, 1H), 9,09 (s, 1H), 8,71 (d, 1H), 8,55 (d, 1H), 7,57-7,66 (m, 2H), 5,21-5,34 (m, 1H), 4,27-4,31 (m, 1H), 3,69 (dd, 1H), 3,11-3,22 (m, 1H), 2,91-3,02 (m, 2H), 2,38 (br d, 1H).

Ejemplo 609

4-Oxo-7-(2-oxoimidazolidin-1-il)-*N*-[1-(trifluorometoxi)butan-2-il]-1-(2,4,6-trifluorofenil)-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida (racemato)



De acuerdo con GP1, se hicieron reaccionar 300 mg (742 µmol) del compuesto del Ejemplo 113A con 201 mg (1,04 mmol) de clorhidrato de 1-(trifluorometoxi)butan-2-amina en presencia de 339 mg (890 µmol) de HATU y 390 µl (2,20 mmol) de DIPEA en 2,8 ml de DMF. El producto bruto se purificó mediante HPLC preparativa (acetonitrilo/agua/0,1% ácido fórmico). Se obtuvo 224 mg (52% de teoría, 94% de pureza) del compuesto del título.

LC-MS (Método 3): R_t = 1,92 min; MS (ESIpos): m/z = 544 $[M+H]^+$

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm = 9,89 (br d, 1H), 8,92 (s, 1H), 8,55 (d, 1H), 8,42 (d, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,53-7,63 (m, 2H), 4,15-4,25 (m, 3H), 3,54-3,64 (m, 2H), 3,32-3,38 (m, 2H), 1,55-1,74 (m, 2H), 0,95 (t, 3H).

Se separaron 216 mg del compuesto del título (racemato) en los enantiómeros mediante HPLC quiral (HPLC preparativa: columna: YMC Chiralart Cellulose SB 5 µm 250 x 20 mm; eluyente: 70% *n*-heptano, 30% isopropanol; temperatura: 30°C; velocidad de flujo: 15 ml/min; detección UV: 220 nm).

Esto proporcionó (en la secuencia de elución de la columna) 91,0 mg (21% de teoría, 100% de pureza) de enantiómero 1 del Ejemplo 610 (99% ee) Rt = 12,46 min y 88,0 mg (20% de teoría, 100% de pureza) de enantiómero 2 del Ejemplo 611 (98% ee) Rt = 14,51 min.

[HPLC analítica: columna: YMC Chiralart Amilose SB 5 µm 250 x 4,6 mm; eluyente: 70% isohexano, 30% isopropanol; temperatura: 40°C; velocidad de flujo: 1,0 ml/min; detección UV: 220 nm]

Ejemplo 610

4-Oxo-7-(2-oxoimidazolidin-1-il)-*N*-[1-(trifluorometoxi)butan-2-il]-1-(2,4,6-trifluorofenil)-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida (enantiómero 1)

LC-MS (Método 3): R_t = 1,94 min; MS (ESIpos): m/z = 544 $[M+H]^+$

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm = 9,89 (br d, 1H), 8,92 (s, 1H), 8,55 (d, 1H), 8,42 (d, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,54-7,61 (m, 2H), 4,15-4,24 (m, 3H), 3,55-3,63 (m, 2H), 3,32-3,38 (m, 2H), 1,55-1,74 (m, 2H), 0,95 (t, 3H).

Ejemplo 611

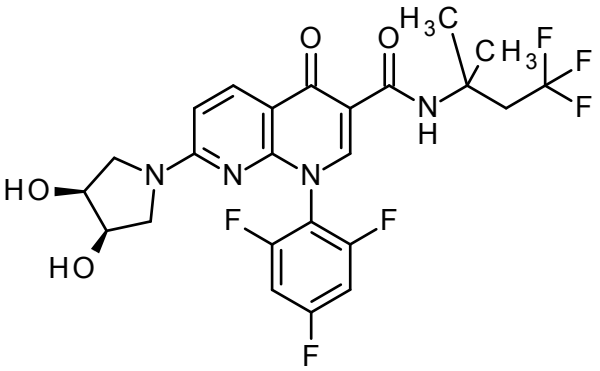
4-Oxo-7-(2-oxoimidazolidin-1-il)-*N*-[1-(trifluorometoxi)butan-2-il]-1-(2,4,6-trifluorofenil)-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida (enantiómero 2)

LC-MS (Método 3): R_t = 1,94 min; MS (ESIpos): m/z = 544 $[M+H]^+$

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm = 9,89 (br d, 1H), 8,92 (s, 1H), 8,55 (d, 1H), 8,42 (d, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,53-7,62 (m, 2H), 4,15-4,24 (m, 3H), 3,55-3,63 (m, 2H), 3,32-3,38 (m, 2H), 1,54-1,74 (m, 2H), 0,95 (t, 3H).

Ejemplo 612

7-[(3*R*,4*S*)-3,4-Dihidroxipirrolidin-1-il]-4-oxo-*N*-(4,4,4-trifluoro-2-metilbutan-2-il)-1-(2,4,6-trifluorofenil)-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida



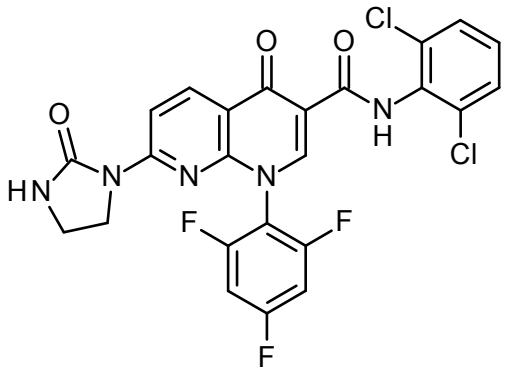
De acuerdo con GP1, se hicieron reaccionar 60,0 mg (142 µmol) del compuesto del Ejemplo 156A con 30,3 mg (171 µmol) de clorhidrato de 4,4,4-trifluoro-2-metilbutan-2-amina en presencia de 65,0 mg (171 µmol) de HATU y 99 µl (570 µmol) de DIPEA en 1,2 ml de DMF. El producto bruto se purificó mediante HPLC preparativa (acetonitrilo/agua/0,1% ácido fórmico). Se obtuvo 56,0 mg (72% de teoría, 100% de pureza) del compuesto del título.

LC-MS (Método 3): R_t = 1,75 min; MS (ESIpos): m/z = 545 $[M+H]^+$

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm = 10,16 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,25 (d, 1H), 7,52-7,60 (m, 2H), 6,73 (d, 1H), 5,03 (d, 1H), 4,93 (d, 1H), 4,09-4,17 (m, 1H), 3,99-4,07 (m, 1H), 3,55-3,63 (m, 1H), 3,19-3,30 (m, 2H), 2,89-3,04 (m, 3H), 1,48 (s, 6H).

Ejemplo 613

N-(2,6-Diclorofenil)-4-oxo-7-(2-oxoimidazolidin-1-il)-1-(2,4,6-trifluorofenil)-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida



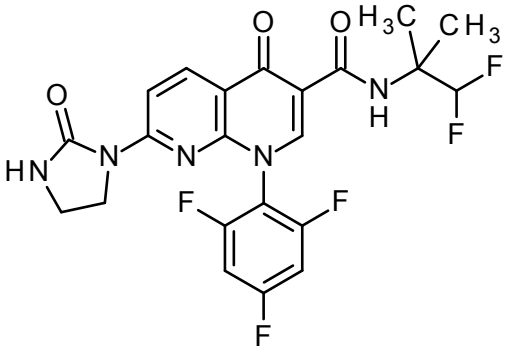
De acuerdo con GP2, se hicieron reaccionar 60,0 mg (120 µmol) del compuesto del Ejemplo 160B con 147 mg (1,20 mmol) de clorhidrato de imidazolidin-2-ona en presencia de 24,9 mg (180 µmol) de carbonato de potasio, 5,40 mg (24,1 µmol) de acetato de paladio y 13,9 mg (24,1 µmol) de Xantphos en 1,1 ml de 1,4-dioxano. El producto bruto se purificó mediante HPLC preparativa (acetonitrilo/agua/0,1% ácido fórmico). La sustancia se aisló con impurezas y se recristalizó adicionalmente a partir de acetonitrilo, se filtró con succión, se lavó con un poco de acetonitrilo y se secó. Se obtuvo 38,5 mg (58% de teoría, 100% de pureza) del compuesto del título.

LC-MS (Método 3): R_t = 1,95 min; MS (ESIpos): m/z = 548 $[M+H]^+$

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm = 11,70 (s, 1H), 9,08 (s, 1H), 8,62 (d, 1H), 8,47 (d, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,54-7,63 (m, 4H), 7,39 (t, 1H), 3,57-3,65 (m, 2H), 3,33-3,39 (m, 2H).

Ejemplo 614

N-(1,1-Difluoro-2-metilpropan-2-il)-4-oxo-7-(2-oxoimidazolidin-1-il)-1-(2,4,6-trifluorofenil)-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida



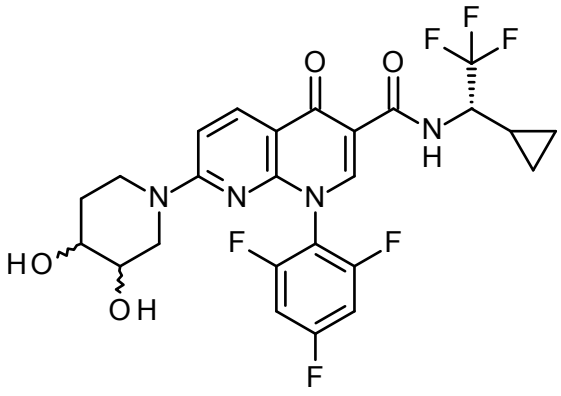
De acuerdo con GP1, se hicieron reaccionar 50,0 mg (124 µmol) del compuesto del Ejemplo 113A con 25,2 mg (173 µmol) de clorhidrato de 1,1-difluoro-2-metilpropan-2-amina en presencia de 56,4 mg (148 µmol) de HATU y 65 µl (370 µmol) de DIPEA en 460 µl de DMF. El producto bruto se purificó mediante HPLC preparativa (acetonitrilo/agua/0,1% ácido fórmico). Se obtuvo 34,9 mg (57% de teoría, 100% de pureza) del compuesto del título.

LC-MS (Método 3): R_t = 1,86 min; MS (ESIpos): m/z = 496 $[M+H]^+$

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm = 10,12 (s, 1H), 8,91 (s, 1H), 8,55 (d, 1H), 8,42 (d, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,53-7,61 (m, 2H), 6,43 (t, 1H), 3,53-3,65 (m, 2H), 3,32-3,38 (m, 2H), 1,45 (s, 6H).

Ejemplo 615

N-[(1*S*)-1-ciclopropil-2,2,2-trifluoroetil]-7-[*trans*-3,4-dihidroxipiperidin-1-il]-4-oxo-1-(2,4,6-trifluorofenil)-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida (mezcla diastereómera)



De acuerdo con GP3, se hicieron reaccionar 150 mg (315 µmol) del compuesto del Ejemplo 126A con 58,1 mg (378 µmol) de clorhidrato de piperidina-3,4-diol y 160 µl (950 µmol) de DIPEA en 1,3 ml de DMF. El producto bruto se purificó mediante HPLC preparativa (acetonitrilo/agua/0,1% ácido fórmico). Se obtuvo 153 mg (87% de teoría, 100% de pureza) del compuesto del título.

LC-MS (Método 4): R_t = 2,95 min; MS (ESIpos): m/z = 557 $[M+H]^+$

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm = 10,53 (d, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,22-8,28 (m, 1H), 7,52-7,60 (m, 2H), 7,12 (d, 1H), 4,98 (br s, 1H), 4,86 (br s, 1H), 4,33-4,43 (m, 1H), 3,75-3,87 (m, 1H), 3,56-3,75 (m, 1H), 3,39-3,47 (m, 1H), 3,10-3,27 (m, 3H), 1,72-1,82 (m, 1H), 1,16-1,27 (m, 2H), 0,49-0,69 (m, 3H), 0,31-0,37 (m, 1H).

Se separaron 142 mg del compuesto del título (mezcla diastereómera) en los diastereómeros mediante HPLC quiral (SFC preparativa: columna: Chiralpak AD 250 x 20 mm; eluyente: 85% dióxido de carbono, 15% etanol; temperatura: 40°C; velocidad de flujo: 80 ml/min; detección UV: 210 nm).

Esto proporcionó (en la secuencia de elución de la columna) 63,80 mg (15% de teoría, 100% pureza) de diastereómero 1 del Ejemplo 616 (99% de) Rt = 7,56 min y 62,10 mg (18% de teoría, 100% de pureza) de diastereómero 2 del Ejemplo 617 (96% de) Rt = 9,25 min.

[SFC analítica: columna: AD; eluyente: 80% dióxido de carbono, 20% etanol; velocidad de flujo: 3,0 ml/min; detección UV: 210 nm].

Ejemplo 616

N-[(1*S*)-1-ciclopropil-2,2,2-trifluoroetil]-7-[*trans*-3,4-dihidroxipiperidin-1-il]-4-oxo-1-(2,4,6-trifluorofenil)-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida (diastereómero 1)

LC-MS (Método 1): R_t = 0,96 min; MS (ESIpos): m/z = 557 $[M+H]^+$

^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6): δ ppm = 10,54 (d, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,26 (d, 1H), 7,54-7,60 (m, 2H), 7,12 (d, 1H), 4,96-5,03 (m, 1H), 4,88 (d, 1H), 4,34-4,41 (m, 1H), 3,76-3,84 (m, 1H), 3,52-3,74 (m, 1H), 3,39-3,46 (m, 1H), 3,05-3,29 (m, 2H), 1,71-1,82 (m, 1H), 1,17-1,26 (m, 2H), 0,63-0,68 (m, 1H), 0,51-0,60 (m, 2H), 0,31-0,35 (m, 1H).

Ejemplo 617

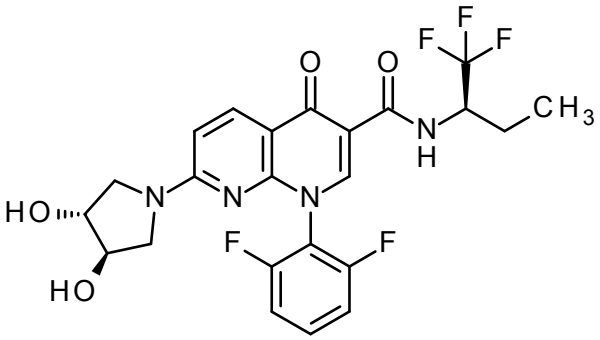
N-[(1*S*)-1-ciclopropil-2,2,2-trifluoroetil]-7-[*trans*-3,4-dihidroxipiperidin-1-il]-4-oxo-1-(2,4,6-trifluorofenil)-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida (diastereómero 2)

LC-MS (Método 1): R_t = 0,96 min; MS (ESIpos): m/z = 557 $[M+H]^+$

^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6): δ ppm = 10,54 (d, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,26 (d, 1H), 7,54-7,60 (m, 2H), 7,12 (d, 1H), 5,00 (br d, 1H), 4,88 (d, 1H), 4,34-4,41 (m, 1H), 3,77-3,84 (m, 1H), 3,68 (br s, 1H), 3,38-3,48 (m, 2H), 3,18-3,26 (m, 2H), 1,76 (br s, 1H), 1,21-1,28 (m, 1H), 1,16-1,26 (m, 1H), 0,63-0,68 (m, 1H), 0,51-0,60 (m, 2H), 0,33 (br dd, 1H).

Ejemplo 618

1-(2,6-Difluorofenil)-7-[(3*R*,4*R*)-3,4-dihidroxipirrolidin-1-il]-4-oxo-*N*-[(2*R*)-1,1,1-trifluorobutan-2-il]-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida



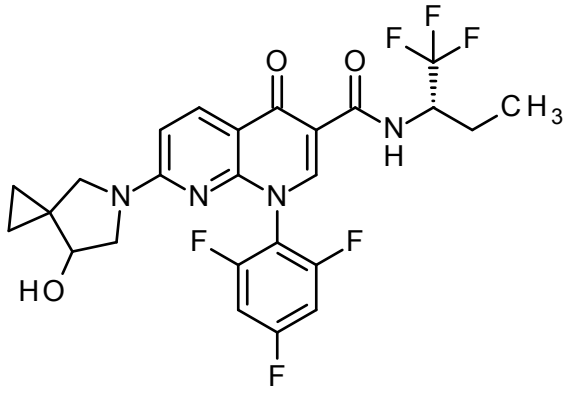
A una solución de 115 mg (155 µmol) del compuesto del Ejemplo 165A en 1,3 ml de THF se agregaron 350 µl (1,0 M en THF, 350 µmol) de fluoruro de tetra-n-butilamonio y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El solvente se eliminó a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía de fase normal (gradiente acetato de etilo-ciclohexano). La sustancia se aisló con impurezas y se purificó adicionalmente mediante HPLC preparativa (acetonitrilo/agua/0,1% ácido fórmico). Se obtuvo 26 mg (33% de teoría, 100% de pureza) del compuesto del título.

LC-MS (Método 3): R_t = 1,63 min; MS (ESIpos): m/z = 513 $[M+H]^+$

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm = 10,45 (d, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,28 (d, 1H), 7,67-7,75 (m, 1H), 7,42 (t, 2H), 6,78 (d, 1H), 5,22 (d, 1H), 5,13 (d, 1H), 4,68-4,79 (m, 1H), 4,04 (br s, 1H), 3,89 (br s, 1H), 3,57-3,64 (m, 1H), 3,32-3,37 (m, 1H), 3,19 (dd, 1H), 3,02 (d, 1H), 1,83-1,93 (m, 1H), 1,59-1,70 (m, 1H), 0,97 (t, 3H).

Ejemplo 619

7-[7-hidroxi-5-azaspiro[2,4]hept-5-il]-4-oxo-*N*-[(2*S*)-1,1,1-trifluorobutan-2-il]-1-(2,4,6-trifluorofenil)-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida (mezcla diastereómera)



De acuerdo con GP1, se hicieron reaccionar 80,0 mg (185 µmol) del compuesto del Ejemplo 155A con 36,4 mg (223 µmol) de clorhidrato de (2*S*)-1,1,1-trifluorobutan-2-amina en presencia de 84,6 mg (223 µmol) de HATU y 97 µl (560 µmol) de DIPEA en 890 µl de DMF. El producto bruto se purificó mediante HPLC preparativa (acetonitrilo/agua/0,1% ácido fórmico). Se obtuvo 90,2 mg (90% de teoría, 100% de pureza) del compuesto del título.

LC-MS (Método 4): R_t = 3,57 min; MS (ESIpos): m/z = 541 $[M+H]^+$

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm = 10,43 (d, 1H), 8,77-8,82 (m, 1H), 8,28 (d, 1H), 7,49-7,61 (m, 2H), 6,80 (br d, 0,40H), 6,69 (d, 0,60H), 5,04-5,11 (m, 0,40H), 4,95-5,02 (m, 0,60H), 4,68-4,78 (m, 1H), 3,61-3,78 (m, 2H), 3,34-3,49 (m, 1,60H), 3,14-3,26 (m, 1H), 2,84-2,92 (m, 0,40H), 1,83-1,92 (m, 1H), 1,58-1,70 (m, 1H), 0,97 (t, 3H), 0,77-0,86 (m, 1H), 0,44-0,63 (m, 3H).

Se separaron 78,7 mg del compuesto del título (mezcla diastereómera) en los diastereómeros mediante HPLC quiral (HPLC preparativa: columna: Daicel Chiralpak IA 5 µm 250 x 20 mm; eluyente: 80% *n*-heptano, 20% etanol; temperatura: 25°C; velocidad de flujo: 15 ml/min; detección UV: 210 nm).

Esto proporcionó (en la secuencia de elución de la columna) 33,4 mg (33% de teoría, 100% pureza) de diastereómero 1 del Ejemplo 620 (99% de) Rt = 8,04 min y 34,5 mg (34% de teoría, 100% de pureza) de diastereómero 2 del Ejemplo 621 (98% de) Rt = 9,82 min.

[HPLC analítica: columna: Daicel IA-3 3 µm 50 x 4,6 mm; eluyente: 80% isohexano, 20% etanol; detección UV: 220 nm].

Ejemplo 620

7-[7-hidroxi-5-azaspiro[2,4]hept-5-il]-4-oxo-*N*-[(2*S*)-1,1,1-trifluorobutan-2-il]-1-(2,4,6-trifluorofenil)-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida (diastereómero 1)

LC-MS (Método 1): R_t = 1,10 min; MS (ESIpos): m/z = 541 $[M+H]^+$

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm = 10,43 (d, 1H), 8,78-8,83 (m, 1H), 8,28 (d, 1H), 7,49-7,61 (m, 2H), 6,81 (br d, 0,40H), 6,69 (br d, 0,60H), 4,93-5,13 (m, 1H), 4,68-4,79 (m, 1H), 3,60-3,78 (m, 2H), 3,32-3,48 (m, 1,60H), 3,14-3,27 (m, 1H), 2,88 (br d, 0,40H), 1,83-1,93 (m, 1H), 1,58-1,70 (m, 1H), 0,97 (t, 3H), 0,76-0,88 (m, 1H), 0,44-0,63 (m, 3H).

Ejemplo 621

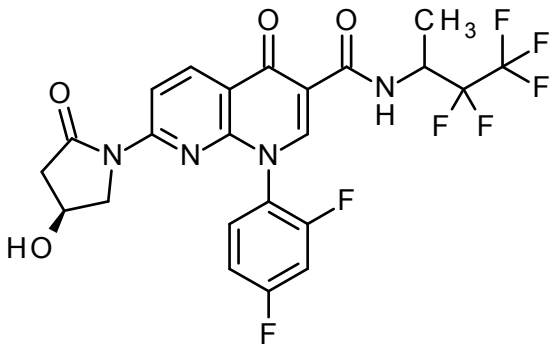
7-[7-hidroxi-5-azaspiro[2,4]hept-5-il]-4-oxo-*N*-[(2*S*)-1,1,1-trifluorobutan-2-il]-1-(2,4,6-trifluorofenil)-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida (diastereómero 2)

LC-MS (Método 1): R_t = 1,10 min; MS (ESIpos): m/z = 541 $[M+H]^+$

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm = 10,43 (d, 1H), 8,78-8,83 (m, 1H), 8,28 (d, 1H), 7,49-7,61 (m, 2H), 6,81 (br d, 0,40H), 6,69 (br d, 0,60H), 4,92-5,19 (m, 1H), 4,68-4,79 (m, 1H), 3,59-3,78 (m, 2H), 3,33-3,48 (m, 1,60H), 3,14-3,27 (m, 1H), 2,88 (br d, 0,40H), 1,83-1,93 (m, 1H), 1,58-1,70 (m, 1H), 0,97 (t, 3H), 0,76-0,88 (m, 1H), 0,44-0,63 (m, 3H).

Ejemplo 622

1-(2,4-Difluorofenil)-7-[(4*S*)-4-hidroxi-2-oxopirrolidin-1-il]-4-oxo-*N*-[3,3,4,4,4-pentafluorobutan-2-il]-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida (mezcla diastereómera)



De acuerdo con GP1, se hicieron reaccionar 150 mg (374 µmol) del compuesto del Ejemplo 63A con 89,5 mg (449 µmol) de clorhidrato de 3,3,4,4,4-pentafluorobutan-2-amina en presencia de 171 mg (449 µmol) de HATU y 260 µl (1,50 mmol) de DIPEA en 1,5 ml de DMF. El producto bruto se purificó mediante HPLC preparativa (acetonitrilo/agua/0,1% ácido fórmico). Se obtuvo 177 mg (87% de teoría, 100% de pureza) del compuesto del título.

LC-MS (Método 1): R_t = 1,03 min; MS (ESIpos): m/z = 547 $[M+H]^+$

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm = 10,35 (br d, 1H), 8,85 (d, 1H), 8,70 (d, 1H), 8,52 (dd, 1H), 7,81-7,93 (m, 1H), 7,63 (br t, 1H), 7,37 (br t, 1H), 5,28-5,36 (m, 1H), 4,98-5,11 (m, 1H), 4,26-4,31 (m, 1H), 3,62-3,71 (m, 1H), 3,42-3,51 (m, 1H), 2,89-2,99 (m, 1H), 2,32-2,41 (m, 1H), 1,41 (d, 3H).

Se separaron 167 mg del compuesto del título (mezcla diastereómera) en los diastereómeros mediante HPLC quiral (HPLC preparativa: columna: Chiralpak AD-H 5 µm 250 x 30 mm; eluyente: 80% *n*-heptano, 20% isopropanol; temperatura: 23°C; velocidad de flujo: 50 ml/min; detección UV: 220 nm).

Esto proporcionó (en la secuencia de elución de la columna) 74,1 mg de diastereómero 1 (99% de) Rt = 6,33 min y 71,3 mg de diastereómero 2 (95% de) Rt = 9,54 min.

[HPLC analítica: columna: Daicel AD-3 3 µm 50 x 4,6 mm; eluyente: 80% isohexano, 20% isopropanol; detección UV: 220 nm].

El diastereómero 1 se purificó adicionalmente mediante HPLC preparativa (columna: Chromatorex C18, 10 µm, 125*40 mm, solvente: acetonitrilo, agua, 0,1% ácido fórmico), y se obtuvieron 60,3 mg (30% de teoría, 100% de pureza) del compuesto del título del Ejemplo 623.

El diastereómero 2 se purificó adicionalmente mediante HPLC preparativa (columna: Chromatorex C18, 10 µm, 125*40 mm, solvente: acetonitrilo, agua, 0,1% ácido fórmico), y se obtuvieron 60,2 mg (30% de teoría, 100% de pureza) del compuesto del título del Ejemplo 624.

Ejemplo 623

1-(2,4-Difluorofenil)-7-[(4*S*)-4-hidroxi-2-oxopirrolidin-1-il]-4-oxo-*N*-[3,3,4,4,4-pentafluorobutan-2-il]-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida (diastereómero 1)

LC-MS (Método 3): R_t = 1,88 min; MS (ESIpos): m/z = 547 $[M+H]^+$

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm = 10,35 (d, 1H), 8,83-8,87 (m, 1H), 8,70 (d, 1H), 8,51 (dd, 1H), 7,80-7,93 (m, 1H), 7,63 (br t, 1H), 7,37 (br t, 1H), 5,28-5,37 (m, 1H), 4,98-5,11 (m, 1H), 4,26-4,31 (m, 1H), 3,66 (td, 1H), 3,47 (br t, 1H), 2,88-2,99 (m, 1H), 2,32-2,42 (m, 1H), 1,41 (d, 3H).

Ejemplo 624

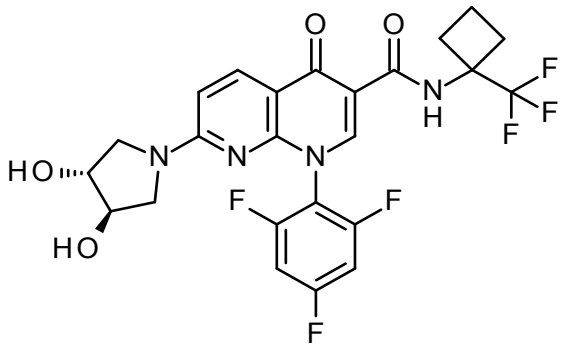
1-(2,4-Difluorofenil)-7-[(4*S*)-4-hidroxi-2-oxopirrolidin-1-il]-4-oxo-*N*-[3,3,4,4,4-pentafluorobutan-2-il]-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida (diastereómero 2)

LC-MS (Método 3): R_t = 1,88 min; MS (ESIpos): m/z = 547 $[M+H]^+$

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm = 10,35 (br dd, 1H), 8,85 (d, 1H), 8,70 (d, 1H), 8,52 (dd, 1H), 7,82-7,92 (m, 1H), 7,62 (br t, 1H), 7,37 (br t, 1H), 5,27-5,36 (m, 1H), 4,98-5,12 (m, 1H), 4,26-4,31 (m, 1H), 3,62-3,72 (m, 1H), 3,46 (br t, 1H), 2,89-3,00 (m, 1H), 2,37 (br dd, 1H), 1,41 (d, 3H).

Ejemplo 625

7-[(3*R*,4*R*)-3,4-Dihidroxipirrolidin-1-il]-4-oxo-*N*-[1-(trifluorometil)ciclobutil]-1-(2,4,6-trifluorofenil)-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida



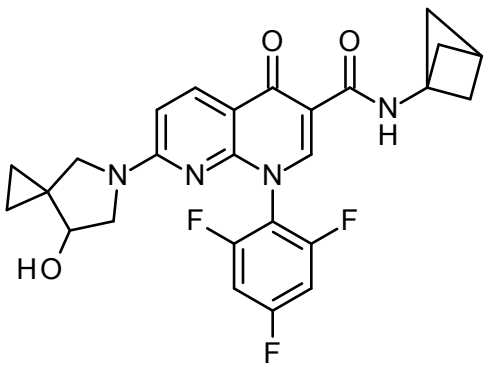
De acuerdo con GP1, se hicieron reaccionar 50,0 mg (119 µmol) del compuesto del Ejemplo 121A con 25,0 mg (142 µmol) de clorhidrato de 1-(trifluorometil)ciclobutanamina en presencia de 54,1 mg (142 µmol) de HATU y 62 µl (360 µmol) de DIPEA en 460 µl de DMF. El producto bruto se purificó mediante HPLC preparativa (acetonitrilo/agua/0,1% ácido fórmico). Se obtuvo 48,7 mg (76% de teoría, 100% de pureza) del compuesto del título.

LC-MS (Método 3): R_t = 1,73 min; MS (ESIpos): m/z = 543 $[M+H]^+$

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm = 10,54 (s, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,27 (d, 1H), 7,53-7,60 (m, 2H), 6,77 (d, 1H), 5,10-5,31 (m, 2H), 4,05 (br s, 1H), 3,93 (br s, 1H), 3,57-3,64 (m, 1H), 3,33-3,37 (m, 2H), 3,21-3,28 (m, 2H), 3,07 (br d, 1H), 2,56-2,65 (m, 2H), 1,90-2,06 (m, 2H).

Ejemplo 626

N-(Biciclo[1,1,1]pent-1-il)-7-[7-hidroxi-5-azaspiro[2,4]hept-5-il]-4-oxo-1-(2,4,6-trifluorofenil)-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida (racemato)



De acuerdo con GP1, se hicieron reaccionar 80,0 mg (119 µmol) del compuesto del Ejemplo 155A con 26,6 mg (223 µmol) de clorhidrato de biciclo[1,1,1]pentan-1-amina en presencia de 84,6 mg (223 µmol) de HATU y 97 µl (560 µmol) de DIPEA en 890 µl de DMF. El producto bruto se purificó mediante HPLC preparativa (acetonitrilo/agua/0,1% ácido fórmico). Se obtuvo 57,8 mg (63% de teoría, 100% de pureza) del compuesto del título.

LC-MS (Método 4): R_t = 3,34 min; MS (ESIpos): m/z = 497 $[M+H]^+$

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm = 10,28 (s, 1H), 8,63-8,68 (m, 1H), 8,25 (d, 1H), 7,49-7,61 (m, 2H), 6,78 (br d, 0,40H), 6,66 (br d, 0,60H), 5,02-5,11 (m, 0,40H), 4,95-5,02 (m, 0,60H), 3,58-3,78 (m, 2H), 3,33-3,47 (m, 2H), 3,11-3,25 (m, 1H), 2,87 (br d, 0,40H), 2,09 (s, 6H), 0,77-0,87 (m, 1H), 0,52-0,62 (m, 2H), 0,43-0,52 (m, 1H).

Se separaron 53,4 mg del compuesto del título (racemato) en los enantiómeros mediante HPLC quiral (HPLC preparativa: columna: YMC Chiralart Amilose SA 5 µm 250 x 30 mm; eluyente: 85% *n*-heptano, 15% etanol; temperatura: 25°C; velocidad de flujo: 30 ml/min; detección UV: 220 nm).

Esto proporcionó (en la secuencia de elución de la columna) 22,0 mg (24% de teoría, 100% de pureza) de enantiómero 1 del Ejemplo 627 (99% ee) Rt = 15,56 min y 23,0 mg (25% de teoría, 100% de pureza) de enantiómero 2 del Ejemplo 628 (99% ee) Rt = 18,15 min.

[HPLC analítica: columna: YMC Chiralart Amilose SA 5 µm 250 x 4,6 mm; eluyente: 80% isohexano, 20% etanol; temperatura: 25°C; velocidad de flujo: 1,0 ml/min; detección UV: 220 nm]

Ejemplo 627

N-(Biciclo[1,1,1]pent-1-il)-7-[7-hidroxi-5-azaspiro[2,4]hept-5-il]-4-oxo-1-(2,4,6-trifluorofenil)-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida (enantiómero 1)

LC-MS (Método 3): R_t = 1,99 min; MS (ESIpos): m/z = 497 $[M+H]^+$

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm = 10,28 (s, 1H), 8,63-8,68 (m, 1H), 8,25 (d, 1H), 7,49-7,61 (m, 2H), 6,77 (br d, 0,40H), 6,66 (br d, 0,60H), 5,02-5,09 (m, 0,40H), 4,94-5,02 (m, 0,60H), 3,60-3,77 (m, 2H), 3,31-3,47 (m, 1,60H), 3,14-3,25 (m, 1H), 2,87 (d, 0,40H), 2,09 (s, 6H), 0,77-0,87 (m, 1H), 0,52-0,62 (m, 2H), 0,43-0,52 (m, 1H).

Ejemplo 628

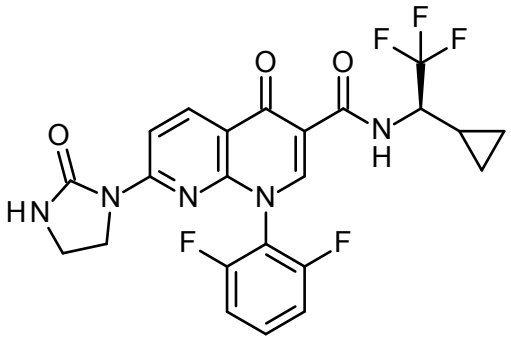
N-(Biciclo[1,1,1]pent-1-il)-7-[7-hidroxi-5-azaspiro[2,4]hept-5-il]-4-oxo-1-(2,4,6-trifluorofenil)-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida (enantiómero 2)

LC-MS (Método 3): R_t = 1,99 min; MS (ESIpos): m/z = 497 $[M+H]^+$

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm = 10,28 (s, 1H), 8,63-8,68 (m, 1H), 8,25 (d, 1H), 7,49-7,61 (m, 2H), 6,78 (br d, 0,40H), 6,66 (br d, 0,60H), 5,02-5,09 (m, 0,40H), 4,97 (br d, 0,60H), 3,59-3,78 (m, 2H), 3,32-3,47 (m, 1,60H), 3,13-3,25 (m, 1H), 2,87 (br d, 0,40H), 2,09 (s, 6H), 0,77-0,87 (m, 1H), 0,44-0,63 (m, 3H).

Ejemplo 629

N-[(1*R*)-1-ciclopropil-2,2,2-trifluoroetil]-1-(2,6-difluorofenil)-4-oxo-7-(2-oxoimidazolidin-1-il)-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida



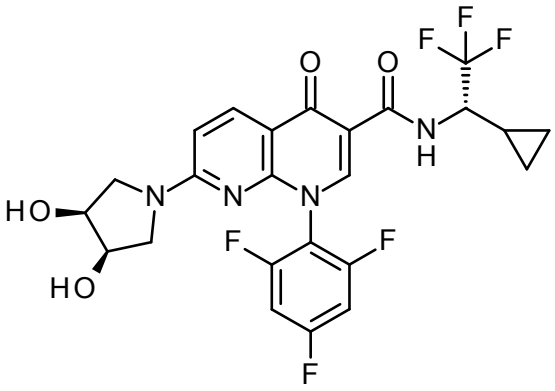
De acuerdo con GP2, se hicieron reaccionar 60,0 mg (131 µmol) del compuesto del Ejemplo 103A con 113 mg (1,31 mmol) de imidazolidin-2-ona en presencia de 27,2 mg (197 µmol) de carbonato de potasio, 5,88 mg (26,2 µmol) de acetato de paladio y 15,2 mg (26,2 µmol) de Xantphos en 1,2 ml de 1,4-dioxano. El producto bruto se purificó mediante HPLC preparativa (acetonitrilo/agua/0,1% ácido fórmico). La sustancia se aisló con impurezas y se recristalizó adicionalmente a partir de acetonitrilo, se filtró con succión, se lavó con un poco de acetonitrilo frío y se secó. Se obtuvo 39,6 mg (60% de teoría, 100% de pureza) del compuesto del título.

LC-MS (Método 3): R_t = 1,91 min; MS (ESIpos): m/z = 508 $[M+H]^+$

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm = 10,36 (d, 1H), 8,94 (s, 1H), 8,57 (d, 1H), 8,44 (d, 1H), 7,68-7,76 (m, 1H), 7,66 (br s, 1H), 7,43 (t, 2H), 4,35-4,45 (m, 1H), 3,50-3,58 (m, 2H), 3,32-3,36 (m, 2H), 1,18-1,27 (m, 1H), 0,51-0,70 (m, 3H), 0,32-0,39 (m, 1H).

Ejemplo 630

N-[(1*S*)-1-ciclopropil-2,2,2-trifluoroetil]-7-[(3*R*,4*S*)-3,4-dihidroxipirrolidin-1-il]-4-oxo-1-(2,4,6-trifluorofenil)-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida



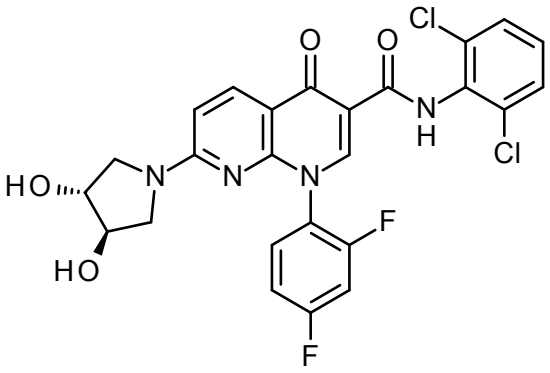
De acuerdo con GP3, se hicieron reaccionar 60,0 mg (126 µmol) del compuesto del Ejemplo 126A con 21,1 mg (151 µmol) de clorhidrato de (3*R*,4S)-pirrolidina-3,4-diol y 77 µl (440 µmol) de DIPEA en 600 µl de DMF. El producto bruto se purificó mediante HPLC preparativa (acetonitrilo/agua/0,1% ácido fórmico). Se obtuvo 61,2 mg (89% de teoría, 100% de pureza) del compuesto del título.

LC-MS (Método 3): R_t = 1,77 min; MS (ESIpos): m/z = 543 $[M+H]^+$

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm = 10,56 (d, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,28 (d, 1H), 7,52-7,60 (m, 2H), 6,76 (d, 1H), 5,04 (d, 1H), 4,94 (d, 1H), 4,33-4,43 (m, 1H), 4,10-4,16 (m, 1H), 3,99-4,05 (m, 1H), 3,60 (br dd, 1H), 3,20-3,30 (m, 2H), 2,97-3,04 (m, 1H), 1,16-1,25 (m, 1H), 0,49-0,68 (m, 3H), 0,29-0,37 (m, 1H).

Ejemplo 631

N-(2,6-Diclorofenil)-1-(2,4-difluorofenil)-7-[(3*R*,4*R*)-3,4-dihidroxipirrolidin-1-il]-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida



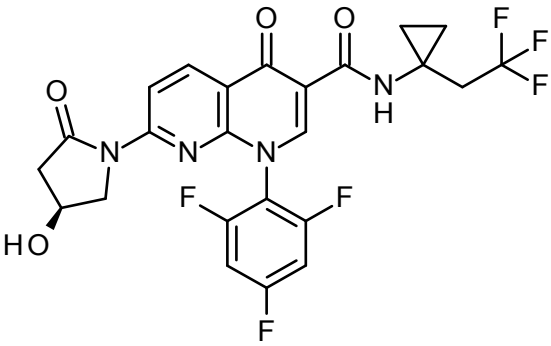
De acuerdo con GP3, se hicieron reaccionar 40,0 mg (83,2 µmol) del compuesto del Ejemplo 81A con 13,9 mg (99,9 µmol) de clorhidrato de (3*R*,4*R*)-pirrolidina-3,4-diol y 51 µl (290 µmol) de DIPEA en 400 µl de DMF. El producto bruto se purificó mediante HPLC preparativa (acetonitrilo/agua/0,1% ácido fórmico). Se obtuvo 31,2 mg (68% de teoría, 100% de pureza) del compuesto del título.

LC-MS (Método 3): R_t = 1,68 min; MS (ESIpos): m/z = 547 $[M+H]^+$

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm = 12,04 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,34 (d, 1H), 7,85 (td, 1H), 7,55-7,61 (m, 2H), 7,30-7,40 (m, 2H), 6,78 (d, 1H), 5,07-5,29 (m, 2H), 4,01-4,09 (m, 1H), 3,93 (br s, 1H), 3,57-3,66 (m, 1H), 3,16-3,28 (m, 2H), 3,03-3,14 (m, 1H).

Ejemplo 632

7-[(4*S*)-4-hidroxi-2-oxopirrolidin-1-il]-4-oxo-*N*-[1-(2,2,2-trifluoroetil)ciclopropil]-1-(2,4,6-trifluorofenil)-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida



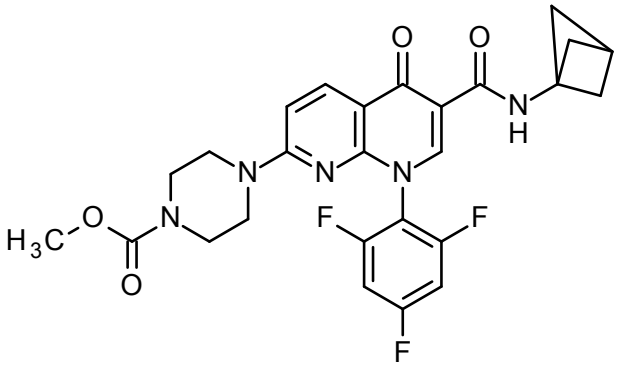
De acuerdo con GP1, se hicieron reaccionar 23,7 mg (56,4 µmol) del compuesto del Ejemplo 117A con 10,4 mg (59,2 µmol) de clorhidrato de 1-(2,2,2-trifluoroetil)ciclopropanamina en presencia de 25,7 mg (67,7 µmol) de HATU y 39 µl (500 µmol) de DIPEA en 500 µl de DMF. El producto bruto se purificó mediante HPLC preparativa (acetonitrilo/agua/0,1% ácido fórmico). Se obtuvo 20,1 mg (66% de teoría, 100% de pureza) del compuesto del título.

LC-MS (Método 3): R_t = 1,72 min; MS (ESIpos): m/z = 541 $[M+H]^+$

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm = 9,99 (s, 1H), 8,97 (s, 1H), 8,67 (d, 1H), 8,51 (d, 1H), 7,57-7,65 (m, 2H), 5,32 (d, 1H), 4,26-4,31 (m, 1H), 3,68 (dd, 1H), 3,47 (d, 1H), 2,94 (dd, 1H), 2,68 (q, 2H), 2,37 (d, 1H), 0,86-0,95 (m, 4H).

Ejemplo 633

4-[6-(biciclo[1,1,1]pent-1-ilcarbamoil)-5-oxo-8-(2,4,6-trifluorofenil)-5,8-dihidro-1,8-naftiridin-2-il]piperazina-1-carboxilato de metilo



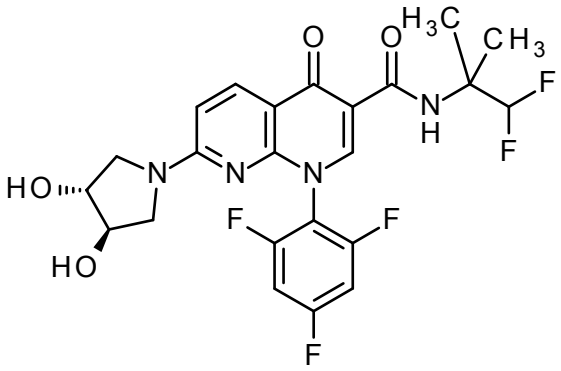
De acuerdo con GP1, se hicieron reaccionar 70,0 mg (151 µmol) del compuesto del Ejemplo 157A con 21,7 mg (182 µmol) de clorhidrato de biciclo[1,1,1]pentan-1-amina en presencia de 69,1 mg (182 µmol) de HATU y 79 µl (450 µmol) de DIPEA en 580 µl de DMF. El producto bruto se purificó mediante HPLC preparativa (acetonitrilo/agua/0,1% ácido fórmico). Se obtuvo 4,80 mg (6% de teoría, 100% de pureza) del compuesto del título.

LC-MS (Método 3): R_t = 2,05 min; MS (ESIpos): m/z = 528 $[M+H]^+$

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm = 10,22 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,29 (d, 1H), 7,57 (t, 2H), 7,11 (d, 1H), 3,60 (s, 3H), 3,47-3,56 (m, 4H), 3,33-3,43 (m, 4H), 2,09 (s, 6H).

Ejemplo 634

N-(1,1-Difluoro-2-metilpropan-2-il)-7-[(3*R*,4*R*)-3,4-dihidroxipirrolidin-1-il]-4-oxo-1-(2,4,6-trifluorofenil)-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida



De acuerdo con GP1, se hicieron reaccionar 30,0 mg (119 µmol) del compuesto del Ejemplo 121A con 12,4 mg (85,4 µmol) de clorhidrato de 1,1-difluoro-2-metilpropan-2-amina en presencia de 32,5 mg (85,4 µmol) de HATU y 37 µl (210 µmol) de DIPEA en 340 µl de DMF. El producto bruto se purificó mediante HPLC

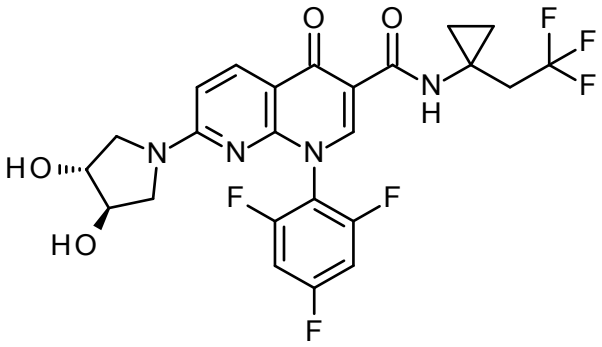
preparativa (acetonitrilo/agua/0,1% ácido fórmico). Se obtuvo 10,3 mg (28% de teoría, 100% de pureza) del compuesto del título.

LC-MS (Método 3): R_t = 1,61 min; MS (ESIpos): m/z = 513 $[M+H]^+$

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm = 10,32 (s, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,26 (d, 1H), 7,52-7,60 (m, 2H), 6,76 (d, 1H), 6,43 (t, 1H), 5,23 (d, 1H), 5,13 (d, 1H), 4,04 (br s, 1H), 3,88-3,97 (m, 1H), 3,61 (br dd, 1H), 3,32-3,36 (m, 1H), 3,21-3,27 (m, 1H), 3,06 (br d, 1H), 1,43 (s, 6H).

Ejemplo 635

7-[(3*R*,4*R*)-3,4-Dihidroxipirrolidin-1-il]-4-oxo-*N*-[1-(2,2,2-trifluoroetil)ciclopropil]-1-(2,4,6-trifluorofenil)-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida



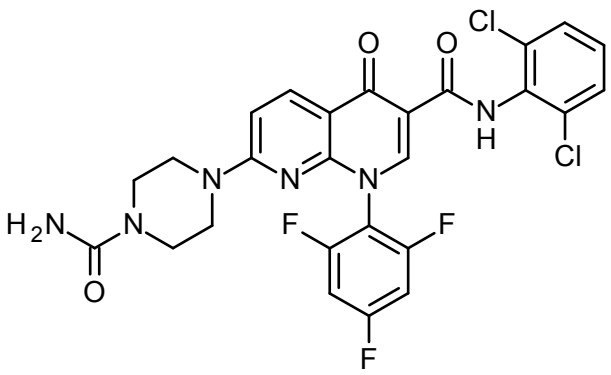
De acuerdo con GP1, se hicieron reaccionar 23,8 mg (56,4 µmol) del compuesto del Ejemplo 121A con 10,4 mg (59,2 µmol) de clorhidrato de 1-(2,2,2-trifluoroetil)ciclopropanamina en presencia de 25,7 mg (67,7 µmol) de HATU y 39 µl (230 µmol) de DIPEA en 500 µl de DMF. El producto bruto se purificó mediante HPLC preparativa (acetonitrilo/agua/0,1% ácido fórmico). Se obtuvo 18,9 mg (62% de teoría, 100% de pureza) del compuesto del título.

LC-MS (Método 3): R_t = 1,53 min; MS (ESIpos): m/z = 543 $[M+H]^+$

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm = 10,25 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,24 (d, 1H), 7,52-7,59 (m, 2H), 6,75 (d, 1H), 5,22 (d, 1H), 5,13 (d, 1H), 4,02-4,06 (m, 1H), 3,90-3,94 (m, 1H), 3,57-3,63 (m, 1H), 3,32-3,35 (m, 1H), 3,21-3,27 (m, 1H), 3,06 (br d, 1H), 2,62-2,71 (m, 2H), 0,84-0,93 (m, 4H).

Ejemplo 636

7-[(3*R*,4*R*)-3,4-Dihidroxipirrolidin-1-il]-*N*-(2,6-diclorofenil)-4-oxo-1-(2,4,6-trifluorofenil)-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida



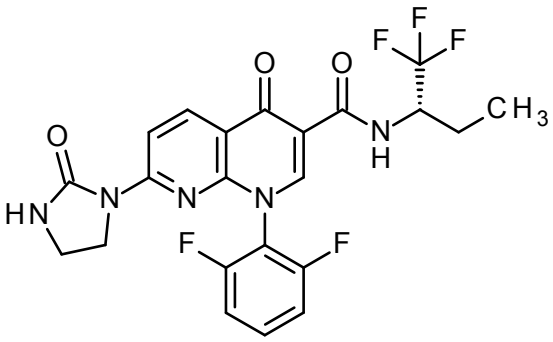
De acuerdo con GP3, se hicieron reaccionar 60,0 mg (120 µmol) del compuesto del Ejemplo 160B con 18,6 mg (144 µmol) de piperazina-1-carboxamida y 73 µl (420 µmol) de DIPEA en 540 µl de DMF. El producto bruto se purificó mediante HPLC preparativa (acetonitrilo/agua/0,1% ácido fórmico). Se obtuvo 44,1 mg (62% de teoría, 100% de pureza) del compuesto del título.

LC-MS (Método 3): R_t = 1,73 min; MS (ESIpos): m/z = 591 $[M+H]^+$

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm = 11,88 (s, 1H), 8,92 (s, 1H), 8,37 (d, 1H), 7,55-7,62 (m, 4H), 7,35-7,41 (m, 1H), 7,18 (d, 1H), 6,04 (s, 2H), 3,43-3,54 (m, 4H), 3,32-3,38 (m, 4H).

Ejemplo 637

1-(2,6-Difluorofenil)-4-oxo-7-(2-oxoimidazolidin-1-il)-*N*-[(2*S*)-1,1,1-trifluorobutan-2-il]-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida



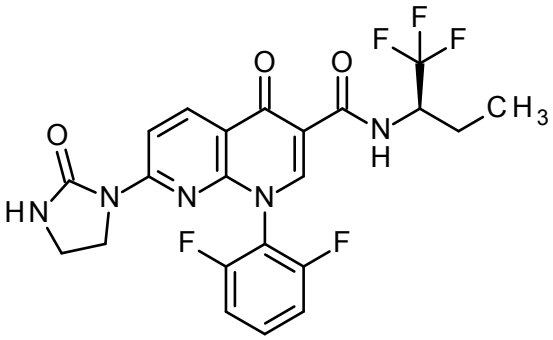
De acuerdo con GP2, se hicieron reaccionar 60,0 mg (135 µmol) del compuesto del Ejemplo 114A con 116 mg (1,35 mmol) de imidazolidin-2-ona en presencia de 27,9 mg (202 µmol) de carbonato de potasio, 6,04 mg (26,9 µmol) de acetato de paladio y 15,6 mg (26,9 µmol) de Xantphos en 1,2 ml de 1,4-dioxano. El producto bruto se purificó mediante HPLC preparativa (acetonitrilo/agua/0,1% ácido fórmico). La sustancia se aisló con impurezas y se recristalizó adicionalmente a partir de acetonitrilo, se filtró con succión, se lavó con un poco de acetonitrilo y se secó. Se obtuvo 33,5 mg (50% de teoría, 100% de pureza) del compuesto del título.

LC-MS (Método 3): R_t = 1,88 min; MS (ESIpos): m/z = 496 $[M+H]^+$

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm = 10,23 (d, 1H), 8,95 (s, 1H), 8,57 (d, 1H), 8,44 (d, 1H), 7,68-7,76 (m, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,43 (t, 2H), 4,70-4,81 (m, 1H), 3,51-3,57 (m, 2H), 3,32-3,36 (m, 2H), 1,84-1,94 (m, 1H), 1,61-1,72 (m, 1H), 0,98 (t, 3H).

Ejemplo 638

1-(2,6-Difluorofenil)-4-oxo-7-(2-oxoimidazolidin-1-il)-*N*-[(2*R*)-1,1,1-trifluorobutan-2-il]-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida



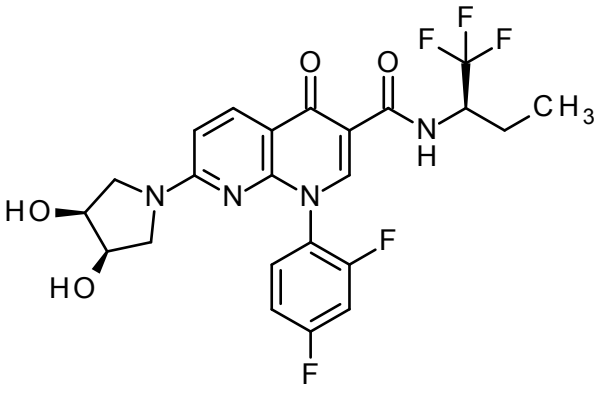
De acuerdo con GP2, se hicieron reaccionar 60,0 mg (135 µmol) del compuesto del Ejemplo 86A con 116 mg (1,35 mmol) de imidazolidin-2-ona en presencia de 27,9 mg (202 µmol) de carbonato de potasio, 6,04 mg (26,9 µmol) de acetato de paladio y 15,6 mg (26,9 µmol) de Xantphos en 1,2 ml de 1,4-dioxano. El producto bruto se purificó mediante HPLC preparativa (acetonitrilo/agua/0,1% ácido fórmico). La sustancia se aisló con impurezas y se recristalizó adicionalmente a partir de acetonitrilo, se filtró con succión, se lavó con un poco de acetonitrilo frío y se secó. Se obtuvo 27,5 mg (41% de teoría, 100% de pureza) del compuesto del título.

LC-MS (Método 3): R_t = 1,88 min; MS (ESIpos): m/z = 496 $[M+H]^+$

^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6): δ ppm = 10,23 (d, 1H), 8,95 (s, 1H), 8,56 (d, 1H), 8,44 (d, 1H), 7,69-7,76 (m, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,43 (t, 2H), 4,72-4,80 (m, 1H), 3,49-3,58 (m, 2H), 3,33-3,35 (m, 1H), 3,31-3,33 (m, 1H), 1,86-1,93 (m, 1H), 1,62-1,70 (m, 1H), 0,98 (t, 3H).

Ejemplo 639

1-(2,4-Difluorofenil)-7-[(3*R*,4*S*)-3,4-dihidroxipirrolidin-1-il]-4-oxo-*N*-[(2*R*)-1,1,1-trifluorobutan-2-il]-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida



De acuerdo con GP3, se hicieron reaccionar 100 mg (224 µmol) del compuesto del Ejemplo 67A con 37,6 mg (269 µmol) de clorhidrato de (3*R*,4S)-pirrolidina-3,4-diol y 140 µl (790 µmol) de DIPEA en 1,0 ml de DMF. El producto bruto se purificó mediante HPLC preparativa (acetonitrilo/agua/0,1% ácido fórmico). Se obtuvo 105 mg (91% de teoría, 100% de pureza) del compuesto del título.

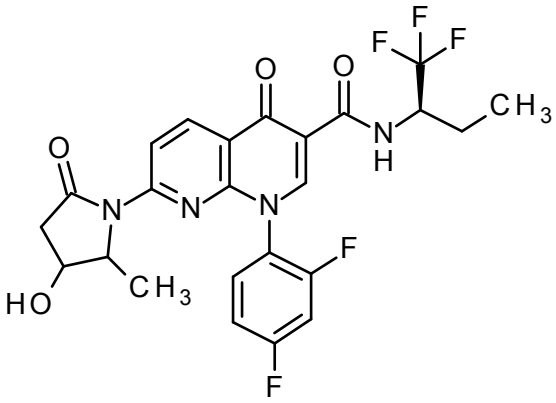
LC-MS (Método 3): R_t = 1,71 min; MS (ESIpos): m/z = 513 $[M+H]^+$

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm = 10,51 (d, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,28 (d, 1H), 7,76-7,85 (m, 1H), 7,58 (br t, 1H), 7,33 (br t, 1H), 6,74 (d, 1H), 5,02 (br dd, 1H), 4,89-4,96 (m, 1H), 4,67-4,79 (m, 1H), 4,13 (br s,

1H), 3,97-4,07 (m, 1H), 3,53-3,65 (m, 1H), 3,16-3,30 (m, 2H), 2,93-3,09 (m, 1H), 1,83-1,93 (m, 1H), 1,58-1,69 (m, 1H), 0,97 (t, 3H).

Ejemplo 640

1-(2,4-Difluorofenil)-7-[3-hidroxi-2-metil-5-oxopirrolidin-1-il]-4-oxo-*N*-[(2*R*)-1,1,1-trifluorobutan-2-il]-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida (mezcla diastereómera)



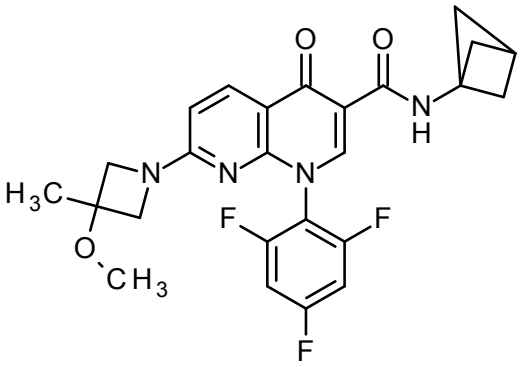
De acuerdo con GP2, se hicieron reaccionar 60,0 mg (135 µmol) del compuesto del Ejemplo 67A con 18,6 mg (162 µmol) del compuesto del Ejemplo 163C en presencia de 27,9 mg (202 µmol) de carbonato de potasio, 6,04 mg (26,9 µmol) de acetato de paladio y 15,6 mg (26,9 µmol) de Xantphos en 1,0 ml de 1,4-dioxano. El producto bruto se purificó mediante HPLC preparativa (acetonitrilo/agua/0,1% ácido fórmico). La sustancia se aisló con impurezas y se purificó adicionalmente luego mediante cromatografía de fase normal (eluyente: gradiente ciclohexano-acetato de etilo). Se obtuvo 21,6 mg (31% de teoría, 100% de pureza) del compuesto del título.

LC-MS (Método 3): R_t = 1,90 min; MS (ESIpos): m/z = 525 $[M+H]^+$

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm = 10,17-10,27 (m, 1H), 8,84-8,90 (m, 1H), 8,67-8,73 (m, 1H), 8,54 (t, 0,80H), 8,44 (t, 0,20H), 7,84-7,94 (m, 1H), 7,59-7,69 (m, 1H), 7,33-7,42 (m, 1H), 5,31-5,41 (m, 1H), 4,71-4,83 (m, 1H), 3,88-4,13 (m, 2H), 3,05-3,17 (m, 1H), 2,28 (br dd, 1H), 1,83-1,95 (m, 1H), 1,60-1,73 (m, 1H), 0,93-1,05 (m, 5H), 0,84-0,90 (m, 1H).

Ejemplo 641

N-(Biciclo[1,1,1]pent-1-il)-7-(3-metoxi-3-metilazetidin-1-il)-4-oxo-1-(2,4,6-trifluorofenil)-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida



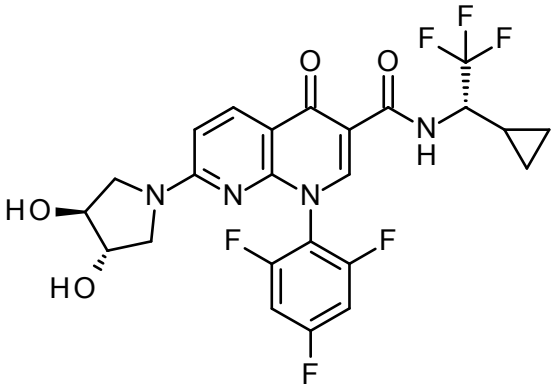
De acuerdo con GP1, se hicieron reaccionar 24,1 mg (57,5 µmol) del compuesto del Ejemplo 161A con 8,26 mg (69,0 µmol) de clorhidrato de biciclo[1,1,1]pentan-1-amina en presencia de 26,3 mg (69,0 µmol) de HATU y 30 µl (170 µmol) de DIPEA en 230 µl de DMF. El producto bruto se purificó mediante HPLC preparativa (acetonitrilo/agua/0,1% ácido fórmico). Se obtuvo 14,0 mg (50% de teoría, 100% de pureza) del compuesto del título.

LC-MS (Método 1): R_t = 1,17 min; MS (ESIpos): m/z = 485 $[M+H]^+$

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm = 10,24 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,26 (d, 1H), 7,51-7,58 (m, 2H), 6,61 (d, 1H), 3,53-4,02 (m, 4H), 3,15 (s, 3H), 2,09 (s, 6H), 1,41 (s, 3H).

Ejemplo 642

N-[(1*S*)-1-ciclopropil-2,2,2-trifluoroetil]-7-[(3*S*,4*S*)-3,4-dihidroxipirrolidin-1-il]-4-oxo-1-(2,4,6-trifluorofenil)-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida



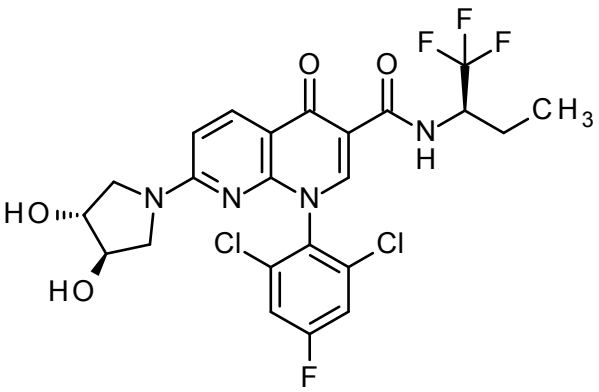
De acuerdo con GP3, se hicieron reaccionar 60,0 mg (126 µmol) del compuesto del Ejemplo 126A con 15,6 mg (151 µmol) de (3S,4S)-pirrolidina-3,4-diol y 55 µl (320 µmol) de DIPEA en 600 µl de DMF. El producto bruto se purificó mediante HPLC preparativa (acetonitrilo/agua/0,1% ácido fórmico). Se obtuvo 60,6 mg (89% de teoría, 100% de pureza) del compuesto del título.

LC-MS (Método 3): R_t = 1,72 min; MS (ESIpos): m/z = 543 $[M+H]^+$

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm = 10,57 (d, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,28 (d, 1H), 7,56 (br t, 2H), 6,78 (d, 1H), 5,23 (d, 1H), 5,14 (d, 1H), 4,33-4,43 (m, 1H), 4,05 (br s, 1H), 3,93 (br s, 1H), 3,62 (br dd, 1H), 3,32-3,38 (m, 1H), 3,25 (br dd, 1H), 3,07 (br d, 1H), 1,16-1,25 (m, 1H), 0,50-0,69 (m, 3H), 0,31-0,38 (m, 1H).

Ejemplo 643

1-(2,6-Dicloro-4-fluorofenil)-7-[(3*R*,4*R*)-3,4-dihidroxipirrolidin-1-il]-4-oxo-*N*-[(2*R*)-1,1,1-trifluorobutan-2-il]-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida



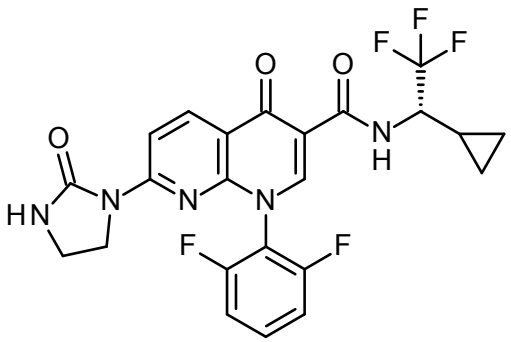
De acuerdo con GP3, se hicieron reaccionar 60,0 mg (121 µmol) del compuesto del Ejemplo 131A con 20,2 mg (145 µmol) de clorhidrato de (3*R*,4*R*)-pirrolidina-3,4-diol y 74 µl (420 µmol) de DIPEA en 540 µl de DMF. El producto bruto se purificó mediante HPLC preparativa (acetonitrilo/agua/0,1% ácido fórmico). Se obtuvo 56,8 mg (83% de teoría, 100% de pureza) del compuesto del título.

LC-MS (Método 3): R_t = 1,78 min; MS (ESIpos): m/z = 563 $[M+H]^+$

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm = 10,48 (d, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,28 (d, 1H), 7,88 (dq, 2H), 6,77 (d, 1H), 5,23 (br d, 1H), 5,15 (br d, 1H), 4,68-4,79 (m, 1H), 4,04 (br s, 1H), 3,91 (br s, 1H), 3,61 (br dd, 1H), 3,33-3,38 (m, 1H), 3,18 (br dd, 1H), 2,99 (br d, 1H), 1,83-1,93 (m, 1H), 1,59-1,71 (m, 1H), 0,98 (t, 3H).

Ejemplo 644

N-[(1*S*)-1-ciclopropil-2,2,2-trifluoroetil]-1-(2,6-difluorofenil)-4-oxo-7-(2-oxoimidazolidin-1-il)-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida



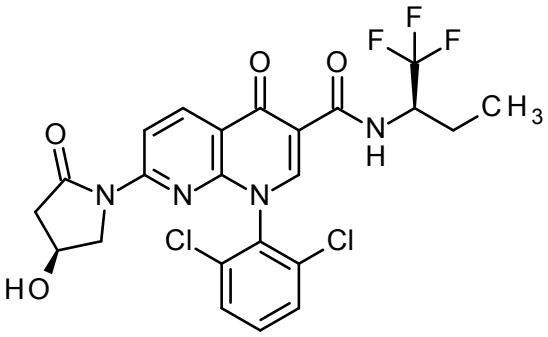
De acuerdo con GP2, se hicieron reaccionar 60,0 mg (131 µmol) del compuesto del Ejemplo 104A con 113 mg (1,31 mmol) de imidazolidin-2-ona en presencia de 27,2 mg (197 µmol) de carbonato de potasio, 5,88 mg (26,2 µmol) de acetato de paladio y 15,2 mg (26,2 µmol) de Xantphos en 1,2 ml de 1,4-dioxano. El producto bruto se purificó mediante HPLC preparativa (acetonitrilo/agua/0,1% ácido fórmico). La sustancia se aisló con impurezas y se recristalizó adicionalmente a partir de acetonitrilo, se filtró con succión, se lavó con un poco de acetonitrilo frío y se secó. Se obtuvo 34,7 mg (52% de teoría, 100% de pureza) del compuesto del título.

LC-MS (Método 3): R_t = 1,91 min; MS (ESIpos): m/z = 508 $[M+H]^+$

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm = 10,36 (d, 1H), 8,94 (s, 1H), 8,57 (d, 1H), 8,44 (d, 1H), 7,68-7,76 (m, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,43 (t, 2H), 4,35-4,45 (m, 1H), 3,50-3,58 (m, 2H), 3,31-3,36 (m, 2H), 1,18-1,27 (m, 1H), 0,51-0,70 (m, 3H), 0,32-0,39 (m, 1H).

Ejemplo 645

1-(2,6-Diclorofenil)-7-[(4*S*)-4-hidroxi-2-oxopirrolidin-1-il]-4-oxo-*N*-[(2*R*)-1,1,1-trifluorobutan-2-il]-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida



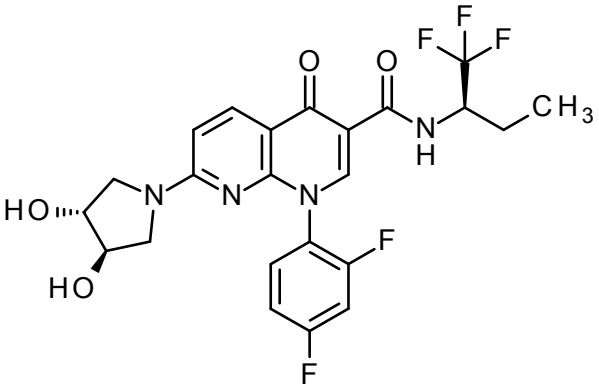
De acuerdo con GP2, se hicieron reaccionar 60,0 mg (125 µmol) del compuesto del Ejemplo 166C con 15,2 mg (150 µmol) de (4*S*)-4-hidroxipirrolidin-2-ona en presencia de 26,0 mg (188 µmol) de carbonato de potasio, 5,63 mg (25,1 µmol) de acetato de paladio y 14,5 mg (25,1 µmol) de Xantphos en 1,0 ml de 1,4-dioxano. El producto bruto se purificó mediante HPLC preparativa (acetonitrilo/agua/0,1% ácido fórmico). Se obtuvo 5,00 mg (7% de teoría, 100% de pureza) del compuesto del título.

LC-MS (Método 3): R_t = 1,94 min; MS (ESIpos): m/z = 543 $[M+H]^+$

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6): δ ppm = 10,16 (d, 1H), 8,95 (s, 1H), 8,73 (d, 1H), 8,54 (d, 1H), 7,78-7,84 (m, 2H), 7,70 (t, 1H), 5,33 (d, 1H), 4,73-4,82 (m, 1H), 4,22-4,26 (m, 1H), 3,56 (dd, 1H), 3,32-3,36 (m, 1H), 2,93 (dd, 1H), 2,35 (br d, 1H), 1,86-1,94 (m, 1H), 1,63-1,73 (m, 1H), 0,99 (t, 3H).

Ejemplo 646

1-(2,4-Difluorofenil)-7-[(3*R*,4*R*)-3,4-dihidroxipirrolidin-1-il]-4-oxo-*N*-[(2*R*)-1,1,1-trifluorobutan-2-il]-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida



A una solución de 170 mg (229 µmol) del compuesto de 167A en 1,9 ml de THF se agregaron 500 µl (1,0 M en THF, 500 µmol) de fluoruro de tetra-n-butilamonio y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El solvente se eliminó a presión reducida y el residuo se purificó mediante HPLC

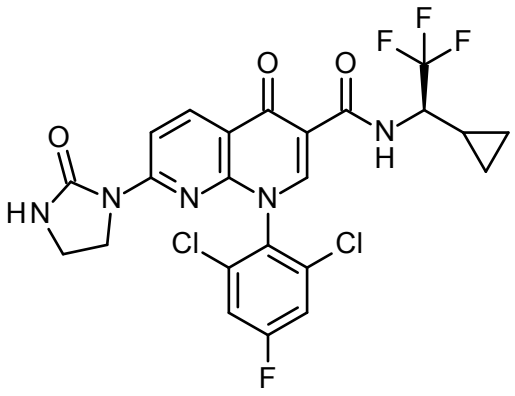
preparativa (acetonitrilo/agua/0,1% ácido fórmico). Se obtuvo 42,0 mg (36% de teoría, 100% de pureza) del compuesto del título.

LC-MS (Método 3): R_t = 1,65 min; MS (ESIpos): m/z = 513 $[M+H]^+$

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm = 10,52 (d, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,28 (d, 1H), 7,73-7,85 (m, 1H), 7,52-7,62 (m, 1H), 7,25-7,37 (m, 1H), 6,76 (d, 1H), 5,08-5,26 (m, 2H), 4,67-4,79 (m, 1H), 4,04 (br s, 1H), 3,92 (br s, 1H), 3,55-3,65 (m, 1H), 3,16-3,28 (m, 2H), 3,00-3,14 (m, 1H), 1,80-1,94 (m, 1H), 1,56-1,70 (m, 1H), 0,97 (t, 3H).

Ejemplo 647

N-[(1*R*)-1-ciclopropil-2,2,2-trifluoroetil]-1-(2,6-dicloro-4-fluorofenil)-4-oxo-7-(2-oxoimidazolidin-1-il)-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida



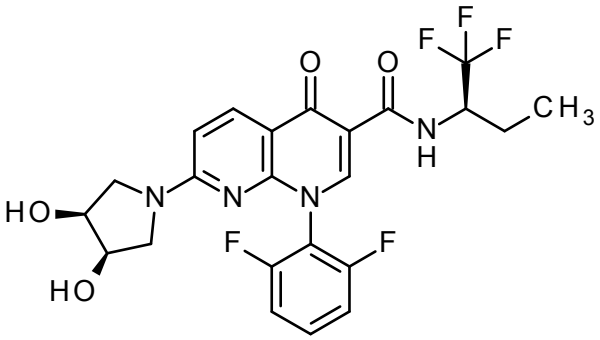
De acuerdo con GP2, se hicieron reaccionar 60,0 mg (118 µmol) del compuesto del Ejemplo 130C con 102 mg (1,18 mmol) de imidazolidin-2-ona en presencia de 24,5 mg (177 µmol) de carbonato de potasio, 5,30 mg (23,6 µmol) de acetato de paladio y 13,6 mg (23,6 µmol) de Xantphos en 1,1 ml de 1,4-dioxano. El producto bruto se purificó mediante HPLC preparativa (acetonitrilo/agua/0,1% ácido fórmico). La sustancia se aisló con impurezas y se recristalizó adicionalmente a partir de acetonitrilo, se filtró con succión, se lavó con un poco de acetonitrilo y se secó. Se obtuvo 33,9 mg (51% de teoría, 100% de pureza) del compuesto del título.

LC-MS (Método 3): R_t = 2,05 min; MS (ESIpos): m/z = 558 $[M+H]^+$

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm = 10,39 (d, 1H), 8,91 (s, 1H), 8,57 (d, 1H), 8,44 (d, 1H), 7,89 (d, 2H), 7,66 (s, 1H), 4,34-4,44 (m, 1H), 3,46-3,56 (m, 2H), 3,32-3,37 (m, 2H), 1,18-1,27 (m, 1H), 0,52-0,70 (m, 3H), 0,32-0,39 (m, 1H).

Ejemplo 648

1-(2,6-Difluorofenil)-7-[(3*R*,4*S*)-3,4-dihidroxipirrolidin-1-il]-4-oxo-*N*-[(2*R*)-1,1,1-trifluorobutan-2-il]-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida



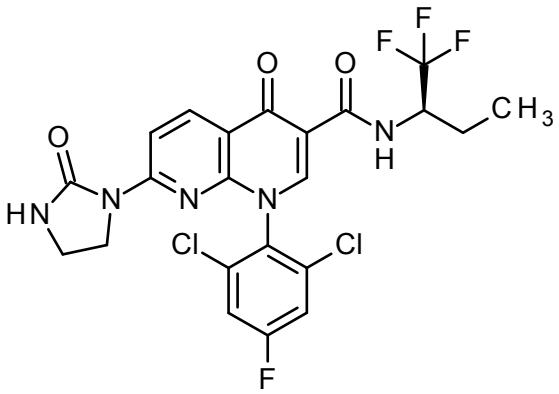
De acuerdo con GP3, se hicieron reaccionar 40,0 mg (89,7 µmol) del compuesto del Ejemplo 86A con 15,0 mg (108 µmol) de clorhidrato de (3*R*,4S)-pirrolidina-3,4-diol y 55 µl (310 µmol) de DIPEA en 410 µl de DMF. El producto bruto se purificó mediante HPLC preparativa (acetonitrilo/agua/0,1% ácido fórmico). Se obtuvo 20,0 mg (43% de teoría, 100% de pureza) del compuesto del título.

LC-MS (Método 3): R_t = 1,72 min; MS (ESIpos): m/z = 513 $[M+H]^+$

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm = 10,44 (d, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,28 (d, 1H), 7,67-7,75 (m, 1H), 7,38-7,45 (m, 2H), 6,76 (d, 1H), 5,03 (d, 1H), 4,91 (d, 1H), 4,68-4,78 (m, 1H), 4,08-4,15 (m, 1H), 3,97-4,05 (m, 1H), 3,56-3,63 (m, 1H), 3,24-3,30 (m, 1H), 3,14-3,22 (m, 1H), 2,92-3,01 (m, 1H), 1,83-1,93 (m, 1H), 1,58-1,70 (m, 1H), 0,97 (t, 3H).

Ejemplo 649

1-(2,6-Dicloro-4-fluorofenil)-4-oxo-7-(2-oxoimidazolidin-1-il)-*N*-[(2*R*)-1,1,1-trifluorobutan-2-il]-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida



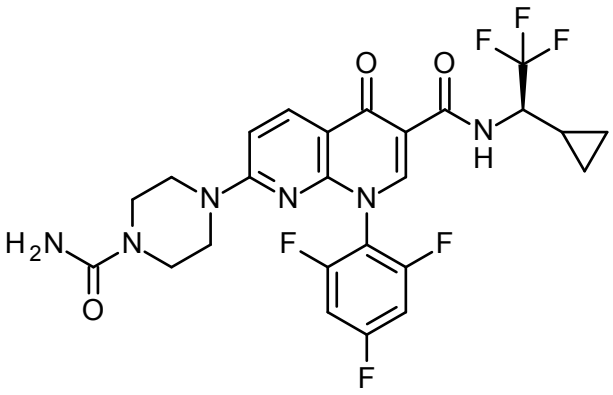
De acuerdo con GP2, se hicieron reaccionar 60,0 mg (121 µmol) del compuesto del Ejemplo 131A con 104 mg (1,21 mmol) de imidazolidin-2-ona en presencia de 25,0 mg (181 µmol) de carbonato de potasio, 5,42 mg (24,2 µmol) de acetato de paladio y 14,0 mg (24,2 µmol) de Xantphos en 1,1 ml de 1,4-dioxano. El producto bruto se purificó mediante HPLC preparativa (acetonitrilo/agua/0,1% ácido fórmico). La sustancia se aisló con impurezas y se recristalizó adicionalmente a partir de acetonitrilo, se filtró con succión, se lavó con un poco de acetonitrilo y se secó. Se obtuvo 24,3 mg (37% de teoría, 100% de pureza) del compuesto del título.

LC-MS (Método 3): R_t = 2,03 min; MS (ESIpos): m/z = 546 $[M+H]^+$

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm = 10,25 (d, 1H), 8,92 (s, 1H), 8,57 (d, 1H), 8,43 (d, 1H), 7,89 (d, 2H), 7,66 (s, 1H), 4,71-4,82 (m, 1H), 3,47-3,55 (m, 2H), 3,32-3,37 (m, 2H), 1,84-1,94 (m, 1H), 1,61-1,73 (m, 1H), 0,98 (t, 3H).

Ejemplo 650

7-(4-Carbamoilpiperazin-1-il)-*N*-[(1*R*)-1-ciclopropil-2,2,2-trifluoroetil]-4-oxo-1-(2,4,6-trifluorofenil)-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida



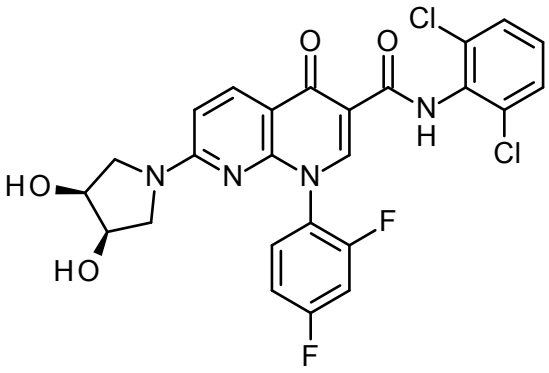
De acuerdo con GP1, se hicieron reaccionar 80,0 mg (179 µmol) del compuesto del Ejemplo 168A con 37,7 mg (215 µmol) de clorhidrato de (1*R*)-1-ciclopropil-2,2,2-trifluoroetanamina en presencia de 81,6 mg (215 µmol) de HATU y 120 µl (720 µmol) de DIPEA en 690 µl de DMF. El producto bruto se purificó mediante HPLC preparativa (acetonitrilo/agua/0,1% ácido fórmico). Se obtuvo 74,1 mg (73% de teoría, 100% de pureza) del compuesto del título.

LC-MS (Método 3): R_t = 1,74 min; MS (ESIpos): m/z = 569 $[M+H]^+$

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm = 10,50 (d, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,32 (d, 1H), 7,54-7,61 (m, 2H), 7,15 (d, 1H), 6,03 (s, 2H), 4,33-4,43 (m, 1H), 3,44-3,52 (m, 4H), 3,31-3,35 (m, 4H), 1,16-1,25 (m, 1H), 0,50-0,69 (m, 3H), 0,30-0,38 (m, 1H).

Ejemplo 651

N-(2,6-Diclorofenil)-1-(2,4-difluorofenil)-7-[(3*R*,4*S*)-3,4-dihidroxipirrolidin-1-il]-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida



De acuerdo con GP3, se hicieron reaccionar 40,0 mg (83,2 µmol) del compuesto del Ejemplo 81A con 13,9 mg (99,9 µmol) de clorhidrato de (3*R*,4S)-pirrolidina-3,4-diol y 51 µl (290 µmol) de DIPEA en 400 µl de

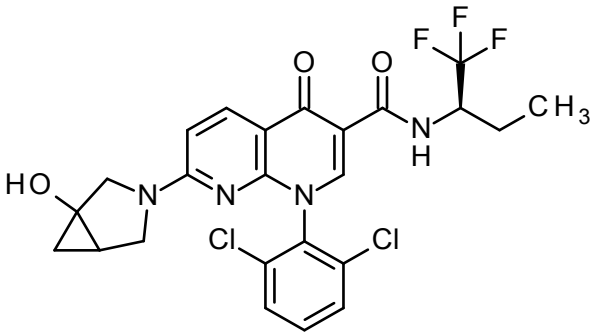
DMF. El producto bruto se purificó mediante HPLC preparativa (acetonitrilo/agua/0,1% ácido fórmico). Se obtuvo 32,8 mg (72% de teoría, 100% de pureza) del compuesto del título.

LC-MS (Método 3): R_t = 1,74 min; MS (ESIpos): m/z = 547 $[M+H]^+$

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm = 12,03 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,33 (d, 1H), 7,80-7,89 (m, 1H), 7,53-7,63 (m, 3H), 7,30-7,40 (m, 2H), 6,76 (d, 1H), 4,99-5,07 (m, 1H), 4,91-4,98 (m, 1H), 4,10-4,18 (m, 1H), 3,98-4,09 (m, 1H), 3,55-3,66 (m, 1H), 3,17-3,29 (m, 2H), 2,95-3,09 (m, 1H).

Ejemplo 652

1-(2,6-Diclorofenil)-7-[1-hidroxi-3-azabiciclo[3,1,0]hex-3-il]-4-oxo-*N*-[(2*R*)-1,1,1-trifluorobutan-2-il]-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida (mezcla diastereómera)



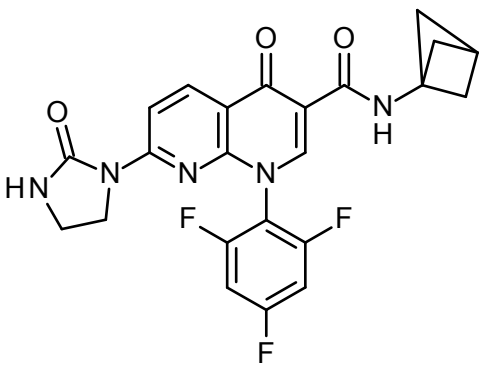
De acuerdo con GP3, se hicieron reaccionar 72,7 mg (152 µmol) del compuesto del Ejemplo 166C con 27,2 mg (182 µmol, 91% de pureza) de 3-azabiciclo[3,1,0]hexan-1-ol y 93 µl (530 µmol) de DIPEA en 640 µl de DMF. El producto bruto se purificó mediante HPLC preparativa (acetonitrilo/agua/0,1% ácido fórmico). Se obtuvo 62,6 mg (76% de teoría, 100% de pureza) del compuesto del título.

LC-MS (Método 1): R_t = 1,09 min; MS (ESIpos): m/z = 541 $[M+H]^+$

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm = 10,45 (d, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,29 (d, 1H), 7,72-7,81 (m, 2H), 7,61-7,72 (m, 1H), 6,69-6,81 (m, 1H), 5,87-6,08 (m, 1H), 4,68-4,79 (m, 1H), 3,82-3,90 (m, 0,40H), 3,58-3,70 (m, 0,60H), 3,35-3,55 (m, 1,60H), 3,13-3,21 (m, 0,40H), 2,96-3,10 (m, 1H), 1,83-1,93 (m, 1H), 1,48-1,71 (m, 2H), 0,92-1,04 (m, 4H), 0,36-0,44 (m, 1H).

Ejemplo 653

N-(Biciclo[1,1,1]pent-1-il)-4-oxo-7-(2-oxoimidazolidin-1-il)-1-(2,4,6-trifluorofenil)-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida



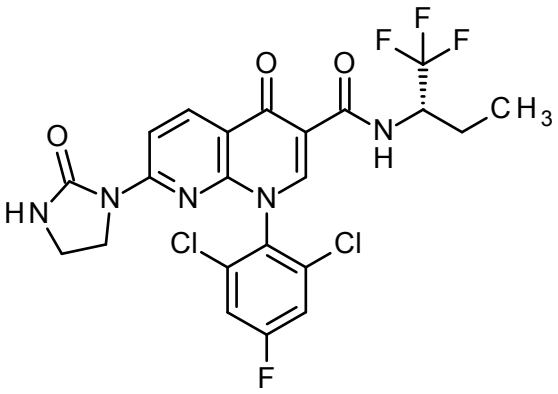
De acuerdo con GP1, se hicieron reaccionar 50,0 mg (124 µmol) del compuesto del Ejemplo 113A con 17,7 mg (148 µmol) de clorhidrato de biciclo[1,1,1]pentan-1-amina en presencia de 56,4 mg (148 µmol) de HATU y 86 µl (490 µmol) de DIPEA en 750 µl de DMF. El producto bruto se purificó mediante HPLC preparativa (acetonitrilo/agua/0,1% ácido fórmico). Se obtuvo 36,5 mg (63% de teoría, 100% de pureza) del compuesto del título.

LC-MS (Método 3): R_t = 1,84 min; MS (ESIpos): m/z = 470 $[M+H]^+$

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm = 10,08 (s, 1 H), 8,85 (s, 1 H), 8,52 (d, 1 H), 8,41 (d, 1 H), 7,65 (s, 1 H), 7,57 (t, 2 H), 3,55 - 3,62 (m, 2 H), 3,32 - 3,37 (m, 2 H), 2,11 (s, 6H).

Ejemplo 654

1-(2,6-Dicloro-4-fluorofenil)-4-oxo-7-(2-oxoimidazolidin-1-il)-*N*-[(2*S*)-1,1,1-trifluorobutan-2-il]-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida



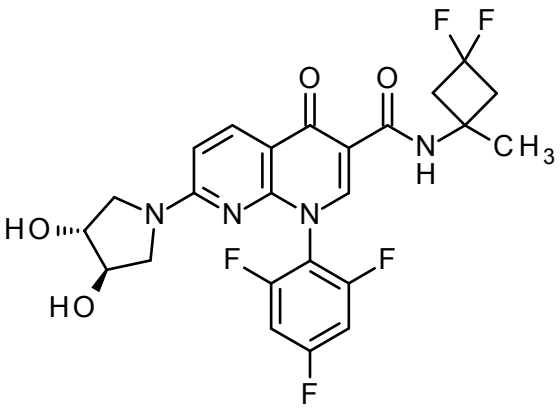
De acuerdo con GP2, se hicieron reaccionar 60,0 mg (121 µmol) del compuesto del Ejemplo 132A con 104 mg (1,21 mmol) de imidazolidin-2-ona en presencia de 25,0 mg (181 µmol) de carbonato de potasio, 5,42 mg (24,2 µmol) de acetato de paladio y 14,0 mg (24,2 µmol) de Xantphos en 1,1 ml de 1,4-dioxano. El producto bruto se purificó mediante HPLC preparativa (acetonitrilo/agua/0,1% ácido fórmico). La sustancia se aisló con impurezas y se recristalizó adicionalmente a partir de acetonitrilo, se filtró con succión, se lavó con un poco de acetonitrilo y se secó. Se obtuvo 46,6 mg (71% de teoría, 100% de pureza) del compuesto del título.

LC-MS (Método 3): R_t = 2,03 min; MS (ESIpos): m/z = 546 $[M+H]^+$

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm = 10,25 (d, 1 H), 8,92 (s, 1 H), 8,57 (d, 1 H), 8,43 (d, 1 H), 7,89 (d, 2 H), 7,66 (s, 1 H), 4,70 - 4,81 (m, 1 H), 3,47 - 3,55 (m, 2 H), 3,32 - 3,37 (m, 2 H), 1,84 - 1,95 (m, 1 H), 1,61 - 1,73 (m, 1 H), 0,98 (t, 3H).

Ejemplo 655

N-(3,3-Difluoro-1-metilciclobutil)-7-[(3*R*,4*R*)-3,4-dihidroxipirrolidin-1-il]-4-oxo-1-(2,4,6-trifluorofenil)-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida



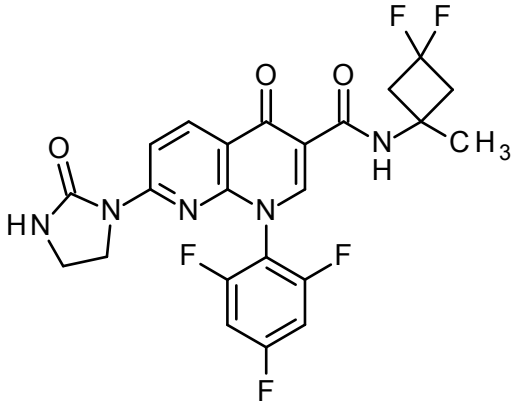
De acuerdo con GP1, se hicieron reaccionar 50,0 mg (119 µmol) del compuesto 121A con 22,4 mg (142 µmol) de clorhidrato de 3,3-difluoro-1-metilciclobutanamina en presencia de 54,1 mg (142 µmol) de HATU y 83 µl (470 µmol) de DIPEA en 750 µl de DMF. El producto bruto se purificó mediante HPLC preparativa (acetonitrilo/agua/0,1% ácido fórmico). Se obtuvo 39,6 mg (64% de teoría, 100% de pureza) del compuesto del título.

LC-MS (Método 3): R_t = 1,59 min; MS (ESIpos): m/z = 525 $[M+H]^+$

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm = 10,28 (s, 1 H), 8,70 (s, 1 H), 8,26 (d, 1 H), 7,53 - 7,60 (m, 2 H), 6,76 (d, 1 H), 5,23 (d, 1 H), 5,14 (d, 1 H), 4,04 (br s, 1 H), 3,92 (br s, 1 H), 3,61 (br dd, 1 H), 3,32 - 3,36 (m, 1 H), 3,24 (br dd, 1 H), 2,97 - 3,10 (m, 3 H), 2,70 (td, 2 H), 1,55 (s, 3 H).

Ejemplo 656

N-(3,3-Difluoro-1-metilciclobutil)-4-oxo-7-(2-oxoimidazolidin-1-il)-1-(2,4,6-trifluorofenil)-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida



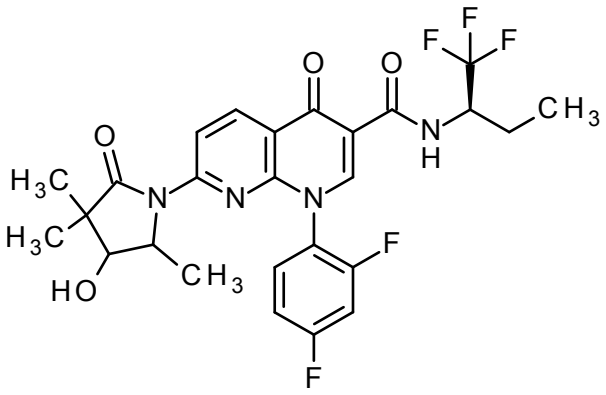
De acuerdo con GP1, se hicieron reaccionar 50,0 mg (124 µmol) del compuesto del Ejemplo 113A con 23,4 mg (148 µmol) de clorhidrato de 3,3-difluoro-1-metilciclobutanamina en presencia de 56,4 mg (148 µmol) de HATU y 86 µl (490 µmol) de DIPEA en 750 µl de DMF. El producto bruto se purificó mediante HPLC preparativa (acetonitrilo/agua/0,1% ácido fórmico). Se obtuvo 37,9 mg (60% de teoría, 100% de pureza) del compuesto del título.

LC-MS (Método 3): R_t = 1,83 min; MS (ESIpos): m/z = 508 $[M+H]^+$

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm = 10,08 (s, 1 H), 8,89 (s, 1 H), 8,54 (d, 1 H), 8,42 (d, 1 H), 7,65 (s, 1 H), 7,57 (t, 2 H), 3,55 - 3,62 (m, 2 H), 3,32 - 3,38 (m, 2 H), 2,98 - 3,10 (m, 2 H), 2,68 - 2,77 (m, 2 H), 1,57 (s, 3 H).

Ejemplo 657

1-(2,4-Difluorofenil)-7-[4-hidroxi-3,3,5-trimetil-2-oxopirrolidin-1-il]-4-oxo-*N*-[(2*R*)-1,1,1-trifluorobutan-2-il]-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida (mezcla diastereómera)



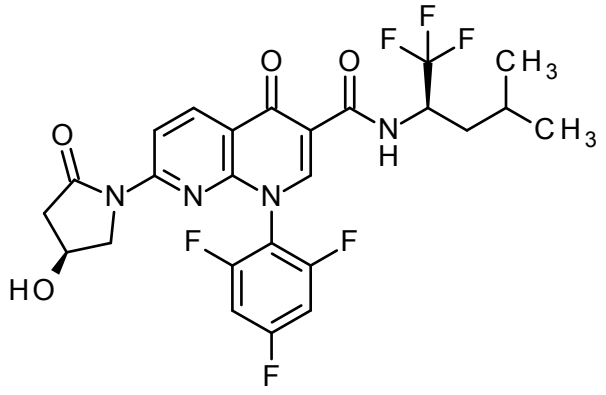
De acuerdo con GP2, se hicieron reaccionar 31,1 mg (69,8 µmol) del compuesto del Ejemplo 67A con 12,0 mg (83,8 µmol) del compuesto del Ejemplo 164C en presencia de 14,5 mg (105 µmol) de carbonato de potasio, 3,14 mg (14,0 µmol) de acetato de paladio y 8,08 mg (14,0 µmol) de Xantphos en 620 µl de 1,4-dioxano. El producto bruto se purificó mediante HPLC preparativa (acetonitrilo/agua/0,1% ácido fórmico). Se obtuvo 20,0 mg (52% de teoría, 100% de pureza) del compuesto del título.

LC-MS (Método 4): R_t = 3,72 min; MS (ESIpos): m/z = 553 $[M+H]^+$

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm = 10,21 (br d, 1 H), 8,84 - 8,89 (m, 1 H), 8,70 (dd, 1 H), 8,49 (dd, 1 H), 7,84 - 7,93 (m, 1 H), 7,49 - 7,75 (m, 1 H), 7,29 - 7,41 (m, 1 H), 5,40 (d, 1 H), 4,71 - 4,83 (m, 1 H), 4,03 - 4,13 (m, 1 H), 3,93 - 4,03 (m, 1 H), 1,82 - 1,95 (m, 1 H), 1,60 - 1,73 (m, 1 H), 0,85 - 1,11 (m, 12 H).

Ejemplo 658

7-[(4*S*)-4-hidroxi-2-oxopirrolidin-1-il]-4-oxo-*N*-[(2*R*)-1,1,1-trifluoro-4-metilpentan-2-il]-1-(2,4,6-trifluorofenil)-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida



De acuerdo con GP1, se hicieron reaccionar 50,0 mg (119 µmol) del compuesto del Ejemplo 117A con 27,4 mg (143 µmol) de clorhidrato de (2*S*)-1,1,1-trifluoro-4-metilpentan-2-amina en presencia de 54,4 mg (143

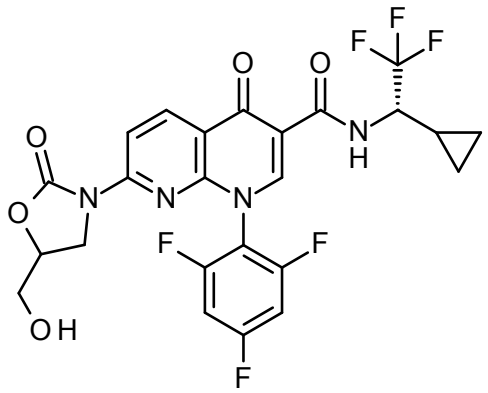
µmol) de HATU y 62 µl (360 µmol) de DIPEA en 460 µl de DMF. El producto bruto se purificó mediante HPLC preparativa (acetonitrilo/agua/0,1% ácido fórmico). Se obtuvo 42,5 mg (62% de teoría, 97% de pureza) del compuesto del título.

LC-MS (Método 3): R_t = 2,10 min; MS (ESIpos): m/z = 557 $[M+H]^+$

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm = 10,10 (d, 1 H), 9,08 (s, 1 H), 8,71 (d, 1 H), 8,54 (d, 1 H), 7,58 - 7,65 (m, 2 H), 5,34 (d, 1 H), 4,81 - 4,89 (m, 1 H), 4,27 - 4,31 (m, 1 H), 3,69 (dd, 1 H), 3,48 (d, 1 H), 2,94 (dd, 1 H), 2,38 (br d, 1 H), 1,65 - 1,74 (m, 2 H), 1,54 - 1,62 (m, 1 H), 0,95 (d, 3 H), 0,90 (d, 3 H).

Ejemplo 659

N-[(1*S*)-1-ciclopropil-2,2,2-trifluoroetil]-7-[5-(hidroximetil)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]-4-oxo-1-(2,4,6-trifluorofenil)-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida (mezcla diastereómera)



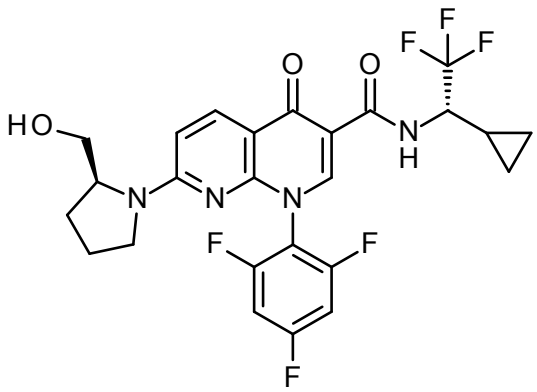
De acuerdo con GP2, se hicieron reaccionar 150,0 mg (315 µmol) del compuesto del Ejemplo 126A con 44,3 mg (378 µmol) de 5-(hidroximetil)-1,3-oxazolidin-2-ona (racemato) en presencia de 65,4 mg (473 µmol) de carbonato de potasio, 14,2 mg (63,1 µmol) de acetato de paladio y 36,5 mg (63,1 µmol) de Xantphos en 1,5 ml de 1,4-dioxano. El producto bruto se purificó mediante HPLC preparativa (acetonitrilo/agua/0,1% ácido fórmico). Se obtuvo 17,4 mg (10% de teoría, 100% de pureza) del compuesto del título.

LC-MS (Método 3): R_t = 1,92 min; MS (ESIpos): m/z = 557 $[M+H]^+$

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm = 10,53 (d, 1 H), 8,81 (s, 1 H), 8,32 - 8,44 (m, 1 H), 8,24 (d, 1 H), 7,50 - 7,59 (m, 2 H), 6,78 (br d, 1 H), 4,67 - 4,78 (m, 1 H), 4,33 - 4,44 (m, 2 H), 4,02 (br t, 1 H), 3,32 - 3,46 (m, 2 H), 1,16 - 1,25 (m, 1 H), 0,49 - 0,69 (m, 3 H), 0,30 - 0,37 (m, 1 H).

Ejemplo 660

N-[(1*S*)-1-ciclopropil-2,2,2-trifluoroetil]-7-[(2*S*)-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il]-4-oxo-1-(2,4,6-trifluorofenil)-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida



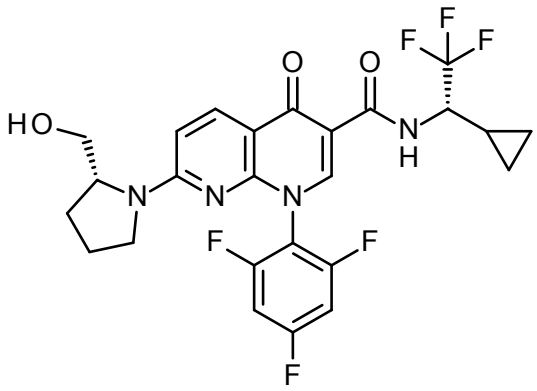
De acuerdo con GP3, se hicieron reaccionar 100 mg (210 µmol) del compuesto del Ejemplo 126A con 25,5 mg (250 µmol) de (2*S*)-pirrolidin-2-ilmetanol y 110 µl (630 µmol) de DIPEA en 850 µl de DMF. El producto bruto se purificó mediante HPLC preparativa (acetonitrilo/agua/0,1% ácido fórmico). Se obtuvo 93,6 mg (82% de teoría, 100% de pureza) del compuesto del título.

LC-MS (Método 3): R_t = 2,05 min; MS (ESIpos): m/z = 541 $[M+H]^+$

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm = 10,57 (d, 1 H), 8,80 (s, 1 H), 8,28 (br d, 1 H), 7,46 - 7,57 (m, 2 H), 6,72 - 6,97 (m, 1 H), 4,85 - 4,94 (m, 0,40 H), 4,42 - 4,50 (m, 0,60 H), 4,31 - 4,42 (m, 1 H), 3,94 - 4,04 (br d, 0,40 H), 3,66 - 3,76 (m, 0,60 H), 3,34 - 3,54 (m, 2 H), 3,05 - 3,28 (m, 2 H), 1,75 - 2,07 (m, 4 H), 1,16 - 1,25 (m, 1 H), 0,49 - 0,69 (m, 3 H), 0,30 - 0,37 (m, 1 H).

Ejemplo 661

N-[(1*S*)-1-ciclopropil-2,2,2-trifluoroetil]-7-[(2*R*)-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il]-4-oxo-1-(2,4,6-trifluorofenil)-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida



De acuerdo con GP3, se hicieron reaccionar 100 mg (210 µmol) del compuesto del Ejemplo 126A con 29,8 mg (294 µmol) de (2R)-pirrolidin-2-ilmetanol y 110 µl (630 µmol) de DIPEA en 850 µl de DMF. El producto bruto se purificó mediante HPLC preparativa (acetonitrilo/agua/0,1% ácido fórmico). Se obtuvo 109 mg (96% de teoría, 100% de pureza) del compuesto del título.

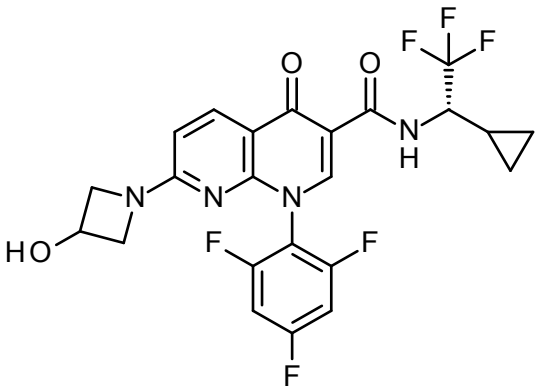
LC-MS (Método 3): R_t = 2,06 min; MS (ESIpos): m/z = 541 $[M+H]^+$

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm = 10,57 (br d, 1 H), 8,80 (s, 1 H), 8,28 (br d, 1 H), 7,46 - 7,58 (m, 2 H), 6,85 - 6,98 (m, 0,40 H), 6,72 - 6,85 (m, 0,60 H), 4,83 - 4,96 (m, 0,40 H), 4,43 - 4,50 (m, 0,60 H), 4,32

- 4,43 (m, 1 H), 3,94 - 4,04 (m, 0,40 H), 3,66 - 3,78 (m, 0,60 H), 3,34 - 3,55 (m, 2 H), 3,03 - 3,27 (m, 2 H), 1,76 - 2,06 (m, 4 H), 1,15 - 1,26 (m, 1 H), 0,50 - 0,69 (m, 3 H), 0,31 - 0,38 (m, 1 H).

Ejemplo 662

N-[(1*S*)-1-ciclopropil-2,2,2-trifluoroetil]-7-(3-hidroxiazetidin-1-il)-4-oxo-1-(2,4,6-trifluorofenil)-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida



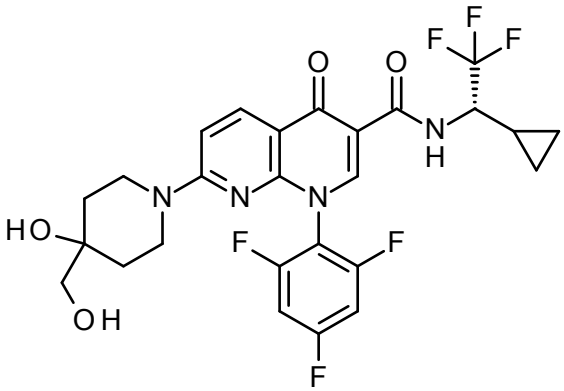
De acuerdo con GP3, se hicieron reaccionar 200 mg (420 µmol) del compuesto del Ejemplo 126A con 64,5 mg (589 µmol) de clorhidrato de azetidin-3-ol y 220 µl (1,30 mmol) de DIPEA en 1,7 ml de DMF. El producto bruto se purificó mediante HPLC preparativa (acetonitrilo/agua/0,1% ácido fórmico). Se obtuvo 180 mg (83% de teoría, 100% de pureza) del compuesto del título.

LC-MS (Método 3): R_t = 1,91 min; MS (ESIpos): m/z = 513 $[M+H]^+$

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm = 10,53 (d, 1 H), 8,79 (s, 1 H), 8,28 (d, 1 H), 7,50 - 7,58 (m, 2 H), 6,61 (d, 1 H), 5,73 (d, 1 H), 4,49 - 4,57 (m, 1 H), 4,34 - 4,42 (m, 1 H), 3,89 - 4,30 (m, 2 H), 3,47 - 3,85 (m, 2 H), 1,16 - 1,25 (m, 1 H), 0,49 - 0,69 (m, 3 H), 0,30 - 0,37 (m, 1 H).

Ejemplo 663

N-[(1*S*)-1-ciclopropil-2,2,2-trifluoroetil]-7-[4-hidroxi-4-(hidroximetil)piperidin-1-il]-4-oxo-1-(2,4,6-trifluorofenil)-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida



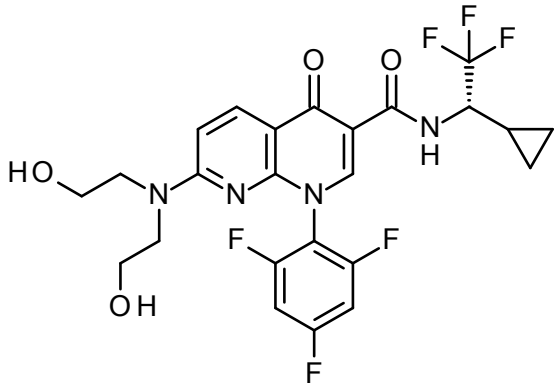
De acuerdo con GP3, se hicieron reaccionar 100 mg (210 µmol) del compuesto del Ejemplo 126A con 38,6 mg (294 µmol) de 4-(hidroximetil)piperidin-4-ol y 110 µl (630 µmol) de DIPEA en 850 µl de DMF. El producto bruto se purificó mediante HPLC preparativa (acetonitrilo/agua/0,1% ácido fórmico). Se obtuvo 78,7 mg (66% de teoría, 100% de pureza) del compuesto del título.

LC-MS (Método 3): R_t = 1,80 min; MS (ESIpos): m/z = 571 $[M+H]^+$

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm = 10,54 (d, 1 H), 8,80 (s, 1 H), 8,26 (d, 1 H), 8,16 (s, 1 H), 7,56 (t, 2 H), 7,14 (d, 1 H), 4,47 - 4,68 (m, 1 H), 4,23 - 4,47 (m, 2 H), 3,93 (br d, 2 H), 3,15 (s, 2 H), 1,27 - 1,52 (m, 4 H), 1,16 - 1,25 (m, 1 H), 0,49 - 0,69 (m, 3 H), 0,34 (dq, 1 H).

Ejemplo 664

7-[Bis(2-hidroxietil)amino]-*N*-[(1*S*)-1-ciclopropil-2,2,2-trifluoroetil]-4-oxo-1-(2,4,6-trifluorofenil)-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida



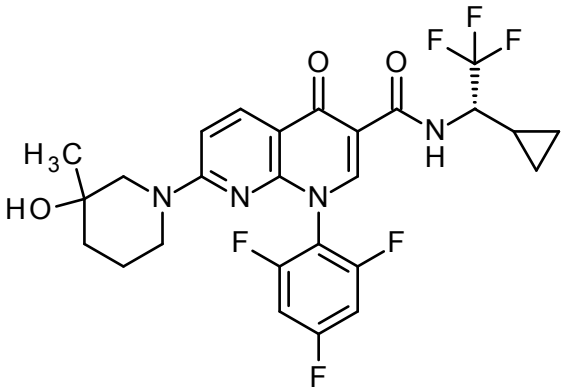
De acuerdo con GP3, se hicieron reaccionar 100 mg (210 µmol) del compuesto del Ejemplo 126A con 30,9 mg (294 µmol) de 2,2'-iminodietanol y 110 µl (630 µmol) de DIPEA en 850 µl de DMF. El producto bruto se purificó mediante HPLC preparativa (acetonitrilo/agua/0,1% ácido fórmico). Se obtuvo 87,5 mg (76% de teoría, 100% de pureza) del compuesto del título.

LC-MS (Método 3): R_t = 1,71 min; MS (ESIpos): m/z = 545 $[M+H]^+$

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 10,56 (d, 1 H), 8,81 (s, 1 H), 8,25 (d, 1 H), 7,50 - 7,57 (m, 2 H), 7,01 (d, 1 H), 4,72 - 4,90 (m, 1 H), 4,54 - 4,72 (m, 1 H), 4,33 - 4,43 (m, 1 H), 3,52 - 3,68 (m, 4 H), 3,18 - 3,29 (m, 2 H), 1,16 - 1,25 (m, 1 H), 0,50 - 0,69 (m, 3 H), 0,30 - 0,38 (m, 1 H).

Ejemplo 665

N-[(1*S*)-1-ciclopropil-2,2,2-trifluoroetil]-7-[3-hidroxi-3-metilpiperidin-1-il]-4-oxo-1-(2,4,6-trifluorofenil)-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida (mezcla diastereómera)



De acuerdo con GP3, se hicieron reaccionar 200 mg (420 µmol) del compuesto del Ejemplo 126A con 67,8 mg (589 µmol) de 3-metilpiperidin-3-ol y 220 µl (1,3 mmol) de DIPEA en 1,7 ml de DMF. El producto

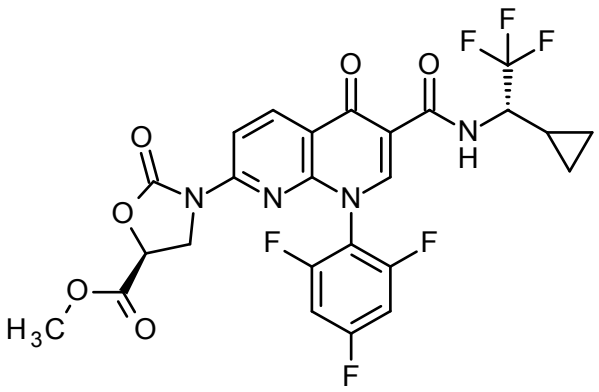
bruto se purificó mediante HPLC preparativa (acetonitrilo/agua/0,1% ácido fórmico). Se obtuvo 220 mg (94% de teoría, 100% de pureza) del compuesto del título.

LC-MS (Método 3): R_t = 2,11 min; MS (ESIpos): m/z = 555 $[M+H]^+$

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm = 10,56 (s, 1 H), 8,78 (s, 1 H), 8,22 (d, 1 H), 7,53 - 7,60 (m, 2 H), 7,09 (d, 1 H), 4,33 - 4,44 (m, 2 H), 3,34 - 3,80 (m, 2 H), 1,45 - 1,68 (m, 3 H), 1,28 - 1,42 (m, 1 H), 1,15 - 1,25 (m, 1 H), 0,90 - 1,09 (m, 3 H), 0,49 - 0,69 (m, 3 H), 0,29 - 0,37 (m, 1 H).

Ejemplo 666

(5*S*)-3-[6-{[(1*S*)-1-ciclopropil-2,2,2-trifluoroetil]carbamoil}-5-oxo-8-(2,4,6-trifluorofenil)-5,8-dihidro-1,8-naftiridin-2-il]-2-oxo-1,3-oxazolidina-5-carboxilato de metilo



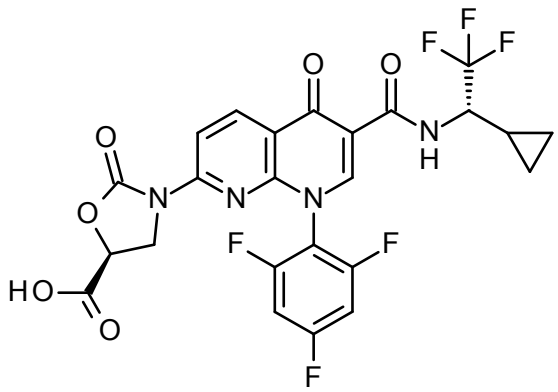
De acuerdo con GP2, se hicieron reaccionar 1,00 g (2,10 mmol) del compuesto del Ejemplo 126A con 366 mg (2,52 mmol) de (5*S*)-2-oxo-1,3-oxazolidina-5-carboxilato de metilo en presencia de 436 mg (3,15 mmol) de carbonato de potasio, 94,4 mg (420 µmol) de acetato de paladio y 243 mg (420 µmol) de Xantphos en 10 ml de 1,4-dioxano. El producto bruto se purificó mediante HPLC preparativa (acetonitrilo/agua/0,1% ácido fórmico). La sustancia se aisló con impurezas y se recristalizó adicionalmente a partir de acetonitrilo, se filtró con succión y se secó. Se obtuvo 515 mg (42% de teoría, 100% de pureza) del compuesto del título.

LC-MS (Método 3): R_t = 2,11 min; MS (ESIpos): m/z = 585 $[M+H]^+$

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm = 10,23 (d, 1 H), 9,07 (s, 1 H), 8,76 (d, 1 H), 8,29 (d, 1 H), 7,57 - 7,65 (m, 2 H), 5,27 (dd, 1 H), 4,35 - 4,45 (m, 1 H), 4,04 (t, 1 H), 3,85 (dd, 1 H), 3,73 (s, 3 H), 1,19 - 1,28 (m, 1 H), 0,53 - 0,70 (m, 3 H), 0,31 - 0,39 (m, 1 H).

Ejemplo 667

Ácido (5*S*)-3-[6-{[(1*S*)-1-ciclopropil-2,2,2-trifluoroetil]carbamoil}-5-oxo-8-(2,4,6-trifluorofenil)-5,8-dihidro-1,8-naftiridin-2-il]-2-oxo-1,3-oxazolidina-5-carboxílico



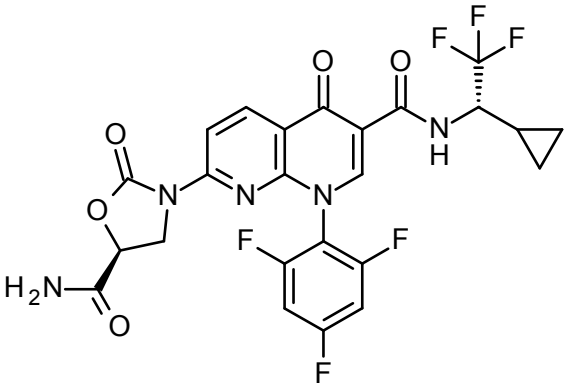
A una solución de 470 mg (804 µmol) del compuesto del Ejemplo 666 en 21,4 ml de una mezcla de THF y agua (3:1, v/v) se agregaron, a 0°C, 33,7 mg (804 µmol) de monohidrato hidróxido de litio disuelto en agua. La mezcla se agitó a 0°C durante 1 h. Posteriormente, la solución de la reacción se agregó a agua con un poco de 1N de ácido clorhídrico acuoso y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución de cloruro de sodio acuoso saturado y se secaron sobre sulfato de sodio. El solvente se eliminó a presión reducida y la sustancia se recristalizó a partir de un poco de acetonitrilo y se secó a alto vacío. Se obtuvo 363 mg (79% de teoría, 100% de pureza) del compuesto del título.

LC-MS (Método 3): R_t = 1,75 min; MS (ESIpos): m/z = 571 $[M+H]^+$

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm = 13,73 (br s, 1 H), 10,23 (d, 1 H), 9,07 (s, 1 H), 8,75 (d, 1 H), 8,29 (d, 1 H), 7,57 - 7,65 (m, 2 H), 5,16 (dd, 1 H), 4,35 - 4,45 (m, 1 H), 4,04 (t, 1 H), 3,77 (dd, 1 H), 1,19 - 1,28 (m, 1 H), 0,52 - 0,70 (m, 3 H), 0,31 - 0,38 (m, 1 H).

Ejemplo 668

7-[(5*S*)-5-Carbamoil-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]-*N*-[(1*S*)-1-ciclopropil-2,2,2-trifluoroetil]-4-oxo-1-(2,4,6-trifluorofenil)-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida



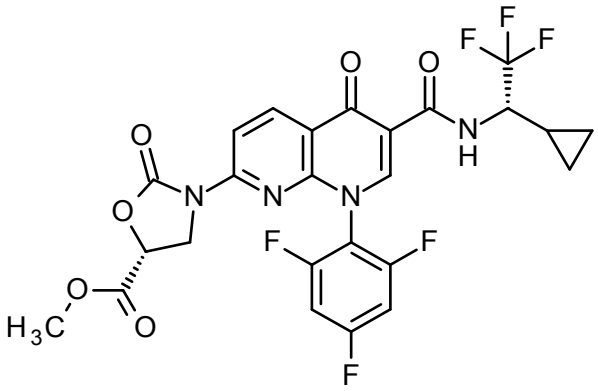
A una solución de 327 mg (556 µmol) del compuesto del Ejemplo 169A en 12 ml de THF se agregaron gota a gota 11 ml (0,50 M en dioxano, 5,60 mmol) de amoníaco y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El solvente se eliminó a presión reducida y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa (acetonitrilo/agua/0,1% ácido fórmico). Se obtuvo 311 mg (98% de teoría, 100% de pureza) del compuesto del título.

LC-MS (Método 3): R_t = 1,80 min; MS (ESIpos): m/z = 570 $[M+H]^+$

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm = 10,23 (d, 1 H), 9,06 (s, 1 H), 8,75 (d, 1 H), 8,31 (d, 1 H), 7,83 (s, 1 H), 7,54 - 7,65 (m, 3 H), 4,99 (dd, 1 H), 4,35 - 4,46 (m, 1 H), 3,99 (t, 1 H), 3,67 (dd, 1 H), 1,19 - 1,28 (m, 1 H), 0,53 - 0,70 (m, 3 H), 0,31 - 0,39 (m, 1 H).

Ejemplo 669

(5*R*)-3-[6-{[(1*S*)-1-ciclopropil-2,2,2-trifluoroetil]carbamoil}-5-oxo-8-(2,4,6-trifluorofenil)-5,8-dihidro-1,8-naftiridin-2-il]-2-oxo-1,3-oxazolidina-5-carboxilato de metilo

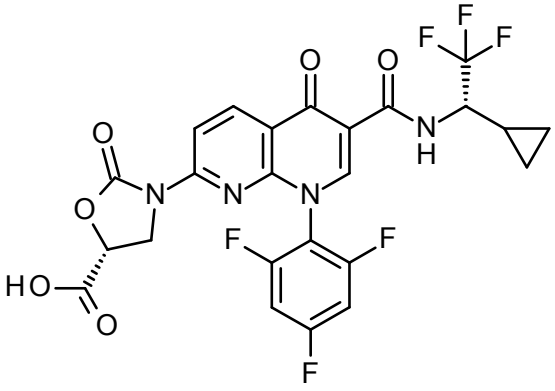


De acuerdo con GP2, se hicieron reaccionar 1,00 g (2,10 mmol) del compuesto del Ejemplo 126A con 366 mg (2,52 mmol) de (5*R*)-2-oxo-1,3-oxazolidina-5-carboxilato de metilo en presencia de 436 mg (3,15 mmol) de carbonato de potasio, 94,4 mg (420 µmol) de acetato de paladio y 243 mg (420 µmol) de Xantphos en 10 ml de 1,4-dioxano. El producto bruto se purificó mediante HPLC preparativa (acetonitrilo/agua/0,1% ácido fórmico). La sustancia se aisló con impurezas y se recristalizó adicionalmente a partir de acetonitrilo, se filtró con succión y se secó. Se obtuvo 631 mg (51% de teoría, 99% de pureza) del compuesto del título.
LC-MS (Método 3): R_t = 2,11 min; MS (ESIpos): m/z = 585 $[M+H]^+$

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm = 10,22 (d, 1 H), 9,07 (s, 1 H), 8,76 (d, 1 H), 8,28 (d, 1 H), 7,58 - 7,65 (m, 2 H), 5,27 (dd, 1 H), 4,35 - 4,45 (m, 1 H), 4,04 (t, 1 H), 3,85 (dd, 1 H), 3,73 (s, 3 H), 1,19 - 1,28 (m, 1 H), 0,53 - 0,70 (m, 3 H), 0,31 - 0,38 (m, 1 H).

Ejemplo 670

Ácido (5*R*)-3-[6-{[(1*S*)-1-ciclopropil-2,2,2-trifluoroetil]carbamoil}-5-oxo-8-(2,4,6-trifluorofenil)-5,8-dihidro-1,8-naftiridin-2-il]-2-oxo-1,3-oxazolidina-5-carboxílico



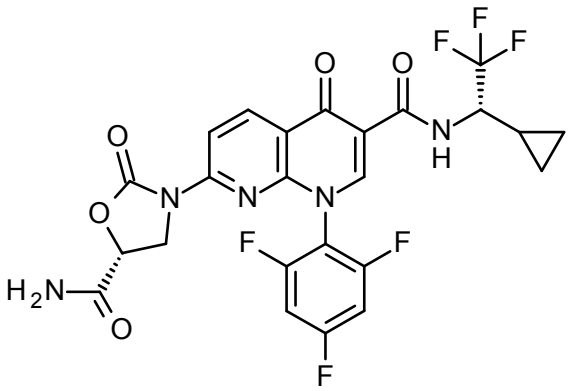
A una solución de 589 mg (1,01 mmol) del compuesto del Ejemplo 669 en 26,8 ml de una mezcla de THF y agua (3:1, v/v) se agregaron, a 0°C, 42,3 mg (1,01 mmol) de monohidrato de hidróxido de litio disuelto en agua. La mezcla se agitó a 0°C durante 1 h. Posteriormente, la solución de reacción se agregó a agua con un poco de 1N de ácido clorhídrico acuoso y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con un poco de solución de cloruro de sodio acuoso saturado y se secaron sobre sulfato de sodio. El solvente se eliminó a presión reducida y la sustancia se recristalizó a partir de un poco de acetonitrilo y se secó a alto vacío. Se obtuvo 485 mg (84% de teoría, 100% de pureza) del compuesto del título.

LC-MS (Método 3): R_t = 1,75 min; MS (ESIpos): m/z = 571 $[M+H]^+$

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm = 13,73 (br s, 1 H), 10,23 (d, 1 H), 9,07 (s, 1 H), 8,75 (d, 1 H), 8,29 (d, 1 H), 7,58 - 7,65 (m, 2 H), 5,16 (dd, 1 H), 4,35 - 4,45 (m, 1 H), 4,04 (t, 1 H), 3,77 (dd, 1 H), 1,19 - 1,28 (m, 1 H), 0,53 - 0,70 (m, 3 H), 0,31 - 0,38 (m, 1 H).

Ejemplo 671

7-[(5*R*)-5-Carbamoil-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]-*N*-[(1*S*)-1-ciclopropil-2,2,2-trifluoroetil]-4-oxo-1-(2,4,6-trifluorofenil)-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida



A una solución de 454 mg (771 µmol) del compuesto del Ejemplo 170A en 18 ml de THF se agregaron 15 ml (0,50 M en dioxano, 7,70 mmol) de amoníaco y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El solvente se eliminó a presión reducida y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa (acetonitrilo/agua/0,1% ácido fórmico). Se obtuvo 421 mg (96% de teoría, 100% de pureza) del compuesto del título.

LC-MS (Método 3): R_t = 1,79 min; MS (ESIpos): m/z = 570 $[M+H]^+$

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 10,23 (d, 1 H), 9,06 (s, 1 H), 8,75 (d, 1 H), 8,31 (d, 1 H), 7,83 (s, 1 H), 7,54 - 7,65 (m, 3 H), 4,99 (dd, 1 H), 4,35 - 4,45 (m, 1 H), 3,99 (t, 1 H), 3,67 (dd, 1 H), 1,19 - 1,28 (m, 1 H), 0,53 - 0,70 (m, 3 H), 0,31 - 0,38 (m, 1 H).

B. Evaluación de la eficacia farmacológica

La actividad farmacológica de los compuestos de acuerdo con la invención puede demostrarse mediante estudios *in vitro* e *in vivo,* tal como conoce el experto en la técnica. Los ejemplos de aplicación que siguen

a continuación describen la acción biológica de los compuestos de acuerdo con la invención, sin restringir la invención a dichos ejemplos.

Abreviaturas y acrónimos:

B_{Max}	cantidad de sitios de unión específicos del radioligando
CAFTY	Tyrode libre de calcio
CHO	ovario de hámster chino
CRE	elemento que responde a cAMP
DMEM	medio Eagle modificado por Dulbecco
DMSO	sulfóxido de dimetilo
FCS	suero de ternero fetal
FRET	transferencia de energía de resonancia fluorescente
GIRK1/4	canal rectificador del influjo de potasio acoplado a la proteína G, miembro 1/4
HEPES	ácido hidroxietilpiperazina-etanosulfónico
HTRF	fluorescencia resuelta en el tiempo homogénea
K_d	constante de disociación de equilibrio
K_i	constante de inhibición de equilibrio
k_{off}	velocidad de disociación
k_{on}	velocidad de asociación
nM	nanomolar
MEM	medio esencial mínimo
µl	microlitros
µM	micromolar
ml	mililitros
mM	milimolar
mtClytin	clitina mitocondrial
min	minutos
NMS	N-Me-escopolamina
PAM	modulador alostérico positivo

PEI	polietilenimina
Pen/Strep	penicilina/estreptomicina
sec	segundos

•

B-1. Prueba de activación de M2-GIRK1/4 funcional

Tanto la activación del receptor de M2 mediante agonistas ortostéricos por sí mismos como el estímulo alostérico de la activación inducida ortostéricamente mediante moduladores alostéricos positivos (PAMs) se puede determinar mediante una prueba de actividad de GIRK1/4 funcional basada en células. La unión de agonistas ortostéricos (ligando endógeno: acetilcolina) al receptor de M2 conlleva la activación del receptor o un cambio en la conformación del receptor en la forma de un cambio en el equilibrio a favor de la conformación del receptor activo. La unión de los agonistas ortostéricos al receptor de M2 y por lo tanto la activación del mismo puede estimularse mediante moduladores alostéricos positivos que se unen no al sitio de unión ortostérico de los agonistas, sino a un sitio de unión alostérico separado.

El cambio inducido por los agonistas en la conformación del receptor de M2 tiene como resultado una activación de la proteína Gαi. La activación de la subunidad Gα conlleva a su vez la disociación y por lo tanto la liberación de las subunidades Gβγ de la subunidad Gα y la activación de cascadas de transducción de señales corriente abajo separadas. El complejo heterodimérico Gβγ liberado se une al canal de potasio GIRK1/4 e induce una activación o apertura del canal controlada por ligando (Reuveny *et al.*, *Nature*, julio de **1994**, *370*, 143-146). En condiciones fisiológicas, el resultado es entonces un eflujo selectivo de potasio desde la célula a lo largo del gradiente electroquímico. La exportación de carga positiva conlleva la reducción del potencial transmembrana y por lo tanto la hiperpolarización de la célula. El grado de hiperpolarización puede por lo tanto considerarse como una medida de la activación del receptor de M2.

La célula de prueba usada es una línea celular CHO-DUKX recombinante que se transfectó de forma estable con codificación de ADNc para el receptor de M2 humano y con codificación de ADNc para ambas subunidades GIRK1/4 (CHO-DUKX-M2-GIRK). El potencial transmembrana, o los cambios relativos en el potencial transmembrana como función de la adición de sustancia o activación de M2, se determina mediante un marcador sensible al voltaje (Kit de ensayo de potencial de membrana azul FLIPR, Molecular Devices # R8034) y la medición de la fluorescencia de la célula usando un instrumento de imagen de fluorescencia patentado.

B-1.1. Determinación de la potencia alostérica de la sustancias de prueba (valor (EC_{50})

Las sustancias de prueba se disuelven en sulfóxido de dimetilo (DMSO) a una concentración de 10 mM y se diluyen en serie con DMSO en pasos de 1:3,16 para un análisis de dosis/actividad de 10 puntos. De acuerdo con las concentraciones de prueba deseadas, las sustancias se diluyen previamente en un amortiguador de carga (composición: 0,6 ml de kit de ensayo de potencial de membrana azul FLIPR (10

mg/ml), 0,6 ml de Negro Brillante (10 mg/ml), 2 mM $CaCl_2$ y 2 mM KCl y 50 ml de gluconato de sodio Tyrode (PAA, #T21-155)).

Las células reporteras cultivadas en medio alfa MEM (suplementadas con 10% FCS, 2% Glutamax, 1mg/ml genticina) se sembraron con 2000 células (medición luego de 48 h) o 4000 células (medición luego de 24 h) en 30 µl cada 384 pocillos en placas de cultivo celular µCLEAR/schwarz Greiner (#781092) y se incubaron a 37°C durante 24 h o 48 h. El medio de sembrado consistió en medio alfa MEM (suplementado con 5% FCS, 2% Glutamax, sin genticina).

Para la medición en particular se eliminó el medio y las células se cargaron con el marcador sensible al voltaje durante al menos 6 minutos a temperatura ambiente (30 µl de amortiguador de carga cada 384 pocillos). Luego de esto, en una primera medición, se determinó la fluorescencia del potencial transmembrana en reposo durante un período de 5 segundos. Luego, se agregaron 10 µl en cada caso de las sustancias de prueba diluidas en amortiguador de carga, seguido de una segunda medición para determinar el potencial transmembrana durante un período de 50 segundos. Finalmente, las células se mezclaron con 10 µl de solución agonista (acetilcolina disuelta en amortiguador de carga). Se usó acetilcolina a una concentración correspondiente con el EC_{20}, que se había determinado en una prueba preliminar. La hiperpolarización o activación de GIRK1/4 mediado por M2 se monitoreó luego en una tercera medición durante un período de 60 segundos. El valor EC_{50} (grado de potencia alostérica del compuesto de prueba) y la eficacia (medida del estímulo del efecto de la acetilcolina en una concentración de acetilcolina de EC_{20}) se determinaron con la asistencia de una función logística de 4 parámetros (función de Hill).

B-1.2. <u>Determinación de la cooperación positiva (factor α)</u>

Las sustancias de prueba se disolvieron en (DMSO) a una concentración de 10 mM y se diluyeron en serie con DMSO en pasos de 1:3,16 para un análisis de dosis/actividad de 10 puntos. De acuerdo con las concentraciones de prueba deseadas, las sustancias se diluyeron previamente en un amortiguador de carga (véase lo mencionado anteriormente).

Las células reporteras cultivadas en medio alfa MEM (suplementadas con 10% FCS, 2% Glutamax, 1mg/ml genticina) se siembran con 2000 células (medición luego de 48 h) o 4000 células (medición luego de 24 h) en 30 µl cada 384 pocillos en placas de cultivo celular µCLEAR/schwarz Greiner (#781092) y se incubaron a 37°C durante 24 h o 48 h. El medio de sembrado consistió en medio alfa MEM (suplementado con 5% FCS, 2% Glutamax, sin genticina).

Para la medición en particular se eliminó el medio y las células se cargaron con el marcador sensible al voltaje durante al menos 6 minutos a temperatura ambiente (30 µl de amortiguador de carga cada 384 pocillos). Luego de esto, en una primera medición, se determinó el potencial transmembrana en reposo durante un período de 5 segundos en incrementos de 1 segundo. Luego, se agregan 10 µl en cada caso de las sustancias de prueba diluidas en amortiguador de carga, seguido de una segunda medición para determinar el potencial transmembrana durante un período de 50 segundos en incrementos de 1 segundo.

Finalmente, las células se mezclan con 10 µl de solución agonista (acetilcolina disuelta en amortiguador de carga). Sin embargo, en contraste con la determinación del EC_{50} de las sustancias de prueba (véase B-1,1), esto no se realiza usando una concentración de acetilcolina; en su lugar, cada concentración de la sustancia de prueba se combina con una curva de respuesta a la dosis de 8 puntos de acetilcolina. Para la serie de dilución de acetilcolina, el agonista se diluye previamente en serie en amortiguador de carga de acuerdo con las concentraciones finales deseadas, comenzando con una concentración final máxima de 3µM en pasos de 1:3,16. La hiperpolarización o activación de GIRK1/4 mediada por M2 se monitorea entonces en una tercera medición durante un período de 60 segundos en incrementos de 1 segundo. El cambio en la curva de respuesta a la dosis de acetilcolina en presencia de concentraciones crecientes de la sustancia de prueba se analiza y cuantifica mediante GraphPad PRISM (cambio EC_{50} alostérico). El factor α determinado es una medida de la fuerza y dirección del efecto alostérico. Los valores $\alpha > 1$ reflejan una reducción del valor EC_{50} o un incremento en la potencia del agonista (acetilcolina) en presencia de alostéricos e implican una cooperación positiva entre ortostéricos (acetilcolina) y alostéricos (sustancia de prueba). La cooperación positiva es el distintivo de un modulador alostérico positivo. Por el contrario, los valores $\alpha < 1$ indican una cooperación negativa entre ortostéricos y alostéricos y por lo tanto caracterizan a los moduladores alostéricos negativos. Los valores $\alpha = 1$ quieren decir que no hay cooperación entre ortostéricos y alostéricos, lo que significa que las afinidades de unión de ortostéricos y alostéricos al receptor no se afectan entre sí. Cuanto mayor sea la magnitud del valor α, mayor será el grado de cooperación entre ortostéricos y alostéricos.

La Tabla 1 a continuación muestra, para los ejemplos de trabajo individuales, los valores EC_{50} y de eficacia determinados de esta forma y los valores α de este ensayo (y en algunos casos como valores promedio de dos o más determinaciones individuales independientes):

Tabla 1

•

Ej. Nº	**Actividad del receptor EC_{50} [µmol/l]**	**Eficacia (%)**	**Cooperación (factor alfa)**
1	0,014	97,5	11
2	0,017	100,0	24
3	0,017	99,8	30
4	0,024	99,8	30
5	0,031	98,7	
6	0,034	98,8	15

Ej. Nº	**Actividad del receptor EC_{50} [µmol/l]**	**Eficacia (%)**	**Cooperación (factor alfa)**
7	0,034	100,0	34
8	0,038	98,0	
9	0,040	96,5	11
10	0,060	98,5	12
11	0,061	99,3	10
12	0,064	95,0	
13	0,071	95,8	6
14	0,082	97,7	
15	0,085	90,5	8
16	0,090	97,3	
17	0,159	97,3	
18	0,117	97,3	
19	0,058	95,0	12
20	0,042	98,4	34
21	0,145	100,0	
22	0,131	97,7	
23	0,096	99,3	20
24	0,063	100,0	25
25	0,084	100,0	20
26	0,164	97,0	
27	0,089	97,7	20
28	0,023	100,0	25
29	0,112	95,3	4
30	0,095	93,3	11
31	0,040	97,0	13
32	0,173	93,5	
33	0,091	96,7	20

Ej. Nº	**Actividad del receptor EC_{50} [µmol/l]**	**Eficacia (%)**	**Cooperación (factor alfa)**
34	0,095	99,7	
35	0,062	98,8	24
36	0,019	96,1	16
37	0,023	96,3	
38	0,041	100,0	14
39	0,088	92,1	14
40	0,106	94,2	
41	0,039	99,4	
42	0,017	94,5	
43	0,141	96,6	
44	0,111	98,3	12
45	0,028	99,7	
46	0,127	98,7	
47	0,043	100,0	
48	0,110	94,8	
49	0,089	86,0	
50	0,158	95,0	
51	0,100	95,0	
52	0,104	98,5	
53	0,058	100,0	
54	0,085	98,3	
55	0,036	99,8	25
56	0,056	100,0	15
57	0,082	93,8	7
58	0,077	100,0	9
59	0,094	97,0	11
60	0,155	100,0	8

Ej. Nº	Actividad del receptor EC_{50} [µmol/l]	Eficacia (%)	Cooperación (factor alfa)
61	0,016	98,2	
62	0,017	95,5	
63	0,040	88,0	
64	0,012	89,7	28
65	0,007	93,7	36
66	0,010	92,0	
67	0,138	78,0	
68	0,058	97,5	
69	0,013	99,5	
70	0,076	97,4	29
71	0,039	95,0	30
72	0,053	94,0	
73	0,073	91,9	
74	0,058	87,0	
75	0,073	87,0	
76	0,069	96,0	
77	0,666	100,0	
78	0,079	94,3	
79	0,144	92,2	
80	0,073	94,0	
81	0,102	89,7	
82	0,060	100,0	
83	0,110	88,9	
84	0,077	100,0	
85	0,118	98,5	26
86	0,108	94,5	
87	0,129	94,0	26

Ej. Nº	**Actividad del receptor EC_{50} [µmol/l]**	**Eficacia (%)**	**Cooperación (factor alfa)**
88	0,042	95,0	
89	0,413	96,6	20
90	0,298	94,7	11
91	0,058	90,5	
92	0,174	95,5	
93	0,213	85,7	8
94	0,164	98,7	
95	0,144	90,0	
96	0,134	92,3	
97	0,209	95,0	9
98	0,061	97,4	14
99	0,182	92,7	
100	0,143	96,3	
101	0,026	76,8	
102	0,031	94,0	
103	0,050	95,7	
104	0,028	96,0	15
105	0,146	97,7	
106	0,032	100,0	
107	0,057	91,8	14
108	0,024	95,0	
109	0,187	95,0	
110	0,062	98,0	
111	0,035	100,0	26
112	0,029	85,5	
113	0,141	91,0	
114	0,098	93,3	

Ej. Nº	Actividad del receptor EC_{50} [µmol/l]	Eficacia (%)	Cooperación (factor alfa)
115	0,073	91,0	
116	0,059	93,7	
117	0,089	90,5	
118	0,091	91,0	
119	0,090	94,3	
120	0,062	86,5	
121	0,295	88,3	8
122	0,094	87,7	
123	0,115	97,7	14
124	0,155	88,5	
125	0,116	93,0	
126	0,180	81,0	
127	0,077	86,5	
128	0,057	91,7	18
129	0,045	88,1	
130	0,113	90,0	
131	0,157	89,8	
132	0,010	98,0	7
133	0,019	94,0	
134	0,032	92,5	
135	0,017	91,0	8
136	0,024	81,5	
137	0,016	97,0	
138	0,068	100,0	
139	0,065	100,0	
140	0,068	99,0	
141	0,083	99,4	

Ej. Nº	**Actividad del receptor EC_{50} [µmol/l]**	**Eficacia (%)**	**Cooperación (factor alfa)**
142	0,110	100,0	
143	0,037	95,5	
144	0,032	92,7	
145	0,030	100,0	
146	0,026	95,8	
147	0,082	94,9	
148	0,041	94,9	
149	0,085	100,0	
150	0,072	90,5	
151	0,023	86,4	
152	0,010	97,0	
153	0,104	100,0	
154	0,158	97,6	
155	0,173	97,7	
156	0,086	84,7	
157	0,067	100,0	
158	0,184	100,0	
159	0,117	88,9	
160	0,085	92,5	
161	0,137	99,5	
162	0,038	93,2	
163	0,173	92,8	13
164	0,031	97,3	21
165	0,011	40,5	
166	0,014	99,0	
167	0,047	95,0	
168	0,060	95,0	13

Ej. Nº	**Actividad del receptor EC_{50} [µmol/l]**	**Eficacia (%)**	**Cooperación (factor alfa)**
169	0,101	79,5	
170	0,019	96,5	
171	0,030	90,5	
172	0,083	87,3	
173	0,088	100,0	
174	0,113	98,6	25
175	0,069	97,3	33
176	0,095	94,1	28
177	0,138	82,4	5
178	0,197	81,3	
179	0,169	63,3	
180	0,115	96,6	
181	0,059	94,5	36
182	0,182	94,8	
183	0,166	98,0	
184	0,129	99,0	
185	0,156	97,6	
186	0,030	94,0	
187	0,098	93,5	10
188	0,113	98,5	9
189	0,023	90,5	24
190	0,046	93,7	12
191	0,060	85,3	7
192	0,054	91,7	9
193	0,036	100,0	50
194	0,140	96,0	16
195	0,343	96,3	

Ej. Nº	**Actividad del receptor EC_{50} [µmol/l]**	**Eficacia (%)**	**Cooperación (factor alfa)**
196	0,137	98,0	
197	0,120	92,0	10
198	0,113	96,0	13
199	0,263	96,0	15
200	0,293	83,3	
201	0,039	94,8	39
202	0,089	93,3	18
203	0,062	92,5	8
204	0,034	92,5	8
205	0,105	85,0	4
206	0,107	95,8	14
207	0,035	100,0	18
208	0,115	97,5	23
209	0,163	94,7	
210	0,285	93,5	
211	0,021	94,8	35
212	0,041	99,4	54
213	0,019	99,6	55
214	0,107	97,0	43
215	0,178	100,0	
216	0,089	100,0	35
217	0,036	96,3	18
218	0,153	93,5	33
219	0,106	97,0	33
220	0,116	93,0	29
221	0,106	97,5	24
222	0,200	100,0	

Ej. Nº	Actividad del receptor EC_{50} [µmol/l]	Eficacia (%)	Cooperación (factor alfa)
223	0,084	99,0	30
224	0,157	97,5	31
225	0,363	99,7	33
226	0,083	100,0	35
227	0,073	89,5	14
228	0,051	98,7	12
229	0,052	100,0	13
230	0,203	66,3	
231	0,120	95,4	12
232	0,097	91,8	8
233	0,057	100,0	41
234	0,075	89,8	28
235	0,207	98,3	
236	0,860	100,0	
237	0,751	100,0	
238	1,640	92,3	
239	0,112	99,3	30
240	0,110	90,7	10
241	0,021	95,8	18
242	0,090	96,7	10
243	0,015	98,0	33
244	0,022	93,7	58
245	0,112	98,0	42
246	0,023	100,0	53
247	0,160	93,0	
248	0,330	91,7	
249	0,505	89,0	

Ej. Nº	**Actividad del receptor EC_{50} [µmol/l]**	**Eficacia (%)**	**Cooperación (factor alfa)**
250	0,101	95,5	27
251	0,163	100,0	
252	0,109	95,5	
253	0,483	100,0	
254	0,337	94,0	
255	0,083	96,7	31
256	0,147	95,0	
257	0,138	100,0	
258	0,147	99,3	30
259	0,560	94,5	14
260	0,280	96,5	
261	0,075	95,7	13
262	0,072	89,0	27
263	0,440	68,5	
264	0,530	76,3	
265	23,700	100,0	
266	0,743	100,0	
267	0,024	100,0	28
269	0,210	98,0	
270	1,600	94,0	
271	0,040	91,0	43
272	0,033	98,0	55
273	0,044	100,0	
274	0,049	99,8	
275	0,018	92,8	38
276	0,080	100,0	28
277	0,078	98,5	

Ej. Nº	Actividad del receptor EC_{50} [µmol/l]	Eficacia (%)	Cooperación (factor alfa)
278	0,077	97,5	
279	0,066	92,5	34
280	0,044	96,5	24
281	0,034	100,0	44
282	0,021	99,5	32
283	0,040	97,0	
284	0,061	97,8	41
285	0,598	79,9	23
286	0,094	40,0	3
287	0,145	94,8	24
288	0,040	84,0	12
289	0,061	94,3	
290	0,312	100,0	
291	0,673	99,5	
292	0,059	90,5	
293	0,073	88,5	
294	0,065	92,5	31
295	0,021	100,0	71
296	0,028	97,4	49
297	0,037	97,3	47
298	0,074	94,0	
299	0,056	92,0	
300	0,054	95,0	
301	0,030	95,5	12
302	0,017	96,0	
303	0,060	95,0	
304	0,009	93,0	24

Ej. Nº	Actividad del receptor EC_{50} [µmol/l]	Eficacia (%)	Cooperación (factor alfa)
305	0,012	98,5	23
306	0,052	98,5	21
307	0,014	99,5	36
308	0,030	100,0	
309	0,040	96,0	
310	0,014	94,5	21
311	0,025	95,0	20
312	0,072	97,0	
313	0,071	80,0	
314	0,027	100,0	24
315	0,038	96,3	25
316	0,028	97,0	
317	0,026	88,0	
318	0,014	86,0	
319	0,025	95,5	
320	0,130	90,0	6
321	0,043	58,5	
322	0,040	96,0	
323	0,014	94,6	16
324	0,034	97,3	
325	0,007	93,0	56
326	0,047	100,0	
327	0,069	95,5	
328	0,079	100,0	
329	0,076	95,0	16
330	0,041	93,3	29
331	0,033	96,0	7

Ej. Nº	Actividad del receptor EC_{50} [µmol/l]	Eficacia (%)	Cooperación (factor alfa)
332	0,020	99,2	37
333	0,031	94,5	28
334	0,007	84,0	
335	0,023	94,5	7
336	0,012	92,0	13
337	0,036	68,0	
338	0,007	99,0	24
339	0,044	94,0	26
340	0,010	100,0	22
341	0,056	86,0	
342	0,011	93,7	13
343	0,025	90,5	
344	0,054	95,5	
345	0,059	100,0	
346	0,050	96,0	
347	0,034	92,5	
348	0,061	100,0	
349	0,004	100,0	52
350	0,006	98,5	42
351	0,017	100,0	
352	0,017	100,0	
353	0,050	99,0	
354	0,038	93,0	
355	0,085	99,5	
356	0,094	92,5	
357	0,004	100,0	63
358	0,024	95,0	31

Ej. Nº	Actividad del receptor EC_{50} [µmol/l]	Eficacia (%)	Cooperación (factor alfa)
359	0,013	98,5	
360	0,006	100,0	36
361	0,017	100,0	
362	0,077	97,0	27
363	0,045	95,0	28
364	0,016	93,0	25
365	0,021	97,0	20
366	0,035	100,0	36
367	0,100	93,0	
368	0,091	100,0	
369	0,008	95,0	39
370	0,014	97,2	32
371	0,018	97,5	36
372	0,020	100,0	34
373	0,089	100,0	
374	0,049	60,0	
375	0,040	96,0	
376	0,016	93,0	
377	0,048	99,0	34
378	0,081	76,8	
379	0,035	95,5	
380	0,046	88,0	
381	0,023	87,0	
382	0,072	91,0	
383	0,018	85,5	
384	0,028	88,0	22
385	0,068	72,5	11

Ej. Nº	**Actividad del receptor EC_{50} [µmol/l]**	**Eficacia (%)**	**Cooperación (factor alfa)**
386	0,009	97,8	39
387	0,042	95,5	
388	0,052	89,0	
389	0,038	85,5	
390	0,014	88,0	
391	0,008	97,0	
392	0,006	100,0	
393	0,125	100,0	
394	0,007	100,0	
395	0,007	100,0	
396	0,017	92,0	29
397	0,032	90,0	
398	0,010	100,0	26
399	0,040	96,5	11
400	0,005	100,0	32
401	0,041	95,5	
402	0,025	97,5	18
403	0,032	100,0	
404	0,007	98,3	35
405	0,008	95,5	
406	0,009	88,0	
407	0,007	98,5	32
408	0,009	94,0	
409	0,019	99,5	22
410	0,009	87,0	36
411	0,021	100,0	
412	0,016	98,0	34

Ej. Nº	Actividad del receptor EC_{50} [µmol/l]	Eficacia (%)	Cooperación (factor alfa)
413	0,010	100,0	
414	0,009	100,0	40
415	0,006	96,0	
416	0,008	92,0	
417	0,024	100,0	
418	0,017	89,0	7
419	0,046	91,5	
420	0,016	97,5	
421	0,048	100,0	
422	0,006	79,0	16
423	3,150	53,5	
424	0,007	99,0	15
425	0,005	90,5	9
426	0,048	92,0	
427	0,019	91,5	
428	0,072	86,0	
429	0,016	99,0	
430	0,061	90,0	
431	0,092	98,0	
432	0,040	94,0	26
433	0,170	100,0	
434	0,061	92,0	
435	0,084	100,0	
436	0,081	94,0	
437	0,009	98,4	29
438	0,037	99,5	
439	0,020	100,0	35

Ej. Nº	**Actividad del receptor EC_{50} [µmol/l]**	**Eficacia (%)**	**Cooperación (factor alfa)**
440	0,023	98,5	
441	0,015	100,0	
442	0,010	100,0	
443	0,009	100,0	
444	0,051	100,0	
445	0,096	97,5	
446	0,050	85,0	21
447	0,024	93,0	
448	0,019	97,0	22
449	0,015	91,0	34
450	0,019	78,5	
451	0,008	91,0	21
452	0,013	100,0	25
453	0,011	98,5	
454	0,007	100,0	28
455	0,010	100,0	17
456	0,009	92,0	32
457	0,004	82,0	36
458	0,003	100,0	
459	0,004	95,0	
460	0,005	98,0	
461	0,039	89,0	
462	0,018	88,0	17
463	0,054	89,0	
464	0,128	82,5	
465	0,076	89,0	
466	0,026	100,0	

Ej. Nº	Actividad del receptor EC_{50} [µmol/l]	Eficacia (%)	Cooperación (factor alfa)
467	0,042	97,5	
468	0,023	98,5	
469	0,020	100,0	
470	0,104	98,5	
471	0,010	89,0	
472	0,029	90,0	
473	0,031	100,0	
474	0,005	100,0	44
475	0,002	100,0	68
476	0,018	98,0	
477	0,073	89,0	
478	0,024	100,0	
479	0,038	100,0	
480	0,046	100,0	
481	0,010	100,0	
482	0,013	98,5	
483	0,054	92,5	
484	0,006	99,5	44
485	0,006	100,0	
486	0,004	100,0	
487	0,012	96,5	
488	0,024	96,0	53
489	0,027	100,0	23
490	0,103	91,5	
491	0,106	85,5	
492	0,044	97,5	
493	0,016	94,5	14

Ej. Nº	**Actividad del receptor EC_{50} [µmol/l]**	**Eficacia (%)**	**Cooperación (factor alfa)**
494	0,028	78,0	20
495	0,031	99,5	
496	0,067	89,0	
497	0,029	92,0	
498	0,060	83,5	
499	0,063	96,0	
500	0,076	100,0	
501	0,058	98,0	
502	0,030	91,0	
503	0,028	88,5	24
504	0,004	100,0	47
505	0,006	100,0	
506	0,007	100,0	57
507	0,006	98,0	37
508	0,007	93,5	
509	0,007	88,0	
510	0,006	94,0	46
511	0,009	100,0	30
512	0,010	100,0	
513	0,010	91,0	
514	0,010	99,0	30
515	0,012	99,3	37
516	0,020	100,0	35
517	0,085	88,5	
518	0,470	99,5	
519	0,003	96,7	
520	0,002	100,0	36

Ej. Nº	Actividad del receptor EC_{50} [µmol/l]	Eficacia (%)	Cooperación (factor alfa)
521	0,002	100,0	72
522	0,004	92,8	
523	0,001	100,0	41
524	0,002	100,0	60
525	0,005	100,0	
526	0,009	100,0	
527	0,005	100,0	61
528	0,006	100,0	66
529	0,006	96,0	
530	0,006	98,7	44
531	0,009	97,0	
532	0,018	92,0	
533	0,024	100,0	
534	0,006	100,0	
535	0,007	100,0	27
536	0,016	99,5	
537	0,010	92,0	31
538	0,007	100,0	40
539	0,007	86,5	21
540	0,009	90,0	
541	0,007	92,2	31
542	0,019	98,5	36
543	0,008	100,0	28
544	0,008	98,0	
545	0,008	99,0	
546	0,010	100,0	
547	0,120	90,0	

Ej. Nº	Actividad del receptor EC_{50} [µmol/l]	Eficacia (%)	Cooperación (factor alfa)
548	0,009	100,0	37
549	0,009	100,0	
550	0,009	100,0	34
551	0,018	100,0	
552	0,014	96,0	
553	0,013	97,5	49
554	0,010	94,5	54
555	0,010	100,0	
556	0,010	100,0	
557	0,011	100,0	44
558	0,022	100,0	
559	0,010	99,0	
560	0,017	100,0	
561	0,004	95,0	62
562	0,010	100,0	40
563	0,020	100,0	
564	0,042	89,0	
565	0,010	99,5	
566	0,016	96,5	
567	0,140	80,0	
568	0,011	100,0	
569	0,049	100,0	
570	0,056	100,0	
571	0,012	94,0	33
572	0,012	100,0	
573	0,012	100,0	57
574	0,012	100,0	36

Ej. Nº	Actividad del receptor EC_{50} [µmol/l]	Eficacia (%)	Cooperación (factor alfa)
575	0,013	96,0	
576	0,013	99,5	
577	0,020	100,0	
578	0,017	100,0	29
579	0,014	97,5	
580	0,014	100,0	
581	0,014	98,0	
582	0,014	100,0	
583	0,019	100,0	
584	0,016	98,0	
585	0,014	95,5	
586	0,015	100,0	
587	0,014	93,5	
588	0,009	100,0	
589	0,015	100,0	34
590	0,015	100,0	43
591	0,016	100,0	
592	0,016	99,5	
593	0,017	89,5	29
594	0,018	100,0	
595	0,019	94,0	36
596	0,021	98,5	19
597	0,021	95,5	
598	0,021	100,0	
599	0,023	90,0	
600	0,028	96,9	
601	0,073	100,0	

Ej. Nº	Actividad del receptor EC_{50} [µmol/l]	Eficacia (%)	Cooperación (factor alfa)
602	0,023	91,5	
603	0,025	89,5	
604	0,025	93,5	
605	0,025	98,0	
606	0,027	98,0	
607	0,005	100,0	32
608	0,022	100,0	
609	0,028	99,0	
610	0,011	100,0	
611	0,017	90,0	
612	0,029	100,0	
613	0,033	95,5	
614	0,036	94,5	
615	0,053	99,3	
616	0,037	90,5	
617	0,096	98,0	
618	0,039	99,0	30
619	0,040	88,6	
620	0,047	100,0	
621	0,010	100,0	44
622	0,043	93,0	
623	0,067	97,0	
624	0,140	96,5	
625	0,043	100,0	
626	0,044	93,5	
627	0,140	83,5	
628	0,032	89,5	

Ej. Nº	Actividad del receptor EC_{50} [µmol/l]	Eficacia (%)	Cooperación (factor alfa)
629	0,044	100,0	
630	0,048	100,0	
631	0,049	86,0	23
632	0,049	100,0	
633	0,052	93,8	
634	0,054	100,0	48
635	0,059	100,0	
636	0,060	98,1	
637	0,060	93,0	
638	0,063	100,0	
639	0,068	96,5	25
640	0,069	91,3	
641	0,071	100,0	
642	0,072	100,0	
643	0,073	92,0	
644	0,074	85,0	
645	0,074	83,0	
646	0,074	100,0	30
647	0,077	92,0	
648	0,081	96,5	49
649	0,083	94,0	
650	0,083	100,0	
651	0,086	95,0	
652	0,089	80,0	
653	0,089	86,5	
654	0,093	84,0	
655	0,097	98,0	

Ej. Nº	Actividad del receptor EC_{50} [µmol/l]	Eficacia (%)	Cooperación (factor alfa)
656	0,100	91,5	
657	0,100	85,3	
658	0,006	100,0	
659	0,081	98,0	
660	0,102	84,5	
661	0,048	95,5	
662	0,038	100,0	
663	0,030	90,5	
664	0,100	98,0	
665	0,073	92,5	
666	0,022	100,0	60
667	3,850	100,0	
668	0,089	100,0	
669	0,106	84,9	
670	1,450	66,5	
671	0,100	94,0	

B-2. Prueba de liberación de Ca2+ funcional mediante células reporteras M2-Gα16

Todo efecto potencialmente agonista o de otra forma potencialmente alostérico de las sustancias de prueba sobre el receptor de M2 puede determinarse mediante una prueba de liberación de Ca^{2+} funcional. La activación del receptor de M2 mediante la unión de agonistas ortostéricos (acetilcolina) u otras sustancias con un efecto agonista conlleva un cambio en la conformación del receptor, que, en estado endógeno, tiene como resultado la activación de la proteína Gαi. Sin embargo, acoplar el receptor de M2 a la proteína G□16 G□q promiscua expresada exógenamente tiene como resultado la activación de la proteína G□16 luego de la activación del receptor de M2, lo cual causa -mediante una cascada de transducción de señales corriente abajo - la liberación intracelular de Ca2+. El grado de movilización intracelular de Ca^{2+} puede por lo tanto considerarse como una medida de la activación del receptor de M2.

La célula de prueba usada es una línea celular CHO recombinante que se transfectó de forma estable con codificación de ADNc para el receptor de M2 humano y la proteína Gα16 y con codificación de ADNc para la clitina de fotoproteína expresada mitocondrialmente (mtClytin) (CHO mtClytin Gα16 M2).(La determinación de la liberación intracelular de Ca^{2+} como función de la adición de sustancia o activación de M2 se efectúa mediante un marcador sensible a Ca^{2+} (Fluo-8) y la medición de la fluorescencia de la célula usando un instrumento FLIPR^{TETRA} (Molecular Devices).

B-2.1. <u>Ensayo de agonismo</u>

Las sustancias de prueba se disuelven en DMSO a una concentración de 10 mM y se diluyen en serie con DMSO en pasos de 1:3,16 para un análisis de dosis/actividad de 10 puntos. De acuerdo con las concentraciones de prueba deseadas, las sustancias se diluyen previamente en un amortiguador Fluo-8 (composición cada 100 ml: 500 µl probenecid, 2 ml Negro Brillante (20 mg/ml), 440 µl Fluo-8, 2 mM $CaCl_2$ y 100 ml CAFTY Tyrode (130 mM NaCl, 5 mM KCl, 20 mM HEPES, 1 mM $MgCl_2$, 5 mM $NaHCO_3$, pH 7,4)).

Las células reporteras cultivadas en medio alfa MEM (suplementadas con 10% FCS, 2% Glutamax) se sembraron con 3000 células en 30 µl de medio de sembrado cada 384 pocillos en placas de cultivo celular µCLEAR/schwarz Greiner (#781092) y se incubaron a 37°C durante 24 h. El medio de sembrado consiste en medio alfa MEM (suplementado con 5% FCS, 2% Glutamax). Para la medición respectiva, el medio se elimina y las células, luego de la adición de 20 µl en cada caso de amortiguador Fluo-8 cada 384 pocillos, se incubaron en una incubadora a 37°C durante 1 hora. Luego de la adición de 10 µl en cada caso cada 384 pocillos de las sustancias de prueba diluidas previamente, se midió la fluorescencia de las células por un período de 5 minutos en incrementos de 1 segundo. El grado relativo de activación máxima del receptor de M2 mediante las respectivas sustancias de prueba se calcula normalizando la señal de prueba a la señal correspondiente a la concentración E_{Max} de acetilcolina (3µM)

B-2.2. <u>Determinación del efecto modulador alostérico positivo</u>

Para poder determinar la cooperación positiva de las sustancias de prueba en relación con la activación del receptor de M2 mediada por acetilcolina, se agrega entonces agonista de referencia (acetilcolina) para un análisis de respuesta a la dosis completo. A estos efectos, se diluye acetilcolina en serie en amortiguador Fluo-8 en pasos de 1:3.16, comenzando con una concentración final máxima de 1 µM. Luego de la adición de 10 µl en cada caso de solución agonista cada 384 pocillos, se mide nuevamente la fluorescencia de las células por un período de 5 minutos en incrementos de 1 segundo. Se usa la misma placa de ensayo que la usada inmediatamente antes para el ensayo de agonismo de M2. El cambio en la curva de respuesta a la dosis de acetilcolina en presencia de concentraciones crecientes de la sustancia de prueba se analiza y cuantifica mediante GraphPad PRISM (cambio EC_{50} alostérico) (véase lo mencionado anteriormente).

B-3. <u>Prueba de selectividad respecto a los receptores de acetilcolina muscarínicos humanos</u>

Todo efecto potencialmente agonista o efecto alostérico positivo de las sustancias de prueba en otros receptores de acetilcolina muscarínicos humanos se puede determinar en una prueba de liberación de Ca^{2+} funcional ((Eurofins; GPCRProfiler® Services en modo agonista y alostérico para receptores de Mx; cat#: HTS600GPCR).

Las células de prueba usadas fueron líneas celulares Chem-1 o Chem-4 transfectadas con el receptor particular (Líneas celulares FLIPR optimizadas con calcio ChemiScreen™ M1, Eurofins; M1: HTS044C; línea celular estable optimizada con calcio con el receptor de acetilcolina muscarínico de M2 recombinante humano ChemiScreen™, Eurofins; M2: HTS115C; línea celular estable optimizada con calcio con el receptor de acetilcolina muscarínico de M3 recombinante humano ChemiScreen™, Eurofins; M3: HTS116C; línea celular estable optimizada con calcio con el receptor de acetilcolina muscarínico de M4 recombinante humano ChemiScreen™, Eurofins; M4: HTS117C; líneas celulares FLIPR optimizadas con calcio de M5 ChemiScreen™, Eurofins; M5: HTS075C). La prueba de sustancia se realizó con un instrumento $FLIPR^{TETRA}$ (Molecular Devices).

B-3.1. <u>Ensayo de agonismo</u>

Para determinar cualquier efecto agonista potencial de las sustancias de prueba, se agregaron las respectivas sustancias de prueba con una concentración final de 10 µM o 1 µM. La liberación de Ca^{2+} o fluorescencia de la célula se mide durante un período de 180 segundos. El control positivo usado para la normalización del efecto de la sustancia a la activación del receptor es una concentración de acetilcolina que corresponde con el valor E_{Max}.

Luego de finalizar el ensayo de agonismo, se incuba la placa de ensayo a 25°C durante 7 minutos. Luego del período de incubación, se inicia el ensayo del modulador alostérico positivo.

B-3.2. <u>Ensayo del modulador alostérico</u>

Para analizar cualquier efecto alostérico positivo o negativo de las sustancias de prueba sobre otros receptores de acetilcolina muscarínicos humanos y el receptor de M2 mismo, se combinan todas las concentraciones de sustancia con una curva de respuesta a la dosis de 8 puntos de acetilcolina. La adición de una solución agonista es seguida nuevamente a su vez por la medición de la fluorescencia de la célula durante un período de 180 segundos. El cambio en la curva de respuesta a la dosis de acetilcolina (cambio máximo en el EC_{50} de acetilcolina) se analiza y cuantifica mediante GraphPad PRISM (respuesta a la dosis sigmoidea (pendiente variable) - EC_{50}). Finalmente, se forman los cocientes del cambio alostérico del receptor de M2 y el receptor de M4, que funcionan a su vez como medida de la selectividad respectiva.

Las tablas 2 y 3 a continuación muestran, para los ejemplos de trabajo individuales, los cocientes determinados de esta forma usando módulos seleccionados de este ensayo:

Tabla 2

Ej. Nº	EC_{50} ACh M2 [nM]	EC_{50} ACh M4 [nM]	Concentración [µM]	Cambio EC_{50} M2	Cambio EC_{50} M4	Selectividad (Cambio EC_{50} M2 / Cambio EC_{50} M4)
Ref. (LY2119620)	440	100	10	46	56	0,8
Ref. (LY2119620)	440	100	1	24	83	0,3
175	440	100	10	76	0,9	83
175	440	100	1	21	0,7	29
323	323	110	10	40	0,9	44
323	350	110	1	48	0,9	52
590	350	110	10	39	1,2	33
590	350	110	1	7	1,1	7

Más particularmente, queda claro a partir de la Tabla 2 que la selectividad de la molécula LY2119620 mencionada anteriormente tiene una clara tendencia a favor de M4, mientras que la selectividad de las moléculas de acuerdo con la invención está equilibrada o tiende hacia M2.

Tabla 3

Ej. Nº	EC_{50} ACh M2 [nM]	EC_{50} ACh M4 [nM]	Concentración [µM]	Cambio EC_{50} M2	Cambio EC_{50} M1	Selectividad (Cambio EC_{50} M2 / Cambio EC_{50} M1)
Ref. (LY2119620)	18	100	10	46	11	4
175	18	100	10	76	0,3	287
323	18	100	10	40	1,3	31
590	18	100	10	39	1,3	30

Queda claro a partir de la Tabla 3 que las moléculas de acuerdo con la invención tienen una selectividad mucho mayor por M2 en comparación con M1 que la molécula LY2119620 mencionada anteriormente.

B-4. Ensayo M2 PAM Gi in vitro

Con el fin de caracterizar las sustancias de prueba en relación con la modulación alostérica positiva del receptor de M2 humano, se mide la inhibición inducida por carbacol del aumento de cAMP debido a la forscolina en células CHO que expresan el receptor de M2 recombinante, y estas adicionalmente expresan un gen luciferasa controlado por un elemento que responde a cAMP (CRE): 3000 células en 25 µl de medio total (medio DMEM F12 PAN, 10% FCS, 1,35 mM Na piruvato, 20 mM Hepes, 4 mM Glutamax, 2% bicarbonato de sodio, 1% Pen/Strep, 1% 100x aminoácidos no esenciales) se siembran por pocillo en una placa multitituladora de 384 pocillos (Greiner, TC Platte, negra con base clara) y se incuban a 37°C, 5% CO_2 durante 24 horas. Antes de la medición, el medio se remplaza por 30 µl del medio de prueba (Optimem) y se incuba a 37°C, 5% CO_2 durante 10 minutos. La sustancia de prueba se prepara en DMSO en distintas concentraciones (concentración inicial 10 mM, factor de dilución 3,16) como una curva de respuesta a la dosis y se diluye previamente 1:50 con Tyrode libre de calcio, 2 mM $CaCl_2$, 0,01% BSA. Se agregan a las células 10 µl de la solución de sustancia diluida previamente y se incuban a 37°C, 5% CO_2 durante 10 minutos. El receptor de M2 se activa agregando 10 µl de carbacol en distintas concentraciones en Tyrode libre de calcio, 2 mM $CaCl_2$ y se incuba a 37°C, 5 % CO_2 durante 5 minutos. La adenilil ciclasa se activa agregando 10 µl de 1 µM (concentración final) de forscolina en Tyrode libre de calcio, 2 mM $CaCl_2$ y se incuba a 37°C, 5% CO_2 durante 5 horas. Luego de eliminar el sobrenadante de células y agregar 20 µl de amortiguador Luci/Triton (1:1), se determina la luminiscencia en un luminómetro durante 60 segundos.

Tyrode libre de calcio: 130 mM NaCl, 5 mM KCl, 20 mM HEPES, 1 mM $MgCl_2$, 4,8 mM $NaHCO_3$, pH 7,4

Amortiguador Luci/Triton (1:1): Amortiguador Luci (20 mM tricina, pH 7,8, 2,67 mM sulfato de magnesio, 0,1 mM EDTA, 4 mM DTT, 270 µM coenzima A, 470 µM D-luciferina, 530 µM ATP) mezclado 1:1 con amortiguador triton (25 mM ácido clorhídrico acuoso Tris, pH 7,8, 25 mM Na_2HPO_4, 2 mM ditiotreitol, 3% Triton X-100, 10% glicerina).

El valor EC_{50} se determinó con la asistencia de una función logística de 4 parámetros (función de Hill).

B-5. Prueba de unión competitiva de los receptores de M2 y M4 humanos

La unión directa de las sustancias de prueba al receptor de M2 y el estímulo de la unión (mayor afinidad) de la agonista natural acetilcolina al receptor de M2 en presencia de las sustancias de prueba (efecto alostérico positivo) se determina mediante un ensayo de unión basado en FRET (ensayo de unión HTRF Tag-lite®, Cisbio). Con el fin de controlar la selectividad, se analiza análogamente la unión de las sustancias de prueba al receptor de M4 relacionado estructuralmente. El ensayo HTRF Tag-lite® es un ensayo de unión homogéneo y se basa en la unión competitiva de un ligando fluorescente (sonda) y una sustancia de prueba sin marcar al receptor, que se expresa en células vivas. El receptor a su vez se deriva con un marcador donante fluorescente (criptato de terbio), de forma tal que la excitación del marcador donante produce una señal FRET entre el receptor y la sonda (aceptora) cuando la sonda se une al receptor. La sonda aceptora usada fue un derivado de telenzepina conjugado con un marcador fluorescente HTRF (ligando rojo; L0040RED). La sonda por lo tanto se une en el sitio de unión ortostérico conservado tanto al receptor de

M2 y al receptor de M4. El sitio de unión alostérico del receptor de M2 se caracterizó mediante cristalografía de rayos x y se postula como directamente por encima del bolsillo de unión ortostérico (Kruse *et al.*, *Nature*, **2013**, *504*, 101–106). Tanto la unión de los agonistas ortostéricos sin marcar (acetilcolina) al sitio de unión ortostérico y la unión de los moduladores alostéricos (sustancias de prueba) al sitio de unión alostérico por lo tanto conllevan un desplazamiento competitivo dependiente de la concentración de la sonda y por lo tanto una reducción de la señal de fluorescencia basada en FRET.

Todas las pruebas de unión se realizan en placas microtituladoras blancas de 384 pocillos (volumen pequeño) en un volumen total de 20 µl. Las mediciones HTRF se realizan con un instrumento PHERAstar (BMG Labtech). Para la prueba de unión al receptor de M2 o M4 muscarínico, se usan células que expresan SNAPed-M2 (C1TT1M2) o células que expresan SNAPed-M4 (C1TT1M4), que se marcaron con un fluoróforo donante (Lumi4Tb, CELLCUST). Las células se incuban con la sonda aceptora en un amortiguador de unión Tag-lite (LABMED) en presencia de la sustancia de prueba o acetilcolina. Posteriormente, se mide la señal de fluorescencia en longitudes de onda de 665 nm y 620 nm y se determina el cociente HTFR (señal a 665nm/señal a 620nm). La señal específica relativa se determina substrayendo el cociente HTRF de control negativo (amortiguador Tag-lite solo sin sonda).

B-5.1. <u>Unión de las sustancias de prueba</u>

Con el fin de determinar la unión de las sustancias de prueba al receptor de M2 o M4 en ausencia de agonista ortostérico, se lleva a cabo un análisis de respuesta a la dosis de las sustancias de prueba en el formato competitivo del ensayo de unión M2-Tag-lite® o M4-Tag-lite®. Las sustancias de prueba se disuelven en DMSO con una concentración de 10 mM y se diluyen en serie con DMSO en pasos de 1:3,16 para un análisis de respuesta a la dosis. La concentración de prueba máxima corresponde con 10 µM. La concentración molar de la sustancia de prueba que tuvo como resultado una reducción media-máxima de la señal HTRF en relación con la señal HTRF máxima y restante con la concentración de sustancia más alta (EC_{50} de la unión) se determina mediante GraphPad PRISM (respuesta a la dosis sigmoidea). Al mismo tiempo, la fuerza del efecto de competición se determina calculando la reducción máxima de la señal HTRF específica con la concentración de sustancia más alta (% competición máxima).

B-5.2. <u>Unión de las sustancias de prueba en el modo alostérico</u>

Con el fin de analizar la modulación alostérica del receptor de M2 por parte de los compuestos de prueba, en primer lugar se lleva a cabo un análisis de respuesta a la dosis de las sustancias de prueba en el formato competitivo del ensayo de unión M2-Tag-lite® o M4-Tag-lite® en presencia de una concentración de acetilcolina que corresponde con el valor EC_{20}. Este ultimo se determina en un análisis de respuesta a la dosis de acetilcolina de 11 puntos separado (3 µM). Las sustancias de prueba se disuelven en DMSO a una concentración de 10 mM y se diluyen en serie con DMSO en pasos de 1:3,16 para un análisis de dosis/actividad de 10 puntos. La concentración de prueba máxima corresponde con 10 µM. La concentración molar de la sustancia de prueba que tuvo como resultado una reducción media-máxima de la señal HTRF en relación con la señal HTRF máxima y restante con la concentración de sustancia más alta en presencia

de una concentración de acetilcolina que corresponde con el valor EC20 (EC_{50} de la unión) se determina mediante GraphPad PRISM (respuesta a la dosis sigmoidea). Al mismo tiempo, la fuerza del efecto de competición se determina calculando la reducción máxima de la señal HTRF específica con la concentración de sustancia más alta (% competición máxima).

Con el fin de analizar el estímulo de la unión de acetilcolina al receptor de M2 o M4, además, en segundo lugar, se llevó a cabo un análisis de respuesta a la dosis de 11 puntos de acetilcolina en el formato competitivo del ensayo de unión M2-Tag-lite® o M4-Tag-lite® en ausencia o presencia de 1 µM o 10 µM de la sustancia de prueba. El cambio en la curva de respuesta a la dosis de acetilcolina (cambio máximo en el valor EC50 de acetilcolina) se analizó y cuantificó mediante GraphPad PRISM (respuesta a la dosis sigmoidea).

B-6. Ensayo de unión de radioligando para los receptores de M2 humanos

El mecanismo de acción alostérico de las sustancias de prueba puede investigarse adicionalmente en detalle y cuantificarse mediante distintos ensayos de unión de radioligando. La unión del alóstero al sitio de unión alostérico del receptor de M2 tiene como resultado un aumento de la afinidad de unión del ligando ortostérico para el receptor de M2 en el caso de cooperación positiva. El aumento de la afinidad de unión del ligando ortostérico mediante el alóstero en el complejo ternario formado por ortóstero, alóstero y receptor de M2 se debe a su vez a la modulación de la cinética de unión del ortóstero. El alóstero puede modificar la velocidad de asociación y/o disociación del ortóstero en el receptor de M2. Una reducción de la velocidad de disociación refleja en este caso una estabilización del complejo ternario y por lo tanto acompaña una reducción de la constante de disociación del ligando ortostérico en condiciones de equilibrio (Lazareno, Determination of Allosteric Interactions Using Radioligand-Binding Techniques en *Methods in Molecular Biology*, *vol. 259*, Receptor Signal Transduction Protocols, segunda ed.; Kostenis y Mohr, *Trends Pharmacol. Sci.* **1996**, *17(8)*, 280-283).

B-6.1. Ensayo de unión de radioligando en condiciones de equilibrio

Con el fin de comprobar y cuantificar la influencia de las sustancias de prueba en la afinidad de unión de los agonistas ortostéricos del receptor de M2, puede realizarse un ensayo de unión de radioligando en condiciones de equilibrio. En este caso, se investiga la unión del agonista del receptor de M2 radiomarcado ^{3}H-oxotremorina M al receptor de M2 con diferentes concentraciones de ^{3}H-oxotremorina M en el equilibrio de unión (Croy *et al.*, *Mol. Pharmacol.* **2014**, *86*, 106-115). En función de la cantidad de agonista radioactivo específicamente unido al receptor de M2 como función de la concentración de agonista (representada gráficamente como el llamado isotermo de Langmuir), en primer lugar puede calcularse la constante K_d de disociación de equilibrio como medida cuantitativa de su afinidad de unión para el receptor de M2 y en segundo lugar la concentración o cantidad de sitios de unión específicos del radioligando (agonista) B_{max} en ausencia o presencia de distintas concentraciones de las sustancias de prueba (moduladores alostéricos positivos) (Hulme y Trevethick, *Brit. J. Pharmacol.* **2010**, *161*, 1219-1237).

El ensayo de unión de radioligando para el receptor de M2 (Euroscreen, FAST-0261B) se lleva a cabo mediante oxotremorina M marcada por ^{3}H (NET671) La unión del agonista al receptor de M2 se lleva a cabo tres veces en placas microtituladoras de 96 pocillos (Master Block, Greiner, 786201) en amortiguador de unión (amortiguador fosfato de potasio/sodio, pH 7,4). Con este fin, cada ensayo de extractos de membrana de M2 (20 µg de proteína / 96 pocillos) se incuba con distintas concentraciones de agonistas radiomarcados (0,2 - 100 nM) por sí solos o en presencia de 1 µM o 10 µM de sustancia de prueba o amortiguador de unión por sí solo en un volumen total de 0,1 mL a 37°C durante 60 minutos. La unión no específica de oxotremorina M marcada por ^{3}H a la membrana se determina coincubando con N-metilescopolamina (NMS), un antagonista ortostérico del receptor de M2, en un exceso de 200 veces. Con el fin de detener la reacción de unión, las muestras luego se filtran mediante filtro GF/C (Perkin Elmer, 6005174), que se humectó anteriormente con 0,5% de solución de poletilenimina (PEI) durante 2 horas a temperatura ambiente. Los filtros se lavan seis veces cada uno con 0,5 mL de amortiguador de lavado helado (10 mM de amortiguador de fosfato de potasio/sodio, pH 7,4) y 50 µL de solución de centelleo Microscint 20 (Packard) por ensayo. Las muestras luego se incuban durante 15 minutos en un agitador orbital antes de medir la radiactividad mediante un instrumento TopCount™ (1 minutos / pocillo).

Las sustancias de prueba se disuelven en DMSO en una concentración de 10 mM y se diluyen adicionalmente en DMSO que corresponde a la concentración de prueba final para obtener una dilución de 100 veces de la solución de DMSO usada en el amortiguador de unión.

Los valores K_d y B_{max} de la ^{3}H-oxotremorina M del receptor de M2 se determinan con la asistencia de un modelo de unión específica de "un sitio" (Croy *et al.*, *Mol. Pharmacol.* **2014**, *86*, 106-115).

B-6.2. <u>Ensayo de unión de radioligando competitivo en condiciones de equilibrio</u>

Con el fin de comprobar y cuantificar adicionalmente la influencia de las sustancias de prueba en la afinidad de unión de los agonistas ortostéricos del receptor de M2, también se realiza un ensayo de unión de radioligando competitivo en condiciones de equilibrio. En este caso, la unión del radioligando antagonista ^{3}H-N-metilescopolamina (^{3}H-NMS) al receptor de M2 se determina en ausencia o presencia de varias concentraciones de agonista no radiomarcado oxotremorina M (Croy *et al.*, *Mol. Pharmacol.* **2014**, *86*, 106-115; Schober *et al.*, *Mol. Pharmacol.* **2014**, *86*, 116-123). La sonda radiomarcada (antagonista) y el agonista no marcado compiten por la unión al sitio de unión ortostérico del receptor de M2. La capacidad de desplazar la sonda radiomarcada por lo tanto sirve como medida de la afinidad de unión del agonista para el receptor y puede cuantificarse de acuerdo con la ecuación Cheng-Prusoff como constante de inhibición de equilibrio (K_i) (Cheng y Prusoff, *Biochem. Pharmacol.* **1973**, *22(23)*, 3099-3108). Con el fin de investigar adicionalmente el efecto alostérico de las sustancias de prueba, se determina la influencia de las sustancias de prueba en el K_i de oxotremorina M.

El ensayo de unión de inhibición de antagonista para el receptor de M2 (Euroscreen, FAST-0261B) se lleva a cabo en placas microtituladoras de 96 pocillos (Master Block, Greiner, 786201) en amortiguador de unión (50 mM amortiguador Tris pH 7,4, 1 mM EDTA, 10 µg/ml saponina) usando ^{3}H-NMS como antagonista

del receptor de M2. Para ajustar el equilibrio de unión, cada ensayo de extractos de membrana de M2 (20 µg de proteína / 96 pocillos) se incuba con una concentración definida de antagonista radiomarcado (0,5 nM) por sí solo o en presencia de distintas concentraciones de agonistas no marcados (oxotremorina M; 0,001 nM a 1 mM) con o sin 1 µM o 10 µM de sustancia de prueba o amortiguador de unión por sí solo en un volumen total de 0,1 mL a 25°C durante 2 horas. La unión no específica de NMS marcada por ^{3}H a la membrana se determina coincubando con acetilcolina no radiomarcada en un exceso de 200 veces. Con el fin de detener la reacción de unión, las muestras luego se filtran sobre filtros GF/C (Perkin Elmer, 6005174), que se humectaron anteriormente con 0,5% de solución de PEI durante 2 horas a temperatura ambiente. Los filtros se lavan seis veces cada uno con 0,5 mL de amortiguador de lavado helado (10 mM de amortiguador de fosfato de potasio/sodio, pH 7,4) y se agregan 50 µL de solución de centelleo Microscint 20 (Packard) por ensayo. Las muestras luego se incubaron durante 15 minutos en un agitador orbital antes de medir la radiactividad mediante un instrumento TopCount™ (1 minutos / pocillo).

Las sustancias de prueba se disuelven en DMSO en una concentración de 10 mM y se diluyen adicionalmente en DMSO que corresponde a la concentración de prueba final para obtener una dilución de 100 veces de la solución de DMSO usada en el amortiguador de unión.

Los valores K_i en presencia o ausencia de la sustancia de prueba se cuantifican con la asistencia de la ecuación Cheng-Prusoff (Cheng y Prusoff, *Biochem. Pharmacol.* **1973**, *22(23)*, 3099-3108). En este caso, los valores IC_{50} de las sustancias se determinan de acuerdo con una ecuación logística de cuatro parámetros y el K_d de NMS se determina en un ensayo de unión de radioligando en condiciones de equilibrio (Schober *et al.*, *Mol. Pharmacol.* **2014**, *86*, 116-123).

B-6.3. <u>Ensayo de unión de radioligando cinético</u>

Mediante un ensayo de unión de radioligando cinético, se puede investigar la cinética de disociación del agonista radiomarcado ^{3}H-oxotremorina M para el receptor de M2 en presencia o ausencia de la sustancia de prueba. Así se puede determinar la influencia de la actividad alostérica de las sustancias de prueba en la constante de disociación (velocidad k_{off}) del agonista de M2 y por lo tanto se puede caracterizar adicionalmente el mecanismo alostérico de las sustancias de prueba (Lazareno, Determination of Allosteric Interactions Using Radioligand-Binding Techniques en *Methods in Molecular Biology*, *vol. 259*, Receptor Signal Transduction Protocols, 2da ed.; Schrage et al.).

El ensayo de unión de disociación de radioligando para el receptor de M2 (Euroscreen, FAST-0261B) se lleva a cabo con oxotremorina M marcada por ^{3}H (NET671) La reacción de unión se lleva a cabo en un amortiguador de unión (amortiguador de fosfato de potasio/sodio, pH 7,4) en placas microtituladoras de 96 pocillos (Master Block, Greiner, 786201). Con este fin, cada ensayo de extractos de membrana de M2 (20 µg de proteína / 96 pocillos) se incuban previamente con una concentración definida de agonista radiomarcado (9,65 nM) por sí solo o en presencia de 1 µM o 10 µM de sustancia de prueba o amortiguador de unión por sí solo a 37°C durante 60 minutos. Luego se agrega NMS en un exceso de 200 veces en distintos puntos de tiempo (un punto de tiempo por ensayo) y las mezclas se incuban en un volumen total de 0,1 mL

a 37°C. Con el fin de detener la reacción de unión, las muestras luego se filtran sobre filtros GF/C (Perkin Elmer, 6005174), que se habían humectado previamente con 0,5% de solución de PEI, durante 2 horas a temperatura ambiente. Los filtros se lavan seis veces cada uno con 0,5 mL de amortiguador de lavado helado (10 mM de amortiguador de fosfato de potasio/sodio, pH 7,4) y se agregan 50 µL de solución de centelleo Microscint 20 (Packard) por ensayo. Las muestras luego se incuban durante 15 minutos en un agitador orbital antes de medir la radiactividad mediante un instrumento TopCountTM (1 minuto / pocillo).

Las sustancias de prueba se disuelven en DMSO en una concentración de 10 mM y se diluyen adicionalmente en DMSO que corresponde a la concentración de prueba final para obtener una dilución de 100 veces de la solución de DMSO usada en el amortiguador de unión.

El valor k_{off} se determinó con la asistencia de un modelo de putrefacción exponencial de "una fase" de la disociación (Hulme y Trevethick, *Brit. J. Pharmacol.* **2010**, *161*, 1219-1237; Kostenis y Mohr, *Trends Pharmacol. Sci.* **1996**, *17(8)*, 280-283).

B-7. Efectos de las sustancias de prueba en corrientes de canales GIRK1/4 mediados por acetilcolina en cardiomiocitos auriculares primarios de rata

La prueba de sustancia se lleva a cabo de acuerdo con un protocolo de fijación de membrana descrito en la técnica para la medición electrofisiológica de corrientes de membrana GIRK1/4 inducidas por acetilcolina en miocitos auriculares naturales de rata (véase, por ejemplo, Beckmann y Rinne et al., G Protein-Activated (GIRK) Current in Rat Ventricular Myocytes is Masked by Constitutive Inward Rectifier Current (IK1), Cell Physiol Biochem 2008;21:259-268).

Se determina inicialmente una curva de respuesta a la dosis de acetilcolina para la actividad de GIRK1/4 en ausencia de la sustancia de prueba (control DMSO) mediante la perfusión de las soluciones de prueba con una creciente concentración de acetilcolina y midiendo las corrientes de membrana resultantes. Las corrientes de membrana o cambios en las corrientes de membrana se miden para una concentración de ACh determinada durante aproximadamente de 10 a 20 segundos. Luego de la aplicación de la concentración máxima de ACh dentro de una serie DRC, se perfusiona una solución de atropina (10 µM) seguido por el lavado de las soluciones de sustancia para garantizar la selectividad de M2 y la reversibilidad de la activación de M2. Los cambios en las corrientes de membrana se registran adecuadamente. Aquí, cada concentración de acetilcolina de la corriente de membrana medida se normaliza en cada caso respecto de la corriente de membrana inducida por acetilcolina máxima (I/IMax). Una curva de respuesta a la dosis de acetilcolina comprende en este caso cinco concentraciones diferentes (1nM, 10 nM, 100 nM, 1 µM, 10 µM). El valor EC50 se determina con la asistencia de una función logística de 4 parámetros (función de Hill).

Con el fin de determinar el efecto alostérico de las sustancias de prueba sobre el receptor de M2, la curva de respuesta a la dosis de acetilcolina se determina por la corriente de la membrana GIRK1/4 en presencia de una concentración constante de la sustancia de prueba respectiva (por ejemplo, 1 µM). Con este fin, luego de la incubación previa de la célula con la sustancia de prueba durante aproximadamente 20 segundos y la medición de las corrientes de membrana, se perfusiona una solución de prueba que comprende la misma

concentración de sustancia y una concentración de Ach definida durante aproximadamente 10 a 20 segundos y se miden las corrientes de membrana. Luego de la aplicación de la concentración de acetilcolina máxima dentro de una serie de mediciones, se lleva a cabo la perfusión de una solución con atropina (10 μM) para comprobar la selectividad de M2 del efecto de la sustancia. El valor EC50 en presencia de la sustancia de prueba se determina de forma análoga con la asistencia de una función logística de 4 parámetros (función de Hill) (véase lo mencionado anteriormente).

El cambio en la curva de respuesta a la dosis de acetilcolina se determina y cuantifica por el cambio en el valor EC50 de la acetilcolina en ausencia o presencia de la sustancia de prueba.

B-8. Efectos de las sustancias de prueba en el corazón de rata perfusionado aislado

Se anestesian ratas Wistar macho (cepa: (HsdCpb:WU) con un peso corporal de 200-250 g con Narcoren (100 mg/kg). Se abre el tórax y el corazón se expone, excisa y conecta a un aparato Langendorff colocando una cánula en la aorta. El corazón se perfusiona retrógradamente a 9ml/minuto a un flujo constante con una solución amortiguadora Krebs-Henseleit (gasificada con 95% O_2 y 5% CO_2, pH 7,4, 35°C; con la siguiente composición en mmol/l: NaCl 118; KCl 3; $NaHCO_3$ 22; KH_2PO_4 1,2; sulfato de magnesio 1,2; $CaCl_2$ 1,8; glucosa 10; Na piruvato 2). Para medir la contractilidad del corazón, se introduce un globo, realizado con una película plástica fina, unido a un tubo de PE y relleno con agua, mediante una abertura en la aurícula izquierda del corazón hacia el ventrículo izquierdo. El globo se conecta a un transductor de presión. La presión diastólica final se ajusta a 5-10 mmHg a través del volumen del globo. Los datos se mejoran mediante un amplificador puente y se registran en una computadora usando software LabChart (ADInstruments).

Para investigar el efecto alostérico de las sustancias de prueba, los corazones se perfusionan con adición de 300 nmol/l de la sustancia de prueba. Luego de 15 minutos, se agrega carbacol de forma acumulativa a la solución de perfusión en concentraciones crecientes. La reducción de la frecuencia cardíaca que tiene como resultado se compara, como curva de respuesta a la dosis, con los efectos en los corazones tratados con solvente en lugar de la sustancia de prueba. El cambio en la curva de respuesta a la dosis de carbacol se analiza y cuantifica mediante GraphPad PRISM (respuesta a la dosis sigmoidea).

B-9. Efectos de las sustancias de prueba en la frecuencia cardíaca de ratas con anestesia

Inicialmente se anestesian ratas macho de la cepa (WI) WU Br del criador Charles River con inhalación de 4-5% de isoflurano durante aproximadamente 3 minutos. Posteriormente, la anestesia se mantiene utilizando una inhalación de 1,5% de isoflurano. Con este fin, los animales anestesiados se fijan a una placa de operación caliente. La profundidad de la anestesia se comprueba mediante inspección visual y el reflejo entre dedos.

Para la aplicación de la sustancia de prueba se usa una vía intravenosa en la vena yugular. Luego se realiza una incisión cutánea caudal a craneal de forma longitudinal y se corta la musculatura cervical y las glándulas salivales. La arteria carótida común derecha se expone y se detiene el suministro sanguíneo tanto de forma

proximal como distal. Utilizando microinstrumentación se introduce un catéter TIP (1,2F) en el vaso para medir la presión arterial y la frecuencia cardíaca.

Inicialmente, ambos parámetros se monitorean durante 10 minutos en condiciones basales sin la adición de sustancias. Las sustancias a investigarse se disuelven en mezclas de solvente adecuadas y se administran posteriormente en varias dosis a un grupo de animales en cada caso a través de la vena yugular mediante una bomba de infusión durante 5 minutos. Un grupo tratado con solvente es usa como control en las mismas condiciones experimentales. La presión sanguínea arterial y la frecuencia cardíaca con la adición de sustancias se determina durante 20 minutos. Los datos se registran con el sistema PowerLab (AD Instruments) y se evalúan usando el programa LabChart (AD Instruments).

Los valores determinados de esta forma para la reducción porcentual de la frecuencia cardíaca de los ejemplos de trabajo individuales se proporcionan en la Tabla 4 a continuación (en algunos casos como promedio de una pluralidad de determinaciones individuales independientes):

Tabla 4

Ej. Nº	**Reducción de la frecuencia cardíaca (%)**
28	9
174	7
175	6
189	7
201	6
212	11
213	14
271	8
275	9
284	11
296	11
297	10
323	13
325	13
330	9
332	11
342	10

349	14
370	12
386	13
400	11
404	9
407	13
414	16
511	10
520	15
523	15
530	13
541	14
550	13
590	13

B-10. Medición radiotelemétrica de la presión sanguínea y frecuencia cardíaca de ratas conscientes

Se usa un sistema de telemetría disponible comercialmente de Data Sciences International DSI, EUA, para hacer mediciones en ratas conscientes tal como se describe a continuación. El sistema está formado por 3 componentes principales: (1) transmisores implantables (transmisor de telemetría PhysioTel®), (2) receptores (receptor PhysioTel®) que se vinculan a través de un multiplexor (Matriz de Intercambio de Datos DSI) a (3) una computadora de adquisición de datos. El sistema de telemetría posibilita registrar continuamente la presión sanguínea, frecuencia cardíaca y movimiento corporal de animales conscientes en su hábitat usual.

Los estudios se realizan en ratas hembra adultas (Wistar Unilever/WU o Rata Hipertensiva Espontánea/SHR) con un peso corporal de > 200 g. Luego de la implantación del transmisor, los animales del experimento se colocan por separado en jaulas Makrolon® tipo III. Los animales tienen acceso libre a alimento y agua estándar. El ritmo día/noche en el laboratorio de prueba se establece cambiando la iluminación de la habitación.

Implantación del transmisor:

Los transmisores de telemetría usados (por ejemplo, PA-C40 HD-S10, DSI) se implantan quirúrgicamente en condiciones asépticas en los animales del experimento al menos 14 días antes del primer uso experimental. Para la implantación, se anestesia a los animales en ayunas con isoflurano (IsoFlo®, Abbott, iniciación 5%, mantenimiento 2%) y se rasura y desinfecta una gran superficie de sus abdómenes. Luego de

abrir la cavidad abdominal a lo largo de la línea alba, el catéter de medición relleno con líquido del sistema se inserta en la aorta descendiente en la dirección craneal por encima de la bifurcación y se fija con pegamento de tejido (Vetbond™, 3M). El alojamiento del transmisor se fija de forma intraperitoneal al músculo de la pared abdominal y la herida se cierra capa a capa. Luego de la operación se administra un antibiótico (Ursocyclin® 10%, 60 mg/kg s.c., 0,06 ml/100 g peso corporal, Serumwerk Bernburg AG, Alemania) para la profilaxis de infecciones y un analgésico (Rimadil®, 4 mg/kg s.c., Pfizer, Alemania).

Sustancias y soluciones:

A menos que se establezca lo contrario, las sustancias a estudiarse se administran oralmente a un grupo de animales en cada caso (M = 6). De acuerdo con un volumen de administración de 2 ml/kg de peso corporal, las sustancias de prueba se disuelven en mezclas de solvente adecuadas. Se usa como control un grupo de animales tratado con solvente.

Descripción experimental:

El sistema de medición de telemetría se configura para 24 animales. A cada una de las ratas instrumentadas que viven en el sistema se le asigna una antena receptora separada (Receptor RPC-1, DSI). Los transmisores implantados pueden activarse externamente a través de un transmutador magnético instalado y se prenden para transmitir durante la ejecución previa del experimento. Las señales emitidas pueden detectarse en línea mediante un sistema de adquisición de datos (Dataquest™ A.R.T. para Windows, DSI o Ponemah, DSI) En el procedimiento estándar, se miden los siguientes datos en períodos de 10 segundos en cada caso: (1) presión sanguínea sistólica (SBP), (2) presión sanguínea diastólica (DBP), (3) presión arterial media (MAP), (4) frecuencia cardíaca (HR) y (5) actividad (ACT). Estos parámetros se miden durante 24 horas luego de la administración. La adquisición de las mediciones se repite bajo control informático en intervalos de 5 minutos. Los datos fuente obtenidos como valores absolutos se corrigen en el diagrama con la presión barométrica medida actualmente (Monitor de Referencia de Presión Ambiente, APR-1, DSI).

Evaluación:

Al finalizar el experimento, los datos individuales adquiridos se ordenan utilizando el software de análisis (Dataquest™ A.R.T. 4,1 Analysis o Ponemah, DSI). El punto de tiempo de 2 horas antes de la aplicación de la sustancia se considera el valor blanco. Los datos se suavizan durante un período preestablecido determinando los promedios (promedio de 30 minutos).

B-11. Efectos de las sustancias de prueba en la frecuencia cardíaca de perros con anestesia

Se anestesian perros cruza machos o hembras (Mongrels, Marshall BioResources, EUA) con un peso corporal de entre 20 y 30 kg con pentobarbital (30 mg/kg iv, Narcoren®, Merial, Alemania). Cloruro de pancuronio (Pancuronium-Actavis®, Actavis, Alemania, 1 mg/animal iv) sirve aquí adicionalmente como relajante muscular. Los perros se intuban y ventilan con una mezcla de oxígeno-aire (40/60%) (aproximadamente 5-6L/min). La ventilación se realiza usando un dispositivo de ventilación de GE Healthcare (Avance) que también sirve como monitor de la anestesia (analizador de CO2). La anestesia se

mantiene mediante una infusión constante de pentobarbital (50µg/kg/min); fentanilo (10µg/kg/h) sirve como analgésico. Una alternativa al pentobarbital consiste en usar isoflurano (1-2% por volumen).

Al perro se le proporciona lo siguiente:

- catéter en vejiga para vaciar la vejiga o medir el flujo de orina
- ECG hacia las extremidades (para medición de ECG)
- inserción de un bucle Fluidmedic-PE-300 relleno con NaCl en la arteria femoral. Esto se vincula a un sensor de presión (Braun Melsungen, Melsungen, Alemania) para medir la presión sanguínea sistémica.
- inserción de un catéter venoso relleno con NaCl (Vygon, Alemania) en la vena femoral para infundir las sustancias de prueba o extraer sangre.
- inserción de un catéter Millar Tip (Typ 350 PC, Millar Instruments, Houston, EUA) a través de la aurícula izquierda o a través de una compuerta para medir la función cardíaca hemodinámica incorporada en la arteria carótida.
- inserción de un catéter Swan-Ganz (CCOmbo 7,5F, Edwards, Irvine, EUA) a través de la vena yugular en la arteria pulmonar, para medir la salida cardíaca, saturación de oxígeno, presiones arteriales pulmonares y presión venosa central;
- provisión de una sonda caudalímetra por ultrasonido (Transsonic Systems, Ithaka, EUA) a la aorta descendiente para medir el flujo de la aorta
- provisión de una sonda caudalímetra por ultrasonido (Transsonic Systems, Ithaka, EUA) a la aorta coronaria izquierda para medir el flujo coronario
- colocación de un Braunüle en las venas cefálicas para infundir pentobarbital, sustituir líquidos y extraer sangre (determinación de los niveles de plasma de la sustancia u otros valores sanguíneos clínicos)
- colocación de un Braunüle en la vena safena para infundir fentanilo y aplicar la sustancia

Las señales primarias posiblemente se amplifican (Amplificador Gould, Gould Instrument Systems, Valley View, EUA) o Monitor de Control Edwards (Edwards, Irvine, EUA) y se registran posteriormente en el sistema Ponemah (DataSciences Inc, Minneapolis, EUA) para su evaluación. Las señales se registran continuamente durante todo el transcurso de tiempo del experimento y se procesan además de forma digital con este software y se promedian durante 30 segundos.

B-12. Efectos de las sustancias de prueba en la frecuencia cardíaca y la variabilidad de la frecuencia cardíaca en perros sanos conscientes

Para caracterizar las sustancias de prueba respecto de sus efectos en la frecuencia cardíaca, variabilidad de la frecuencia cardíaca (HRV) y presión sanguínea, se realizan mediciones telemétricas en perros Beagle machos sanos. Con anestesia con isoflurano, se implanta en primer lugar un transmisor de telemetría (modelo L21, de Data Sciences International, EUA) en los animales. Luego de una toracotomía de lado

izquierdo, se colocan los sensores de presión en la aorta y en el ventrículo izquierdo. Para registrar un electrocardiograma (ECG) se colocan electrodos adicionales en el corazón. Para el curado de las heridas, se coloca a los animales en jaulas con cuidado antibiótico (clindamicina, Zoetis, Alemania) y analgésico (fentanilo, Janssen, Alemania). Mediante la antena instalada en la jaula del animal, se transmiten la presión sanguínea y las señales del ECG a una computadora de adquisición de datos y se evalúan mediante software de análisis (Pnemah, Data Sciences International, EUA). El sistema de telemetría posibilita monitorear continuamente las presiones sanguíneas y las señales del ECG en animales conscientes. En la documentación de la empresa de fabricación (Data Sciences International, EUA) pueden encontrarse detalles técnicos.

Las sustancias a investigarse se administran oralmente a los perros sanos en mezclas de solventes adecuadas mediante una cápsula de gelatina. Se usa como control un grupo de animales tratado con vehículo. La medición de telemetría se comienza antes de la administración de la sustancia y se registra durante un período de tiempo de varias horas. El transcurso de tiempo se muestra gráficamente mediante datos suavizados por determinación de promedios con la asistencia del software GraphPadPrism (GraphPad, EUA). Para analizar la HRV, se someten los datos del ECG a un análisis de variabilidad de frecuencia cardíaca de dominio de frecuencia. Con este fin, se usan los intervalos R-R de los ECG registrados. Los datos por fuera del intervalo definido anteriormente de 0,2s-1,5 s se excluyen del análisis. Los datos excluidos se remplazan con valores obtenidos mediante interpolación lineal. Estos datos se convierten mediante interpolación por ranura en puntos de apoyo espaciados igualmente. Para analizar la variabilidad de la frecuencia cardíaca, los datos se subdividen adicionalmente en pasos de 30 s hasta paquetes de 300 s de longitud. Para cada paquete de datos se calcula una transformada de Fourier. La potencia se calcula adicionalmente en tres bandas de frecuencia (vlf=0,0033 - 0,04 1/s; lf=0,04 - 0,15 1/s; hf=0,15 - 0,5 1/s). Para describir la sustancia de prueba, se usa la potencia total (suma total de las tres bandas de frecuencia) del análisis HRV.