

COMPUESTOS QUÍMICOS

CAMPO DE LA INVENCION

[0001] La presente invención se refiere a compuestos útiles para el tratamiento del VHB en animales, y más particularmente para el tratamiento del VHB en humanos.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

[0001] La hepatitis B es una enfermedad viral transmitida por vía parenteral a través de material contaminado, como sangre y productos sanguíneos, agujas contaminadas, sexual y verticalmente desde madres infectadas o portadoras hasta su descendencia. En aquellas áreas del mundo donde la enfermedad es común, la transmisión vertical a una edad temprana resulta en una alta proporción de individuos infectados que se convierten en portadores crónicos de hepatitis B. La Organización Mundial de la Salud estima que más de 2 mil millones de personas han sido infectadas en todo el mundo, con alrededor de 4 millones de casos agudos por año, 1 millón de muertes por año y 350-400 millones de portadores crónicos. Aproximadamente el 25% de los portadores mueren de hepatitis crónica, cirrosis o cáncer de hígado y casi el 75% de los portadores crónicos son asiáticos. El virus de la hepatitis B (VHB) es el segundo carcinógeno más importante detrás del tabaco, causando del 60% al 80% de todos los cánceres primarios de hígado. El VHB es 100 veces más contagioso que el VIH.

[0002] El VHB se transmite a través del contacto percutáneo o parenteral con sangre infectada, fluidos corporales y por Relaciones sexuales. El VHB puede permanecer en cualquier superficie con la que entre en contacto durante aproximadamente una semana, p. tableros de mesa, cuchillas de afeitar, manchas de sangre, sin perder infectividad. Sin embargo, el VHB no puede atravesar la piel o la barrera de la membrana mucosa. Se requiere alguna ruptura en esta barrera, que puede ser mínima e insignificante, para la transmisión.

[0003] El HBV es un pequeño virus de ADN con envoltura que pertenece a la familia de los hepadnavirus. El virus se replica a través de una forma intermedia de ARN mediante transcripción inversa, que en la práctica los relaciona con retrovirus, como el VIH. Aunque la replicación tiene lugar en el hígado, el virus se propaga a la sangre donde se encuentran proteínas virales y anticuerpos contra ellos en personas infectadas. El VHB es muchas veces más infeccioso que el VIH debido a las mayores concentraciones de virus de VHB que se encuentran en el torrente sanguíneo en un momento dado.

[0004] La infección por VHB da como resultado la producción de dos partículas diferentes: 1) el virus del VHB en sí mismo (o la partícula Dane) que incluye una cápside viral ensamblada a partir de la proteína del antígeno central del VHB (HBcAg) y está cubierta por el antígeno de superficie de la hepatitis B (HBsAg) y es capaz de reinfectar células y 2) partículas subvirales (o SVP) que son partículas similares a las lipoproteínas de alta densidad compuestas de lípidos, colesterol, ésteres de colesterol y las formas pequeñas y medianas del antígeno de superficie de la hepatitis B (HBsAg) que son no infecciosas. Por cada partícula viral producida, 1,000-10,000 SVPs se liberan en la sangre. Como tales SVP (y la proteína HBsAg que llevan) representan la abrumadora mayoría de la proteína viral en la sangre. Las células infectadas por el VHB también secretan un producto proteolítico soluble de la proteína pre-núcleo llamada antígeno e del VHB (HBeAg).

[0005] El virus de la hepatitis D (HDV) usa HBsAg para formar su estructura viral (Tailor, 2006, Virology, 344: 71-76) y, como tal, la infección por HDV solo puede ocurrir en sujetos con infección concomitante de HBV. Si bien la incidencia de coinfección por HDV en portadores asintomáticos de VHB y enfermedad hepática crónica relacionada con el VHB es baja en países con baja incidencia de infección por VHB, es una complicación significativa en sujetos infectados por VHB en países con una alta incidencia de infección por VHB y puede aumentar la tasa de progresión de la enfermedad hepática a hepatitis fulminante. Como tal, la clara necesidad médica no satisfecha en la infección por VHB es aún más apremiante en sujetos coinfectados por VHB/VHD.

[0006] Los métodos convencionales actuales de tratamiento para el VHB incluyen inmunoterapias basadas en interferón o timosina $\alpha 1$ y la supresión de la producción viral por inhibición de la polimerasa del VHB (por ejemplo, "nucs"). Los inhibidores de la polimerasa del VHB son efectivos para reducir la producción viral, pero tienen poco o ningún efecto en la reducción rápida de los niveles sanguíneos de HBsAg o pueden reducir lentamente el HBsAg con tratamiento a largo plazo en un número limitado de pacientes (como es el caso con tenofovir disoproxil fumarato). La inmunoterapia basada en interferón puede lograr una reducción tanto de la producción viral como de la eliminación temprana de HBsAg de la sangre, pero solo en un pequeño porcentaje de sujetos tratados. El papel generalmente aceptado de HBsAg en la sangre es secuestrar anticuerpos anti-HBsAg y permitir que las partículas virales infecciosas escapen de la detección inmune, lo cual es probablemente una de las razones por las cuales la infección por HBV sigue siendo una afección crónica. Además, HBsAg, HBeAg y HBcAg tienen propiedades inmunoinhibidoras como se describe a continuación y la persistencia de estas proteínas virales en la sangre de los pacientes después de la administración de cualquiera de los tratamientos disponibles actualmente para el VHB como se describió anteriormente probablemente tenga un

impacto significativo en evitar que los pacientes logren el control inmunológico de su infección por VHB.

[0007] Aunque las tres proteínas primarias del VHB (HBsAg, HBeAg y HBcAg) tienen propiedades inmunoinhibidoras (ver más abajo), el HBsAg comprende la abrumadora mayoría de la proteína del VHB en la circulación de sujetos infectados por el VHB. Además, aunque la eliminación (mediante seroconversión) de HBeAg o la reducción de la viremia sérica no están correlacionadas con el desarrollo de un control sostenido de la infección por HBV fuera del tratamiento, la eliminación de HBsAg sérico de la sangre (y la seroconversión) en la infección por HBV es un buen paso. reconoció un excelente indicador pronóstico de respuesta antiviral en el tratamiento que conducirá al control de la infección por VHB fuera del tratamiento (aunque esto solo ocurre en una pequeña fracción de pacientes que reciben inmunoterapia). Por lo tanto, si bien la reducción de las tres proteínas principales del VHB (HBsAg, HBeAg y HBcAg) puede dar como resultado la eliminación óptima del efecto inhibidor, la eliminación del HBsAg solo puede ser suficiente po Sí misma para eliminar la mayor parte de la inhibición viral de la función inmune en sujetos con infección por VHB.

[0008] Por lo tanto, en ausencia de cualquier régimen de tratamiento actual que pueda restaurar el control inmunológico del VHB en una gran proporción de pacientes, es necesario proporcionar un tratamiento eficaz contra la infección por VHB y la coinfección por VHB/VHD que puede restaurar el control inmunológico en la mayoría de los pacientes.

[0009] Las infecciones virales de hepatitis B, junto con las infecciones virales de hepatitis D, son un problema médico continuo porque, como cualquier agente infeccioso que se replica rápidamente, hay mutaciones continuas que ayudan a algunas subpoblaciones de VHB a volverse resistentes a los regímenes de tratamiento actuales. En la actualidad, no existen agentes terapéuticos efectivos para tratar a los humanos infectados con el VHB o las infecciones por el virus de la hepatitis D (HDV) que provocan la seroconversión al virus en el cuerpo, o que producen una reducción del 90% en el antígeno, en comparación con el valor inicial. números antes del tratamiento, en personas que padecen una infección viral de hepatitis B. Actualmente, las terapias recomendadas para la infección crónica por el VHB o HDV por la Asociación Americana para el Estudio de Enfermedades del Hígado (AASLD) y la Asociación Europea para el Estudio del Hígado (EASL) incluyen interferón alfa (INF α), interferón pegilado alfa -2a (Peg-IFN2a), entecavir y tenofovir. Sin embargo, la terapia de interferón típica es de 48 semanas y produce efectos secundarios graves y desagradables, y la seroconversión de HBeAg, 24 semanas después de que la terapia ha cesado, varía de solo 27-36%. La seroconversión de HBsAg es aún

menor: solo se observó un 3% inmediatamente después de que cesa el tratamiento, con un aumento de hasta 12% después de 5 años.

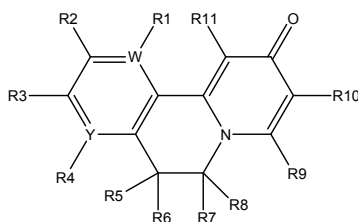
[0010] Las terapias de nucleósidos y nucleótidos entecavir y tenofovir tienen éxito en la reducción de la carga viral, pero las tasas de seroconversión de HBeAg y la pérdida de HBsAg son incluso más bajas que las obtenidas usando la terapia con IFN α . También se usan otras terapias similares, como lamivudina (3TC), telbivudina (LdT) y adefovir, pero para las terapias de nucleósidos/nucleótidos en general, la aparición de resistencia limita la eficacia terapéutica.

[0011] La investigación clínica reciente ha encontrado una correlación entre la seroconversión y las reducciones en HBeAg (Fried et al (2008) Hepatology 47: 428) y las reducciones en HBsAg (Moucari et al (2009) Hepatology 49: 1151). Las reducciones en los niveles de antígeno pueden haber permitido el control inmunológico de la infección por VHB porque se cree que altos niveles de antígenos inducen tolerancia inmunológica. Las actuales terapias de nucleósidos para el VHB son capaces de reducir drásticamente los niveles séricos del VHB, pero tienen poco impacto en los niveles de HBeAg y HBsAg. La terapia antisentido difiere de la terapia con nucleósidos en que puede dirigirse directamente a las transcripciones de los antígenos y, por lo tanto, reducir los niveles séricos de HBeAg y HBsAg. Pero la terapia antisentido es costosa y requiere administración intravenosa.

[0012] Por lo tanto, existe una necesidad en la técnica de descubrir y desarrollar nuevas terapias antivirales. Más particularmente, existe la necesidad de nuevas terapias anti-VHB capaces de aumentar las tasas de seroconversión de HBeAg y HBsAg. Estos marcadores séricos son indicativos del control inmunológico de la infección por VHB y conducen a un mejor pronóstico, es decir, prevención de enfermedad hepática y progresión a cirrosis, prevención de insuficiencia hepática, prevención de cáncer hepatocelular (CHC), prevención de trasplante relacionado con enfermedad hepática y prevención de muerte.

RESUMEN DE LA INVENCION

[0013] Las realizaciones de la presente invención presentan compuestos de Fórmula I:



Fórmula I

donde

[0014] W e Y son independientemente C o N, con la condición de que W e Y no sean ambos C;

donde

[0015] si W es C, entonces R¹ es hidrógeno, hidroxilo, halógeno, ciano, amino o amino sustituido, tio o tio sustituido, alquilo o alquilo sustituido, alcoxi o alcoxi sustituido; cicloalquilo o cicloalquilo sustituido; alqueno o alqueno sustituido; heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros o heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros sustituidos, arilo o arilo sustituido, heteroarilo o heteroarilo sustituido, pirrolidinilo, $-C_xH_{2x}$ -fenil, $-O-C_xH_{2x}$ -fenil, o $-(C_{1-6}alquil)N-C_xH_{2x}$ -fenil donde x es 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6; o $-OR^{12}$; y

[0016] si Y es C, entonces R⁴ es hidrógeno, hidroxilo, halógeno, ciano, amino o amino sustituido, tio o tio sustituido, alquilo o alquilo sustituido, alcoxi o alcoxi sustituido; cicloalquil o cicloalquil sustituido; alqueno o alqueno sustituido; heterocicloalquil de 3 a 8 miembros o heterocicloalquil de 3 a 8 miembros, arilo o arilo sustituido, heteroarilo o heteroarilo sustituido, pirrolidinilo, $-C_xH_{2x}$ -fenil, $-O-C_xH_{2x}$ -fenil, o $-(C_{1-6}alquil)N-C_xH_{2x}$ -fenil donde x es 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6; o $-OR^{12}$;

donde

[0017] si W es N, entonces R¹ está ausente; y

[0018] si Y es N, entonces R⁴ está ausente;

[0019] R² y R³ se seleccionan independientemente de hidrógeno, hidroxilo, halógeno, ciano, amino o amino sustituido, tio o tio sustituido, alquilo o alquilo sustituido, alcoxi o alcoxi sustituido; cicloalquil o cicloalquil sustituido; alqueno o alqueno sustituido; heterocicloalquil de 3 a 8 miembros o heterocicloalquil de 3 a 8 miembros, arilo o arilo sustituido, heteroarilo o heteroarilo sustituido, pirrolidinilo, $-C_xH_{2x}$ -fenil, $-O-C_xH_{2x}$ -fenil, o $-(C_{1-6}alquil)N-C_xH_{2x}$ -fenil donde x es 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6; o $-OR^{12}$; R⁵ y R⁶ son independientemente hidrógeno, hidroxilo, halógeno, ciano, amino, alquilo o alquil sustituido, alcoxi o alcoxi sustituido, cicloalquil o cicloalquil sustituido, alqueno o alqueno sustituido; arilo o arilo sustituido, heteroarilo o arilo sustituido, $-C_xH_{2x}$ -fenil o $-O-C_xH_{2x}$ -fenil donde x es 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6;

[0020] R⁷ y R⁸ son independientemente hidrógeno, hidroxilo, halógeno, ciano, amino, alquilo o alquilo sustituido, alcoxi o alcoxi sustituido, cicloalquil o cicloalquil sustituido, alqueno o alqueno sustituido; arilo o arilo sustituido, heteroarilo, $-C_xH_{2x}$ -fenil o $-O-C_xH_{2x}$ -fenil donde x es 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6;

[0021] o R⁵ y R⁶ juntos forman un anillo cicloalquil de 3 a 8 miembros o un anillo heterocicloalquil de 3 a 8 miembros, donde el heteroátomo en el anillo heterocicloalquil es O, N, NR²², S, SR²² o SR²²R^{22'}, donde el anillo heterocicloalquil de 3 a 8 miembros está opcionalmente sustituido con R¹³, R^{13'}, R¹⁴ o R^{14'};

[0022] o R⁶ y R⁷ juntos forman un anillo cicloalquil de 3 a 8 miembros o un anillo heterocicloalquil que comprende un heteroátomo o dos o más heteroátomos, opcionalmente sustituido con R¹⁵, R^{15'}, R¹⁶ o R^{16'}, donde el único heteroátomo en el anillo heteroalquil es NR²⁰ y los dos o más heteroátomos se seleccionan de N, NR²², O, S, SR²² y SR²²R^{22'};

[0023] o R⁷ y R⁸ juntos forman un anillo cicloalquil de 3 a 8 miembros o un anillo heterocicloalquil de 3 a 8 miembros, opcionalmente sustituido con R¹⁷, R^{17'}, R¹⁸ o R^{18'}, donde el heteroátomo en el anillo heterocicloalquil es O, N, NR²², S, SR²² o SR²²R^{22'};

[0024] R⁹ es un enlace, hidrógeno, hidroxilo, halógeno, ciano, amino, alquilo o alquilo sustituido, alcoxi o alcoxi sustituido, cicloalquil o cicloalquil sustituido, alqueno o alqueno sustituido, heterocicloalquil o heterocicloalquil sustituido, arilo o arilo sustituido, heteroarilo o heteroarilo sustituido, -C_xH_{2x}-fenil o -O-C_xH_{2x}-fenil donde x es 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6;

[0025] R¹⁰ es un sustituyente que se muestra en la Tabla 2 o un tautómero del mismo;

[0026] o R⁹ es un enlace y R⁹ y R¹⁰ juntos forman un anillo de oxaborolo;

[0027] R¹¹ es hidrógeno, hidroxilo, halógeno, ciano, amino, alquilo o alquilo sustituido; alqueno o alqueno sustituido; alcoxi o alcoxi sustituido; cicloalquil o cicloalquil sustituido; heterocicloalquil o heterocicloalquil sustituido, arilo, heteroarilo, -C_xH_{2x}-fenil o -O-C_xH_{2x}-fenil donde x es 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6;

[0028] R¹² es hidrógeno; alquilo o alquilo sustituido, alcoxi o alcoxi sustituido, cicloalquil o cicloalquil sustituido, heterocicloalquil o heterocicloalquil sustituido, arilo o arilo sustituido, heteroarilo o heteroarilo sustituido;

[0029] R¹³, R^{13'}, R¹⁴ y R^{14'} son independientemente hidrógeno, hidroxilo, halógeno, amino, aminoalquil, ciano, C₁₋₆alquil, C₁₋₆alkoxi, carbonilo, carboxamida, amida; o R¹³ y R^{13'} o R¹⁴ y R^{14'} juntos forman un anillo cicloalquil de 3 a 8 miembros o un anillo heterocicloalquil de 3 a 8 miembros, opcionalmente sustituido con oxígeno, halógeno, hidroxilo, amino, ciano, C₁₋₆alquil, C₃₋₈cicloalquil, C₂₋₆alqueno o C₁₋₆alkoxi, donde el heteroátomo en el anillo heterocicloalquil es O, N, NR²², S, SR²² o SR²²R^{22'};

[0030] R¹⁵, R^{15'}, R¹⁶ y R^{16'} son independientemente hidrógeno, hidroxilo, halógeno, amino, ciano, C₁₋₆alquil, o C₁₋₆alkoxi; o R¹⁵ y R^{15'} o R¹⁶ y R^{16'} juntos forman un anillo cicloalquil de 3 a 8 miembros o un anillo heterocicloalquil de 3 a 8 miembros opcionalmente sustituido con oxígeno, halógeno, hidroxilo, amino, ciano, C₁₋₆alquil, C₃₋₈cicloalquil, C₂₋₆alqueno o C₁₋₆alkoxi, donde el heteroátomo en el anillo heterocicloalquil es O, N, NR²², S, SR²² o SR²²R^{22'};

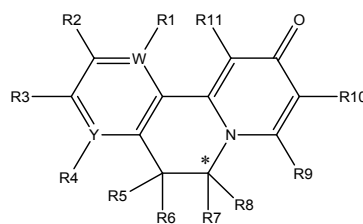
[0031] R^{17} , $R^{17'}$, R^{18} y $R^{18'}$ son independientemente hidrógeno, hidroxilo, halógeno, amino, ciano, C_{1-6} alquil, o C_{1-6} alkoxi; o R^{17} y R^{18} o $R^{17'}$ y $R^{18'}$ juntos forman un anillo cicloalquil de 3 a 8 miembros o un anillo heterocicloalquil de 3 a 8 miembros, opcionalmente sustituido con oxígeno, halógeno, hidroxilo, amino, ciano, C_{1-6} alquil, C_{3-8} cicloalquil, C_{2-6} alquenilo o C_{1-6} alkoxi, donde el heteroátomo en el anillo heterocicloalquil es O, N, NR^{22} , S, SR^{22} o $SR^{22}R^{22'}$;

[0032] R^{19} , $R^{19'}$ y $R^{19''}$ son independientemente hidrógeno, C_{1-6} alquil, C_{3-8} cicloalquil, C_{2-6} alquenilo, C_{1-6} alkoxi, fenil, C_{1-6} alquilimidazol, C_{1-6} alquiltriazol, C_{1-6} alquiltetrazol, C_{1-6} alquiltiazol, C_{1-6} alquiloxazol, C_{1-6} alquildioxazol; C_{1-6} alquiloxazolidona; y

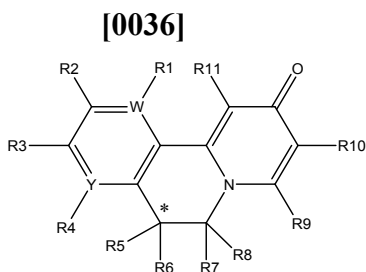
[0033] R^{20} y R^{21} son independientemente hidrógeno, C_{1-6} alquil, C_{3-8} cicloalquil, C_{2-6} alquenilo, C_{1-6} alkoxi, fenil, C_{1-6} alquilimidazol, C_{1-6} alquiltriazol, C_{1-6} alquiltetrazol, C_{1-6} alquiltiazol, C_{1-6} alquiloxazol, C_{1-6} alquildioxazol; C_{1-6} alquiloxazolidona, o R^{20} y R^{21} junto con el nitrógeno al que están unidos forman pirrolidinilo no sustituido, piperidinilo no sustituido, o morfolinilo no sustituido; o formar pirrolidinilo sustituido con carboxilo, piperidinilo sustituido con carboxilo o morfolinilo sustituido con carboxilo; y

[0034] R^{22} y $R^{22'}$ se seleccionan independientemente de hidrógeno, oxígeno, C_{1-6} alquil o C_{1-6} alquil sustituido, C_{1-6} alkoxi o C_{1-6} alkoxi sustituido, C_{3-8} cicloalquil o C_{3-8} cicloalquil sustituido, C_{2-6} alquenilo o C_{2-6} alquenilo sustituido, arilo o arilo sustituido, incluido C_{1-6} alquilimidazol sustituido o no sustituido, C_{1-6} alquiltriazol sustituido o no sustituido, C_{1-6} alquiltetrazol, C_{1-6} alquiltiazol, C_{1-6} alquiloxazol sustituido o no sustituido, C_{1-6} alquildioxazol; C_{1-6} alquiloxazolidona; $-COR^{19}$, $-COOR^{19'}$, $-cSOR^{19''}$, $-cONR^{20}R^{21}$, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

[0035] Otra realización proporciona un compuesto de Fórmula IA o Fórmula IB:



Fórmula IA o



Fórmula IB

donde

[0037] C* es un estereocentro de átomo de carbono que tiene una configuración que es (R) o (S);

[0038] W y Y son independientemente C o N, con la condición de que W y Y no sean ambos C;

[0039] donde si W es C, entonces R¹ es hidrógeno, hidroxilo, halógeno, ciano, amino o amino sustituido, tio o tio sustituido, alquilo o alquilo sustituido, alcoxi o alcoxi sustituido; cicloalquil o cicloalquil sustituido; alqueno o alqueno sustituido; heterocicloalquil de 3 a 8 miembros o heterocicloalquil de 3 a 8 miembros sustituidos, arilo o arilo sustituido, heteroarilo o heteroarilo sustituido, pirrolidinilo, -C_xH_{2x}-fenil, -O-C_xH_{2x}-fenil, o -(C₁₋₆alquil)N-C_xH_{2x}-fenil donde x es 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6; o -OR¹²; y

[0040] si Y es C, entonces R⁴ es hidrógeno, hidroxilo, halógeno, ciano, amino o amino sustituido, tio o tio sustituido, alquilo o alquilo sustituido, alcoxi o alcoxi sustituido; cicloalquil o cicloalquil sustituido; alqueno o alqueno sustituido; heterocicloalquil de 3 a 8 miembros o heterocicloalquil de 3 a 8 miembros sustituidos, arilo o arilo sustituido, heteroarilo o heteroarilo sustituido, pirrolidinilo, -C_xH_{2x}-fenil, -O-C_xH_{2x}-fenil, o -(C₁₋₆alquil)N-C_xH_{2x}-fenil donde x es 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6; o -OR¹²;

donde

[0041] si W es N, entonces R¹ está ausente; y

[0042] si Y es N, entonces R⁴ está ausente;

[0043] R² y R³ se seleccionan independientemente de hidrógeno, hidroxilo, halógeno, ciano, amino o amino sustituido, tio o tio sustituido, alquilo o alquilo sustituido, alcoxi o alcoxi sustituido; cicloalquil o cicloalquil sustituido; alqueno o alqueno sustituido; heterocicloalquil de 3 a 8 miembros o heterocicloalquil de 3 a 8 miembros sustituidos, arilo o arilo sustituido, heteroarilo o heteroarilo sustituido, pirrolidinilo, -C_xH_{2x}-fenil, -O-C_xH_{2x}-fenil, o -(C₁₋₆alquil)N-C_xH_{2x}-fenil donde x es 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6; o -OR¹²;

[0044] R⁵ y R⁶ son independientemente hidrógeno, hidroxilo, halógeno, ciano, amino, alquilo o alquilo sustituido, alcoxi o alcoxi sustituido, cicloalquil o cicloalquil sustituido, alqueno o alqueno sustituido; arilo o arilo sustituido, heteroarilo o arilo sustituido, -C_xH_{2x}-fenil o -O-C_xH_{2x}-fenil donde x es 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6;

[0045] R⁷ y R⁸ son independientemente hidrógeno, hidroxilo, halógeno, ciano, amino, alquilo o alquilo sustituido, alcoxi o alcoxi sustituido, cicloalquil o cicloalquil sustituido, alqueno o alqueno sustituido; arilo o arilo sustituido, heteroaril, -C_xH_{2x}-fenil o -O-C_xH_{2x}-fenil donde x es 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6;

[0046] o R⁵ y R⁶ juntos forman un anillo cicloalquil de 3 a 8 miembros o un anillo heterocicloalquil de 3 a 8 miembros, donde el heteroátomo en el anillo heterocicloalquil es

O, N, NR²², S, SR²² o SR²²R^{22'}, donde el anillo heterocicloalquil de 3 a 8 miembros está opcionalmente sustituido con R¹³, R^{13'}, R¹⁴ o R^{14'};

[0047] o R⁶ y R⁷ juntos forman un anillo cicloalquil de 3 a 8 miembros o un anillo heterocicloalquil que comprende un heteroátomo o dos o más heteroátomos, opcionalmente sustituido con R¹⁵, R^{15'}, R¹⁶ o R^{16'}, donde el único heteroátomo en el anillo heteroalquil es NR²⁰ y los dos o más heteroátomos se seleccionan de N, NR²², O, S, SR²² y SR²²R^{22'};

[0048] o R⁷ y R⁸ juntos forman un anillo cicloalquil de 3 a 8 miembros o un anillo heterocicloalquil de 3 a 8 miembros, opcionalmente sustituido con R¹⁷, R^{17'}, R¹⁸ o R^{18'}, donde el heteroátomo en el anillo heterocicloalquil es O, N, NR²², S, SR²² o SR²²R^{22'};

[0049] R⁹ es un enlace, hidrógeno, hidroxilo, halógeno, ciano, amino, alquilo o alquilo sustituido, alcoxi o alcoxi sustituido, cicloalquil o cicloalquil sustituido, alqueno o alqueno sustituido, heterocicloalquil o heterocicloalquil sustituido, arilo o arilo sustituido, heteroarilo o heteroarilo sustituido, -C_xH_{2x}-fenil o -O-C_xH_{2x}-fenil donde x es 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6;

[0050] R¹⁰ es un sustituyente que se muestra en la Tabla 2 o un tautómero del mismo;

[0051] o R⁹ es un enlace y R⁹ y R¹⁰ juntos forman un anillo de oxaborolo;

[0052] R¹¹ es hidrógeno, hidroxilo, halógeno, ciano, amino, alquilo o alquilo sustituido; alqueno o alqueno sustituido; alcoxi o alcoxi sustituido; cicloalquil o cicloalquil sustituido; heterocicloalquil o heterocicloalquil sustituido, arilo, heteroarilo, -C_xH_{2x}-fenil o -O-C_xH_{2x}-fenil donde x es 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6;

[0053] R¹² es hidrógeno; alquilo o alquilo sustituido, alcoxi o alcoxi sustituido, cicloalquil o cicloalquil sustituido, heterocicloalquil o heterocicloalquil sustituido, arilo o arilo sustituido, heteroarilo o heteroarilo sustituido;

[0054] R¹³, R^{13'}, R¹⁴ y R^{14'} son independientemente hidrógeno, hidroxilo, halógeno, amino, aminoalquil, ciano, C₁₋₆alquil, C₁₋₆alkoxi, carbonilo, carboxamida, amida; o R¹³ y R^{13'} o R¹⁴ y R^{14'} juntos forman un anillo cicloalquil de 3 a 8 miembros o un anillo heterocicloalquil de 3 a 8 miembros, opcionalmente sustituido con oxígeno, halógeno, hidroxilo, amino, ciano, C₁₋₆alquil, C₃₋₈cicloalquil, C₂₋₆alqueno o C₁₋₆alkoxi, donde el heteroátomo en el anillo heterocicloalquil es O, N, NR²², S, SR²² o SR²²R^{22'};

[0055] R¹⁵, R^{15'}, R¹⁶ y R^{16'} son independientemente hidrógeno, hidroxilo, halógeno, amino, ciano, C₁₋₆alquil, o C₁₋₆alkoxi; o R¹⁵ y R^{15'} o R¹⁶ y R^{16'} juntos forman un anillo cicloalquil de 3 a 8 miembros o un anillo heterocicloalquil de 3 a 8 miembros opcionalmente sustituido con oxígeno, halógeno, hidroxilo, amino, ciano, C₁₋₆alquil, C₃₋

$_8$ cicloalquil, C_{2-6} alquenilo o C_{1-6} alkoxi, donde el heteroátomo en el anillo heterocicloalquil es O, N, NR^{22} , S, SR^{22} o $SR^{22}R^{22'}$;

[0056] R^{17} , $R^{17'}$, R^{18} y $R^{18'}$ son independientemente hidrógeno, hidroxilo, halógeno, amino, ciano, C_{1-6} alquil, o C_{1-6} alkoxi; o R^{17} y R^{18} o $R^{17'}$ y $R^{18'}$ juntos forman un anillo cicloalquil de 3 a 8 miembros o un anillo heterocicloalquil de 3 a 8 miembros, opcionalmente sustituido con oxígeno, halógeno, hidroxilo, amino, ciano, C_{1-6} alquil, C_{3-8} cicloalquil, C_{2-6} alquenilo o C_{1-6} alkoxi, donde el heteroátomo en el anillo heterocicloalquil es O, N, NR^{22} , S, SR^{22} o $SR^{22}R^{22'}$;

[0057] R^{19} , $R^{19'}$ y $R^{19''}$ son independientemente hidrógeno, C_{1-6} alquil, C_{3-8} cicloalquil, C_{2-6} alquenilo, C_{1-6} alkoxi, fenil, C_{1-6} alquilimidazol, C_{1-6} alquiltriazol, C_{1-6} alquiltetrazol, C_{1-6} alquiltiazol, C_{1-6} alquiloxazol, C_{1-6} alquildioxazol; C_{1-6} alquiloxazolidona; y

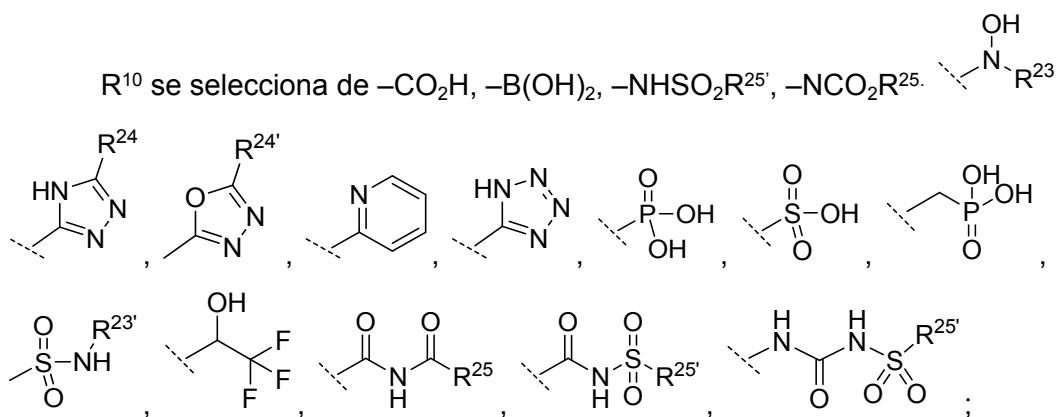
[0058] R^{20} y R^{21} son independientemente hidrógeno, C_{1-6} alquil, C_{3-8} cicloalquil, C_{2-6} alquenilo, C_{1-6} alkoxi, fenil, C_{1-6} alquilimidazol, C_{1-6} alquiltriazol, C_{1-6} alquiltetrazol, C_{1-6} alquiltiazol, C_{1-6} alquiloxazol, C_{1-6} alquildioxazol; C_{1-6} alquiloxazolidona, o R^{20} y R^{21} junto con el nitrógeno al que están unidos forman pirrolidinilo no sustituido, piperidinilo no sustituido, o morfolinilo no sustituido; o formar pirrolidinilo sustituido con carboxilo, piperidinilo sustituido con carboxilo o morfolinilo sustituido con carboxilo; y

[0059] R^{22} y $R^{22'}$ se seleccionan independientemente de hidrógeno, oxígeno, C_{1-6} alquil o C_{1-6} alquil sustituido, C_{1-6} alkoxi o C_{1-6} alkoxi sustituido, C_{3-8} cicloalquil o C_{3-8} cicloalquil sustituido, C_{2-6} alquenilo o C_{2-6} alquenilo sustituido, arilo o arilo sustituido, incluido el C_{1-6} alquilimidazol sustituido o no sustituido, C_{1-6} alquiltriazol sustituido o no sustituido, C_{1-6} alquiltetrazol, C_{1-6} alquiltiazol, C_{1-6} alquiloxazol sustituido o no sustituido, C_{1-6} alquildioxazol; C_{1-6} alquiloxazolidona; $-cOR^{19}$, $-cOOR^{19'}$, $-cSOR^{19''}$, $-cONR^{20}R^{21}$, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

[0060] En otra realización particular de la invención, se proporcionan compuestos de Fórmula I, Fórmula IA o Fórmula IB como se describe aquí, incluyendo sales y profármacos de los mismos,

[0061] donde

R^{10} se selecciona de $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{B}(\text{OH})_2$, $-\text{NHSO}_2\text{R}^{25'}$, $-\text{NCO}_2\text{R}^{25}$.



5 donde

[0062] R^{23} y $R^{23'}$ son independientemente seleccionados de H, alquilo o alquilo sustituido, cicloalquil o cicloalquil sustituido, alquenilo o alquenilo sustituido, heterocicloalquil o heterocicloalquil sustituido, arilo o arilo sustituido, heteroarilo o

heteroarilo sustituido, ;

10 **[0063]** R^{24} y $R^{24'}$ son independientemente seleccionados de H, hidroxilo, amino o amino sustituido, alquilo o alquilo sustituido, cicloalquil o cicloalquil sustituido, alquenilo o alquenilo sustituido, tiol o tioalquil, heterocicloalquil o heterocicloalquil sustituido, arilo o arilo sustituido, heteroarilo o heteroarilo sustituido; y

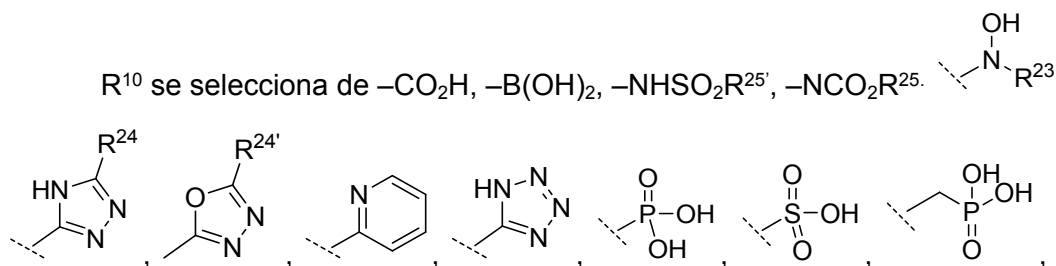
15 **[0064]** R^{25} y $R^{25'}$ son independientemente seleccionados de H, OH, alquilo o alquilo sustituido, cicloalquil o cicloalquil sustituido, alquenilo o alquenilo sustituido, heterocicloalquil o heterocicloalquil sustituido, arilo o arilo sustituido y heteroarilo o heteroarilo sustituido; o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

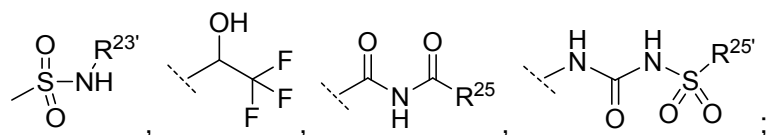
[0065] En otra realización particular de la invención, se proporcionan compuestos de Fórmula I, Fórmula IA o Fórmula IB, incluyendo sales y profármacos de los mismos, donde

[0066] R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^9 y R^{11} son como se describen aquí;

[0067] R^8 es isopropilo; y

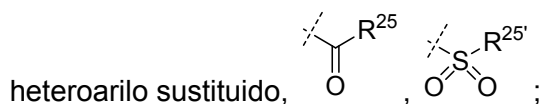
R^{10} se selecciona de $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{B}(\text{OH})_2$, $-\text{NHSO}_2\text{R}^{25'}$, $-\text{NCO}_2\text{R}^{25}$.





donde

[0068] R^{23} y $R^{23'}$ son independientemente seleccionados de H, alquilo o alquilo sustituido, cicloalquil o cicloalquil sustituido, alquenilo o alquenilo sustituido, heterocicloalquil o heterocicloalquil sustituido, arilo o arilo sustituido, heteroarilo o



[0069] R^{24} y $R^{24'}$ son independientemente seleccionados de H, hidroxilo, amino o amino sustituido, alquilo o alquilo sustituido, cicloalquil o cicloalquil sustituido, alquenilo o alquenilo sustituido, tior o tioalquil, heterocicloalquil o heterocicloalquil sustituido, arilo o arilo sustituido, heteroarilo o heteroarilo sustituido; y

[0070] R^{25} y $R^{25'}$ son independientemente seleccionados de H, OH, alquilo o alquilo sustituido, cicloalquil o cicloalquil sustituido, alquenilo o alquenilo sustituido, heterocicloalquil o heterocicloalquil sustituido, arilo o arilo sustituido y heteroarilo o heteroarilo sustituido; o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

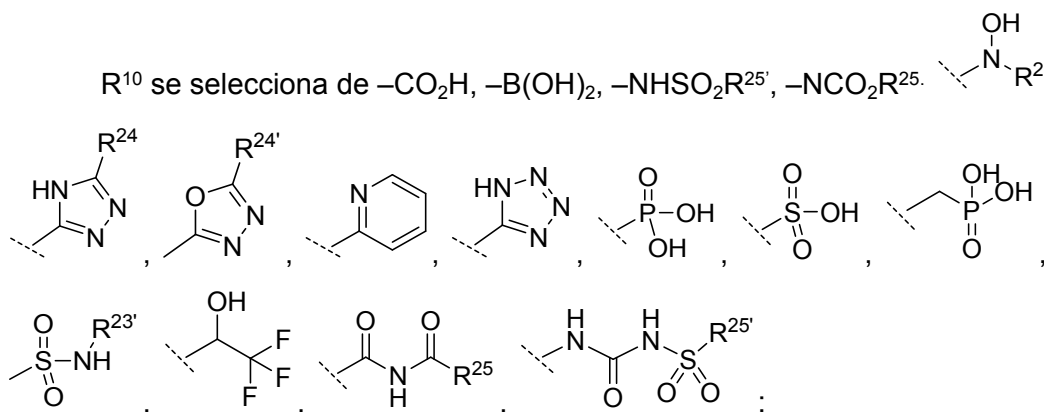
[0071] En otra realización, se proporciona un compuesto de Fórmula I, Fórmula IA o Fórmula IB, incluyendo sales y profármacos de los mismos, donde

[0072] R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^9 y R^{11} son como se describen;

[0073] R^5 , R^6 y R^7 son H;

[0074] R^8 es isopropilo;

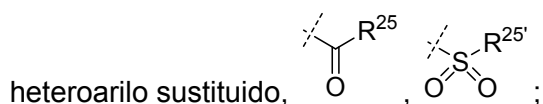
R^{10} se selecciona de $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{B}(\text{OH})_2$, $-\text{NHSO}_2\text{R}^{25'}$, $-\text{NCO}_2\text{R}^{25}$.



donde

[0075] R^{23} y $R^{23'}$ son independientemente seleccionados de H, alquilo o alquilo sustituido, cicloalquil o cicloalquil sustituido, alquenilo o alquenilo sustituido,

heterocicloalquil o heterocicloalquil sustituido, arilo o arilo sustituido, heteroarilo o



[0076] R^{24} y $R^{24'}$ son independientemente seleccionados de H, hidroxilo, amino o amino sustituido, alquilo o alquilo sustituido, cicloalquil o cicloalquil sustituido, alquenilo o alquenilo sustituido, tior o tioalquil, heterocicloalquil o heterocicloalquil sustituido, arilo o arilo sustituido, heteroarilo o heteroarilo sustituido; y

[0077] R^{25} y $R^{25'}$ son independientemente seleccionados de H, OH, alquilo o alquilo sustituido, cicloalquil o cicloalquil sustituido, alquenilo o alquenilo sustituido, heterocicloalquil o heterocicloalquil sustituido, arilo o arilo sustituido y heteroarilo o heteroarilo sustituido; o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

[0078] En realizaciones particulares, se proporciona un método para el tratamiento de una infección por hepatitis B o coinfección por hepatitis B/hepatitis D, particularmente un método para el tratamiento de una infección por hepatitis B o coinfección por hepatitis B/hepatitis D en un ser humano, el método comprende administrar a un sujeto que necesita dicho tratamiento un compuesto de Fórmula I, IA o IB como se describe aquí.

[0079] En otra realización más, la presente invención proporciona un método para el tratamiento de una infección por hepatitis B o coinfección por hepatitis B/hepatitis D, particularmente un método para el tratamiento de una infección por hepatitis B o hepatitis B/hepatitis D co-infección en un ser humano, el método comprende administrar a un sujeto que necesita dicho tratamiento un primer agente farmacéuticamente aceptable que comprende un compuesto de Fórmula I, Fórmula IA o Fórmula IB como se describe en el presente documento, en combinación con un segundo agente farmacéuticamente aceptable que estimula el sistema inmune funcionar como un tercer agente farmacéuticamente aceptable que comprende un compuesto antiviral.

[0080] En otras realizaciones más, la administración de un compuesto de Fórmula I, IA o IB como se describe en el presente documento inhibe la liberación de antígeno de superficie de hepatitis B (HBsAg), proteína de antígeno central de HB (HBcAg), o proteína pre-núcleo de hepatitis B conocido como el antígeno del antígeno e del VHB (HBeAg) de los hepatocitos infectados.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

[0081] Las realizaciones de la presente invención presentan compuestos que inhiben los niveles de antígenos HBe o HBs en un sujeto infectado con el virus de la hepatitis B, y por lo tanto son útiles para tratar infecciones del virus de la hepatitis B

humana, enfermedades y síntomas asociados con tales infecciones por virus. Las características anteriores de la invención se entenderán más fácilmente con referencia a la siguiente descripción detallada, tomada con referencia a las tablas adjuntas, en las que:

[0082] La Tabla 1 es una lista del Compuestos de Fórmula I descritos aquí.

[0083] La Tabla 2 es una lista de sustituyentes R¹⁰ para los Compuestos de Fórmula I como se describe aquí.

[0084] La tabla 3 es un resumen de las células HepAD38- ELISA de HBsAg y ensayos de citotoxicidad que muestran valores de EC₅₀ medidos para un compuesto probado contra antígenos de HBs (HBsAg).

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE REALIZACIONES ESPECÍFICAS

[0085] En toda esta solicitud, se hacen referencias a diversas realizaciones relacionadas con compuestos, composiciones, y métodos. Las diversas realizaciones descritas están destinadas a proporcionar una variedad de ejemplos ilustrativos y no deben interpretarse como descripciones de especies alternativas. Más bien, debe observarse que las descripciones de diversas realizaciones proporcionadas en el presente documento pueden tener un alcance superpuesto. Las realizaciones discutidas aquí son meramente ilustrativas y no pretenden limitar el alcance de la presente invención.

[0086] Debe entenderse que la terminología utilizada en el presente documento tiene el propósito de describir realizaciones particulares solamente y no pretende limitar el alcance de la presente invención. En esta especificación y en las reivindicaciones que siguen, se hará referencia a una serie de términos que se definirán para tener los siguientes significados.

[0087] Como se usa en el presente documento a menos que se especifique lo contrario, "alquil" se refiere a un grupo hidrocarbilo alifático saturado monovalente que tiene de 1 a 14 átomos de carbono y, en algunas realizaciones, de 1 a 6 átomos de carbono. El término "alquil" incluye, a modo de ejemplo, grupos hidrocarbilo lineales y ramificados tales como metil (CH₃-), etil (CH₃CH₂-), *n*-propil (CH₃CH₂CH₂-), isopropil ((CH₃)₂CH-), *n*-butil (CH₃CH₂CH₂CH₂-), isobutil ((CH₃)₂CHCH₂-), *sec*-butil ((CH₃)(CH₃CH₂)CH-), *t*-butil ((CH₃)₃C-), *n*-pentil (CH₃CH₂CH₂CH₂CH₂-), y neopentil ((CH₃)₃CCH₂-). Los grupos alquil también pueden estar sustituidos, por ejemplo, con uno o más alquil, cicloalquil, heterocicloalquil, alcoxi, amino, aminoalquil, tiol, tioalquil, aril, heteroaril, halo o haloalquil sustituyentes.

[0088] "Alkoxi" o "alkoxil" se refiere al grupo O alquil donde alquil se define aquí. Alcoxi incluye, a modo de ejemplo, metoxi, etoxi, *n* propoxi, isopropoxi, *n* butoxi, *t* butoxi, *sec* butoxi, *n* pentoxi, morfolinilpropoxi, piperidiniletoxi. Los grupos alcoxilo también pueden

estar sustituidos, por ejemplo, con uno o más alquil, cicloalquil, heterocicloalquil, alcoxi, amino, aminoalquil, tiol, tioalquil, aril, heteroaril, halo o haloalquil sustituyentes.

[0089] “Amino” se refiere a un grupo- NR^aR^b donde R^a y R^b son específicamente seleccionados de hidrógeno, hidroxil, alquilo o alquilo sustituido, alqueno o alqueno sustituido, arilo o arilo sustituido, cicloalquil o cicloalquil sustituido, heterocicloalquil o heterocicloalquil sustituido, heteroarilo o heteroarilo sustituido, y donde R^a y R^b opcionalmente se unen con el nitrógeno unido al mismo para formar un grupo heterocíclico. Cuando R^a es hidrógeno y R^b es alquil, el grupo amino a veces se denomina aquí alquilamino o aminoalquil. Cuando R^a y R^b son alquil, el grupo amino a veces se denomina aquí como dialquilamino. Cuando se refiere a un monoamino sustituido, se entiende que R^a o R^b es hidrógeno, pero no ambos. Cuando se refiere a un diamino sustituido, significa que ninguno de los dos R^a ni R^b son hidrógeno.

[0090] “Aril” se refiere a un grupo aromático de 5 a 14 átomos de carbono y no heteroátomos en anillo y que tiene un solo anillo (por ejemplo, fenil) o múltiples anillos fusionados (fusionados) (por ejemplo, naftil o antril). Para sistemas de anillos múltiples, incluidos los sistemas de anillos fusionados, puenteados y espiro que tienen anillos aromáticos y no aromáticos que no tienen heteroátomos en el anillo, el término “Aril” o “Ar” se aplica cuando el punto de unión está en un átomo de carbono aromático (por ejemplo, 5,6,7,8 tetrahidronaftaleno-2-ilo es un grupo Aril ya que su punto de unión está en la posición 2 del anillo de fenil aromático). Los grupos Aril también pueden estar sustituidos, por ejemplo, con uno o más alquil, cicloalquil, heterocicloalquil, alcoxi, amino, aminoalquil, tiol, tioalquil, aril, heteroaril, halo o haloalquil sustituyentes.

[0091] “Cicloalquil” se refiere a un grupo cíclico saturado o parcialmente saturado de 3 a 14 átomos de carbono y sin heteroátomos de anillo y que tiene un anillo único o anillos múltiples que incluyen sistemas de anillo fusionado, puenteado y espiro. Para sistemas de anillos múltiples que tienen anillos aromáticos y no aromáticos que no tienen heteroátomos en el anillo, el término “cicloalquil” se aplica cuando el punto de unión está en un átomo de carbono no aromático (por ejemplo, 5,6,7,8, -tetrahidronaftaleno-5-il). El término “cicloalquil” incluye grupos cicloalqueno, como ciclohexeno. Los ejemplos de grupos cicloalquil incluyen, por ejemplo, adamantilo, ciclopropil, ciclobutilo, ciclohexilo, ciclopentilo, ciclooctilo, ciclopentenilo y ciclohexeno. Ejemplos de grupos cicloalquil que incluyen múltiples sistemas de anillos de cicloalquil son biciclohexilo, biciclopentilo, biciclooctilo, y similares. Los grupos cicloalquil también pueden estar sustituidos, por ejemplo, con uno o más alquil, cicloalquil, heterocicloalquil, alcoxi, amino, aminoalquil, tiol, tioalquil, aril, heteroaril, halo o haloalquil sustituyentes.

[0092] “Halo” o “Halógeno” se refiere a flúor, cloro, bromo, y yodo.

[0093] "Haloalquil" refers to substitution of alkyl groups con 1 to 9 (e.g. when the alkyl group has 3 carbon atoms, such as a t-butyl group fully-substituted con halogen) o en some embodiments 1 to 3 halo groups (e.g. trifluorometil).

[0094] "Hidroxi" o "hidroxilo" se refiere a un grupo-OH.

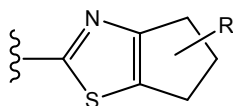
[0095] "Heteroaril" se refiere a un grupo aromático de 1 a 14 átomos de carbono y 1 a 6 heteroátomos seleccionados de oxígeno, nitrógeno, azufre, fósforo, silicio y boro, e incluye un anillo único (por ejemplo, imidazolilo) y múltiples sistemas de anillo (por ejemplo, bencimidazol-2-ilo y bencimidazol-6-il). Para los sistemas de anillos múltiples, incluidos los sistemas de anillos fusionados, puenteados y espiro que tienen anillos aromáticos y no aromáticos, el término "heteroarilo" se aplica si hay al menos un heteroátomo de anillo y el punto de unión está en un átomo de un anillo aromático (por ejemplo, 1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-ilo y 5,6,7,8-tetrahydroquinolin-3-ilo). En algunas realizaciones, el nitrógeno o el (los) átomo (s) del anillo de azufre del grupo heteroarilo se oxidan opcionalmente para proporcionar los restos N óxido ($N \rightarrow O$), sulfinilo, o sulfonilo. Más específicamente, el término heteroarilo incluye, pero no se limita a, piridil, furanilo, tienil, tiazolil, isotiazolil, triazolil, imidazolil, imidazolinilo, isoxazolil, pirrolil, pirazolil, piridazinilo, pirimidinil, purinil, ftalazil, naftil, naftilpyridil, oxazolil, quinolil, benzofuranilo, tetrahydrobenzofuranilo, isobenzofuranilo, benzotiazolil, benzoisotiazolil, benzotriazolil, indolil, isoindolil, indolizinilo, dihidroindolil, indazolil, indolinilo, benzoxazolil, quinolil, isoquinolil, quinolizil, quianazolil, quinoxalil, tetrahydroquinolinilo, isoquinolil, quinazolinonil, benzimidazolil, benzisoxazolil, benzotienil, benzopiridazinilo, pteridinil, carbazolil, carbolinilo, fenantridinil, acridinil, fenantrolinilo, fenazinilo, fenoxazinilo, fenotiazinilo, y ftalimidil. Los grupos heteroarilo también pueden estar sustituidos, por ejemplo, con uno o más alkyl, cicloalkyl, heterocicloalkyl, alcoxi, amino, aminoalkyl, tiol, tioalkyl, aril, heteroaril, halo o haloalkyl sustituyentes.

[0096] "Heterocíclico" o "heterociclo" o "heterocicloalkyl" o "heterociclilo" se refiere a un grupo cíclico saturado o parcialmente saturado que tiene de 1 a 14 átomos de carbono y de 1 a 6 heteroátomos seleccionados entre nitrógeno, azufre, fósforo u oxígeno y que incluye un solo anillo y sistemas de anillos múltiples, incluidos los sistemas de anillos fusionados, puenteados y espiro. Para los sistemas de anillos múltiples que tienen anillos aromáticos o no aromáticos, los términos "heterocíclico", "heterociclo", "heterocicloalkyl", o "heterociclilo" se aplican cuando hay al menos un heteroátomo de anillo y el punto de unión está en un átomo de anillo no aromático (por ejemplo, 1,2,3,4-tetrahydroquinolina-3-ilo, 5,6,7,8-tetrahydroquinolina-6-ilo, y decahydroquinolin-6-ilo). En una realización, los átomos de nitrógeno, fósforo o azufre del grupo heterocíclico se oxidan opcionalmente para proporcionar los restos de óxido de N, óxido de fosfina, sulfinilo, sulfonilo. Más

específicamente, el heterociclilo incluye, pero no se limita a, tetrahidropiraniilo, piperidinilo, piperazinilo, 3-pirrolidinilo, 2-pirrolidon-1-ilo, morfolinilo y pirrolidinilo. Un prefijo que indica el número de átomos de carbono (por ejemplo, C₃-C₁₀) se refiere al número total de átomos de carbono en la porción del grupo heterociclilo exclusivo del número de heteroátomos. Los grupos heterociclilo o heterocicloalquil también pueden estar sustituidos, por ejemplo, con uno o más alquil, cicloalquil, heterocicloalquil, alcoxi, amino, aminoalquil, tiol, tioalquil, aril, heteroaril, halo o haloalquil sustituyentes.

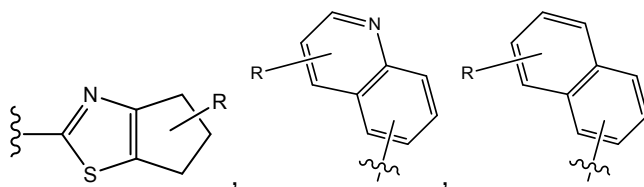
[0097] Los ejemplos de grupos heterociclo y heteroarilo incluyen, pero sin limitación, azetidina, pirrole, imidazol, pirazol, piridina, pirazina, pirimidina, piridazina, piridona, indolizina, isoindol, indol, dihidroindol, indazol, purina, quinolizina, isoquinolina., quinolina, ftalazine, naftilpiridina, quinoxalina, quinazolina, cinolina, pteridina, carbazol, carbolina, fenantridina, acridina, fenantrolina, isotiazol, fenazine, isoxazol, fenoxazine, fenotiazine, imidazolidina, imidazolina, Naftalene, oxazol, oxopirrolidina, piperidina, piperazina, indolina, ftalimida, quinolina, 1,2,3,4 tetrahidroisoquinolina, 4,5,6,7 tetrahidrobenzo [b] tiofene, tiazol, ciclopentatiazol, tiazolidina, tiofene, benzo [b] tiofene, morfolina, tiomorfolina (también conocida como tiamorfolina), piperidina, pirrolidina, y tetrahidrofuranoil.

[0098] "Heterocíclico fusionado" o "heterociclilo fusionado" se refiere a un sustituyente cíclico de 3 a 10 miembros formado por el reemplazo de dos átomos de hidrógeno en átomos de carbono diferentes en una estructura de anillo cicloalquil, como se ejemplifica en la siguiente estructura de ICclopentatiazol:



. Los grupos heterociclilo fusionados también pueden estar sustituidos, por ejemplo, con uno o más alquil, cicloalquil, heterocicloalquil, alcoxi, amino, aminoalquil, tiol, tioalquil, aril, heteroaril, halo o haloalquil sustituyentes.

[0099] "Arilo fusionado y heteroarilo fusionado" se refiere a una estructura Aril de 5 a 6 miembros o estructura heteroarilo fusionada con un arilo de 5 a 6 miembros, heteroarilo o anillo cicloalquil en diferentes átomos de carbono en la estructura Aril o la estructura heteroarilo, que puede estar sustituido en uno de los carbonos en el Aril fusionado o heteroarilo fusionado conectado a la molécula central en otro de los carbonos, como se ejemplifica en las siguientes estructuras de ICclopentiltiazol, quinolina o naftaleno:

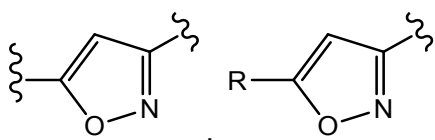


. Los grupos Arilo y heteroarilo fusionados también pueden estar sustituidos, por ejemplo, con uno o más alquil, cicloalquil, heterocicloalquil, alcoxi, amino, aminoalquil, tio, tioalquil, aril, heteroaril, halo o haloalquil sustituyentes.

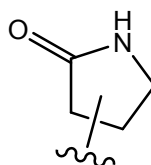
[00100] "Compuesto", "compuestos", "entidad química", y "entidades químicas" como se usa en el presente documento se refiere a un compuesto abarcado por las fórmulas genéricas descritas en este documento, cualquier subgénero de esas fórmulas genéricas, y cualquier forma de los compuestos dentro las fórmulas genéricas y subgenéricas, incluidos los racematos, estereoisómeros y tautómeros del compuesto o compuestos.

[00101] El término "heteroátomo" significa nitrógeno, oxígeno, o azufre e incluye cualquier forma oxidada de nitrógeno, tal como $N(O)$ $\{N^+ - O^-\}$ y sulfuro tal como $S(O)$ y $S(O)_2$, y la forma cuaternizada de cualquier nitrógeno básico.

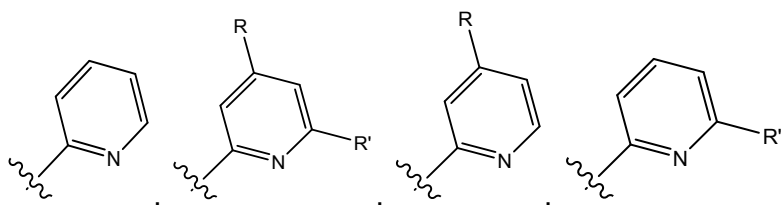
[00102] "Oxazol "y" oxazolil "se refiere a un anillo heterocíclico de 5 miembros que contiene un nitrógeno y un oxígeno como heteroátomos y también contiene carbonos de árbol y puede estar sustituido en uno de los carbonos de árbol y puede estar conectado a otra molécula en otra de los carbonos de árbol, como se ejemplifica en cualquiera de las siguientes estructuras, donde los grupos de oxazolidinona mostrados aquí están unidos a una molécula parental, que se indica mediante una línea ondulada en el enlace a la molécula parental:



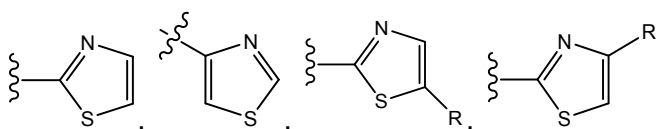
[00103] "Oxopirrolidina" y "oxopirrolidinilo" se refiere a un anillo heterocíclico de 5 miembros que contiene nitrógeno y 4 carbonos que está sustituido en uno de los carbonos en el anillo heterocíclico por un carbonilo y puede estar conectado a otro sustituyente en otro carbono en el anillo heterocíclico, como lo ejemplifica la estructura a continuación:



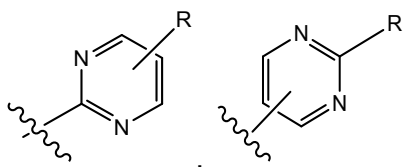
[00104] “Piridina” y “piridinil” se refiere a un anillo de heteroarilo de 6 miembros que contiene un nitrógeno y 5 carbonos que también pueden estar sustituidos en uno o más de los carbonos en el anillo de heteroarilo, y puede estar conectado a otro sustituyente en otro carbono en el anillo de heteroarilo, como lo ejemplifica las estructuras debajo:



[00105] “Tiazol” y “tiazolil” se refiere a un heteroarilo de 5 miembros que contiene un azufre y un nitrógeno en el anillo de heteroarilo y 3 carbonos en el anillo de heteroarilo que también pueden estar sustituidos en uno o más de los carbonos en el anillo de heteroarilo, y pueden estar conectados a otro sustituyente en otro carbono en el anillo heteroarilo, como se ejemplifica en las estructuras a continuación:



[00106] “Pirimidina” y “pirimidinil” se refiere a un anillo de heteroarilo de 6 miembros que contiene dos nitrógenos en el anillo de heteroarilo y 4 carbonos en el anillo de heteroarilo que pueden estar sustituidos en uno o más de los carbonos en el anillo de heteroarilo, y pueden estar conectados a otro sustituyente en otro carbono en el anillo heteroarilo, como se ejemplifica en las estructuras a continuación:



[00107] “Racemates” se refiere a una mezcla de enantiómeros. En una realización de la invención, los compuestos de Fórmulas I, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, se enriquecen enantioméricamente con un enantiómero en el que todos los carbonos quirales mencionados están en una configuración. En general, la referencia a un compuesto o sal enriquecida enantioméricamente significa que el enantiómero especificado comprenderá más del 50% en peso del peso total de todos los enantiómeros del compuesto o sal.

[00108] “Solvato” o “solvatos” de un compuesto se refieren a aquellos compuestos, tal como se definieron anteriormente, que están unidos a una cantidad

estequiométrica o no estequiométrica de un disolvente. Los solvatos de un compuesto incluyen solvatos de todas las formas del compuesto. En ciertas realizaciones, los solventes son volátiles, no tóxicos, o aceptables para la administración a humanos en cantidades traza. Solvatos adecuados incluyen agua.

[00109] “Estereoisómero” de “estereoisómeros” se refiere los Compuestos que difieren en la quiralidad de uno o más estereocentros. Los estereoisómeros incluyen enantiómeros y diastereómeros.

[00110] “Tautómero” se refiere a formas alternativas de un compuesto que difieren en la posición de un protón, como los tautómeros de enol ceto e imina enamina, o las formas tautoméricas de grupos heteroarilo que contienen un átomo del anillo unido a un anillo NH del anillo y a un resto N tales como pirazoles, imidazoles, bencimidazoles, triazoles y tetrazoles.

[00111] “Tio” o “tiol” se refiere a un grupo –SR donde R se selecciona de hidrógeno, alquil, alquenilo, aril, cicloalquil, heterocicloalquil, heteroaril, heterocíclico. Cuando R es H, el grupo tio a veces se denomina en el presente documento como un grupo tiol, y Cuando R es alquil, el grupo tio se denomina a veces en este documento como un grupo tioalquil o alquiltio. El azufre también puede unirse a otro átomo de carbono en la misma molécula para formar un grupo heterocíclico.

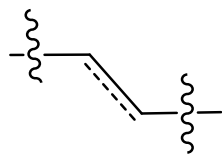
[00112] “Sal farmacéuticamente aceptable” se refiere a sales farmacéuticamente aceptables derivadas de una variedad de contraiones orgánicos e inorgánicos bien conocidos en la técnica e incluyen, a modo de ejemplo solamente, sodio, potasio, calcio, magnesio, amonio, y tetra alquilamonio, cuando la molécula contiene una funcionalidad básica, sales de ácidos orgánicos o inorgánicos, como hidrocloreuro, hidrobromuro, tartrato, mesilato, acetato, maleato y oxalato. Sales adecuadas incluyen las descritas en P. Heinrich Stahl, Camille G. Wermuth (Eds.), Handbook of Pharmaceutical Salts Properties, Selection, and Use; 2002.

[00113] “Paciente” o “sujeto” se refiere a mamíferos e incluye humanos y mamíferos no humanos.

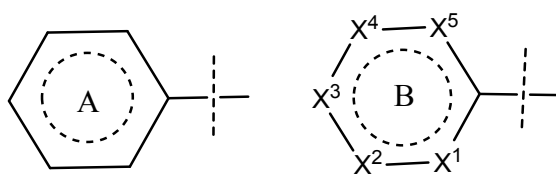
[00114] “El tratamiento” o “tratamiento” de una enfermedad en un paciente se refiere a 1) evitar que la enfermedad ocurra en un paciente que está predispuesto o que aún no presenta síntomas de la enfermedad; 2) inhibir la enfermedad o detener su desarrollo; o 3) mejorar o causar regresión de la enfermedad.

[00115] Dondequiera que aparezcan líneas discontinuas adyacentes a enlaces simples indicados por líneas continuas, entonces la línea discontinua representa un doble enlace opcional en esa posición. Del mismo modo, siempre que aparezcan círculos punteados dentro de las estructuras de anillo denotadas por líneas continuas o círculos

sólidos, entonces los círculos punteados representan uno a árbol de enlaces dobles opcionales dispuestos de acuerdo con su valencia adecuada teniendo en cuenta si el anillo tiene sustituciones opcionales alrededor del anillo como será conocido por un experto en la materia. Por ejemplo, la línea punteada en la estructura a continuación podría indicar un

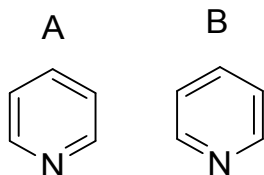


[00116] De manera similar, el anillo A, a continuación, podría ser un anillo ciclohexílico sin ningún doble enlace o también podría ser un anillo de fenil que tenga dobles enlaces de árbol dispuestos en cualquier posición que todavía represente la valencia adecuada para un anillo de fenil. Del mismo modo, en el anillo B a continuación, cualquiera de X1-X5 podría seleccionarse entre: C, CH, o CH₂, N, o NH, y el círculo discontinuo significa que el anillo B podría ser un ciclohexilo o fenil o un heterociclo que contenga N no hay enlaces dobles o un anillo heteroarilo que contiene N con enlaces dobles uno a árbol dispuestos en cualquier posición que aún represente la valencia adecuada:



[00117] Cuando se dibujan compuestos específicos o fórmulas genéricas que tienen anillos aromáticos, tales como Aril o anillos heteroarilo, alguien entendido en la técnica entenderá que la ubicación aromática particular de cualquier doble enlace es una mezcla de posiciones equivalentes incluso si se dibujan en diferentes lugares del

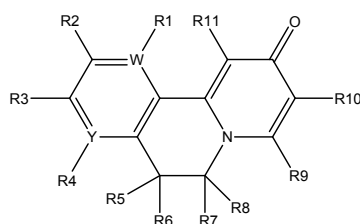
Compuesto Un Compuesto o de Fórmula a fórmula. Por ejemplo, en los dos anillos de piridina (A y B) a continuación, los dobles enlaces se dibujan en diferentes ubicaciones, sin embargo, se sabe que son la misma estructura y compuesto:



[00118] A menos que se indique lo contrario, se llega a la nomenclatura de los sustituyentes que no se definen explícitamente en la presente memoria nombrando la porción terminal de la funcionalidad seguida de la funcionalidad adyacente hacia el punto de unión. Por ejemplo, el sustituyente "Arlalquilocarbonil" se refiere a un grupo (Arl)

(alquil) O C (O). En un término como “-c(R^x)₂”, debe entenderse que los dos grupos R^x pueden ser iguales, o pueden ser diferentes si Rx se define como que tiene más de una identidad posible. Además, ciertos sustituyentes se dibujan como -R^xR^y, donde los “-” indican un enlace adyacente a la molécula original y R^y siendo la parte terminal de la funcionalidad. De manera similar, se entiende que las definiciones anteriores no pretenden incluir patrones de sustitución no permitidos (por ejemplo, metil sustituido con 5 grupos fluoro). Tales patrones de sustitución inadmisibles son bien conocidos por el experto en la materia.

[00119] De acuerdo con una realización de la presente invención, se proporcionan compuestos de Fórmula I o una sal o profármaco de los mismos,



Fórmula I

donde

[00120] W y Y son independientemente C o N, con la condición de que W y Y no sean ambos C;

donde

[00121] si W es C, entonces R¹ es hidrógeno, hidroxilo, halógeno, ciano, amino o amino sustituido, tio o tio sustituido, alquilo o alquilo sustituido, alcoxi o alcoxi sustituido; cicloalquil o cicloalquil sustituido; alquenilo o alquenilo sustituido; heterocicloalquil de 3 a 8 miembros o heterocicloalquil de 3 a 8 miembros sustituidos, arilo o arilo sustituido, heteroarilo o heteroarilo sustituido, pirrolidinilo, -C_xH_{2x}-fenil, -O-C_xH_{2x}-fenil, o -(C₁₋₆alquil)N-C_xH_{2x}-fenil donde x es 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6; o -OR¹²; y

[00122] si Y es C, entonces R⁴ es hidrógeno, hidroxilo, halógeno, ciano, amino o amino sustituido, tio o tio sustituido, alquilo o alquilo sustituido, alcoxi o alcoxi sustituido; cicloalquil o cicloalquil sustituido; alquenilo o alquenilo sustituido; heterocicloalquil de 3 a 8 miembros o heterocicloalquil de 3 a 8 miembros sustituidos, arilo o arilo sustituido, heteroarilo o heteroarilo sustituido, pirrolidinilo, -C_xH_{2x}-fenil, -O-C_xH_{2x}-fenil, o -(C₁₋₆alquil)N-C_xH_{2x}-fenil donde x es 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6; o -OR¹²;

donde

[00123] si W es N, entonces R¹ está ausente; y

[00124] si Y es N, entonces R⁴ está ausente;

[00125] R^2 y R^3 se seleccionan independientemente de hidrógeno, hidroxilo, halógeno, ciano, amino o amino sustituido, tio o tio sustituido, alquilo o alquilo sustituido, alcoxi o alcoxi sustituido; cicloalquil o cicloalquil sustituido; alqueno o alqueno sustituido; heterocicloalquil de 3 a 8 miembros o heterocicloalquil de 3 a 8 miembros sustituidos, arilo o arilo sustituido, heteroarilo o heteroarilo sustituido, pirrolidinilo, $-C_xH_{2x}$ -fenil, $-O-C_xH_{2x}$ -fenil, o $-(C_{1-6}alquil)N-C_xH_{2x}$ -fenil donde x es 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6; o $-OR^{12}$;

[00126] R^5 y R^6 son independientemente hidrógeno, hidroxilo, halógeno, ciano, amino, alquilo o alquilo sustituido, alcoxi o alcoxi sustituido, cicloalquil o cicloalquil sustituido, alqueno o alqueno sustituido; arilo o arilo sustituido, heteroarilo o heteroarilo sustituido, $-C_xH_{2x}$ -fenil o $-O-C_xH_{2x}$ -fenil donde x es 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6;

[00127] R^7 y R^8 son independientemente hidrógeno, hidroxilo, halógeno, ciano, amino, alquilo o alquilo sustituido, alcoxi o alcoxi sustituido, cicloalquil o cicloalquil sustituido, alqueno o alqueno sustituido; arilo o arilo sustituido, heteroarilo o heteroarilo sustituido, $-C_xH_{2x}$ -fenil o $-O-C_xH_{2x}$ -fenil donde x es 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6;

[00128] o R^5 y R^6 juntos forman un anillo cicloalquil de 3 a 8 miembros o un anillo heterocicloalquil de 3 a 8 miembros, donde el heteroátomo en el anillo heterocicloalquil es O, N, NR^{22} , S, SR^{22} o $SR^{22}R^{22'}$, donde el anillo heterocicloalquil de 3 a 8 miembros está opcionalmente sustituido con R^{13} , $R^{13'}$, R^{14} o $R^{14'}$;

[00129] o R^6 y R^7 juntos forman un anillo cicloalquil de 3 a 8 miembros o un anillo heterocicloalquil que comprende un heteroátomo o dos o más heteroátomos, opcionalmente sustituido con R^{15} , $R^{15'}$, R^{16} o $R^{16'}$, donde el único heteroátomo en el anillo heteroalquil es NR^{20} y los dos o más heteroátomos se seleccionan de N, NR^{22} , O, S, SR^{22} y $SR^{22}R^{22'}$;

[00130] o R^7 y R^8 juntos forman un anillo cicloalquil de 3 a 8 miembros o un anillo heterocicloalquil de 3 a 8 miembros, opcionalmente sustituido con R^{17} , $R^{17'}$, R^{18} o $R^{18'}$, donde el heteroátomo en el anillo heterocicloalquil es O, N, NR^{22} , S, SR^{22} o $SR^{22}R^{22'}$;

[00131] R^9 es un enlace, hidrógeno, hidroxilo, halógeno, ciano, amino, alquilo o alquilo sustituido, alcoxi o alcoxi sustituido, cicloalquil o cicloalquil sustituido, alqueno o alqueno sustituido, heterocicloalquil o heterocicloalquil sustituido, arilo o arilo sustituido, heteroarilo o heteroarilo sustituido, $-C_xH_{2x}$ -fenil o $-O-C_xH_{2x}$ -fenil donde x es 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6;

[00132] R^{10} es un sustituyente que se muestra en la Tabla 2 o un tautómero del mismo;

[00133] o R^9 es un enlace y R^9 y R^{10} juntos forman un anillo de oxaborolo;

[00134] R^{11} es hidrógeno, hidroxilo, halógeno, ciano, amino, alquilo o alquilo sustituido; alqueno o alqueno sustituido; alcoxi o alcoxi sustituido; cicloalquil o cicloalquil

sustituido; heterocicloalquil o heterocicloalquil sustituido, arilo, heteroarilo, $-C_xH_{2x}$ -fenil o $-O-C_xH_{2x}$ -fenil donde x es 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6;

[00135] R^{12} es hidrógeno; alquilo o alquilo sustituido, alcoxi o alcoxi sustituido, cicloalquil o cicloalquil sustituido, heterocicloalquil o heterocicloalquil sustituido, arilo o arilo sustituido, heteroarilo o heteroarilo sustituido;

[00136] R^{13} , $R^{13'}$, R^{14} y $R^{14'}$ son independientemente hidrógeno, hidroxilo, halógeno, amino, aminoalquil, ciano, C_{1-6} alquil, C_{1-6} alkoxi, carbonilo, carboxamida, amida; o R^{13} y $R^{13'}$ o R^{14} y $R^{14'}$ juntos forman un anillo cicloalquil de 3 a 8 miembros o un anillo heterocicloalquil de 3 a 8 miembros, opcionalmente sustituido con oxígeno, halógeno, hidroxilo, amino, ciano, C_{1-6} alquil, C_{3-8} cicloalquil, C_{2-6} alquenilo o C_{1-6} alkoxi, donde el heteroátomo en el anillo heterocicloalquil es O, N, NR^{22} , S, SR^{22} o $SR^{22}R^{22'}$;

[00137] R^{15} , $R^{15'}$, R^{16} y $R^{16'}$ son independientemente hidrógeno, hidroxilo, halógeno, amino, ciano, C_{1-6} alquil, o C_{1-6} alkoxi; o R^{15} y $R^{15'}$ o R^{16} y $R^{16'}$ juntos forman un anillo cicloalquil de 3 a 8 miembros o un anillo heterocicloalquil de 3 a 8 miembros opcionalmente sustituido con oxígeno, halógeno, hidroxilo, amino, ciano, C_{1-6} alquil, C_{3-8} cicloalquil, C_{2-6} alquenilo o C_{1-6} alkoxi, donde el heteroátomo en el anillo heterocicloalquil es O, N, NR^{22} , S, SR^{22} o $SR^{22}R^{22'}$;

[00138] R^{17} , $R^{17'}$, R^{18} y $R^{18'}$ son independientemente hidrógeno, hidroxilo, halógeno, amino, ciano, C_{1-6} alquil, o C_{1-6} alkoxi; o R^{17} y R^{18} o $R^{17'}$ y $R^{18'}$ juntos forman un anillo cicloalquil de 3 a 8 miembros o un anillo heterocicloalquil de 3 a 8 miembros, opcionalmente sustituido con oxígeno, halógeno, hidroxilo, amino, ciano, C_{1-6} alquil, C_{3-8} cicloalquil, C_{2-6} alquenilo o C_{1-6} alkoxi, donde el heteroátomo en el anillo heterocicloalquil es O, N, NR^{22} , S, SR^{22} o $SR^{22}R^{22'}$;

[00139] R^{19} , $R^{19'}$ y $R^{19''}$ son independientemente hidrógeno, C_{1-6} alquil, C_{3-8} cicloalquil, C_{2-6} alquenilo, C_{1-6} alkoxi, fenil, C_{1-6} alquilimidazol, C_{1-6} alquiltriazol, C_{1-6} alquiltetrazol, C_{1-6} alquiltiazol, C_{1-6} alquiloxazol, C_{1-6} alquildioxazol; C_{1-6} alquiloxazolidona; y

[00140] R^{20} y R^{21} son independientemente hidrógeno, C_{1-6} alquil, C_{3-8} cicloalquil, C_{2-6} alquenilo, C_{1-6} alkoxi, fenil, C_{1-6} alquilimidazol, C_{1-6} alquiltriazol, C_{1-6} alquiltetrazol, C_{1-6} alquiltiazol, C_{1-6} alquiloxazol, C_{1-6} alquildioxazol; C_{1-6} alquiloxazolidona, o R^{20} y R^{21} junto con el nitrógeno al que están unidos forman pirrolidinilo no sustituido, piperidinilo no sustituido, o morfolinilo no sustituido; o formar pirrolidinilo sustituido con carboxilo, piperidinilo sustituido con carboxilo o morfolinilo sustituido con carboxilo; y

[00141] R^{22} y $R^{22'}$ se seleccionan independientemente de hidrógeno, oxígeno, C_{1-6} alquil o C_{1-6} alquil sustituido, C_{1-6} alkoxi o C_{1-6} alkoxi sustituido, C_{3-8} cicloalquil o C_{3-8} cicloalquil sustituido, C_{2-6} alquenilo o C_{2-6} alquenilo sustituido, arilo o arilo sustituido, incluido el C_{1-6} alquilimidazol sustituido o no sustituido, C_{1-6} alquiltriazol sustituido o no

sustituido, C₁₋₆alquiltetrazol, C₁₋₆alquiltiazol, C₁₋₆alquiloxazol sustituido o no sustituido, C₁₋₆alquildioxazol; C₁₋₆alquiloxazolidona; -cOR¹⁹, -cOOR^{19'}, -cSOR^{19''}, -cONR²⁰R²¹,
o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

[00142] Una realización particular proporciona un compuesto de acuerdo con la Fórmula I, Fórmula IA o Fórmula IB como se describe aquí, donde:

[00143] R¹ se selecciona de hidrógeno, hidroxilo, halógeno, ciano, amino, pirrolidinilo, C₁₋₆alquil no sustituido o halo-C₁₋₆alquil sustituido, C₁₋₆alkoxi no sustituido o halo-C₁₋₆alquioxo sustituido; C₃₋₇cicloalquil o halo-C₃₋₇cicloalquil sustituido; heterocicloalquil monocíclico que contiene N, pirrolidinilo, -C_xH_{2x}-fenil, -O-C_xH_{2x}-fenil, o -(C₁₋₆alquil)N-C_xH_{2x}-fenil donde x es 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6; o -OR¹²;

[00144] R² y R³ son independientemente OR¹²;

[00145] R⁴ se selecciona de hidrógeno, hidroxilo, halógeno, ciano, amino, pirrolidinilo, C₁₋₆alquil no sustituido o halo-C₁₋₆alquil sustituido, C₁₋₆alkoxi no sustituido o halo-C₁₋₆alquioxo sustituido; C₃₋₇cicloalquil o halo-C₃₋₇cicloalquil sustituido; heterocicloalquil monocíclico que contiene N, pirrolidinilo, -C_xH_{2x}-fenil, -O-C_xH_{2x}-fenil, o -(C₁₋₆alquil)N-C_xH_{2x}-fenil donde x es 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6; o -OR¹²;

[00146] R⁶ y R⁷ juntos forman un anillo cicloalquil de 3 a 8 miembros o anillo heterocicloalquil de 3 a 8 miembros que comprende un heteroátomo o dos o más heteroátomos, opcionalmente sustituido con R¹⁵, R^{15'}, R¹⁶ o R^{16'}, donde el único heteroátomo en el anillo heteroalquil es NR²⁰ y los dos o más heteroátomos se seleccionan de N, NR²², O, S, SR²² y SR²²R^{22'}; R¹¹ es hidrógeno; R¹² es como se describe aquí; y R¹⁵ y R¹⁶ o R^{15'} y R^{16'} juntos forman un anillo cicloalquil de 3 a 8 miembros o anillo heterocicloalquil opcionalmente sustituido con oxígeno, halógeno, hidroxilo, amino, ciano, C₁₋₆alquil, C₃₋₈cicloalquil, C₂₋₆alqueno o C₁₋₆alkoxi, donde el heteroátomo en el anillo heteroalquil es O, N, NR²², S, SR²² o SR²²R^{22'}, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

[00147] Otra realización proporciona un compuesto de Fórmula I, Fórmula IA o

Fórmula IB como se describe aquí, R⁹ es como se describe aquí y R¹⁰ es un sustituyente que se muestra en la Tabla 2, o R⁹ es un enlace y R⁹ y R¹⁰ juntos forman un anillo de oxaborolo; o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

[00148] Otra realización particular proporciona un compuesto de Fórmula I, Fórmula IA o Fórmula IB como se describe aquí, R⁹ es como se describe aquí y R¹⁰ es un sustituyente que se muestra en la Tabla 2, o R⁹ es un enlace y R⁹ y R¹⁰ juntos forman un anillo de oxaborolo; y R¹² es C₁₋₆alquil no sustituido; o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

[00149] Otra realización particular proporciona un compuesto de Fórmula I, Fórmula IA o Fórmula IB como se describe aquí, donde W y Y son como se describen aquí, R¹, R², R³ y R⁴ son independientemente OR¹²; R⁹ es como se describe aquí y R¹⁰ es un sustituyente que se muestra en la Tabla 2, o R⁹ es un enlace y R⁹ y R¹⁰ juntos forman un anillo de oxaborolo; y R¹² es como se describe aquí; o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

[00150] Otra realización de la invención proporciona un compuesto de Fórmula I, Fórmula IA o Fórmula IB o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, como se describe aquí, donde R⁹ es un enlace y R⁹ y R¹⁰ juntos forman un anillo de oxaborolo.

[00151] En aún otra realización de la invención se proporciona un compuesto de Fórmula I, Fórmula IA o Fórmula IB o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, como se describe aquí, donde

[00152] W y Y son como se describen aquí;

[00153] R¹ y R⁴, son como se describen;

[00154] R² y R³ son independientemente seleccionados de hidrógeno, hidroxilo, halógeno, ciano, amino, tio, C₁₋₆alquil o C₁₋₆alquil sustituido, C₁₋₆alkoxi o C₁₋₆alkoxi sustituido; C₃₋₈cicloalquil o C₃₋₈cicloalquil sustituido; C₂₋₈alquenilo o C₂₋₈alquenilo sustituido; heterocicloalquil de 3 a 8 miembros o heterocicloalquil de 3 a 8 miembros sustituido, arilo o arilo sustituido, heteroarilo o heteroarilo sustituido, o -OR¹²;

[00155] R⁵ y R⁶ son independientemente hidrógeno, hidroxilo, halógeno, ciano, amino, C₁₋₆alquil o C₁₋₆alquil sustituido, C₁₋₆alkoxi o C₁₋₆alkoxi sustituido, C₃₋₈cicloalquil o C₃₋₈cicloalquil sustituido, C₂₋₈alquenilo o C₂₋₈alquenilo sustituido; arilo o arilo sustituido, heteroarilo o arilo sustituido, -C_xH_{2x}-fenil o -O-C_xH_{2x}-fenil donde x es 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6;

[00156] R⁷ y R⁸ son independientemente hidrógeno, hidroxilo, halógeno, ciano, amino, C₁₋₆alquil o C₁₋₆alquil sustituido, C₁₋₆alkoxi o C₁₋₆alkoxi sustituido, C₃₋₈cicloalquil o C₃₋₈cicloalquil sustituido, C₂₋₈alquenilo o C₂₋₈alquenilo sustituido; arilo o arilo sustituido, heteroarilo o arilo sustituido, -C_xH_{2x}-fenil o -O-C_xH_{2x}-fenil donde x es 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6;

[00157] o R⁵ y R⁶ juntos forman un anillo cicloalquil de 3 a 8 miembros o un anillo heterocicloalquil de 3 a 8 miembros, donde el heteroátomo en el anillo heterocicloalquil es O, N, NR²², S, SR²² o SR²²R^{22'}, donde el anillo heterocicloalquil de 3 a 8 miembros está opcionalmente sustituido con R¹³, R^{13'}, R¹⁴ o R^{14'};

[00158] o R⁶ y R⁷ juntos forman un anillo cicloalquil de 3 a 8 miembros o un anillo heterocicloalquil que comprende un heteroátomo o dos o más heteroátomos, opcionalmente sustituido con R¹⁵, R^{15'}, R¹⁶ o R^{16'}, donde el único heteroátomo en el anillo

heteroalquil es NR^{20} y los dos o más heteroátomos se seleccionan de N, NR^{22} , O, S, SR^{22} y $SR^{22}R^{22'}$;

[00159] o R^7 y R^8 juntos forman un anillo cicloalquil de 3 a 8 miembros o un anillo heterocicloalquil de 3 a 8 miembros, opcionalmente sustituido con R^{17} , $R^{17'}$, R^{18} o $R^{18'}$, donde el heteroátomo en el anillo heterocicloalquil es O, N, NR^{22} , S, SR^{22} o $SR^{22}R^{22'}$;

[00160] R^9 es un enlace, hidrógeno, hidroxilo, halógeno, ciano, amino, alquilo o alquilo sustituido, alcoxi o alcoxi sustituido, cicloalquil o cicloalquil sustituido, alqueno o alqueno sustituido, heterocicloalquil o heterocicloalquil sustituido, arilo o arilo sustituido, heteroarilo o heteroarilo sustituido, $-C_xH_{2x}$ -fenil o $-O-C_xH_{2x}$ -fenil donde x es 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6;

[00161] R^{10} es un sustituyente que se muestra en la Tabla 2 o un tautómero del mismo;

[00162] o R^9 es un enlace y R^9 y R^{10} juntos forman un anillo de oxaborolo;

[00163] R^{11} es hidrógeno, hidroxilo, halógeno, ciano, amino, C_{1-6} alquil o C_{1-6} alquil sustituido, C_{1-6} alkoxi o C_{1-6} alkoxi sustituido, C_{3-8} cicloalquil o C_{3-8} cicloalquil sustituido, C_{2-8} alqueno o C_{2-8} alqueno sustituido; arilo o arilo sustituido, heteroarilo o arilo sustituido, $-C_xH_{2x}$ -fenil o $-O-C_xH_{2x}$ -fenil donde x es 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6;

[00164] R^{12} es hidrógeno; C_{1-6} alquil o C_{1-6} alquil sustituido, C_{1-6} alkoxi o C_{1-6} alkoxi sustituido, C_{3-8} cicloalquil o C_{3-8} cicloalquil sustituido, C_{3-8} heterocicloalquil o C_{3-8} heterocicloalquil sustituido, arilo o arilo sustituido, heteroarilo o heteroarilo sustituido; y

[00165] R^{22} y $R^{22'}$ se seleccionan independientemente de hidrógeno, oxígeno, C_{1-6} alquil o C_{1-6} alquil sustituido, C_{1-6} alkoxi o C_{1-6} alkoxi sustituido, C_{3-8} cicloalquil o C_{3-8} cicloalquil sustituido, C_{2-6} alqueno o C_{2-6} alqueno sustituido, arilo o arilo sustituido, -cOR¹⁹, -cOOR^{19'}, -cSOR^{19''}, -cONR²⁰R²¹.

[00166] Otra realización de la invención proporciona un compuesto de Fórmula I, Fórmula IA o Fórmula IB o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, como se describe aquí, donde W y Y son cada uno N.

[00167] Una realización particular de la invención proporciona un compuesto de Fórmula I, Fórmula IA o Fórmula IB o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, como se describe aquí, donde

[00168] W y Y son como se describen aquí;

[00169] R^1 , R^2 , R^3 y R^4 son independientemente H o OR¹²; y

[00170] R^5 y R^6 juntos forman un anillo cicloalquil de 3 a 8 miembros o un anillo heterocicloalquil de 3 a 8 miembros, donde el heteroátomo en el anillo heterocicloalquil es O, N, NR^{22} , S, SR^{22} o $SR^{22}R^{22'}$, donde el anillo heterocicloalquil de 3 a 8 miembros está opcionalmente sustituido con R^{13} , $R^{13'}$, R^{14} o $R^{14'}$.

[00171] Otra realización particular de la invención proporciona un compuesto de Fórmula I, Fórmula IA o Fórmula IB o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, como se describe aquí, donde

[00172] W y Y son como se describen aquí;

[00173] R² y R³ son independientemente H o OR¹²; y

[00174] R⁶ y R⁷ juntos forman un anillo cicloalquil de 3 a 8 miembros o un anillo heterocicloalquil que comprende un heteroátomo o dos o más heteroátomos, opcionalmente sustituido con R¹⁵, R^{15'}, R¹⁶ o R^{16'}, donde el único heteroátomo en el anillo heteroalquil es NR²⁰ y los dos o más heteroátomos se seleccionan de N, NR²², O, S, SR²² y SR²²R^{22'}.

[00175] Otra realización particular de la invención proporciona un compuesto de Fórmula I, Fórmula IA o Fórmula IB o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, como se describe aquí, donde

[00176] R¹, R², R³ y R⁴ son independientemente H o OR¹²; y

[00177] R⁷ y R⁸ juntos forman un anillo cicloalquil de 3 a 8 miembros o un anillo heterocicloalquil de 3 a 8 miembros, opcionalmente sustituido con R¹⁷ y R¹⁸, donde el heteroátomo en el anillo heterocicloalquil es seleccionado de O, N, NR²², S, SR²² o SR²²R^{22'}.

[00178] Otra realización particular proporciona un compuesto de Fórmula I, Fórmula IA o Fórmula IB como se describe aquí, donde R² y R³ son independientemente OR¹²; R⁵ y R⁶ juntos forman un anillo cicloalquil de 3 a 8 miembros o un anillo heterocicloalquil de 3 a 8 miembros, opcionalmente sustituido con R¹³ y R¹⁴, donde el heteroátomo en el anillo heteroalquil es O, N, NR²², S, SR²² o SR²²R^{22'}; R¹⁰ es un sustituyente que se muestra en la Tabla 2, o R⁹ es un enlace y R⁹ y R¹⁰ juntos forman un anillo de oxaborolo; R¹¹ es H; R¹² es C₁₋₆alquil no sustituido; y R¹³ y R¹⁴ o R^{13'} y R^{14'} juntos forman un anillo cicloalquil de 3 a 8 miembros o un anillo heterocicloalquil de 3 a 8 miembros, opcionalmente sustituido con oxígeno, halógeno, hidroxilo, amino, ciano, C₁₋₆alquil, C₃₋₈cicloalquil, C₂₋₆alquenilo o C₁₋₆alkoxi, donde el heteroátomo en el anillo heteroalquil es O, N, NR²², S, SR²² o SR²²R^{22'}; o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

[00179] Aún en otra realización particular proporciona un compuesto de Fórmula I, Fórmula IA o Fórmula IB como se describe aquí, donde R² y R³ son independientemente OR¹²; R⁷ y R⁸ juntos forman un anillo de 3 a 8 miembros, opcionalmente sustituido con R¹⁷ y R¹⁸; R¹⁰ es un sustituyente que se muestra en la Tabla 2 o R⁹ es un enlace y R⁹ y R¹⁰ juntos forman un anillo de oxaborolo; R¹¹ es H; R¹² es C₁₋₆alquil no sustituido; y R¹⁷ y R¹⁸ o R^{17'} y R^{18'} juntos forman un anillo cicloalquil de 3 a 8

miembros o un anillo heterocicloalquil de 3 a 8 miembros, opcionalmente sustituido con oxígeno, halógeno, hidroxilo, amino, ciano, C₁₋₆alquil, C₃₋₈cicloalquil, C₂₋₆alquenilo o C₁₋₆alkoxi, donde el heteroátomo en el anillo heteroalquil es O, N, NR²², S, SR²² o SR²²R^{22'}; o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

5 **[00180]** Otra realización particular proporciona un compuesto de Fórmula I, Fórmula IA o Fórmula IB como se describe aquí, donde R² y R³ son independientemente OR¹²; y R⁵ y R⁶ juntos forman un anillo cicloalquil de 3 a 8 miembros o un anillo heterocicloalquil de 3 a 8 miembros, opcionalmente sustituido con R¹³, R¹⁴, R^{13'} o R^{14'}, donde el heteroátomo en el anillo heteroalquil es O, N, NR²², S, SR²² o SR²²R^{22'}, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10 **[00181]** Otra realización particular proporciona un compuesto de Fórmula I, Fórmula IA o Fórmula IB como se describe aquí donde R² y R³ son independientemente OR¹²; y R⁷ y R⁸ juntos forman un anillo cicloalquil de 3 a 8 miembros o un anillo heterocicloalquil de 3 a 8 miembros, opcionalmente sustituido con R¹⁷, R¹⁸, R^{17'} o R^{18'}, donde el heteroátomo en el anillo heteroalquil es O, N, NR²², S, SR²² o SR²²R^{22'}, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

[00182] En realizaciones aún más particulares, se proporcionan compuestos de Fórmula I, Fórmula IA o Fórmula IB o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos como se describe aquí, donde

20 **[00183]** R¹, R², R³ y R⁴ son como se describen; y

[00184] (A) R⁵ y R⁶ son independientemente hidroxilo, halógeno, ciano, amino, alquilo o alquilo sustituido, alcoxi o alcoxi sustituido, cicloalquil o cicloalquil sustituido, alquenilo o alquenilo sustituido; arilo o arilo sustituido, heteroarilo o heteroarilo sustituido,

25 –C_xH_{2x}–fenil o –O–C_xH_{2x}–fenil donde x es 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6; o R⁵ y R⁶ juntos forman un anillo cicloalquil de 3 a 8 miembros o un anillo heterocicloalquil de 3 a 8 miembros, opcionalmente sustituido con R¹³, R^{13'}, R¹⁴ o R^{14'}, donde el heteroátomo en el anillo heterocicloalquil es seleccionado de O, N, NR²², S, SR²² o SR²²R^{22'}; y

30 **[00185]** R⁷ y R⁸ son independientemente hidrógeno, hidroxilo, halógeno, ciano, amino, alquilo o alquilo sustituido, alcoxi o alcoxi sustituido, cicloalquil o cicloalquil sustituido, alquenilo o alquenilo sustituido; arilo o arilo sustituido, heteroarilo o heteroarilo sustituido, –C_xH_{2x}–fenil o –O–C_xH_{2x}–fenil donde x es 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6; o

35 **[00186]** (B) R⁵ y R⁸ son independientemente hidrógeno, hidroxilo, halógeno, ciano, amino, alquilo o alquilo sustituido, alcoxi o alcoxi sustituido, cicloalquil o cicloalquil sustituido, alquenilo o alquenilo sustituido; arilo o arilo sustituido, heteroarilo o heteroarilo sustituido,

$-C_xH_{2x}$ -fenil o $-O-C_xH_{2x}$ -fenil donde x es 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6; y

[00187] R^6 y R^7 juntos forman un anillo cicloalquil de 3 a 8 miembros o anillo heterocicloalquil de 3 a 8 miembros que comprende un heteroátomo o dos o más heteroátomos, opcionalmente sustituido con R^{15} , $R^{15'}$, R^{16} o $R^{16'}$, donde el único heteroátomo en el anillo heteroalquil es NR^{20} y los dos o más heteroátomos se seleccionan de N, NR^{22} , O, S, SR^{22} y $SR^{22}R^{22'}$; o

[00188] (C) R^5 y R^6 son independientemente hidrógeno, hidroxilo, halógeno, ciano, amino, alquilo o alquilo sustituido, alcoxi o alcoxi sustituido, cicloalquil o cicloalquil sustituido, alquenilo o alquenilo sustituido; arilo o arilo sustituido, heteroarilo o heteroarilo sustituido,

$-C_xH_{2x}$ -fenil o $-O-C_xH_{2x}$ -fenil donde x es 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6; y

[00189] R^7 y R^8 son independientemente hidroxilo, halógeno, ciano, amino, alquilo o alquilo sustituido, alcoxi o alcoxi sustituido, cicloalquil o cicloalquil sustituido, alquenilo o alquenilo sustituido; arilo o arilo sustituido, heteroaril, $-C_xH_{2x}$ -fenil o $-O-C_xH_{2x}$ -fenil donde x es 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6; o R^7 y R^8 juntos forman un anillo cicloalquil de 3 a 8 miembros o un anillo heterocicloalquil de 3 a 8 miembros, opcionalmente sustituido con R^{17} , $R^{18'}$, R^{17} o $R^{18'}$, donde el heteroátomo en el anillo heterocicloalquil es seleccionado de O, N, NR^{22} , S, SR^{22} o $SR^{22}R^{22'}$.

[00190] En otras realizaciones particulares, se proporciona un compuesto de Fórmula I, Fórmula IA, o Fórmula IB como se describe, donde el compuesto se selecciona de los compuestos de la Tabla 1, donde R^{10} es como se describe aquí o un sustituyente que se muestra en la Tabla 2, o un tautómero del mismo.

[00191] En realizaciones particulares se proporciona un compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como se describe aquí, donde W es N; Y es C; R^1 está ausente; R^2 y R^3 son independientemente seleccionados de hidrógeno, hidroxilo, halógeno, C_{1-6} alquil o C_{1-6} alquil sustituido, C_{1-6} alkoxi o C_{1-6} alkoxi sustituido, C_{3-8} cicloalquil o C_{3-8} cicloalquil sustituido, C_{2-8} alquenilo o C_{2-8} alquenilo sustituido, o $-OR^{12}$, R^4 es H; R^6 y R^7 juntos forman un anillo cicloalquil de 3 a 8 miembros, opcionalmente sustituido con R^{15} , $R^{15'}$, R^{16} o $R^{16'}$; R^{11} es H; y R^{15} , $R^{15'}$, R^{16} o $R^{16'}$ son independientemente hidrógeno, hidroxilo, halógeno, amino, ciano, C_{1-6} alquil, o C_{1-6} alkoxi.

[00192] En una realización particular, se proporciona un compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como se describe aquí, donde W es N; Y es C; R^1 está ausente; R^2 es halógeno; R^3 es OR^{12} ; y R^4 es H.

[00193] En otra realización particular, se proporciona un compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como se describe aquí, donde W es N; Y es C; R^1 está ausente; R^2 es halógeno y R^3 es $-OR^{12}$; R^4 es H; R^6 y R^7

juntos forman un anillo cicloalquil de 3 a 8 miembros, opcionalmente sustituido con R¹⁵. R^{15'}, R¹⁶ o R^{16'}; R¹¹ es H; y R¹⁵, R^{15'}, R¹⁶ o R^{16'} son independientemente C₁₋₆alquil.

[00194] En otra realización particular, se proporciona un compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como se describe aquí, donde: R⁶ y R⁷ juntos forman un anillo cicloalquil de 3 a 8 miembros, opcionalmente sustituido con R¹⁵, R^{15'}, R¹⁶ o R^{16'}.

[00195] En otra realización particular, se proporciona un compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como se describe aquí, donde: R⁷ y R⁸ juntos forman un anillo cicloalquil de 3 a 8 miembros o un anillo heterocicloalquil de 3 a 8 miembros, opcionalmente sustituido con R¹⁷ y R¹⁸, donde el heteroátomo en el anillo heterocicloalquil es seleccionado de O, N, NR²², S, SR²² o SR²²R^{22'}.

[00196] En una realización particular, se proporciona un compuesto seleccionado del grupo que consiste en:

[00197] (4bR,7aS)-2-cloro-3-(3-metoxipropoxi)-7,7-dimetil-11-oxo-4b,5.6,7,7a,11-hexahidrociclopenta[f]pirido[1,2-h] [1,7] naftiridina-10-ácido carboxílico;

[00198] (4bS,7aR)-2-cloro-3-(3-metoxipropoxi)-7,7-dimetil-11-oxo-4b,5.6,7,7a,11-hexahidrociclopenta[f]pirido[1,2-h] [1,7] naftiridina-10-ácido carboxílico;

[00199] (4bR,7aS)-2-ciclopropil-3-(3-metoxipropoxi)-7,7-dimetil-11-oxo-4b,5.6,7,7a,11-hexahidrociclopenta[f]pirido[1,2-h] [1,7] naftiridina-10-ácido carboxílico;

[00200] 2-ciclopropil-3-(3-metoxipropoxi)-7,7-dimetil-11-oxo-4b,5.6,7,7a,11-hexahidrociclopenta[f]pirido[1,2-h] [1,7] naftiridina-10-ácido carboxílico;

[00201] (7aR)-2-ciclopropil-4b-hidroxi-3-(3-metoxipropoxi)-7,7-dimetil-11-oxo-4b,5.6,7,7a,11-hexahidrociclopenta[f]pirido[1,2-h] [1,7] naftiridina-10-ácido carboxílico;

[00202] (7aR)-2-cloro-4b-hidroxi-3-(3-metoxipropoxi)-7,7-dimetil-11-oxo-4b,5.6,7,7a,11-hexahidrociclopenta[f]pirido[1,2-h] [1,7] naftiridina-10-ácido carboxílico;

[00203] (7aR)-2-cloro-4b-metoxi-3-(3-metoxipropoxi)-7,7-dimetil-11-oxo-4b,5.6,7,7a,11-hexahidrociclopenta[f]pirido[1,2-h] [1,7] naftiridina-10-ácido carboxílico;

[00204] (4bR,7aS)-2-hidroxi-3-(3-metoxipropoxi)-7,7-dimetil-11-oxo-4b,5.6,7,7a,11-hexahidrociclopenta[f]pirido[1,2-h] [1,7] naftiridina-10-ácido carboxílico;

[00205] (4bR,7aS)-2-cloro-3-hidroxi-7,7-dimetil-11-oxo-4b,5.6,7,7a,11-hexahidrociclopenta[f]pirido[1,2-h] [1,7] naftiridina-10-ácido carboxílico;

[00206] 2-cloro-6-(1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)-3-(3-metoxipropoxi)-10-oxo-6,10-dihidro-5H-pirido[1,2-h] [1,7] naftiridina-9-ácido carboxílico;

[00207] (S)-6-(terc-butil)-2-cloro-3-(3-metoxipropoxi)-10-oxo-6,10-dihidro-5H-pirido[1,2-h] [1,7] naftiridina-9-ácido carboxílico;

- [00208]** (S)-6-(terc-butil)-3-(ciclopropilmetoxi)-2-metil-10-oxo-6,10-dihidro-5H-pirido[1,2-h] [1,7] naftiridina-9-ácido carboxílico;
- [00209]** (S)-6-(terc-butil)-3-(3-metoxipropoxi)-2-metil-10-oxo-6,10-dihidro-5H-pirido[1,2-h] [1,7] naftiridina-9-ácido carboxílico;
- 5 **[00210]** (S)-6-(terc-butil)-2-ciclopropil-3-(ciclopropilmetoxi)-10-oxo-6,10-dihidro-5H-pirido[1,2-h] [1,7] naftiridina-9-ácido carboxílico;
- [00211]** (S)-6-(terc-butil)-2-ciclopropil-3-(3-metoxipropoxi)-10-oxo-6,10-dihidro-5H-pirido[1,2-h] [1,7] naftiridina-9-ácido carboxílico;
- 10 **[00212]** (R)-6-(terc-butil)-3-(ciclopropilmetoxi)-2-metoxi-10-oxo-6,10-dihidro-5H-pirido[1,2-h] [1,7] naftiridina-9-ácido carboxílico;
- [00213]** (S)-6-(terc-butil)-3-(ciclopropilmetoxi)-2-metoxi-10-oxo-6,10-dihidro-5H-pirido[1,2-h] [1,7] naftiridina-9-ácido carboxílico;
- [00214]** (S)-6-(terc-butil)-3-(ciclopropilmetoxi)-2-hidroxi-10-oxo-6,10-dihidro-5H-pirido[1,2-h] [1,7] naftiridina-9-ácido carboxílico;
- 15 **[00215]** (S)-6-(terc-butil)-2-metoxi-3-(3-metoxipropoxi)-10-oxo-6,10-dihidro-5H-pirido[1,2-h] [1,7] naftiridina-9-ácido carboxílico;
- [00216]** (S)-6-(terc-butil)-2-hidroxi-3-(3-metoxipropoxi)-10-oxo-6,10-dihidro-5H-pirido[1,2-h] [1,7] naftiridina-9-ácido carboxílico;
- [00217]** (S)-6-(terc-butil)-3-(3-metoxipropoxi)-10-oxo-2-(prop-1-en-2-il)-6,10-dihidro-5H-pirido[1,2-h] [1,7] naftiridina-9-ácido carboxílico;
- 20 **[00218]** (S)-6-(terc-butil)-2-isopropil-3-(3-metoxipropoxi)-10-oxo-6,10-dihidro-5H-pirido[1,2-h] [1,7] naftiridina-9-ácido carboxílico;
- [00219]** (S)-6-(terc-butil)-2-cloro-3-(3-metoxipropoxi)-8-metil-10-oxo-6,10-dihidro-5H-pirido[1,2-h] [1,7] naftiridina-9-ácido carboxílico;
- 25 **[00220]** (S)-6-(terc-butil)-2-(hidroximetil)-3-(3-metoxipropoxi)-10-oxo-5,10-dihidro-6H-pirido[1,2-h] [1,7] naftiridina-9-ácido carboxílico;
- [00221]** (S)-6-(terc-butil)-2-ciclopropil-11-hidroxi-3-(3-metoxipropoxi)-10-oxo-5,10-dihidro-6H-pirido[1,2-h] [1,7] naftiridina-9-ácido carboxílico;
- [00222]** (2-cloro-3-(ciclopropilmetoxi)-6-isopropil-6-metil-10-oxo-5,10-dihidro-6H-pirido[1,2-h] [1,7] naftiridina-9-ácido carboxílico;
- 30 **[00223]** (2-cloro-3-(ciclopropilmetoxi)-6-isopropil-6-metil-10-oxo-5,10-dihidro-6H-pirido[1,2-h] [1,7] naftiridina-9-ácido carboxílico;
- [00224]** 2-ciclopropil-6-isopropil-3-(3-metoxipropoxi)-6-metil-10-oxo-5,10-dihidro-6H-pirido[1,2-h] [1,7] naftiridina-9-ácido carboxílico;

[00225] 2-ciclopropil-6-isopropil-3-(3-metoxipropoxi)-6-metil-10-oxo-5,10-dihidro-6H-pirido[1,2-h] [1,7] naftiridina-9-ácido carboxílico;

[00226] 6-(terc-butil)-2-cloro-3-(ciclopropilmetoxi)-10-oxo-6,10-dihidro-5H-pirido[1,2-h] [1,7] naftiridina-9-ácido carboxílico;

[00227] 2'-cloro-3'-(ciclopropilmetoxi)-10'-oxo-5',10'-dihidrospiro[ciclobutano-1,6'-pirido[1,2-h] [1,7] naftiridina]-9'-ácido carboxílico;

[00228] 2',3'-dimetoxi-10'-oxo-5',10'-dihidrospiro[ciclobutano-1,6'-pirido[1,2-h] [1,7] naftiridina]-9'-ácido carboxílico;

[00229] 6-Isopropil-2,3-dimetil-10-oxo-5,10-dihidro-6H-pirido[2,1-f] [1,6]naftiridina-9-ácido carboxílico;

[00230] 2-cloro-3-(3-metoxipropoxi)-7,7-dimetil-11-oxo-4b,5,6,7,7a,11-hexahidrociclopenta[f]pirido[1,2-h] [1,7] naftiridina-10-ácido carboxílico;

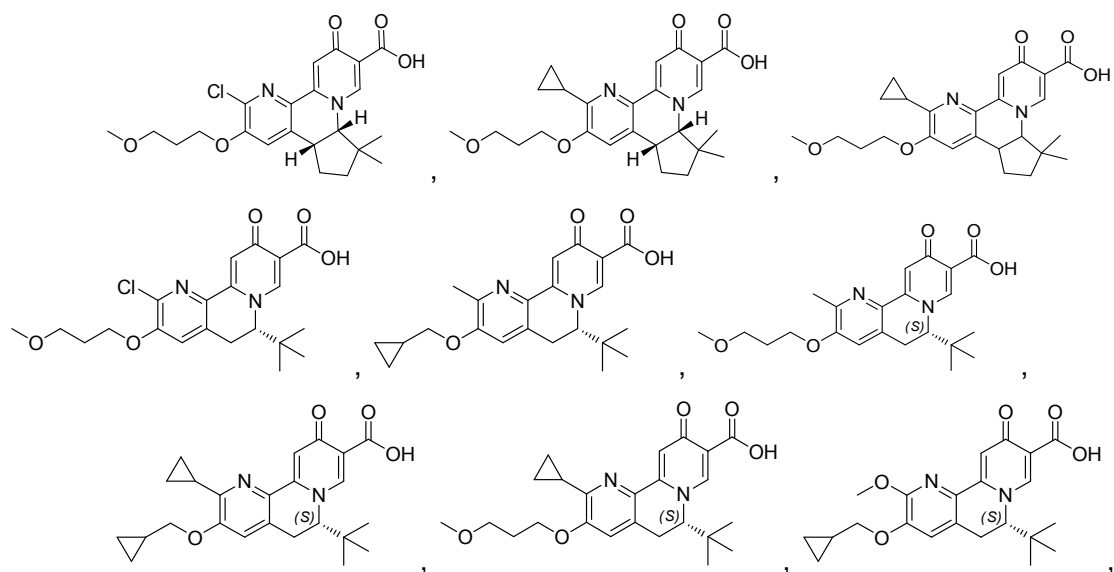
[00231] 3'-(ciclopropilmetoxi)-2'-(difluorometil)-11'-fluoro-10'-oxo-5',10'-dihidrospiro[ciclobutano-1,6'-pirido[1,2-h] [1,7] naftiridina]-9'-ácido carboxílico;

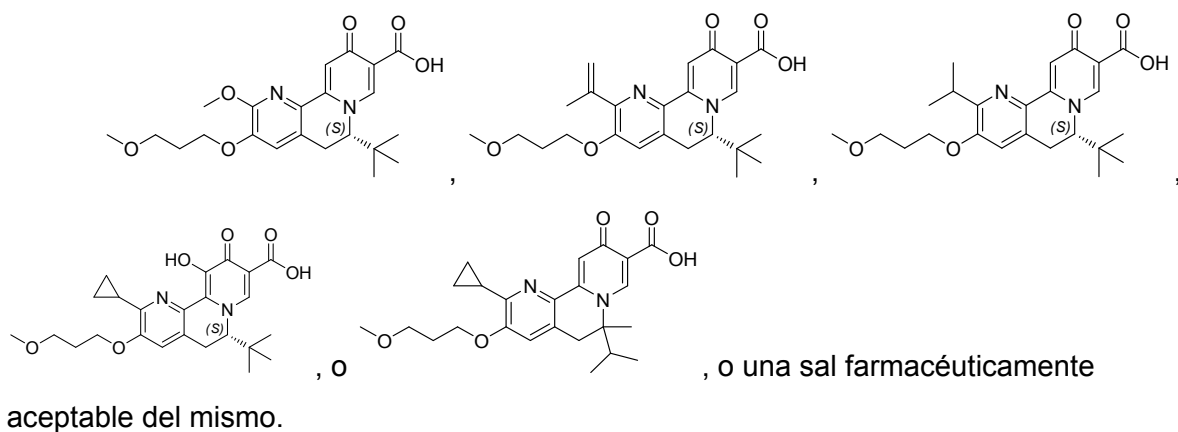
[00232] 2'-(difluorometil)-11'-fluoro-10'-oxo-3'-((tetrahidrofurano-3-il)metoxi)-5',10'-dihidrospiro[ciclobutano-1,6'-pirido[1,2-h] [1,7] naftiridina]-9'-ácido carboxílico;

[00233] (S)-3-(ciclopropilmetoxi)-2-(difluorometil)-11-fluoro-6-isopropil-6-metil-10-oxo-6,10-dihidro-5H-pirido[1,2-h] [1,7] naftiridina-9-ácido carboxílico; y

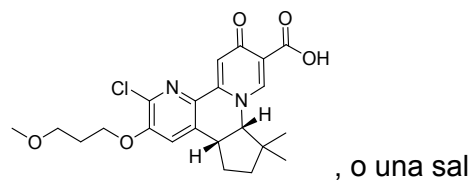
[00234] (6S)-2-(difluorometil)-11-fluoro-6-isopropil-6-metil-10-oxo-3-((tetrahidrofurano-3-il)metoxi)-6,10-dihidro-5H-pirido[1,2-h] [1,7] naftiridina-9-ácido carboxílico; o una sal farmacéuticamente aceptable o un tautómero de los mismos.

[00235] En una realización particular, se proporciona un compuesto seleccionado de:



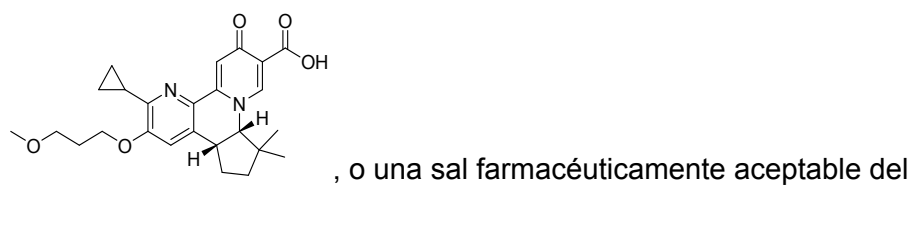


5 **[00236]** En una realización particular, se proporciona un compuesto cuya estructura es:

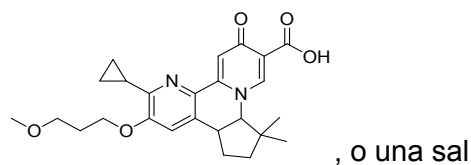


farmacéuticamente aceptable del mismo.

10 **[00237]** En una realización particular, se proporciona un compuesto cuya estructura es:

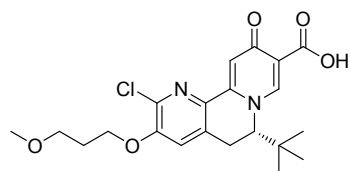


15 **[00238]** En una realización particular, se proporciona un compuesto cuya estructura es:



farmacéuticamente aceptable del mismo.

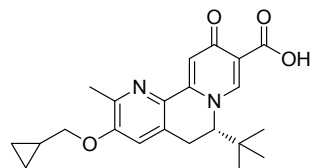
20 **[00239]** En una realización particular, se proporciona un compuesto cuya estructura es:



, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

[00240]

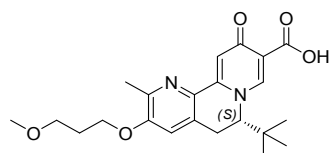
En una realización particular, se proporciona un compuesto cuya estructura es:



, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

[00241]

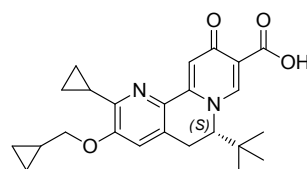
En una realización particular, se proporciona un compuesto cuya estructura es:



, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

[00242]

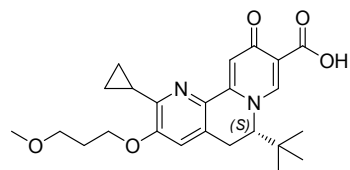
En una realización particular, se proporciona un compuesto cuya estructura es:



, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

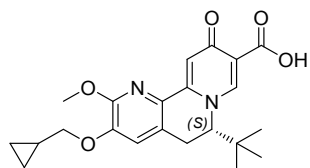
[00243]

En una realización particular, se proporciona un compuesto cuya estructura es:



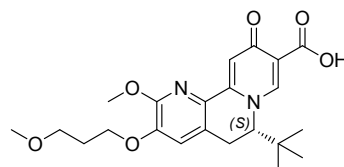
, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

[00244] En una realización particular, se proporciona un compuesto cuya estructura es:



, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

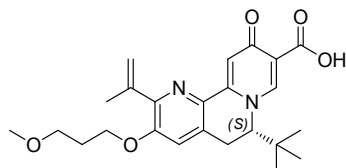
5 **[00245]** En una realización particular, se proporciona un compuesto cuya estructura es:



, o una sal

farmacéuticamente aceptable del mismo.

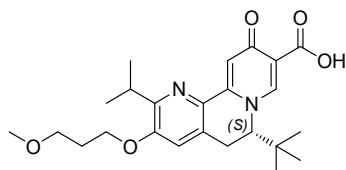
10 **[00246]** En una realización particular, se proporciona un compuesto cuya estructura es:



, o una sal farmacéuticamente aceptable del

mismo.

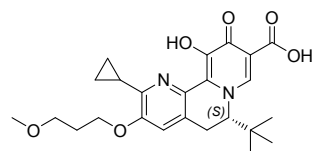
15 **[00247]** En una realización particular, se proporciona un compuesto cuya estructura es:



, o una sal farmacéuticamente aceptable del

mismo.

20 **[00248]** En una realización particular, se proporciona un compuesto cuya estructura es:

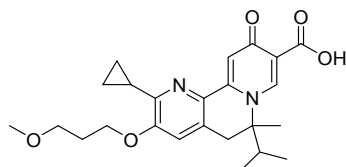


, o una sal

farmacéuticamente aceptable del mismo.

[00249]

En una realización particular, se proporciona un compuesto cuya estructura es:

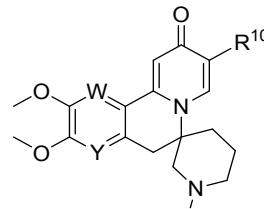
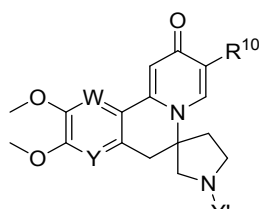
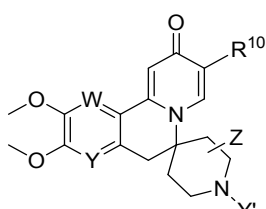
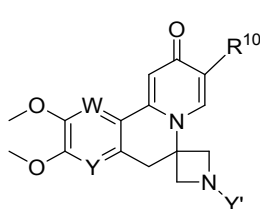


, o una sal farmacéuticamente aceptable del

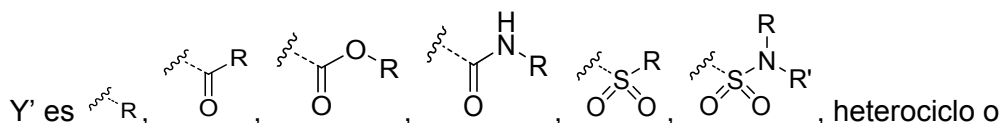
mismo.

[00250]

De acuerdo con una realización de la presente invención, se proporciona un compuesto que tiene la estructura de Fórmula I, IA o IB donde los compuestos se seleccionan de:

[00251]

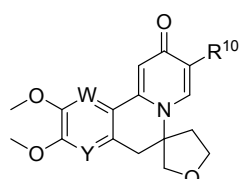
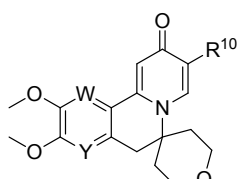
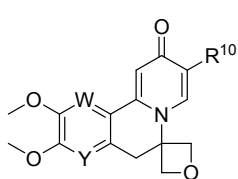
donde W y Y son independientemente N o C, con el provisto de que W y Y no son ambos C, y donde R¹⁰ es como se describe aquí o un sustituyente que se muestra en la Tabla 2 y



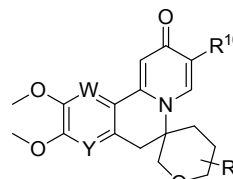
heterociclo o heterociclo sustituido, heteroarilo o heteroarilo sustituido, donde R y R' son independientemente alquilo o alquilo sustituido.

[00252]

En realizaciones particulares, se proporcionan compuestos de fórmula I, IA o IB donde los compuestos se seleccionan de:



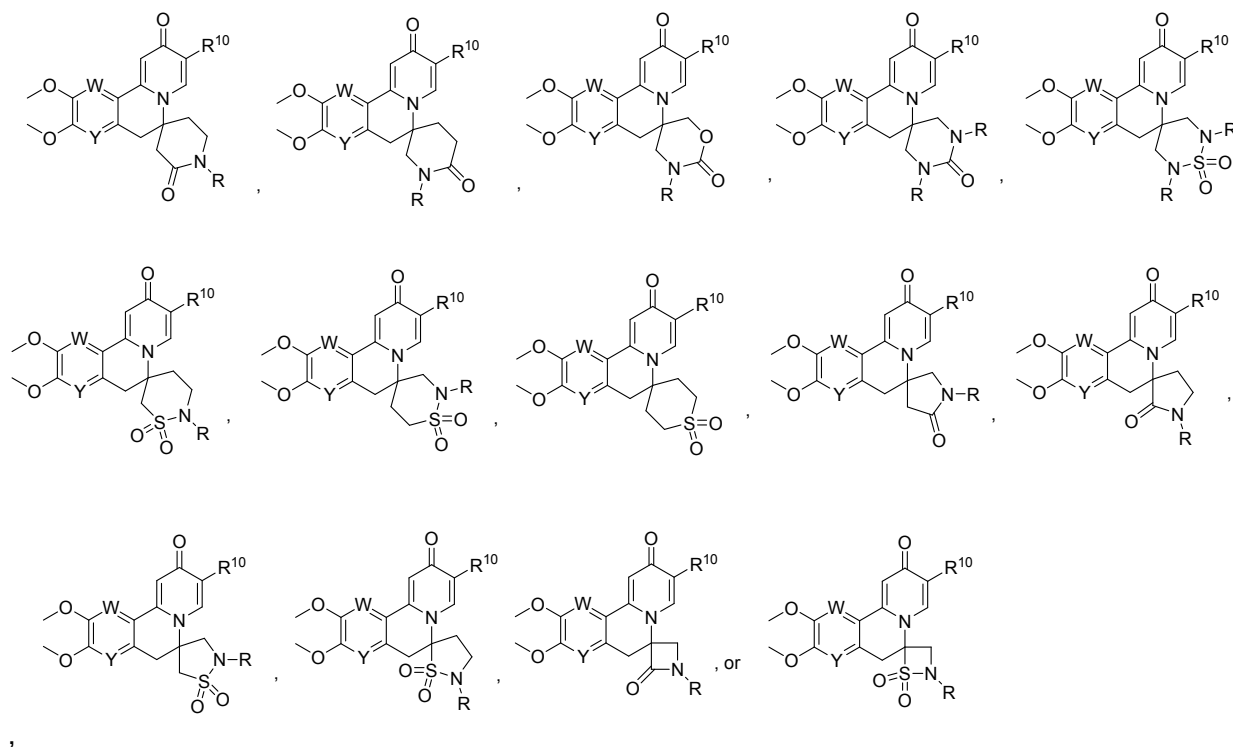
or



donde W y Y son independientemente N o C, con el provisto de que W y Y no son ambos C, y donde R¹⁰ es como se describe aquí o un sustituyente que se muestra en la Tabla 2.

[00253]

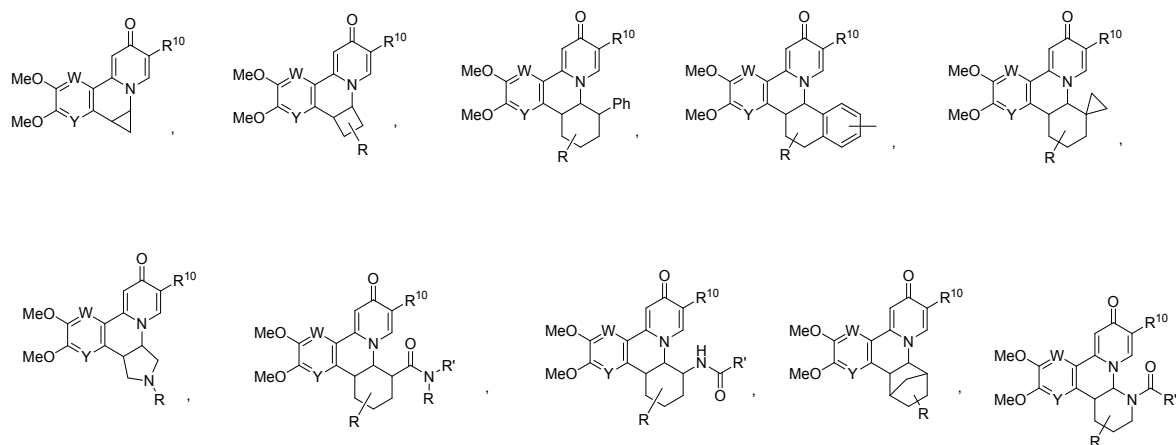
En otras realizaciones particulares, se proporcionan compuestos de Fórmula I, IA o IB donde los compuestos se seleccionan de:



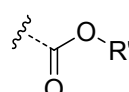
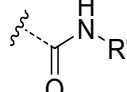
donde W y Y son independientemente N o C, con el provisto de que W y Y no son ambos C, y donde R¹⁰ es un sustituyente como se describe aquí o un sustituyente que se muestra en la Tabla 2, y R es H, alquilo o alquilo sustituido.

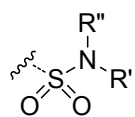
[00254]

En otra realización de la presente invención, compuestos de Fórmula I, Fórmula IA o Fórmula IB se seleccionan de:



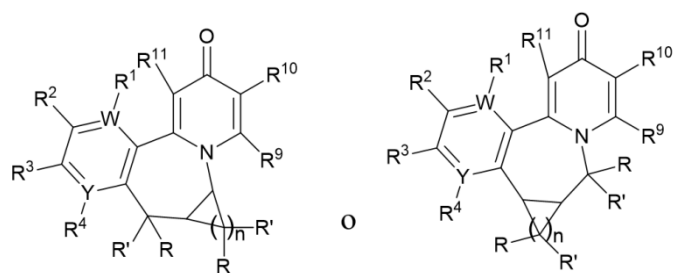
donde W y Y son independientemente N o C, con el provisto de que W y Y no son ambos C, y donde R¹⁰ es un sustituyente como se describe aquí o un sustituyente que se

muestra en la Tabla 2, y R es hidrógeno, hidroxi, , , , ,

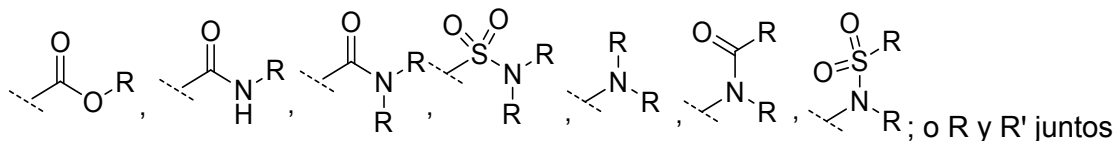


, heterocicloalquil o heterocicloalquil sustituido, heteroarilo o heteroarilo sustituido, donde R' y R'' son independientemente alquilo o alquilo sustituido.

[00255] En otra realización de la presente invención, se proporciona un compuesto de Fórmula I, Fórmula IA o Fórmula IB como se muestra:

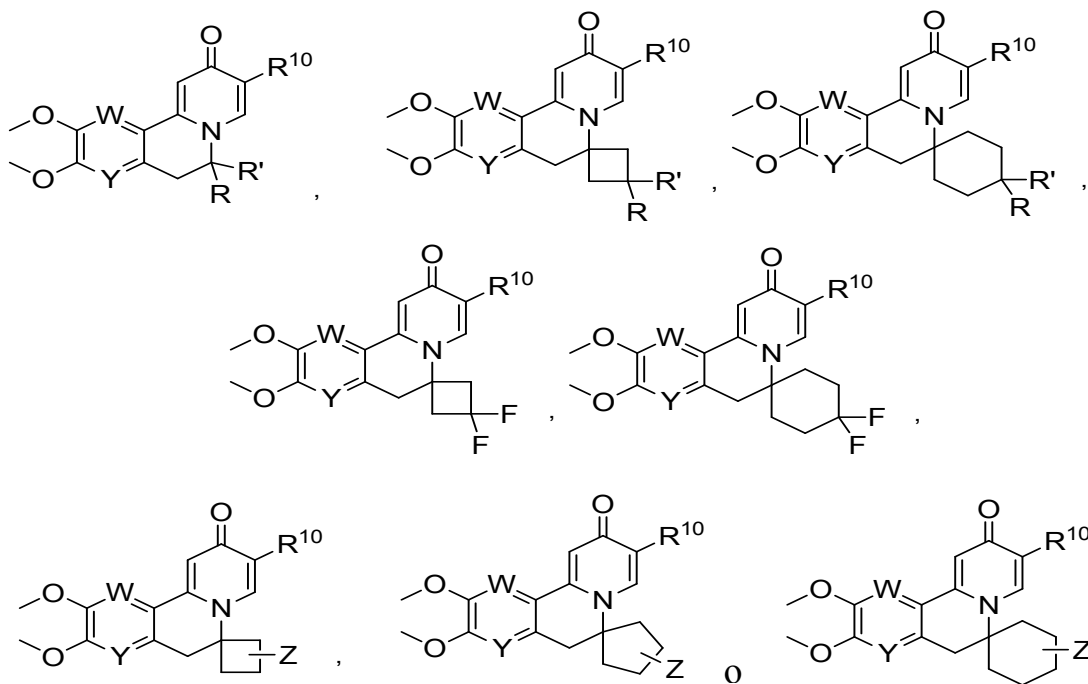


[00256] donde R¹, R², R³, R⁴, R⁹ y R¹¹ son como se describen, W y Y son independientemente N o C, con el provisto de que W y Y no son ambos C, y donde R¹⁰ es como se describe aquí o seleccionado de los sustituyentes que se muestran en la Tabla 2, y R' y R son independientemente seleccionados de hidrógeno, hidroxilo, halo, alquilo o alquilo sustituido, alquileno o alquileno sustituido, carbociclo o carbociclo sustituido, heterocicloalquil o heterocicloalquil sustituido, arilo o arilo sustituido, heteroarilo o heteroarilo sustituido, donde dichos grupos R y R' sustituidos pueden ser sustituidos con hidroxilo, halo, alquil, alquileno, cicloalquil, heterociclo, aril, heteroaril,



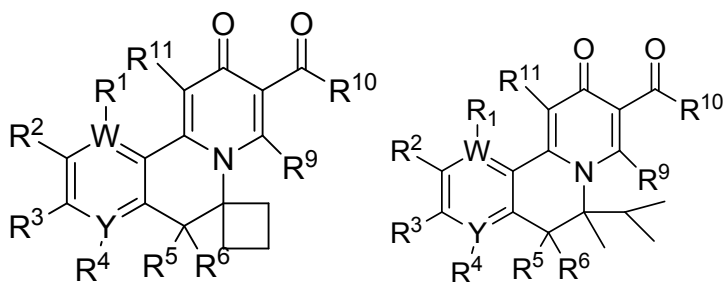
forman un espiro, carbicíclico fusionado o puentado o anillo heterocíclico.

[00257] En otra realización de la presente invención, se proporciona un compuesto que tiene la estructura de Fórmula I, IA o IB, donde el compuesto se selecciona de:



5

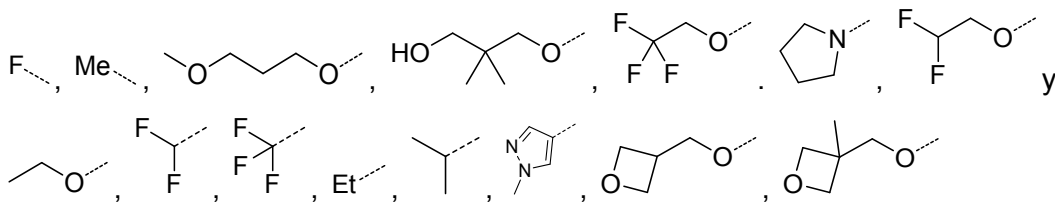
[00258]



10

describe, R^2 y R^3 son independientemente seleccionados de:





[00259] En una realización, se proporciona un compuesto de Fórmula I, Fórmula IA o Fórmula IB como se describe aquí o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, donde:

[00260] (A) R^5 y R^6 son independientemente hidroxilo, halógeno, ciano, amino, alquilo o alquilo sustituido, alcoxi o alcoxi sustituido, cicloalquil o cicloalquil sustituido, alqueno o alqueno sustituido; arilo o arilo sustituido, heteroarilo o heteroarilo sustituido, $-C_xH_{2x}$ -fenil o $-O-C_xH_{2x}$ -fenil donde x es 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6; o R^5 y R^6 juntos forman un anillo cicloalquil de 3 a 8 miembros o un anillo heterocicloalquil de 3 a 8 miembros, opcionalmente sustituido con R^{13} , $R^{13'}$, R^{14} o $R^{14'}$, donde el heteroátomo en el anillo heterocicloalquil es seleccionado de O, N, NR^{22} , S, SR^{22} o $SR^{22}R^{22'}$; y

[00261] R^7 y R^8 son independientemente hidrógeno, hidroxilo, halógeno, ciano, amino, alquilo o alquilo sustituido, alcoxi o alcoxi sustituido, cicloalquil o cicloalquil sustituido, alqueno o alqueno sustituido; arilo o arilo sustituido, heteroarilo o heteroarilo sustituido, $-C_xH_{2x}$ -fenil o $-O-C_xH_{2x}$ -fenil donde x es 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6; o

[00262] (B) R^5 y R^8 son independientemente hidrógeno, hidroxilo, halógeno, ciano, amino, alquilo o alquilo sustituido, alcoxi o alcoxi sustituido, cicloalquil o cicloalquil sustituido, alqueno o alqueno sustituido; arilo o arilo sustituido, heteroarilo o heteroarilo sustituido, $-C_xH_{2x}$ -fenil o $-O-C_xH_{2x}$ -fenil donde x es 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6; y

[00263] R^6 y R^7 juntos forman un anillo cicloalquil de 3 a 8 miembros o anillo heterocicloalquil de 3 a 8 miembros que comprende un heteroátomo o dos o más heteroátomos, opcionalmente sustituido con R^{15} , $R^{15'}$, R^{16} o $R^{16'}$, donde el único heteroátomo en el anillo heteroalquil es NR^{20} y los dos o más heteroátomos se seleccionan de N, NR^{22} , O, S, SR^{22} y $SR^{22}R^{22'}$; o

[00264] (C) R^5 y R^6 son independientemente hidrógeno, hidroxilo, halógeno, ciano, amino, alquilo o alquilo sustituido, alcoxi o alcoxi sustituido, cicloalquil o cicloalquil sustituido, alqueno o alqueno sustituido; arilo o arilo sustituido, heteroarilo o heteroarilo sustituido, $-C_xH_{2x}$ -fenil o $-O-C_xH_{2x}$ -fenil donde x es 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6; y

[00265] R^7 y R^8 son independientemente hidroxilo, halógeno, ciano, amino, alquilo o alquilo sustituido, alcoxi o alcoxi sustituido, cicloalquil o cicloalquil sustituido, alqueno o alqueno sustituido; arilo o arilo sustituido, heteroaril, $-C_xH_{2x}$ -fenil o $-O-C_xH_{2x}$ -fenil donde x es 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6; o R^7 y R^8 juntos forman un anillo cicloalquil de 3 a 8 miembros o un anillo heterocicloalquil de 3 a 8 miembros, opcionalmente sustituido con R^{17} , R^{18} , $R^{17'}$ o $R^{18'}$, donde el heteroátomo en el anillo heterocicloalquil es seleccionado de O, N, NR^{22} , S, SR^{22} o $SR^{22}R^{22'}$.

[00266] En una realización, se proporciona un compuesto de Fórmula I, Fórmula IA o Fórmula IB de acuerdo como se describe aquí o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, donde el compuesto se selecciona de los compuestos de la Tabla 1, y donde R¹⁰ es como se describe aquí o es un sustituyente que se muestra en la Tabla 2, o un tautómero del mismo.

[00267] En una realización, se proporciona un método para tratar o prevenir una infección viral en un sujeto susceptible de sufrir la infección viral que comprende administrar al sujeto un inhibidor de un antígeno HBe o HBs donde el inhibidor es un compuesto de fórmula I, Fórmula IA o Fórmula IB como se describe aquí.

[00268] En una realización, se proporciona un método para tratar o prevenir una infección por el virus de la hepatitis B en un sujeto susceptible de sufrir la infección por el virus de la hepatitis B, que comprende administrar al sujeto un inhibidor de un antígeno HBe o HBs donde el inhibidor es un compuesto de Fórmula I, Fórmula IA o Fórmula IB como se describe aquí.

[00269] En una realización, se proporciona un método para tratar o prevenir una infección por el virus de la hepatitis B en un sujeto susceptible de sufrir la infección por el virus de la hepatitis B, que comprende administrar al sujeto un inhibidor de un antígeno HBe o HBs donde el inhibidor comprende un compuesto de la Tabla 1 donde R¹⁰ es un sustituyente que se muestra en la Tabla 2 o tautómero del mismo, o donde el inhibidor es un compuesto de la Tabla IB.

[00270] En una realización, se proporciona un método para inhibir el nivel de antígeno HBe o HBs en un mamífero, que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de Fórmula I, Fórmula IA o Fórmula IB como se describe aquí o una sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo.

[00271] En una realización particular, se proporciona un método para inhibir el nivel de antígeno HBe o HBs en un mamífero, que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de Fórmula I, Fórmula IA o Fórmula IB como se describe aquí, o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato o hidrato del mismo, donde el mamífero es un humano.

[00272] En una realización, se proporciona una composición farmacéutica que comprende un diluyente farmacéuticamente aceptable y una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de Fórmula I, Fórmula IA o Fórmula IB como se describe aquí.

[00273] En una realización, se proporciona un compuesto de Fórmula I, Fórmula IA o Fórmula IB como se describe aquí, o una composición farmacéutica de las

mismas, para uso en terapia.

[00274] En una realización, se proporciona un compuesto de Fórmula I, Fórmula IA o Fórmula IB como se describe aquí, o una composición farmacéutica de las mismas, para su uso en el tratamiento de una infección viral.

[00275] En una realización, se proporciona un compuesto de Fórmula I, Fórmula IA o Fórmula IB como se describe aquí, o una composición farmacéutica de las mismas, para su uso en el tratamiento de una infección viral, donde la infección viral es una hepatitis B viral infección.

[00276] En una realización, se proporciona el uso de un compuesto de Fórmula I, Fórmula IA o Fórmula IB como se describe aquí, o una composición farmacéutica del mismo, en la fabricación de un medicamento para usar en el tratamiento de una infección viral de hepatitis B en un humano.

[00277] En una realización, se proporciona un compuesto de Fórmula I, Fórmula IA o Fórmula IB como se describe aquí, o una composición farmacéutica de las mismas, para uso en terapia médica.

[00278] En una realización, se proporciona un compuesto de Fórmula I, Fórmula IA o Fórmula IB como se describe aquí, o una composición farmacéutica de las mismas, para su uso en el tratamiento de prevención de una infección viral de hepatitis B en un humano.

[00279] En una realización, se proporciona un compuesto de Fórmula I, Fórmula IA o Fórmula IB como se describe aquí, o una composición farmacéutica de los mismos, para su uso en la inhibición del nivel de antígeno HBe o HBs en un mamífero HBsAg en vitro.

[00281] Los compuestos descritos en el presente documento pueden existir en formas geométricas o estereoisoméricas particulares. La invención contempla todos estos compuestos, incluidos los isómeros cis y trans, los enantiómeros (-) y (+), los enantiómeros (R)- y (S), los diastereómeros, los isómeros (D), los isómeros (L), las mezclas racémicas de los mismos, y otras mezclas de los mismos, tales como mezclas enriquecidas enantioméricamente o diastereoméricamente, que caen dentro del alcance de la invención. Pueden estar presentes átomos de carbono asimétricos adicionales en un sustituyente tal como un grupo alquil. Todos estos isómeros, así como sus mezclas, están destinados a ser incluidos en esta invención.

[00282] Los isómeros ópticamente activos (R)- y (S) y los isómeros d y l pueden prepararse usando sintones quirales o reactivos quirales, o resueltos usando técnicas convencionales. Si, por ejemplo, se desea un enantiómero particular de un compuesto de la presente invención, se puede preparar por síntesis asimétrica, o por

derivación con un auxiliar quiral, donde la mezcla diastereomérica resultante se separa y el grupo auxiliar se escinde para proporcionar el puro enantiómeros deseados.

Alternativamente, donde la molécula contiene un grupo funcional básico, como un grupo amino, o un grupo funcional ácido, como un grupo carboxilo, se pueden formar sales diastereoméricas con un ácido o base ópticamente activo apropiado, seguido de la resolución de los diastereómeros. formado por cristalización fraccionada o medios cromatográficos conocidos en la técnica, y posterior recuperación de los enantiómeros puros. Además, la separación de enantiómeros y diastereómeros se realiza con frecuencia usando cromatógrafos que emplean fases quirales estacionarias, opcionalmente en combinación con derivatización química (por ejemplo, formación de carbamatos a partir de aminas).

[00283] En otra realización de la invención, se proporciona un compuesto de Fórmula I, Fórmula IA o Fórmula IB para uso en terapia.

[00284] En otra realización de la intención, se proporciona un compuesto de Fórmula I, Fórmula IA o Fórmula IB, para usar en el tratamiento de una infección viral.

[00285] En otra realización de la invención, se proporciona un uso de un compuesto de Fórmula I, Fórmula IA o Fórmula IB en la fabricación de un medicamento para usar en el tratamiento de una infección viral en un ser humano.

[00286] En otra realización de la invención, se proporciona una composición farmacéutica que comprende un diluyente farmacéuticamente aceptable y una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto como se define en Fórmula I, Fórmula IA o Fórmula IB.

[00287] En una realización, la formulación farmacéutica que contiene un compuesto de Fórmula I, Fórmula IA o Fórmula IB o una sal del mismo es una formulación adaptada para administración parenteral. En otra realización, la formulación es una formulación parenteral de acción prolongada. En una realización adicional, la formulación es una formulación de nanopartículas.

[00288] En una realización, la formulación farmacéutica que contiene un compuesto de Fórmula I, Fórmula IA o Fórmula IB o una sal del mismo es una formulación adaptada para formulación oral, rectal, tópica o intravenosa, donde la formulación farmacéutica opcionalmente comprende uno o más de un vehículo farmacéuticamente aceptable, adyuvante o vehículo.

[00289] En una realización, los compuestos de Fórmula I, Fórmula IA o Fórmula IB están formulados para administración oral, y pueden administrarse como una preparación convencional, por ejemplo, como cualquier forma de dosificación de un agente sólido tal como tabletas, polvos, gránulos, cápsulas y similares; un agente acuoso; una

suspensión aceitosa; o un agente líquido como jarabe y elixir. En una realización, los compuestos de Fórmula I, Fórmula IA o Fórmula IB están formulados para administración parenteral, y pueden administrarse como una suspensión oleosa acuosa inyectable, o una gota nasal. Tras la preparación de una formulación parenteral con un compuesto de Fórmula I, Fórmula IA o Fórmula IB, pueden usarse arbitrariamente excipientes convencionales, aglutinantes, lubricantes, disolventes acuosos, disolventes oleosos, emulsionantes, agentes de suspensión, conservantes, estabilizadores y similares. Como fármaco antiviral, particularmente, es preferible un agente oral. Se puede preparar una preparación de un compuesto de Fórmula I, Fórmula IA o Fórmula IB combinando (por ejemplo, mezclando) una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de Fórmula I, Fórmula IA o Fórmula IB con un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.

[00290] Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para administración oral pueden presentarse como unidades discretas tales como cápsulas o tabletas; polvos o gránulos; soluciones o suspensiones en líquidos acuosos o no acuosos; espumas comestibles o látigos; o emulsiones líquidas de aceite en agua o emulsiones líquidas de agua en aceite.

[00291] Por ejemplo, para la administración oral en forma de tableta o cápsula, el compuesto de Fórmula I, Fórmula IA o Fórmula IB se puede combinar con un vehículo inerte farmacéuticamente aceptable, tóxico, no tóxico, tal como etanol, glicerol, agua. y similares Los polvos se preparan triturando el compuesto de Fórmula I, Fórmula IA o Fórmula IB a un tamaño fino adecuado y mezclándolo con un vehículo farmacéutico constituido de manera similar tal como un carbohidrato comestible, como, por ejemplo, almidón o manitol. También pueden estar presentes aromatizantes, conservantes, dispersantes y colorantes.

[00292] Las cápsulas se preparan preparando una mezcla en polvo, como se describe anteriormente, y rellenando vainas de gelatina formadas. Glidantes y lubricantes como sílice coloidal, talco, estearato de magnesio, estearato de calcio o Polietilenglicol sólido se puede agregar a la mezcla en polvo antes de la operación de llenado. También se puede agregar un agente desintegrante o solubilizante como agar-agar, carbonato de calcio o carbonato de sodio para mejorar la disponibilidad del medicamento cuando se ingiere la cápsula.

[00293] Además, cuando se desee o sea necesario, también se pueden incorporar a la mezcla aglutinantes, lubricantes, agentes desintegrantes y agentes colorantes adecuados. Los aglutinantes adecuados incluyen almidón, gelatina, azúcares naturales como glucosa o beta -lactosa, edulcorantes de maíz, gomas naturales y sintéticas como acacia, tragacanto o alginato de sodio, carboximetilcelulosa,

polietilenglicol, ceras y similares. Los lubricantes usados en estas formas de dosificación incluyen oleato de sodio, estearato de sodio, estearato de magnesio, benzoato de sodio, acetato de sodio, cloruro de sodio y similares. Los desintegradores incluyen, sin limitación, almidón, metilcelulosa, agar, bentonita, goma de xantano y similares. Los comprimidos se formulan, por ejemplo, preparando una mezcla en polvo, granulando o apisonando, agregando un lubricante y desintegrando y presionando en los comprimidos. Se prepara una mezcla en polvo mezclando el compuesto, adecuadamente triturado, con un diluyente o base como se describe anteriormente, y opcionalmente, con un aglutinante como carboximetilcelulosa, un alginato, gelatina, o pirrolidona de polivinilo, un retardador de solución como parafina, una aceleración de la reabsorción Tal como una sal cuaternaria o un agente de absorción tal como bentonita, caolín o fosfato dicálcico. La mezcla en polvo puede granularse humedeciéndola con un aglutinante como jarabe, pasta de almidón, mucílago de acacia o soluciones de materiales celulósicos o poliméricos y forzando a través de una pantalla. Como alternativa a la granulación, la mezcla de polvo se puede pasar por la máquina de tabletas y el resultado es babosas formadas de manera imperfecta que se rompen en gránulos. Los gránulos se pueden lubricar para evitar que se peguen a la tableta formando troqueles mediante la adición de ácido esteárico, una sal de estearato, talco o aceite mineral. La mezcla lubricada se comprime en tabletas. Los compuestos de la presente invención también se pueden combinar con un vehículo inerte que fluye libremente y se comprimen en tabletas directamente sin pasar por los pasos de granulación o Slugging. Se puede proporcionar una capa protectora transparente u opaca que consiste en una capa selladora de goma laca, una capa de azúcar o material polimérico y una capa de cera pulida. Se pueden agregar colorantes a estos recubrimientos para distinguir diferentes dosis unitarias.

[00294] Los fluidos orales tales como soluciones, jarabes y elixires se pueden preparar en forma de unidad de dosificación para que una cantidad dada contenga una cantidad predeterminada del compuesto. Los jarabes se pueden preparar disolviendo el compuesto en una solución acuosa con sabor adecuado, mientras que los elixires se preparan mediante el uso de un vehículo alcohólico no tóxico. Las suspensiones pueden formularse dispersando el compuesto en un vehículo no tóxico. Solubilizantes y emulsionantes tales como alcoholes etoxilados de isoestearilo y éteres de polioxietilen sorbitol, conservantes, aditivos de sabor tales como aceite de menta o edulcorantes naturales o sacarina u otros edulcorantes artificiales, y similares.

[00295] En su caso, las formulaciones de unidades de dosificación para administración oral pueden micro encapsularse. Las formulaciones del Compuestos de Fórmula I, Fórmula IA o Fórmula IB también se pueden preparar para prolongar o

Sostener la liberación del compuesto, como por ejemplo recubriendo o incrustando material particulado en polímeros, cera o similares.

5 **[00296]** Los compuestos de Fórmula I, Fórmula IA o Fórmula IB o Sales, solvatos o hidratos de los mismos, también se pueden administrar en forma de sistemas de suministro de liposomas, tales como vesículas unilamelares pequeñas, vesículas unilamelares grandes y vesículas multilamelares. Los liposomas se pueden formar a partir de una variedad de fosfolípidos, tales como el colesterol, estearilamina o fosfatidilcolinas.

10 **[00297]** Los compuestos de Fórmula I, Fórmula IA o Fórmula IB o Sales, solvatos o hidratos de los mismos, también pueden administrarse mediante el uso de anticuerpos monoclonales como vehículos individuales a los que se acoplan las moléculas del compuesto. Los compuestos también se pueden acoplar con polímeros solubles como portadores de fármacos dirigibles. Dichos polímeros pueden incluir polivinilpirrolidona, pirancopolímero, polihidroxipropilmetacrilamida-fenol, polihidroxietilaspártamida-fenol, o polietilénóxidopolisina sustituido con residuos de palmitoil. Además, los compuestos se
15 pueden acoplar a una clase de polímeros biodegradables útiles para lograr la liberación controlada de un fármaco, por ejemplo, ácido poliláctico, caprolactona de polepsilon, ácido polihidroxi butírico, poliortoésteres, poliacetales, polidihidropiranos, policianoacrilatos y copolímeros de bloques reticulados o anfipáticos de hidrogeles.

20 **[00298]** Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para la administración transdérmica pueden presentarse como parches discretos destinados a permanecer en contacto íntimo con la epidermis del receptor durante un período de tiempo prolongado. Por ejemplo, los compuestos de Fórmula I, Fórmula IA o Fórmula IB pueden administrarse desde un parche por iontoforesis como se describe generalmente en Pharmaceutical Research, 3(6), 318 (1986).

25 **[00299]** Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para administración tópica pueden formularse como pomadas, cremas, suspensiones, lociones, polvos, soluciones, pastas, geles, aerosoles, aerosoles o aceites. Cuando se formula en una pomada, el ingrediente activo puede emplearse con una base de pomada parafínica o no miscible con agua. Alternativamente, el ingrediente activo puede formularse en una crema
30 con una base de crema de aceite en agua o una base de agua en aceite.

[00300] Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para la administración rectal pueden presentarse como supositorios o como enemas.

[00301] Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para administración nasal donde el vehículo es un sólido incluyen un polvo grueso que tiene un tamaño de
35 partícula, por ejemplo, en el intervalo de 20 a 500 micras, que se administra de la manera en que se toma el tabaco, es decir, por inhalación rápida a través del Paso nasal desde un

recipiente con el polvo cerca de la nariz. Las formulaciones adecuadas donde el vehículo es un líquido, para administración como un aerosol nasal o como gotas nasales, incluyen soluciones acuosas u oleosas del ingrediente activo.

[00302] Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para la administración por inhalación incluyen polvos o nieblas de partículas finas, que pueden generarse por medio de varios tipos de aerosoles, nebulizadores o insufladores dosificadores presurizados a dosis.

[00303] Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para administración parenteral incluyen soluciones de inyección estériles acuosas y no acuosas que pueden contener antioxidantes, tampones, bacteriostáticos y solutos que hacen que la formulación sea isotónica con la sangre del receptor previsto; y suspensiones estériles acuosas y no acuosas que pueden incluir agentes de suspensión y agentes espesantes. Las formulaciones pueden presentarse en envases de dosis unitarias o multidosis, por ejemplo, ampollas selladas y viales, y pueden almacenarse en una condición liofilizada (liofilizada) que requiere solo la adición del vehículo líquido estéril, por ejemplo, agua para preparaciones inyectables., inmediatamente antes de su uso. Las soluciones y suspensiones de inyección extemporánea pueden prepararse a partir de polvos, gránulos y tabletas estériles.

[00304] Debe entenderse que, además de los ingredientes particularmente mencionados anteriormente, las formulaciones descritas en el presente documento pueden incluir otros agentes convencionales en la técnica teniendo en cuenta el tipo de formulación en cuestión, por ejemplo, los adecuados para la administración oral pueden incluir agentes aromatizantes.

[00305] Una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de Fórmula I, Fórmula IA o Fórmula IB dependerá de una serie de factores que incluyen, por ejemplo, la edad y el peso del ser humano u otro animal, la condición precisa que requiere tratamiento y su gravedad., la naturaleza de la formulación, y la vía de administración, quedarán en última instancia a discreción del médico o veterinario asistente. Una cantidad efectiva de una sal o hidrato del mismo puede determinarse como una proporción de la cantidad efectiva del compuesto de Fórmula I, Fórmula IA o Fórmula IB o Sales, solvatos o hidratos de los mismos per se.

[00306] Las realizaciones de la presente invención proporcionan la administración de un compuesto de Fórmula I, Fórmula IA o Fórmula IB a un paciente sano infectado con virus, ya sea como un agente único o en combinación con (a) otro agente que sea eficaz en el tratamiento o prevenir el virus de la hepatitis B del virus de la

hepatitis D, (b) otro agente que mejora la respuesta inmune y la robustez, o (c) otro agente que reduce la inflamación o el dolor.

[00307] Se cree que los compuestos de Fórmula I, Fórmula IA o Fórmula IB o Sales, solvatos o hidratos de los mismos, tienen actividad para prevenir, detener o
5 Reducir los efectos del virus de la hepatitis B al inhibir los antígenos HBe o HBs, lo que interfiere con o evitar que el virus permanezca en la célula huésped y hacer que el virus no pueda replicarse.

[00308] En consecuencia, se proporciona un método para tratar un virus de hepatitis B o virus de hepatitis D mediante la administración de una cantidad
10 terapéuticamente efectiva de un compuesto de Fórmula I, Fórmula IA o Fórmula IB a un mamífero, o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato o hidrate de los mismos. En una realización, el mamífero es un humano.

[00309] En otro aspecto de la presente invención, se proporciona un método para reducir los antígenos HBe o HBs en un mamífero mediante la administración a dicho
15 mamífero de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de Fórmula I, Fórmula IA o Fórmula IB o farmacéuticamente aceptable. sal, solvato o hidrato de los mismos. En una realización, el mamífero es un humano.

[00310] En otras realizaciones, los compuestos de la presente invención pueden usarse en combinación con uno o más agentes terapéuticos antivirales o agentes
20 antiinflamatorios útiles en la prevención o el tratamiento de enfermedades virales o la patofisiología asociada. Por lo tanto, los compuestos de la presente invención y sus sales, solvatos u otros derivados farmacéuticamente aceptables de los mismos, pueden emplearse solos o en combinación con otros antivirales o agentes terapéuticos antiinflamatorios.

[00311] Los compuestos de la presente invención y cualquier otro agente o agentes farmacéuticamente activos pueden administrarse juntos o por separado y, cuando
25 se administran por separado, la administración puede ocurrir simultáneamente o secuencialmente, en cualquier orden. Las cantidades de los compuestos de la presente invención y los otros agentes farmacéuticamente activos y los tiempos relativos de administración se seleccionarán para lograr el efecto terapéutico combinado deseado. La
30 administración en combinación de un compuesto de la presente invención y sales, solvatos u otros derivados farmacéuticamente aceptables del mismo con otros agentes de tratamiento puede combinarse mediante administración concomitante en: (1) una composición farmacéutica unitaria que incluye ambos compuestos; o (2) composiciones
35 farmacéuticas separadas, cada una de las cuales incluye uno de los compuestos.

[00312] Alternativamente, la combinación se puede administrar por separado de manera secuencial donde un agente de tratamiento se administra primero y el otro segundo o viceversa. Dicha administración secuencial puede ser cercana en el tiempo o Remota en el tiempo. Las cantidades de los compuestos de Fórmula I, Fórmula IA o
5 Fórmula IB o Sales del mismo y los otros agentes farmacéuticamente activos y los tiempos relativos de administración se seleccionarán para lograr el efecto terapéutico combinado deseado.

[00313] Más particularmente, las realizaciones proporcionan un método como se describe que comprende administrar un agente adicional seleccionado de un
10 agente antiviral, un antibiótico, un analgésico, un agente antiinflamatorio no esteroideo (AINE), un agente antifúngico, un agente antiparasitario, un agente antináuseas, un agente antidiarreico, o un agente inmunosupresor. En ciertas realizaciones, el agente antiviral es un agente antihepatitis B o un agente antihepatitis C. Aún más particularmente, el agente adicional se administra como parte de una forma de dosificación única de dicha
15 formulación farmacéutica, o como una forma de dosificación separada.

[00314] La presente invención se dirige Un Compuestos, composiciones y composiciones farmacéuticas que tienen utilidad como tratamientos novedosos o terapias preventivas para infecciones por virus. Si bien no quiere estar sujeto a ninguna teoría en particular, se cree que los presentes compuestos pueden inhibir los niveles de antígenos
20 HBe y HBs en un sujeto infectado con el virus de la hepatitis B o Sufriendo de una infección viral crónica por hepatitis B. Al reducir los niveles de antígenos HBe y HBs en un sujeto infectado con el virus de la hepatitis B, los compuestos descritos en este documento son efectivos para tratar infecciones de hepatitis B, y trastornos secundarios tales como cirrosis hepática, insuficiencia hepática y cáncer de hígado que a menudo se asocian con
25 el virus de la hepatitis B infecciones.

[00315] Por lo tanto, en otra realización de la presente invención, se proporciona un método para tratar o prevenir una infección por el virus de la hepatitis B en un sujeto que padece la infección por el VHB que comprende administrar al sujeto un inhibidor de los antígenos HBe o HBs, donde el inhibidor es un compuesto de Fórmula I,
30 Fórmula IA o Fórmula IB.

[00316] En otra realización de la presente invención, se proporciona un método para tratar una infección por el virus de la hepatitis B o una infección por el virus de la hepatitis D en un sujeto que padece la infección por el virus, que comprende administrar al sujeto compuesto de la Tabla 1.

[00317] En algunas realizaciones, se proporciona un método para tratar una infección viral en un sujeto mediado al menos en parte por un virus de la familia de la

hepatitis B y la familia de la hepatitis D, que comprende administrar al sujeto una composición que comprende un compuesto de cualquier de Fórmula I, Fórmula IA o Fórmula IB, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

[00318] En otro aspecto más, otra realización de la presente invención proporciona un método para inhibir la progresión de una infección viral en un sujeto en riesgo de infección con un virus de la hepatitis B o un virus de la hepatitis D, que comprende administrar al sujeto una terapia terapéuticamente efectiva. cantidad del compuesto de Fórmula I, Fórmula IA o Fórmula IB, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

[00319] En otro aspecto más, otra realización de la presente invención proporciona un método para prevenir una infección viral en un sujeto en riesgo de infección por un virus de hepatitis B o un virus de hepatitis D que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva del Compuesto de Fórmula I o Fórmula IA, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

[00320] En otro aspecto más, otra realización de la presente invención proporciona un método para tratar una infección viral en un sujeto que padece dicha infección viral, que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de Fórmula I, Fórmula IA o Fórmula IB, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

[00321] Se describen compuestos, métodos y composiciones farmacéuticas para tratar infecciones virales, administrando compuestos de Fórmula I, Fórmula IA o Fórmula IB en cantidades terapéuticamente eficaces. También se describen métodos para preparar compuestos de Fórmula I, Fórmula IA o Fórmula IB y métodos de uso de los compuestos y composiciones farmacéuticas de los mismos. En particular, se describe el tratamiento y la profilaxis de infecciones virales como las causadas por hepatitis B o hepatitis D.

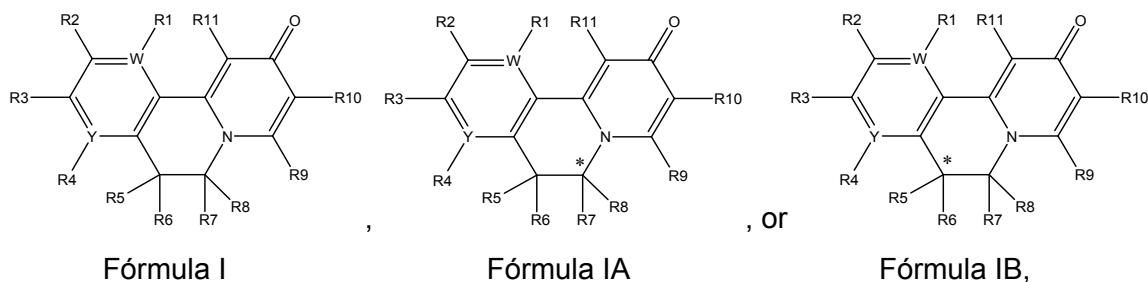
[00322] En otras realizaciones, los compuestos descritos en el presente documento son útiles para tratar infecciones en un sujeto donde la infección es causada por una cepa resistente a múltiples fármacos del virus de la hepatitis B o un virus de la hepatitis D.

[00323] En otras realizaciones, el compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se elige de los compuestos expuestos en la Tabla 1.

EJEMPLOS

[00324] Esquemas Sintéticos

[00325] Los compuestos de la presente invención teniendo Fórmula I, Fórmula IA o Fórmula IB



5

[00326] o las sales farmacéuticamente aceptables correspondientes de los mismos, se preparan usando síntesis orgánicas convencionales, donde:

[00327] **C*** es un estereocentro de átomo de carbono que tiene una configuración que es (R) o (S);

10 **[00328]** W y Y son independientemente C o N, con la condición de que W y Y no sean ambos C;

donde

15 **[00329]** si W es C, entonces R¹ es hidrógeno, hidroxilo, halógeno, ciano, amino o amino sustituido, tio o tio sustituido, alquilo o alquilo sustituido, alcoxi o alcoxi sustituido; cicloalquil o cicloalquil sustituido; alquenilo o alquenilo sustituido; heterocicloalquil de 3 a 8 miembros o heterocicloalquil de 3 a 8 miembros sustituidos, arilo o arilo sustituido, heteroarilo o heteroarilo sustituido, pirrolidinilo, -C_xH_{2x}-fenil, -O-C_xH_{2x}-fenil, o -(C₁₋₆alquil)N-C_xH_{2x}-fenil donde x es 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6; o -OR¹²; y

20 **[00330]** si Y es C, entonces R⁴ es hidrógeno, hidroxilo, halógeno, ciano, amino o amino sustituido, tio o tio sustituido, alquilo o alquilo sustituido, alcoxi o alcoxi sustituido; cicloalquil o cicloalquil sustituido; alquenilo o alquenilo sustituido; heterocicloalquil de 3 a 8 miembros o heterocicloalquil de 3 a 8 miembros sustituidos, arilo o arilo sustituido, heteroarilo o heteroarilo sustituido, pirrolidinilo, -C_xH_{2x}-fenil, -O-C_xH_{2x}-fenil, o -(C₁₋₆alquil)N-C_xH_{2x}-fenil donde x es 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6; o -OR¹²;

25 donde

[00331] si W es N, entonces R¹ está ausente; y

[00332] si Y es N, entonces R⁴ está ausente;

30 **[00333]** R² y R³ se seleccionan independientemente de hidrógeno, hidroxilo, halógeno, ciano, amino o amino sustituido, tio o tio sustituido, alquilo o alquilo sustituido, alcoxi o alcoxi sustituido; cicloalquil o cicloalquil sustituido; alquenilo o alquenilo sustituido; heterocicloalquil de 3 a 8 miembros o heterocicloalquil de 3 a 8 miembros sustituidos, arilo

o arilo sustituido, heteroarilo o heteroarilo sustituido, pirrolidinilo, $-C_xH_{2x}$ -fenil, $-O-C_xH_{2x}$ -fenil, o $-(C_{1-6}alquil)N-C_xH_{2x}$ -fenil donde x es 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6; o $-OR^{12}$;

[00334] R^5 y R^6 son independientemente hidrógeno, hidroxilo, halógeno, ciano, amino, alquilo o alquilo sustituido, alcoxi o alcoxi sustituido, cicloalquil o cicloalquil sustituido, alquenilo o alquenilo sustituido; arilo o arilo sustituido, heteroarilo o arilo sustituido, $-C_xH_{2x}$ -fenil o $-O-C_xH_{2x}$ -fenil donde x es 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6;

[00335] R^7 y R^8 son independientemente hidrógeno, hidroxilo, halógeno, ciano, amino, alquilo o alquilo sustituido, alcoxi o alcoxi sustituido, cicloalquil o cicloalquil sustituido, alquenilo o alquenilo sustituido; arilo o arilo sustituido, heteroarilo, $-C_xH_{2x}$ -fenil o $-O-C_xH_{2x}$ -fenil donde x es 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6;

[00336] o R^5 y R^6 juntos forman un anillo cicloalquil de 3 a 8 miembros o un anillo heterocicloalquil de 3 a 8 miembros, donde el heteroátomo en el anillo heterocicloalquil es O, N, NR^{22} , S, SR^{22} o $SR^{22}R^{22'}$, donde el anillo heterocicloalquil de 3 a 8 miembros está opcionalmente sustituido con R^{13} , $R^{13'}$, R^{14} o $R^{14'}$;

[00337] o R^6 y R^7 juntos forman un anillo cicloalquil de 3 a 8 miembros o un anillo heterocicloalquil que comprende un heteroátomo o dos o más heteroátomos, opcionalmente sustituido con R^{15} , $R^{15'}$, R^{16} o $R^{16'}$, donde el único heteroátomo en el anillo heterocicloalquil es NR^{20} y los dos o más heteroátomos se seleccionan de N, NR^{22} , O, S, SR^{22} y $SR^{22}R^{22'}$;

[00338] o R^7 y R^8 juntos forman un anillo cicloalquil de 3 a 8 miembros o un anillo heterocicloalquil de 3 a 8 miembros, opcionalmente sustituido con R^{17} , $R^{17'}$, R^{18} o $R^{18'}$, donde el heteroátomo en el anillo heterocicloalquil es O, N, NR^{22} , S, SR^{22} o $SR^{22}R^{22'}$;

[00339] R^9 es un enlace, hidrógeno, hidroxilo, halógeno, ciano, amino, alquilo o alquilo sustituido, alcoxi o alcoxi sustituido, cicloalquil o cicloalquil sustituido, alquenilo o alquenilo sustituido, heterocicloalquil o heterocicloalquil sustituido, arilo o arilo sustituido, heteroarilo o heteroarilo sustituido, $-C_xH_{2x}$ -fenil o $-O-C_xH_{2x}$ -fenil donde x es 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6;

[00340] R^{10} es un sustituyente que se muestra en la Tabla 2 o un tautómero del mismo;

[00341] o R^9 es un enlace y R^9 y R^{10} juntos forman un anillo de oxaborolo;

[00342] R^{11} es hidrógeno, hidroxilo, halógeno, ciano, amino, alquilo o alquilo sustituido; alquenilo o alquenilo sustituido; alcoxi o alcoxi sustituido; cicloalquil o cicloalquil sustituido; heterocicloalquil o heterocicloalquil sustituido, arilo, heteroarilo, $-C_xH_{2x}$ -fenil o $-O-C_xH_{2x}$ -fenil donde x es 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6;

[00343] R¹² es hidrógeno; alquilo o alquilo sustituido, alcoxi o alcoxi sustituido, cicloalquil o cicloalquil sustituido, heterocicloalquil o heterocicloalquil sustituido, arilo o arilo sustituido, heteroarilo o heteroarilo sustituido;

[00344] R¹³, R^{13'}, R¹⁴ y R^{14'} son independientemente hidrógeno, hidroxí, halógeno, amino, aminoalquil, ciano, C₁₋₆alquil, C₁₋₆alkoxi, carbonilo, carboxamida, amida; o R¹³ y R^{13'} o R¹⁴ y R^{14'} juntos forman un anillo cicloalquil de 3 a 8 miembros o un anillo heterocicloalquil de 3 a 8 miembros, opcionalmente sustituido con oxígeno, halógeno, hidroxí, amino, ciano, C₁₋₆alquil, C₃₋₈cicloalquil, C₂₋₆alquenilo o C₁₋₆alkoxi, donde el heteroátomo en el anillo heterocicloalquil es O, N, NR²², S, SR²² o SR²²R²²¹;

[00345] R¹⁵, R^{15'}, R¹⁶ y R^{16'} son independientemente hidrógeno, hidroxí, halógeno, amino, ciano, C₁₋₆alquil, o C₁₋₆alkoxi; o R¹⁵ y R^{15'} o R¹⁶ y R^{16'} juntos forman un anillo cicloalquil de 3 a 8 miembros o un anillo heterocicloalquil de 3 a 8 miembros opcionalmente sustituido con oxígeno, halógeno, hidroxí, amino, ciano, C₁₋₆alquil, C₃₋₈cicloalquil, C₂₋₆alquenilo o C₁₋₆alkoxi, donde el heteroátomo en el anillo heterocicloalquil es O, N, NR²², S, SR²² o SR²²R²²¹;

[00346] R¹⁷, R^{17'}, R¹⁸ y R^{18'} son independientemente hidrógeno, hidroxí, halógeno, amino, ciano, C₁₋₆alquil, o C₁₋₆alkoxi; o R¹⁷ y R¹⁸ o R^{17'} y R^{18'} juntos forman un anillo cicloalquil de 3 a 8 miembros o un anillo heterocicloalquil de 3 a 8 miembros, opcionalmente sustituido con oxígeno, halógeno, hidroxí, amino, ciano, C₁₋₆alquil, C₃₋₈cicloalquil, C₂₋₆alquenilo o C₁₋₆alkoxi, donde el heteroátomo en el anillo heterocicloalquil es O, N, NR²², S, SR²² o SR²²R²²¹;

[00347] R¹⁹, R^{19'} y R^{19''} son independientemente hidrógeno, C₁₋₆alquil, C₃₋₈cicloalquil, C₂₋₆alquenilo, C₁₋₆alkoxi, fenil, C₁₋₆alquilimidazol, C₁₋₆alquiltriazol, C₁₋₆alquiltetrazol, C₁₋₆alquiltiazol, C₁₋₆alquiloxazol, C₁₋₆alquildioxazol; C₁₋₆alquiloxazolidona; y

[00348] R²⁰ y R²¹ son independientemente hidrógeno, C₁₋₆alquil, C₃₋₈cicloalquil, C₂₋₆alquenilo, C₁₋₆alkoxi, fenil, C₁₋₆alquilimidazol, C₁₋₆alquiltriazol, C₁₋₆alquiltetrazol, C₁₋₆alquiltiazol, C₁₋₆alquiloxazol, C₁₋₆alquildioxazol; C₁₋₆alquiloxazolidona, o R²⁰ y R²¹ junto con el nitrógeno al que están unidos forman pirrolidinilo no sustituido, piperidinilo no sustituido, o morfolinilo no sustituido; o formar pirrolidinilo sustituido con carboxilo, piperidinilo sustituido con carboxilo o morfolinilo sustituido con carboxilo; y

[00349] R²² y R^{22'} se seleccionan independientemente de hidrógeno, oxígeno, C₁₋₆alquil o C₁₋₆alquil sustituido, C₁₋₆alkoxi o C₁₋₆alkoxi sustituido, C₃₋₈cicloalquil o C₃₋₈cicloalquil sustituido, C₂₋₆alquenilo o C₂₋₆alquenilo sustituido, arilo o arilo sustituido, incluido el C₁₋₆alquilimidazol sustituido o no sustituido, C₁₋₆alquiltriazol sustituido o no sustituido, C₁₋₆alquiltetrazol, C₁₋₆alquiltiazol, C₁₋₆alquiloxazol sustituido o no sustituido, C₁₋₆alquildioxazol; C₁₋₆alquiloxazolidona; -cOR¹⁹, -cOOR^{19'}, -cSOR^{19''}, -cONR²⁰R²¹,

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

[00350] Otras realizaciones proporcionan compuestos de Fórmula I, Fórmula IA o Fórmula IB o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos como se describe aquí, donde:

[00351] R^5 y R^6 juntos forman un anillo cicloalquil de 3 a 8 miembros o un anillo heterocicloalquil de 3 a 8 miembros, donde el heteroátomo en el anillo heterocicloalquil es O, N, NR^{22} , S, SR^{22} o $SR^{22}R^{22'}$, donde el anillo heterocicloalquil de 3 a 8 miembros está opcionalmente sustituido con R^{13} , $R^{13'}$, R^{14} o $R^{14'}$.

[00352] Otras realizaciones particulares proporcionan compuestos de Fórmula I, Fórmula IA o Fórmula IB o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos como se describe aquí, donde:

[00353] R^6 y R^7 juntos forman un anillo cicloalquil de 3 a 8 miembros o un anillo heterocicloalquil que comprende un heteroátomo o dos o más heteroátomos, opcionalmente sustituido con R^{15} , $R^{15'}$, R^{16} o $R^{16'}$, donde el único heteroátomo en el anillo heteroalquil es NR^{20} y los dos o más heteroátomos se seleccionan de N, NR^{22} , O, S, SR^{22} y $SR^{22}R^{22'}$.

[00354] Otras realizaciones particulares proporcionan compuestos de Fórmula I, Fórmula IA o Fórmula IB o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos como se describe aquí, donde:

[00355] R^7 y R^8 juntos forman un anillo cicloalquil de 3 a 8 miembros o un anillo heterocicloalquil de 3 a 8 miembros, opcionalmente sustituido con R^{17} , $R^{17'}$, R^{18} o $R^{18'}$, donde el heteroátomo en el anillo heterocicloalquil es O, N, NR^{22} , S, SR^{22} o $SR^{22}R^{22'}$.

[00356] Las rutas sintéticas adecuadas se representan a continuación en los siguientes esquemas de reacción generales. El experto en la materia apreciará que, si un sustituyente descrito en este documento no es compatible con los métodos sintéticos descritos en este documento, el sustituyente puede protegerse con un grupo protector adecuado que sea estable a las condiciones de reacción. El grupo protector puede eliminarse en un punto adecuado en la secuencia de reacción para proporcionar un compuesto intermedio deseado. Los grupos protectores adecuados y los métodos para proteger y desproteger diferentes sustituyentes usando tales grupos protectores adecuados son bien conocidos por los expertos en la técnica; ejemplos de los cuales se pueden encontrar en T. Greene y P. Wuts, Protecting Groups in Chemical Synthesis (3a ed.), John Wiley & Sons, NY (1999). En algunos casos, un sustituyente puede seleccionarse específicamente para que sea reactivo en las condiciones de reacción utilizadas. En estas circunstancias, las condiciones de reacción convierten el

sustituyente seleccionado en otro sustituyente que sea útil como compuesto intermedio o un sustituyente deseado en un compuesto objetivo.

[00357] Abreviaturas

[00358] En la descripción de los ejemplos, los elementos químicos se identifican de acuerdo con la Tabla Periódica de los Elementos. Las abreviaturas y los símbolos utilizados en el presente documento están de acuerdo con el uso común de tales abreviaturas y símbolos por parte de los expertos en las técnicas químicas. Las siguientes abreviaturas se usan aquí:

10	AcOH	ácido acético
	Ac ₂ O	anhídrido acético
	aq	acuoso
	B4	(S)-2-(((benziloxi)carbonil)amino)-3-(4-(trifluorometil)piperidin-1-il)ácido propanóico
15	BOC (Boc)	N-terc-butoxicarbonil o terc-butiloxicarbonil
	CBz	carboxibenzil
	dba	dibenzilideneacetona o dibenzalacetona
	DCE	dicloroetano
	DCM	diclorometano
20	DCM/EA	diclorometano/etanol
	DDQ	2,3-dicloro-5,6-dicianobenzoquinona
	DIPEA (or DIEA)	N,N-diisopropiletilamina, o Base de Hünig's
	DME	dimetoxietano
	DMEM	Medio Dulbecco de Eagle Modificado
25	DMF	dimetilformamida
	DMP	Dess-Martin periodinano
	DMSO-d ₆	dimetilsulfóxido deuterado
	DMSO	dimetilsulfóxido
	DPPA	difenilfosforilazida
30	EC ₅₀	concentración efectiva al 50%
	EDTA	etilenodiamina tetra -ácido acético
	Et	etil
	Et ₂ O	dietil éter
	EtOH	etanol
35	EtOAc, EA, AcOEt	acetato de etilo
	GlutaMAX™	suplemento de cultivo celular de Life Technologies
	h	hora(s)
	HEPES	4-(2-hidroxietyl)-1-ácido piperazina-metanosulfónico
40	HPLC	cromatografía líquida de alto rendimiento
	IC ₅₀	concentración de inhibición del 50%

	iPrOH	alcohol isopropil o isopropanol
	LCMS	Espectroscopía de masas de cromatografía líquida
	LDA	diisopropilamida de litio
	Me	metil
5	MeOH	metanol
	NBS	N-bromosuccinimida
	NCS	N-clorosuccinimida
	NIS	N-yodosuccinimida
	NXS	N-halosuccinimida
10	NaBH(OAc) ₃	triacetoxiborohidruro de sodio
	NMR	Resonancia Magnética Nuclear Espectroscópica
	Pd ₂ (dba) ₃	Tris(dibenzilideneacetona)dipaladio(0)
	PE	éter de petróleo
	PPh ₃	trifenilfosfina
15	Pr	propil
	RB	fondo redondo
	rt o R.t.	temperatura ambiente
	RT	tiempo de retención
	SFC	cromatografía de fluidos supercríticos
20	SO ₃ pir	complejo de trióxido de piridina de azufre- Fórmula C ₅ H ₅ NSO ₃
	SPhos	2-diciclohexil fosfina-2',6'-dimetoxibifenil o diciclohexil(2',6'-dimetoxi-[1,1'-bifenil]-2-il)
	t-BuOMe	metil t-butil éter
25	T3P	Solución de anhídrido 1-propanofosfónico, 2,4,6-Tripropil- 1,3,5,2,4,6-trioxatrilfosforinano-2,4,6-trióxido
	TFA	trifluoroácido acético
	THF	tetrahidrofurano
	uv	ultravioleta

30 **[00359]** A menos que se indique lo contrario, todos los materiales de partida se obtuvieron de proveedores comerciales y se usaron sin purificación adicional. A menos que se indique lo contrario, todas las temperaturas se expresan en oC (grados centígrados). A menos que se indique lo contrario, todas las reacciones se llevan a cabo bajo una atmósfera inerte a temperatura ambiente.

35 **[00360]** Todas las temperaturas se dan en grados Celsius, todos los solventes son de la pureza más alta disponible y todas las reacciones se ejecutan en condiciones anhidras en una atmósfera de argón (Ar) o nitrógeno (N₂) donde sea necesario.

40 **[00361]** Los siguientes ejemplos ilustran la invención. Estos ejemplos no pretenden limitar el alcance de la presente invención, sino más bien proporcionar

orientación al experto en la técnica para preparar y usar los compuestos, composiciones y métodos de la presente invención.

[00362] Aunque se describen realizaciones particulares de la presente invención, el experto en la materia apreciará que se pueden hacer varios cambios y modificaciones sin apartarse del alcance espiritual de la invención.

[00363] Como se usa en el presente documento, los símbolos y convenciones usados en estos procesos, los esquemas y los ejemplos son consistentes con los usados en la literatura científica contemporánea, por ejemplo, el Journal of the American Chemical Society o el Journal of Biological Chemistry. A menos que se indique lo contrario, todos los materiales de partida se obtuvieron de proveedores comerciales y se usaron sin purificación adicional.

[00364] Todas las referencias a éter son a dietil éter; salmuera se refiere a una solución acuosa saturada de NaCl. A menos que se indique lo contrario, todas las temperaturas se expresan en °C (grados centígrados). Todas las reacciones se llevan a cabo bajo una atmósfera inerte a temperatura ambiente, a menos que se indique lo contrario, y todos los solventes tienen la pureza más alta disponible, a menos que se indique lo contrario.

[00365] ¹H NMR (en adelante también "NMR") se registraron espectros en un espectrómetro Varian Unity-400. Los desplazamientos químicos se expresan en partes por millón (ppm, δ unidades). Las constantes de acoplamiento están en unidades de hertz (Hz). Los patrones de división describen multiplicidades aparentes y se designan como s (singlete), d (doblete), t (triplete), q (cuarteto), quint (quinteto), m (multiplete), br (amplio).

[00366] Se realizaron cromatografías flash sobre gel de sílice Merck 60 (malla 230-400), o usando un Teledyne Isco Combiflash® Companion con columnas flash desechables Redi-Sep® de fase normal. Los espectros de masas se corrieron en un sistema LC-MS de acceso abierto usando ionización por electropulverización. Los espectros de masas analíticos de baja resolución (MS) se registraron en el instrumento Aguas SQD con análisis UPLC en una columna Fenomenex® Kinetex® 1.7 μ m, 2.1 x 50 mm XB-c18 a 40CSQ utilizando un método de elución de gradiente. Disolvente A: 0.2% de ácido fórmico (FA) en agua; Disolvente B: 0.15% de FA en acetonitrilo; 1%- 99% de gradiente de solvente B durante 1.1 minutos y se mantiene estable al 99% de solvente B durante otros 0.4 minutos, a una velocidad de flujo de 1 ml/min.

[00367] **Preparación Sintética de los Compuestos**

[00368] Los protocolos generales para elaborar compuestos como se describen aquí se muestran a continuación en los **Esquemas 1- 15**.

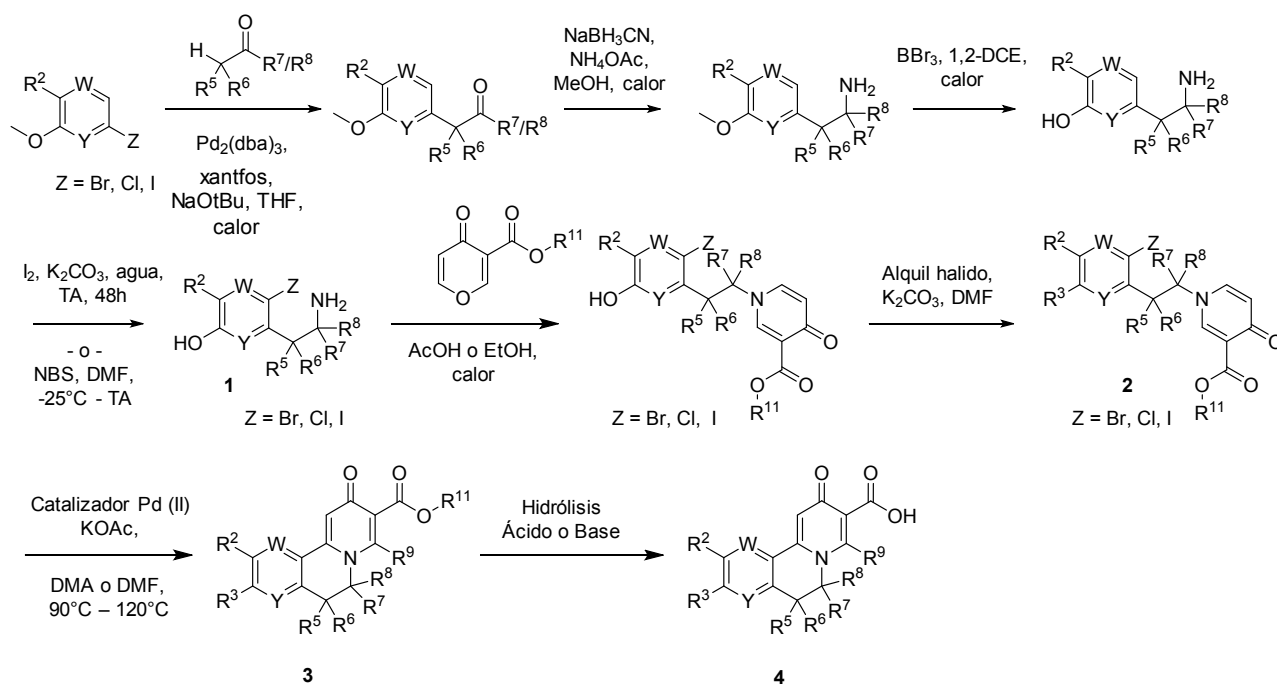
NaBH₃CN

NH₄OAc

5

[00369]

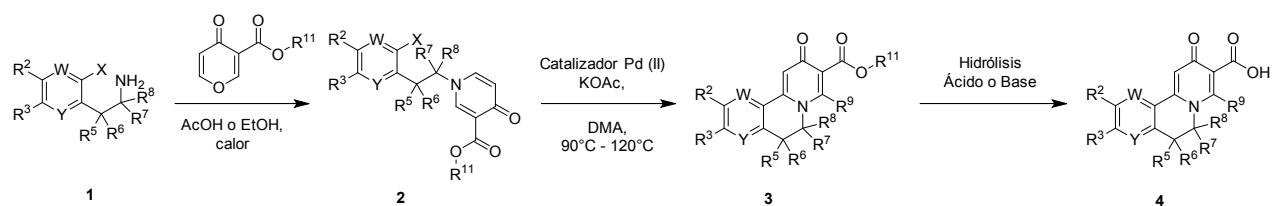
Esquema 1



[00370] Los compuestos particulares descritos en este documento pueden prepararse de acuerdo con el Esquema 1. Por ejemplo, el compuesto 4 puede prepararse haciendo reaccionar el compuesto 1 con una 4-piranoa apropiadamente sustituida, como se muestra, en ácido acético o etanol, con calor. Ciclación reductora de 2 por tratamiento del compuesto 2 con catalizador de Pd (II) con una base apropiada tal como acetato de potasio en un solvente apropiado tal como N, N-dimetilacetamida (DMA) o N, N-dimetilformamida (DMF) a 90-120 °C, produce el compuesto de carboxilato tricíclico fusionado 3. El compuesto 3 luego se somete a hidrólisis del éster bajo condiciones de ácido o base para producir el ácido carboxílico 4. La manipulación química adicional del ácido carboxílico puede conducir a más grupos R¹⁰.

[00371] Alternativamente, los compuestos descritos en el presente documento pueden prepararse de acuerdo con **Esquema 2**.

[00372] **Esquema 2**



donde X es Br o I, y W, Y, R⁵, R⁶, R⁷ y R⁸ son como se describe aquí.

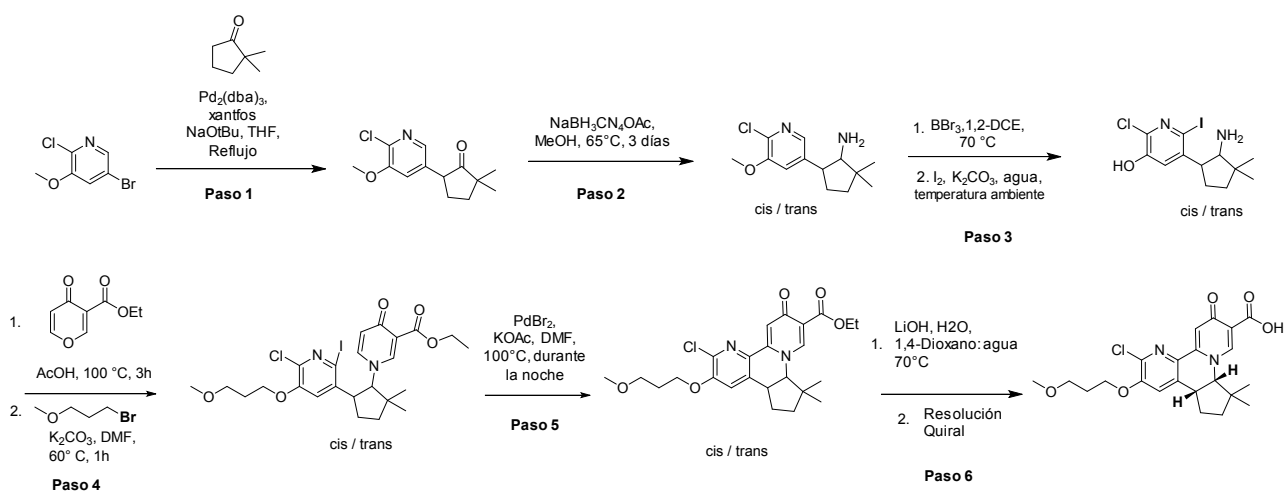
[00373]

Como se muestra en el Esquema 2, el compuesto 2 se puede preparar haciendo reaccionar el compuesto 1 con una 4-piranona apropiadamente sustituida, como se muestra, en ácido acético o etanol, con calor. Ciclación reductora de 2 por tratamiento del compuesto 2 con catalizador de Pd (II) con una base apropiada tal como acetato de potasio en un solvente apropiado tal como N, N-dimetilacetamida (DMA) o N, N-dimetilformamida (DMF) a 90-120 °C, produce el compuesto de carboxilato tricíclico fusionado 3. El compuesto 3 luego se somete a hidrólisis del éster en condiciones de ácido o base para producir el ácido carboxílico 4. Al igual que con el Esquema 1, la manipulación química adicional del ácido carboxílico puede conducir a más grupos R¹⁰.

[00374]

Esquema 3 Para la Preparación del Compuesto del Ejemplo 1

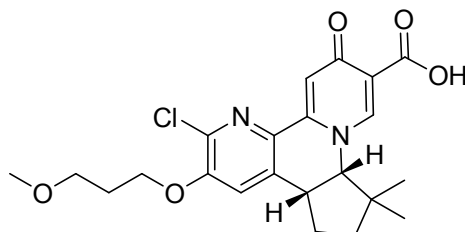
(Compuesto 220)



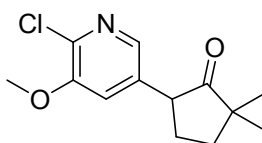
[00375]

Ejemplo 1 Preparación A (Compuesto 220)

[00376] (4bR,7aS)-2-cloro-3-(3-metoxipropoxi)-7,7-dimetil-11-oxo-4b,5.6,7,7a,11-hexahidrociclopenta[f]pirido[1,2-h] [1,7] naftiridina-10-ácido carboxílico

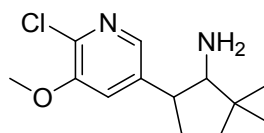


[00377] Paso 1: 5-(6-cloro-5-metoxipiridin-3-il)-2,2-dimetilciclopentanona



[00378] Se cargó un matraz con una barra de agitación, 5-bromo-2-cloro-3-metoxipiridina (16,5 g, 74,2 mmol), tris (dibenzilideneacetona) dipaladio (0) (1.02 g, 1,11 mmol), xantfos (1.16 g, 2,00 mmol), y terc-butóxido de sodio (12,6 g, 131 mmol). El matraz se purgó con una corriente de nitrógeno durante 30 minutos. El tetrahydrofurano (THF) (300 ml) se desgasificó con nitrógeno durante 30 minutos. Se añadió 2,2-dimetilciclopentan-1-ona (11,2 ml, 89 mmol) a la solución de tetrahydrofurano (THF) desgasificado (300 ml) y esta solución se añadió al matraz purgado con nitrógeno que contenía el sustrato inicial. La mezcla se calentó a reflujo bajo nitrógeno durante 3 horas. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente y se filtró a través de un tapón de sílice sobre nitrógeno. El tapón se lavó con tetrahydrofurano y el filtrado se concentró. El residuo se disolvió en un mínimo diclorometano y se inyectó en una columna de sílice. La columna se eluyó 1 minuto con hexanos y luego un gradiente rápido (3 minutos) a 20% de acetato de etilo/hexanos, y luego isocrático al 20% de acetato de etilo/hexanos hasta que el producto eluyó. Las fracciones se concentraron para dar 5-(6-cloro-5-metoxipiridin-3-il)-2,2-dimetilciclopentan-1-ona (10.7 g, 42.1 mmol, 56.8 % rendimiento) como un aceite. LCMS (ESI) m/z 254.2 (M+1).

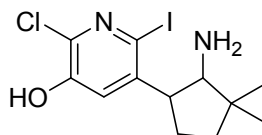
[00379] Paso 2: 5-(6-cloro-5-metoxipiridin-3-il)-2,2-dimetilciclopentanamina (mezcla trans/cis)



[00380] Una mezcla agitada de 5-(6-cloro-5-metoxipiridin-3-il)-2,2-dimetilciclopentan-1-ona (mezcla trans/cis) (10.7 g, 42.2 mmol) y acetato de amonio (32.5 g, 422 mmol) en metanol (200 mL) se desgasificó con una corriente de nitrógeno durante

25 minutos. Se añadió cianoborohidruro de sodio (5.30 g, 84 mmol) y la mezcla se calentó a 65 °C durante el fin de semana. El fusionador de reflujo se retiró y el baño de aceite se calentó a 80 °C, permitiendo que la mezcla de reacción se concentrara hasta ~70% del volumen original durante 4 horas. El fusionador de reflujo se volvió a unir y la mezcla se calentó a reflujo fuerte durante una noche (baño de aceite a 80 °C). La mezcla se concentró y el residuo se suspendió en ~300 ml de diclorometano. La mezcla se agitó vigorosamente durante ~30 minutos. Los sólidos se filtraron y la torta del filtro se lavó con diclorometano. El filtrado se concentró para dar 22 g de 5-(6-cloro-5-metoxipiridin-3-il)-2,2-dimetilciclopentan-1-amina cruda (mezcla trans/cis). El material crudo se purificó por cromatografía de sílice eluyendo con un gradiente de 0% a 10% de amoniaco/metanol 2M en diclorometano. Las fracciones se concentraron para dar 5-(6-cloro-5-metoxipiridin-3-il)-2,2-dimetilciclopentan-1-amina (mezcla trans/cis) (9.04 g, 35.5 mmol, 84 % rendimiento). LCMS (ESI) m/z 255.2 (M+1).

[00381]

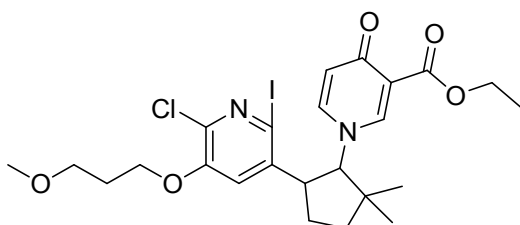
Paso 3: 5-(2-Amino-3,3-dimetilciclopentil)-2-cloro-6-yodopiridin-3-ol(mezcla trans/cis)

[00382]

Se añadió tribromuro de boro (6,71 ml, 71.0 mmol) lentamente gota a gota a una solución de agitación vigorosa de 5-(6-cloro-5-metoxipiridin-3-il)-2,2-dimetilciclopentan-1-amina (mezcla trans/cis) (9,04 g, 35.5 mmol) en 1,2-dicloroetano (DCE) (175 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos y luego se calentó a 70 °C durante la noche. La mezcla se enfrió en un baño de hielo y luego se inactivó cuidadosamente con una lenta adición de metanol. Se añadió metanol adicional (100 ml). La mezcla se calentó a temperatura ambiente, se agitó durante 30 minutos, y se concentró para dejar ~17 g de 5-(2-amino-3,3-dimetilciclopentil)-2-cloropiridin-3-ol crudo (mezcla trans/cis). Se añadió agua (200 ml) al material bruto y se agitó con una barra de agitación. Se añadió carbonato de potasio (24,5 g, 177 mmol) lentamente y cuidadosamente en porciones para controlar la efervescencia. La mezcla se agitó durante 10 minutos después de completar la adición del carbonato de potasio. La mezcla acuosa se probó con papel de pH para asegurar que la mezcla fuera básica. La mezcla acuosa se extrajo 1 vez con 100 ml de diclorometano. LC-MS indicó solo impurezas en la capa orgánica y solo 5-(2-amino-3,3-dimetilciclopentil)-2-cloropiridin-3-ol (mezcla trans/cis) en la capa acuosa. La fase orgánica se desechó y la capa acuosa se transfirió desde el embudo separador a un matraz de fondo redondo antes de añadir yodo (18.0 g, 71.0 mmol). La mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Se añadió un exceso de sulfito

de sodio (~4 eq) en porciones. Se añadió 2-Metiltetrahidrofurano (100 ml) y la mezcla se agitó. El exceso de ácido acético se añadió cuidadosamente para neutralizar la capa acuosa mientras se controlaba la efervescencia. Se añadió cloruro de sodio sólido a la fase acuosa. La mezcla se extrajo 3 veces con 2-metiltetrahidrofurano. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron 2 veces con salmuera. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró para dar 12,6 g de material bruto. El material se purificó por cromatografía de sílice eluyendo con un gradiente de 0% a 20% de amoniaco/metanol 2M en diclorometano. Las fracciones se concentraron para dar 5-(2-amino-3,3-dimetilciclopentil)-2-cloro-6-yodopiridin-3-ol (mezcla trans/cis) (6.6 g, 18 mmol, 50.7 % rendimiento). LCMS (ESI) m/z 367.1 (M+1).

[00383] Paso 4: Etil 1-(5-(6-cloro-2-yodo-5-(3-metoxipropoxi)piridin-3-il)-2,2-dimetilciclopentil)-4-oxo-1,4-dihidropiridina-3-carboxilato (mezcla trans/cis)



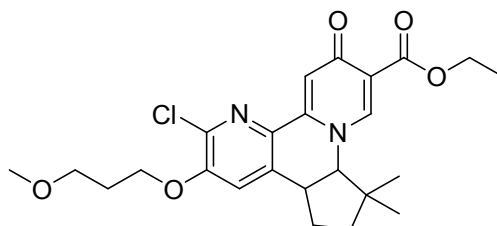
[00384] **[00384]** 5-(2-Amino-3,3-dimetilciclopentil)-2-cloro-6-yodopiridin-3-ol

(mezcla trans/cis) (6.6 g, 18 mmol) y etil 4-oxo-4H-piran-3-carboxilato (3.94 g, 23.4 mmol) en ácido acético (150 mL) se agitaron a 100 °C durante 3 horas. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente y se concentró a sequedad al vacío. Se agregó tolueno y se rompió varias veces para ayudar a eliminar el ácido acético restante. La evaporación final dio etil crudo 1-(5-(6-cloro-5-hidroxi-2-yodopiridin-3-il)-2,2-dimetilciclopentil)-4-oxo-1,4-dihidropiridina-3-carboxilato. LCMS (ESI) m/z 517,1 (M + 1). El etil crudo 1-(5-(6-cloro-5-hidroxi-2-yodopiridin-3-il)-2,2-dimetilciclopentil)-4-oxo-1,4-dihidropiridina-3-carboxilato se disolvió en N, Se añadieron N-dimetilformamida (DMF) (75 ml) antes de carbonato de potasio (12,4 g, 90 mmol) y 1-bromo-3-metoxipropano (4,05 ml, 36.0 mmol). La mezcla se dejó agitar a temperatura ambiente durante 15 minutos y luego se calentó a 60°C durante 1 hora. La mezcla de reacción se enfrió en un baño de hielo y se inactivó con agua. Un sólido precipitado. La mezcla se extrajo 3 veces con acetato de etilo. Un sólido flotaba en la interfaz de fase y, por lo tanto, la mezcla se extrajo 1 vez con diclorometano. Los sólidos disueltos y el producto se observaron en la fase orgánica. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron 2 veces con cloruro de litio al 5%, se lavaron 1 vez con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, y se concentraron. El residuo se suspendió en éter y el precipitado se recogió por filtración. El sólido se secó al aire para dar etil 1-(5-(6-cloro-2-yodo-5-(3-metoxipropoxi)piridin-3-il)-2,2-dimetilciclopentil)-4-oxo-1,4-dihidropiridina-3-

carboxilato (trans racémico) (5.21 g, 8.85 mmol, 49.1 % rendimiento) como un sólido tostado pálido. LCMS (ESI) m/z 589.2 (M+1). El filtrado se concentró y el residuo se purificó por cromatografía de sílice eluyendo con un gradiente de 0% a 10% de metanol en diclorometano. Las fracciones se concentraron para dar etil 1-(5-(6-cloro-2-yodo-5-(3-metoxipropoxi)piridin-3-il)-2,2-dimetilciclopentil)-4-oxo-1,4-dihidropiridina-3-carboxilato (mezcla trans/cis) (2.59 g, 3.08 mmol, 17.1 % rendimiento, 70% pureza). LCMS (ESI) m/z 589.2 (M+1).

[00385] Paso 5: Etil 2-cloro-3-(3-metoxipropoxi)-7,7-dimetil-11-oxo-

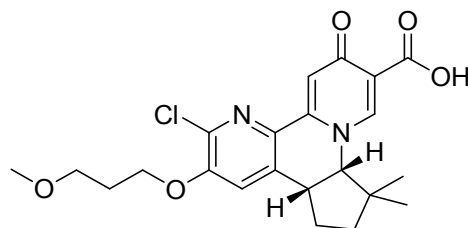
4b,5,6,7,7a,11-hexahidrociclopenta[f]pirido[1,2-h] [1,7] naftiridina-10-carboxilato (mezcla trans/cis)



[00386]

Un matraz de fondo redondo que contiene una barra agitadora, etil 1-(5-(6-cloro-2-yodo-5-(3-metoxipropoxi) piridin-3-il)-2,2-dimetilciclopentil)-4- Se purgó oxo-1,4-dihidropiridina-3-carboxilato (mezcla trans/cis) (5.57 g, 9,46 mmol), acetato de potasio (4,64 g, 47.3 mmol) y bromuro de paladio (II) (0.504 g, 1,89 mmol) con nitrógeno durante 20 minutos utilizando un tabique con entrada/salida de aguja. Se purgó N, N-dimetilformamida (DMF) (75 ml) con nitrógeno durante 20 minutos antes de añadirse al recipiente de reacción. El recipiente de reacción se colocó en un baño de aceite que fue precalentado a 100°C y la mezcla se agitó durante la noche. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente y se filtró a través de una almohadilla de celite. La almohadilla de celite se lavó con diclorometano y el filtrado se concentró. El residuo se purificó por cromatografía de sílice eluyendo con un gradiente de 0% a 10% de metanol en diclorometano. Las fracciones se concentraron para dar etil 2-cloro-3-(3-metoxipropoxi)-7,7-dimetil-11-oxo-4b,5,6,7,7a,11-hexahidrociclopenta[f]pirido[1,2-h] [1,7] naftiridina-10-carboxilato (mezcla trans/cis) (3.15 g, 6.83 mmol, 72.2 % rendimiento) como un sólido tostado pálido. LCMS (ESI) m/z 461.3 (M+1).

[00387] Paso 6: (4bR,7aS)-2-cloro-3-(3-metoxipropoxi)-7,7-dimetil-11-oxo-4b,5,6,7,7a,11-hexahidrociclopenta[f]pirido[1,2-h] [1,7] naftiridina-10-ácido carboxílico

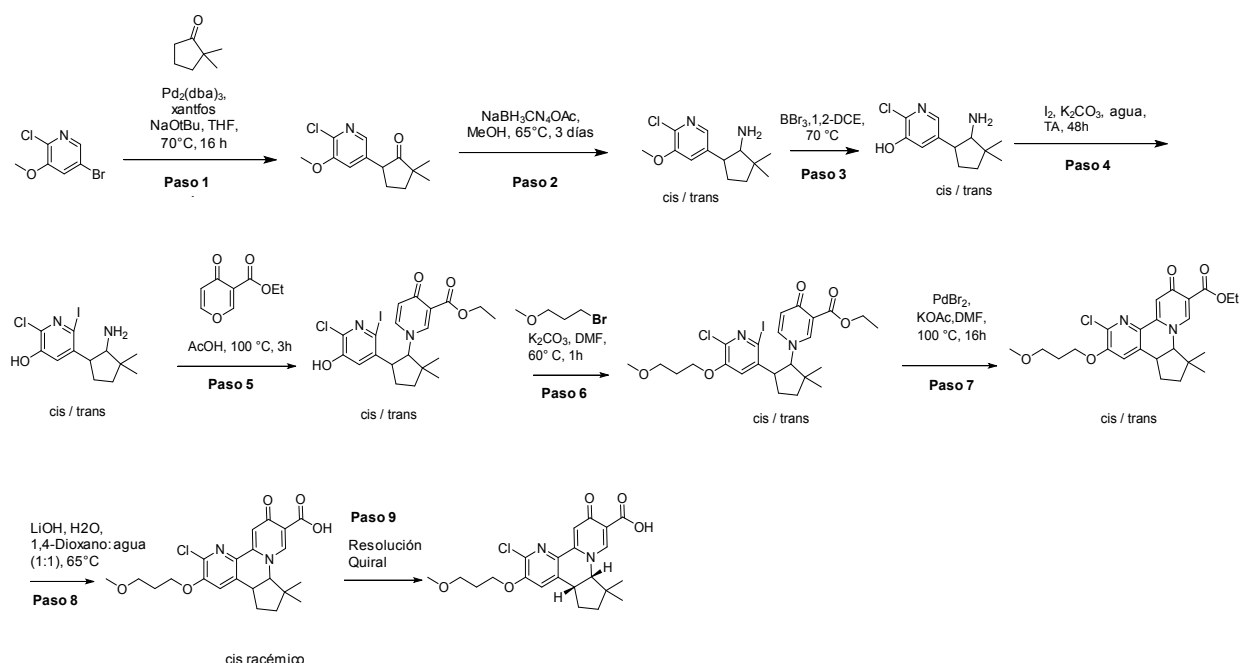


[00388] A una solución de etil 2-cloro-3-(3-metoxipropoxi)-7,7-dimetil-11-oxo-

4b,5,6,7,7a,11-hexahidrociclopenta[f]pirido[1,2-h] [1,7] naftiridina-10-carboxilato (mezcla trans/cis) (3.15 g, 6,83 mmol) en 1,4-dioxano (40 ml) se añadió una solución de monohidrato de hidróxido de litio (1.434 g, 34,2 mmol) en agua (30 ml). La mezcla se calentó a 70 °C durante 3 horas. LC-MS indicó conversión completa al producto cis racémico deseado. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente y se diluyó con ácido clorhídrico 0.5 M (100 ml). El precipitado se recogió por filtración y la torta del filtro se lavó minuciosamente con agua. La torta del filtro se secó al aire durante varias horas con vacío en un embudo Buchner hasta que los sólidos ya no parecían húmedos por inspección visual. La torta del filtro se disolvió en 150 ml de diclorometano. La disolución completa requirió agitación durante varios minutos. La solución se secó sobre sulfato de sodio y se concentró para dar 2-cloro-3-(3-metoxipropoxi)-7,7-dimetil-11-oxo-4b,5,6,7,7a,11-hexahidrociclopenta[f]pirido[1,2-h] [1,7] naftiridina-10-ácido carboxílico (cis racémico) (2.6 g, 6.01 mmol, 88 % rendimiento).

[00389] El racemato se purificó en varios lotes usando las siguientes

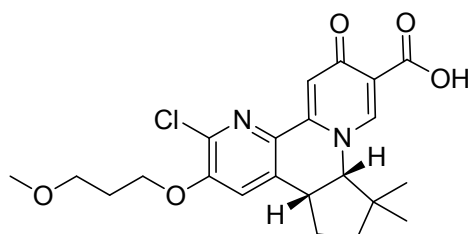
condiciones: Columna = Quiralpak IC, 10 mm x 250 mm (5u); Fase móvil = 3: 1 MeOH/EtOH + 0.1% TFA; Velocidad de flujo = 10 ml/min; Volumen de inyección = 500 uL (30 mg/ml conc., DCM usado como solvente de inyección); Longitud de onda de recolección = 254 nm. Las fracciones correspondientes al pico 1 se concentraron. Los residuos se suspendieron en éter etílico, se sonicaron, se agitaron durante 10 minutos, y luego la mezcla de agitación se enfrió en un baño de hielo. Los sólidos se reconocen por filtración al vacío, se secaron al aire y se secaron a alto vacío para dar (4bR,7aS)-2-cloro-3-(3-metoxipropoxi)-7,7-dimetil-11-oxo-4b,5,6,7,7a,11-hexahidrociclopenta[f]pirido[1,2-h] [1,7] naftiridina-10-ácido carboxílico (1.24 g, 2.87 mmol, 42 % rendimiento) como sólidos blancos. LCMS (ESI) m/z 433.2 (M+1). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.62 (s, 1 H), 7.63 (s, 1 H), 7.43 (s, 1 H), 4.72 (d, J=8.98 Hz, 1 H), 4.19- 4.39 (m, 2 H), 3.94 (td, J=8.68, 3.32 Hz, 1 H), 3.51 (t, J=6.05 Hz, 2 H), 3.26 (s, 3 H), 2.35- 2.46 (m, 1 H), 2.19- 2.31 (m, 1 H), 2.03 (quin, J=6.25 Hz, 2 H), 1.55- 1.67 (m, 1 H), 1.40- 1.50 (m, 1 H), 1.15 (s, 3 H), 0.40 (s, 3 H).

Esquema 4 – Síntesis Alternativa del Compuesto 220, Ejemplo 1

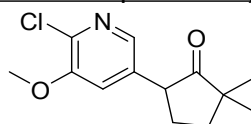
5

[00390] Ejemplo 1 Preparación B (Compuesto 220)

[00391] (4bR,7aS)-2-cloro-3-(3-metoxipropoxi)-7,7-dimetil-11-oxo-4b,5,6,7,7a,11-hexahidrociclopenta[f]pirido[1,2-h] [1,7] naftiridina-10-ácido carboxílico



10

[00392] Paso1: 5-(6-cloro-5-metoxipiridin-3-il)-2,2-dimetilciclopentan-1-ona

15

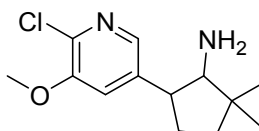
[00393] Se añadió NaOtBu (76.02 g, 791 mmol), Xantfos (7.01 g, 12.1 mmol)

a una solución de 5-bromo-2-cloro-3-metoxipiridina (100 g, 449 mmol) en THF (2 L). y 2,2-dimetilciclopentan-1-ona (65.56 g, 584.6 mmol). La mezcla de reacción se desgasificó con nitrógeno durante 30 minutos. Se añadió Pd₂(dba)₃ a la reacción y la mezcla de reacción se agitó a 70 oC durante 3 h. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se filtró a través de gel de sílice (60-120) y se lavó con THF. El disolvente se eliminó a presión reducida y el producto bruto se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice

20

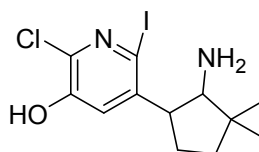
230-400) usando 0-30% de acetato de éter en éter de petróleo como eluyente. Se recogieron fracciones y se concentraron para obtener el título Compuesto (61 g, 54% rendimiento), LCMS (ESI) m/z 253.9 (M+1).

[00394] Paso2: 5-(6-cloro-5-metoxipiridin-3-il)-2,2-dimetilciclopentan-1-amina
(mezcla trans/cis)



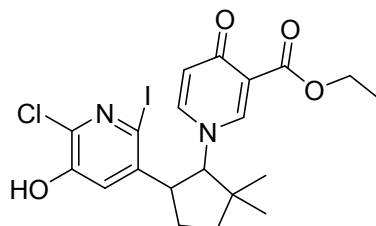
[00395] A una solución de 5-(6-cloro-5-metoxipiridin-3-il)-2,2-dimetilciclopentan-1-ona (60 g, 236.5 mmol) en metanol (1.2 L) se agregó NH₄OAc (182 g, 2365 mmol). La mezcla de reacción se desgasificó con nitrógeno durante 30 minutos. Se añadió NaBH₃CN (29,7 g, 473 mmol) a la mezcla de reacción y la mezcla de reacción se agitó a 65°C durante 3 días. Una vez completada la reacción, el disolvente se eliminó a presión reducida para proporcionar el título crudo Compuesto (55 g). LCMS (ESI) m/z: 255.7 (M + 1). Esto fue tomado para el próximo Paso sin más purificación.

[00396] Paso 3: Preparación of 5-(2-amino-3,3-dimetilciclopentil)-2-cloro-6-yodopiridin-3-ol (mezcla trans/cis)



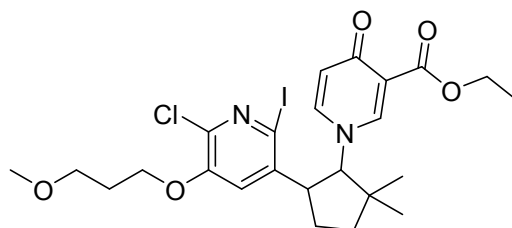
[00397] A una solución de 5-(6-cloro-5-metoxipiridin-3-il)-2,2-dimetilciclopentan-1-amina (60 g, 236 mmol) en 1,2-dicloroetano (DCE) (1300 ml), Se añadió BBr₃ (22.27 ml, 236 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 70°C durante 16 h. Una vez completada la reacción, se añadió metanol (1.5 l) a la mezcla de reacción lentamente gota a gota a 0°C y se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se tomó en agua (1 L) y se ajustó el pH a nivel básico usando carbonato de potasio (325 g, 2355 mmol). La capa acuosa se lavó con DCM (200 ml). A la capa acuosa se añadió yodo (120 g, 471 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Después de completar la reacción, se añadió sulfito de sodio (200 g) para extinguir el exceso de yodo. Se añadió ácido acético (250 ml) y se extrajo con 2 metil THF (2 * 1 l). La capa orgánica se separó y se secó sobre sulfato de sodio. El disolvente se eliminó a presión reducida y el producto bruto se trituro con diclorometano en hexano al 20% (2 x 600 ml). El sólido obtenido se filtró y se secó para proporcionar el título Compuesto (35 g, 21.89% rendimiento). LCMS (54%) (ESI) m/z: 367 (M + 1).

[00398] Paso 4: Etil 1-(5-(6-cloro-5-hidroxi-2-yodopiridin-3-il)-2,2-dimetilciclopentil)-4-oxo-1,4-dihidropiridina-3-carboxilato (mezcla trans/cis)



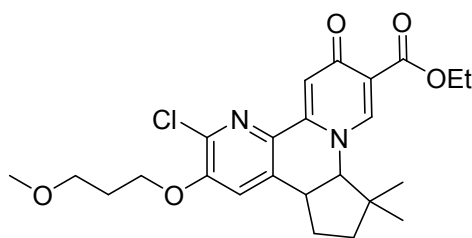
[00399] Una suspensión de 5-(2-amino-3,3-dimetilciclopentil)-2-cloro-6-yodopiridin-3-ol (87 g, 237 mmol), etil 4-oxo-4H-pirán-3-carboxilato (45.9 g, 273 mmol) y ácido acético (1.8 L) se agitó a 100 °C durante 3 h. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se concentró y se evaporó conjuntamente con tolueno (4 x 200 ml) y el residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice 230-400) usando MeOH al 10 ~15% en DCM como eluyente. Se recogieron fracciones y se concentraron para proporcionar el título Compuesto (51 g, 22% de rendimiento) como un sólido marrón oscuro. LCMS (53%) (ESI) m/z: 517 (M + 1).

[00400] Paso 5: Etil 1-(5-(6-cloro-2-yodo-5-(3-metoxipropoxi)piridin-3-il)-2,2-dimetilciclopentil)-4-oxo-1,4-dihidropiridina-3-carboxilato (mezcla trans/cis)



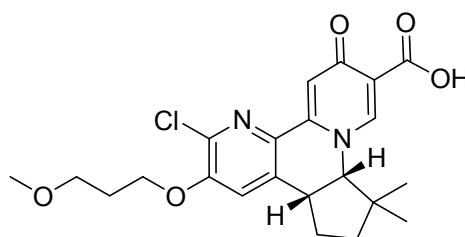
[00401] A una solución de etil 1-(5-(6-cloro-5-hidroxi-2-yodopiridin-3-il)-2,2-dimetilciclopentil)-4-oxo-1,4-dihidropiridina-3-carboxilato (51 g, 99 mmol) en N, N-dimetilformamida (580 ml) se añadió K₂CO₃ (68.2 g, 493 mmol) y 1-bromo-3-metoxipropano (30.2 g, 197 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 60°C durante 1 h. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se inactivó con agua helada (1500 ml) y se extrajo con DCM (2 l). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (500 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron. El crudo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice 230-400) usando 0 ~10% de Metanol en DCM como eluyente. Se recogieron fracciones y se concentraron para obtener el título Compuesto (52 g, 84% rendimiento). LCMS (ESI) m/z: 588.8 (M+1).

Paso 6: Etil 2-cloro-3-(3-metoxipropoxi)-7,7-dimetil-11-oxo-4b,5,6,7,7a,11-hexahidrociclopenta[f]pirido[1,2-h][1,7] naftiridina-10-carboxilato (mezcla trans/cis)



[00402] A una solución de etil 1-(5-(6-cloro-2-yodo-5-(3-metoxipropoxi)piridin-3-il)-2,2-dimetilciclopentil)-4-oxo-1,4-dihidropiridina- Se añadió 3-carboxilato (52 g, 88 mmol) en N, N-dimetilformamida (550 ml) acetato de potasio (43.3 g, 442 mmol). La mezcla de reacción se desgasificó con nitrógeno durante 20 minutos. Se añadió bromuro de paladio (II) (4,70 g, 17,66 mmol) a la mezcla de reacción y la mezcla de reacción se agitó a 100°C durante 16 h. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se filtró a través de Celite y se lavó con DCM. La fase orgánica se lavó con agua (250 ml), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice 230-400) usando MeOH al 2% en DCM como eluyente. Se recogieron fracciones y se concentraron para obtener el título Compuesto (20 g, 42% rendimiento). LCMS (ESI) m/z: 461.1 (M + 1).

[00403] Paso 7: (4bR,7aS)-2-cloro-3-(3-metoxipropoxi)-7,7-dimetil-11-oxo-4b,5,6,7,7a,11-hexahidrociclopenta[f]pirido[1,2-h] [1,7] naftiridina-10-ácido carboxílico



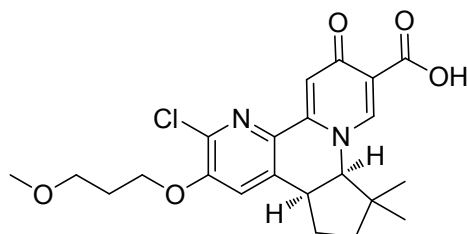
[00404] A una solución de Etil 2-cloro-3-(3-metoxipropoxi)-7,7-dimetil-11-oxo-4b,5,6,7,7a,11-hexahidrociclopenta[f]pirido[1,2-h] [1,7] naftiridina-10-carboxilato (17.5 g, 38 mmol) en 1,4-dioxano (150 ml) y agua (150 ml) se añadió hidróxido de litio.H₂O (7.9 g, 190,14 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 70°C durante 2 h. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se concentró y el residuo se tomó en DCM (250 ml). Se añadió HCl 1,5 N a esta mezcla hasta pH = 6. La capa orgánica se separó y se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró para obtener 15 g (rendimiento: 91%) de la mezcla racémica. Esta mezcla racémica se purificó por preparación. HPLC usando para proporcionar el título Compuesto (5.5 g, 73% de rendimiento) como un sólido amarillo pálido. Método de HPLC quiral: Quiral pak IC (21 * 250), 5 micrófonos, fase móvil A: 0.1% de TFA en Metanol, B: 0.1% de TFA en Etanol; A: B: 75: 25. Velocidad de flujo: 25 ml/min. Primer pico rt: 5.4. ¹H NMR 400 MHz, DMSO-d₆: δ 8.62 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 4.73 (d, J = 8.96 Hz, 1H), 4.33- 4.28 (m, 2H), 3.95- 3.94 (m, 1H), 3.53- 3.50 (m, 2H), 3.27 (s, 3H), 2.39- 2.38 (m,

1H), 2.28- 2.27 (m, 1H), 2.04-2.01 (m, 2H), 1.61-1.60 (m, 1H), 1.47-1.44 (m, 1H), 1.15 (s, 3H), 0.40 (s, 3H). LCMS (ESI) m/z: 432.9 (M + 1).

[00405] Ejemplo 2 (Compuesto 221)

[00406] (4bS,7aR)-2-cloro-3-(3-metoxipropoxi)-7,7-dimetil-11-oxo-

4b,5,6,7,7a,11-hexahidrociclopenta[f]pirido[1,2-h] [1,7] naftiridina-10-ácido carboxílico



[00407] Paso 1: (4bS,7aR)-2-cloro-3-(3-metoxipropoxi)-7,7-dimetil-11-oxo-

4b,5,6,7,7a,11-hexahidrociclopenta[f]pirido[1,2-h] [1,7] naftiridina-10-ácido carboxílico

[00408] [00408] 2-cloro-3-(3-metoxipropoxi)-7,7-dimetil-11-oxo-

4b,5,6,7,7a,11-hexahidrociclopenta[f]pirido[1,2-h] [1,7] naftiridina-10-ácido carboxílico (cis racémico) (500 mg) se purificó por cromatografía quiral. Columna = Quiralpak IC, 10 mm x 250 mm (5u), Fase móvil = 3: 1 MeOH/EtOH + 0.1% TFA, Velocidad de flujo = 10 ml/min,

Volumen de inyección = 500 uL (30 mg/ml conc.); DCM utilizado como solvente de inyección, longitud de onda de recolección = 254 nm. El pico 2 se concentró para dar

(4bS, 7aR)-2-cloro-3-(3-metoxipropoxi)-7,7-dimetil-11-oxo-4b,5,6,7,7a,11-

hexahidrociclopenta[f]pirido[1,2-h] [1,7] naftiridina-10-ácido carboxílico (190 mg, 0.438

mmol, 38% rendimiento) como un sólido blanco. LCMS (ESI) m/z 433.3 (M+1). ¹H NMR

(400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.59 (s, 1 H), 7.60 (s, 1 H), 7.40 (s, 1 H), 4.69 (d, J=8.98 Hz, 1

H), 4.18- 4.36 (m, 2 H), 3.84- 3.96 (m, 1 H), 3.48 (t, J=6.25 Hz, 2 H), 3.23 (s, 3 H), 2.30-

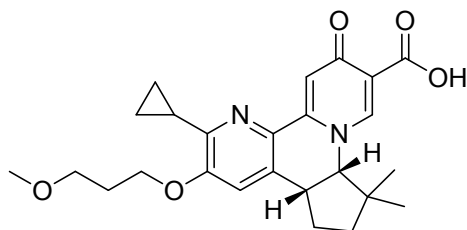
2.43 (m, 1 H), 2.18- 2.28 (m, 1 H), 2.00 (quin, J=6.15 Hz, 2 H), 1.53- 1.64 (m, 1 H), 1.37-

1.48 (m, 1 H), 1.12 (s, 3 H), 0.37 (s, 3 H).

[00409] Ejemplo 3: (Compuesto 222)

[00410] (4bR,7aS)-2-ciclopropil-3-(3-metoxipropoxi)-7,7-dimetil-11-oxo-

4b,5,6,7,7a,11-hexahidrociclopenta[f]pirido[1,2-h] [1,7] naftiridina-10-ácido carboxílico

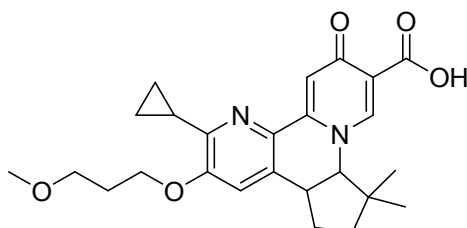


[00411] Paso 1: (4bR,7aS)-2-ciclopropil-3-(3-metoxipropoxi)-7,7-dimetil-11-oxo-4b,5,6,7,7a,11-hexahidrociclopenta[f]pirido[1,2-h] [1,7] naftiridina-10-ácido carboxílico

[00412] Un vial de reacción que contiene una barra de agitación, (4bR, 7aS)-
 5 2-cloro-3-(3-metoxipropoxi)-7,7-dimetil-11-oxo-4b,5,6,7,7a,11-hexahidrociclopenta[f]pirido
 [1,2-h] [1,7] naftiridina-10-ácido carboxílico (81 mg, 0.19 mmol), carbonato de potasio (103
 mg, 0.748 mmol), ácido ciclopropilborónico (32.1 mg, 0.374 mmol), y Tetrakis
 (trifenilfosfina) paladio (0) (43.2 mg, 0.037 mmol) se purgó a fondo con una corriente de
 nitrógeno (aguja en/aguja fuera). Se añadió 1,4-dioxano (2 ml) y el vial de reacción se
 10 colocó en un bloque calefactor precalentado a 100 °C. La mezcla se calentó a 100 °C
 durante la noche. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y luego se
 diluyó con 2-metiltetrahidrofurano y agua. Ácido acético se añadió lentamente y con
 cuidado (efervescencia) hasta que se neutralizó la fase acuosa. La mezcla se extrajo 2
 veces con 2-metiltetrahidrofurano. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con
 15 salmuera y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía de fase inversa
 a presión media (C18/acetonitrilo/agua/ácido fórmico al 0.1%/gradiente del 10% al 100%).
 Las fracciones se combinaron y concentraron hasta que se observó un precipitado blanco.
 Se añadió una pequeña cantidad de acetonitrilo y la solución se volvió transparente. La
 solución se liofilizó para dar (4bR, 7aS)-2-ciclopropil-3-(3-metoxipropoxi)-7,7-dimetil-11-
 20 oxo-4b,5,6,7,7a,11-hexahidrociclopenta[f]pirido[1,2-h] [1,7] naftiridina-10-ácido carboxílico
 (67 mg, 0.151 mmol, 81% de rendimiento) como un polvo blanco. LCMS (ESI) m/z 439.1
 (M+1). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.54 (s, 1 H), 7.46 (s, 1 H), 7.31 (s, 1 H), 4.64
 (d, J=8.98 Hz, 1 H), 4.08- 4.33 (m, 2 H), 3.79- 3.91 (m, 1 H), 3.50 (t, J=6.25 Hz, 2 H), 3.24
 (s, 3 H), 2.39- 2.45 (m, 1 H), 2.16- 2.38 (m, 2 H), 2.01 (quin, J=6.15 Hz, 2 H), 1.51- 1.63
 25 (m, 1 H), 1.32- 1.45 (m, 1 H), 1.12 (s, 3 H), 0.92- 1.05 (m, 4 H), 0.34 (s, 3 H).

[00413] Ejemplo 4: (Compuesto 223)

[00414] 2-ciclopropil-3-(3-metoxipropoxi)-7,7-dimetil-11-oxo-4b,5,6,7,7a,11-hexahidrociclopenta[f]pirido[1,2-h] [1,7] naftiridina-10-ácido carboxílico (cis racémico)

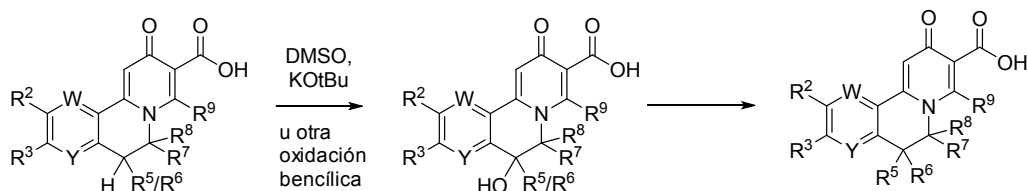


[00415] Paso 1: 2-ciclopropil-3-(3-metoxipropoxi)-7,7-dimetil-11-oxo-

4b,5,6,7,7a,11-hexahidrociclopenta[f]pirido[1,2-h] [1,7] naftiridina-10-ácido carboxílico (cis racémico)

[00416]

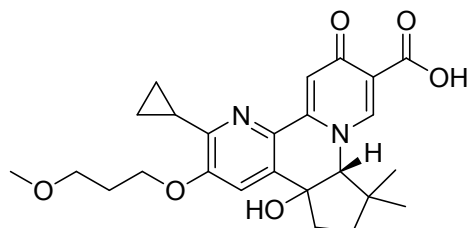
Un vial de reacción que contiene una barra agitadora, etil 2-cloro-3-(3-metoxipropoxi)-7,7-dimetil-11-oxo-4b,5,6,7,7a,11-hexahidrociclopenta[f]pirido[1,2-h] [1,7] naftiridina-10-carboxilato (cis racémico) (200 mg, 0.434 mmol), carbonato de potasio (240 mg, 1.74 mmol), ácido ciclopropilborónico (74.5 mg, 0.868 mmol), y tetrakis (El trifenilfosfina) paladio (0) (100 mg, 0.087 mmol) se purgó a fondo con una corriente de nitrógeno (aguja adentro/aguja afuera). Se añadió 1,4-dioxano (4 ml) y el vial de reacción se colocó en un bloque calefactor precalentado a 100 °C. La mezcla se calentó a 100 °C durante 3 horas. Se agregaron ácido ciclopropilborónico adicional (74.5 mg, 0.868 mmol) y tetrakis (trifenilfosfina) paladio (0) (100 mg, 0.087 mmol) y la mezcla continuó calentándose a 100 °C durante 2 horas. La mezcla se dejó enfriar y se filtró a través de un tapón de celite. El tapón de celite se lavó con acetato de etilo. El filtrado se concentró para dar etil crudo 2-ciclopropil-3-(3-metoxipropoxi)-7,7-dimetil-11-oxo-4b,5,6,7,7a,11-hexahidrociclopenta[f]pirido[1,2-h] [1,7] naftiridina-10-carboxilato. El intermedio bruto se disolvió en metanol (2 ml) antes de añadir una solución de monohidrato de hidróxido de litio (182 mg, 4.34 mmol) en agua (2 ml). La mezcla se calentó a 60 °C durante 3 horas y se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla se purificó mediante cromatografía de fase inversa a presión media (C18/acetonitrilo/agua/ácido fórmico al 0.1%/gradiente del 10% al 100%). Las fracciones se liofilizaron para dar 2-ciclopropil-3-(3-metoxipropoxi)-7,7-dimetil-11-oxo-4b,5,6,7,7a,11-hexahidrociclopenta[f]pirido[1,2-h] [1,7] naftiridina-10-ácido carboxílico (cis racémico) (50 mg, 0.114 mmol, 26.3% rendimiento) como un polvo tostado pálido. LCMS (ESI) m/z 439.3 (M+1). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.54 (s, 1 H), 7.46 (s, 1 H), 7.31 (s, 1 H), 4.64 (d, J=8.98 Hz, 1 H), 4.11- 4.28 (m, 2 H), 3.79- 3.91 (m, 1 H), 3.50 (t, J=6.25 Hz, 2 H), 3.24 (s, 3 H), 2.39- 2.45 (m, 1 H), 2.16- 2.38 (m, 2 H), 1.96- 2.04 (m, 2 H), 1.51- 1.64 (m, 1 H), 1.34- 1.44 (m, 1 H), 1.12 (s, 3 H), 0.93- 1.06 (m, 4 H), 0.34 (s, 3 H).

[00417]**Esquema 5 – Preparación de Compuestos Como los del****Ejemplo 5**

Donde R⁵ = OR y R⁶ = no es hidrógeno, y donde R⁶ se puede ciclar con R⁷ o R⁸ para formar un anillo.

[00418] Ejemplo 5: (Compuesto 224)

[00419] (7aR)-2-ciclopropil-4b-hidroxi-3-(3-metoxipropoxi)-7,7-dimetil-11-oxo-4b,5,6,7,7a,11-hexahidrociclopenta[f]pirido[1,2-h] [1,7] naftiridina-10-ácido carboxílico

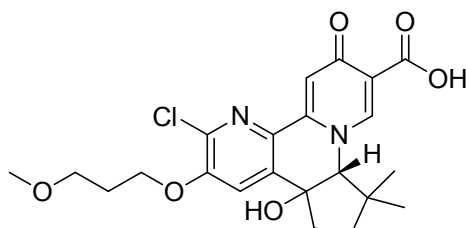


[00420] Paso 1: (7aR)-2-ciclopropil-4b-hidroxi-3-(3-metoxipropoxi)-7,7-dimetil-11-oxo-4b,5,6,7,7a,11-hexahidrociclopenta[f]pirido[1,2-h] [1,7] naftiridina-10-ácido carboxílico

[00421] Se añadió terc-butóxido de potasio (13.3 mg, 0.119 mmol) a una solución de (4bR, 7aS)-2-ciclopropil-3-(3-metoxipropoxi)-7,7-dimetil-11-oxo-4b,5,6,7,7a,11-hexahidrociclopenta[f]pirido[1,2-h] [1,7] naftiridina-10-ácido carboxílico (13 mg, 0.030 mmol) en dimetil sulfoxido (DMSO) (0.5 mL) a temperatura ambiente y agitado durante la noche. La mezcla se inyectó en una columna de fase inversa a presión media y se eluyó (C18/acetonitrilo/agua/ácido fórmico al 0.1%/gradiente del 10% al 100%). Las fracciones se liofilizaron para dar (7aR)-2-ciclopropil-4b-hidroxi-3-(3-metoxipropoxi)-7,7-dimetil-11-oxo-4b,5,6,7,7a,11-hexahidrociclopenta[f]pirido[1,2-h] [1,7] naftiridina-10-ácido carboxílico (isómero simple) (6 mg, 0.013 mmol, 43.6% rendimiento) como un polvo blanquecino. LC-MS y RMN fueron consistentes con el producto deseado. LCMS (ESI) m/z 455.3 (M+1). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.68 (s, 1 H), 7.50 (s, 2 H), 6.11 (s, 1 H), 4.62 (s, 1 H), 4.12- 4.35 (m, 2 H), 3.51 (t, J=6.05 Hz, 2 H), 3.24 (s, 3 H), 2.57- 2.68 (m, 1 H), 2.11- 2.24 (m, 1 H), 2.02 (quin, J=6.15 Hz, 2 H), 1.56- 1.70 (m, 1 H), 1.13- 1.26 (m, 4 H), 0.97- 1.10 (m, 4 H), 0.24 (s, 3 H).

[00422] Ejemplo 6: (Compuesto 225)

[00423] (7aR)-2-cloro-4b-hidroxi-3-(3-metoxipropoxi)-7,7-dimetil-11-oxo-4b,5,6,7,7a,11-hexahidrociclopenta[f]pirido[1,2-h] [1,7] naftiridina-10-ácido carboxílico

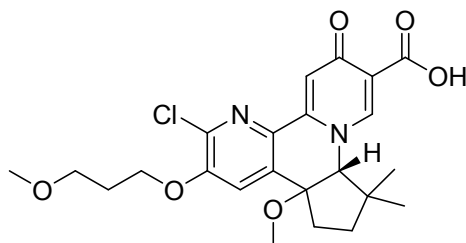


[00424] Paso 1: (7aR)-2-cloro-4b-hidroxi-3-(3-metoxipropoxi)-7,7-dimetil-11-oxo-4b,5,6,7,7a,11-hexahidrociclopenta[f]pirido[1,2-h] [1,7] naftiridina-10-ácido carboxílico

[00425] Se añadió terc-butóxido de potasio (15.5 mg, 0.139 mmol) a una solución de (4bR, 7aS)-2-cloro-3-(3-metoxipropoxi)-7,7-dimetil-11-oxo-4b,5,6,7,7a,11-hexahidrociclopenta[f]pirido[1,2-h] [1,7] naftiridina-10-ácido carboxílico (15 mg, 0.035 mmol) en dimetil sulfóxido (DMSO) (1 mL) a temperatura ambiente y revuelto por 2 horas. La mezcla se inyectó en una columna de fase inversa a presión media y se eluyó (C18/acetonitrilo/agua/ácido fórmico al 0.1%/gradiente del 10% al 100%). Las fracciones se liofilizaron para dar (7aR)-2-cloro-4b-hidroxi-3-(3-metoxipropoxi)-7,7-dimetil-11-oxo-4b,5,6,7,7a,11-hexahidrociclopenta[f]pirido[1,2-h] [1,7] naftiridina-10-ácido carboxílico (7 mg, 0.015 mmol, 44.6% rendimiento) como un polvo blanco. LCMS (ESI) m/z 449.1 (M+1). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.74 (s, 1 H), 7.78 (s, 1 H), 7.44 (s, 1 H), 6.28 (s, 1 H), 4.70 (s, 1 H), 4.18- 4.43 (m, 2 H), 3.49 (t, J=6.25 Hz, 2 H), 3.24 (s, 3 H), 2.59- 2.73 (m, 1 H), 2.21 (dt, J=13.47, 8.88 Hz, 1 H), 2.01 (quin, J=6.15 Hz, 2 H), 1.58- 1.71 (m, 1 H), 1.21- 1.29 (m, 1 H), 1.18 (s, 3 H), 0.27 (s, 3 H).

[00426] **Ejemplo 7: (Compuesto 226)**

[00427] (7aR)-2-cloro-4b-metoxi-3-(3-metoxipropoxi)-7,7-dimetil-11-oxo-4b,5,6,7,7a,11-hexahidrociclopenta[f]pirido[1,2-h] [1,7] naftiridina-10-ácido carboxílico



[00428] Paso 1: (7aR)-2-cloro-4b-metoxi-3-(3-metoxipropoxi)-7,7-dimetil-11-oxo-4b,5,6,7,7a,11-hexahidrociclopenta[f]pirido[1,2-h] [1,7] naftiridina-10-ácido carboxílico

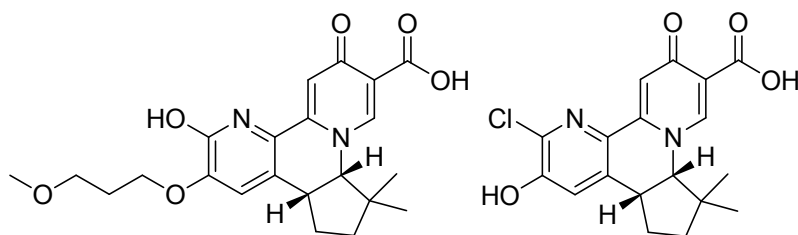
[00429] Se añadió hidruro de sodio (60% en aceite mineral) (1.87 mg, 0.047 mmol) a una solución agitada de (7aR)-2-cloro-4b-hidroxi-3-(3-metoxipropoxi)-7,7- dimetil-11-oxo-4b,5,6,7,7a,11-hexahidrociclopenta[f]pirido[1,2-h] [1,7] naftiridina-10-ácido carboxílico (7 mg, 0.016 mmol) y metil yoduro (2.9 µl, 0.047 mmol) en N, N-dimetilformamida (DMF) (0.5 mL). La mezcla se agitó durante 2 horas. La mezcla se calentó a 80 °C durante 2 horas. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente y se inactivó con agua. La mezcla se agitó durante 20 minutos. La mezcla se inyectó en una cromatografía de fase inversa a presión media (C18/acetonitrilo/agua/ácido fórmico al

0.1%/gradiente del 10% al 100%). Las fracciones se liofilizaron para dar (4bS, 7aR)-2-cloro-4b-metoxi-3-(3-metoxipropoxi)-7,7-dimetil-11-oxo-4b,5,6,7,7a,11-hexahidrociclopenta[f]pirido[1,2-h] [1,7] naftiridina-10-ácido carboxílico como un polvo blanquecino. LCMS (ESI) m/z 463.2 (M+1). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.79 (s, 1 H), 7.78 (s, 1 H), 7.46 (s, 1 H), 4.92 (s, 1 H), 4.26- 4.42 (m, 2 H), 3.49 (t, J=6.25 Hz, 2 H), 3.24 (s, 3 H), 2.94 (s, 3 H), 2.66 (dt, J=13.56, 6.68 Hz, 1 H), 2.19- 2.33 (m, 1 H), 2.01 (quin, J=6.15 Hz, 2 H), 1.63- 1.74 (m, 1 H), 1.28- 1.40 (m, 1 H), 1.19 (s, 3 H), 0.29 (s, 3 H).

[00430] Ejemplo 8 (Compuesto 227) y Ejemplo 9 (Compuesto 228)

[00431] (4bR,7aS)-2-hidroxi-3-(3-metoxipropoxi)-7,7-dimetil-11-oxo-4b,5,6,7,7a,11-hexahidrociclopenta[f]pirido[1,2-h] [1,7] naftiridina-10-ácido carboxílico

[00432] (4bR,7aS)-2-cloro-3-hidroxi-7,7-dimetil-11-oxo-4b,5,6,7,7a,11-hexahidrociclopenta[f]pirido[1,2-h] [1,7] naftiridina-10-ácido carboxílico



[00433]

Ejemplo 8

Ejemplo 9

[00434] Una mezcla de (4bR, 7aS)-2-cloro-3-(3-metoxipropoxi)-7,7-dimetil-11-oxo-4b,5,6,7,7a,11-hexahidrociclopenta[f]pirido[1,2-h] [1,7] naftiridina-10-ácido carboxílico (61 mg, 0.141 mmol) en sodio hidróxido (2M) (4 mL, 8 mmol) se calentó a 150 °C en un reactor de microondas para 1 hora. La mezcla se inyectó en una columna de fase inversa a presión media y se eluyó (C18/acetonitrilo/agua/ácido fórmico al 0.1%/gradiente del 0% al 100%). 2 conjuntos de fracciones se liofilizaron por separado para dar:

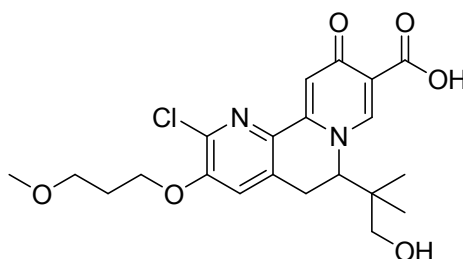
[00435] Ejemplo 8: (4bR,7aS)-2-hidroxi-3-(3-metoxipropoxi)-7,7-dimetil-11-oxo-4b,5,6,7,7a,11-hexahidrociclopenta[f]pirido[1,2-h] [1,7] naftiridina-10-ácido carboxílico (20 mg, 0.048 mmol, 34 % rendimiento). LCMS (ESI) m/z 415.2 (M+1). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 11.15- 11.71 (m, 1 H), 8.53 (s, 1 H), 7.44 (s, 1 H), 6.97- 7.27 (m, 1 H), 4.61 (d, J=8.98 Hz, 1 H), 4.00- 4.19 (m, 2 H), 3.73 (br. s., 1 H), 3.45 (t, J=6.05 Hz, 2 H), 3.23 (s, 3 H), 2.11- 2.33 (m, 2 H), 1.96 (quin, J=6.25 Hz, 2 H), 1.50- 1.61 (m, 1 H), 1.31- 1.45 (m, 1 H), 1.11 (s, 3 H), 0.42 (s, 3 H).

[00436] Ejemplo 9: (4bR,7aS)-2-cloro-3-hidroxi-7,7-dimetil-11-oxo-4b,5,6,7,7a,11-hexahidrociclopenta[f]pirido[1,2-h] [1,7] naftiridina-10-ácido carboxílico (8 mg, 0.022 mmol, 15.6 % rendimiento). LCMS (ESI) m/z 361.1 (M+1). ¹H NMR (400 MHz,

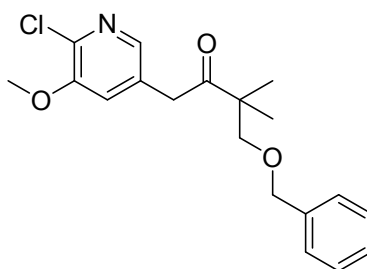
DMSO-d₆) δ ppm 11.85 (br. s, 1 H), 8.57 (s, 1 H), 7.37 (s, 1 H), 7.24 (s, 1 H), 4.66 (d, $J=8.98$ Hz, 1 H), 3.80- 3.94 (m, 1 H), 2.25- 2.43 (m, 2 H), 1.94- 2.08 (m, 1 H), 1.52- 1.64 (m, 1 H), 1.38- 1.49 (m, 1 H), 1.11 (s, 3 H), 0.37 (s, 3 H).

5 [00437] **Ejemplo 10: (Compuesto 229)**

[00438] 2-cloro-6-(1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)-3-(3-metoxipropoxi)-10-oxo-6,10-dihidro-5H-pirido[1,2-h] [1,7] naftiridina-9-ácido carboxílico

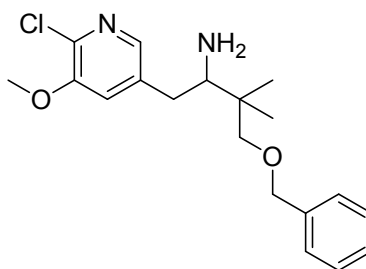


[00439] Paso 1: 4-(Benziloxi)-1-(6-cloro-5-metoxipiridin-3-il)-3,3-dimetilbutan-2-ona



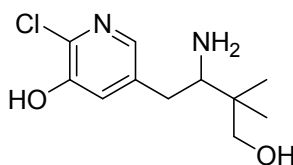
[00440] Se cargó un matraz con una barra agitadora, 5-bromo-2-cloro-3-metoxipiridina (5.8 g, 26 mmol), tris (dibenzilideneacetona) dipaladio (0) (0.358 g, 0.391 mmol), y terc-butóxido de sodio (4.41 g, 45.9 mmol). El matraz se purgó con una corriente de nitrógeno antes de agregar 4-(benziloxi)-3,3-dimetilbutan-2-ona (5.45 g, 26,4 mmol) en tetrahidrofurano (THF) (100 ml). La mezcla se calentó a reflujo durante 3 horas. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente y se diluyó con agua. La mezcla se extrajo 3 veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía de sílice eluyendo con un gradiente de 0% a 50% de acetato de etilo en hexanos. Las fracciones se concentraron para dar 4-(benziloxi)-1-(6-cloro-5-metoxipiridin-3-il)-3,3-dimetilbutan-2-ona (5.62 g, 16,2 mmol, 62% de rendimiento) como un aceite amarillo pálido. LCMS (ESI) m/z 348.2 ($M+1$). ¹H NMR (400 MHz, CLOROFORM-d) δ ppm 7.70 (d, $J=1.95$ Hz, 1 H), 7.21- 7.39 (m, 5 H), 7.01 (d, $J=1.56$ Hz, 1 H), 4.49 (s, 2 H), 3.79 (s, 5 H), 3.52 (s, 2 H), 1.22 (s, 6 H).

[00441] Paso 2: 4-(Benziloxi)-1-(6-cloro-5-metoxipiridin-3-il)-3,3-dimetilbutan-2-amina



[00442] Una mezcla de 4-(benziloxy)-1-(6-cloro-5-metoxipiridin-3-il)-3,3-dimetilbutan-2-ona (3 g, 8.6 mmol) y acetato de amonio (9.97 g, 129 mmol) en metanol (50 ml) se agitaron a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió cianoborohidruro de sodio (1.08 g, 17.3 mmol) y la mezcla se calentó a 60°C durante la noche. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente, se concentró hasta ~15 ml, se inactivó con hidróxido de sodio 1 M, y se extrajo 3 veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, y se concentraron para dar 4-(benziloxy)-1-(6-cloro-5-metoxipiridin-3-il)-3,3-dimetilbutan-2-amina en bruto (2,84 g, 5.62 mmol, 65% de rendimiento). LCMS (ESI) m/z 349.3 (M+1).

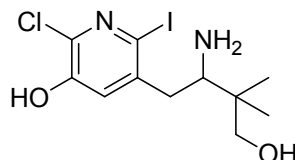
[00443] Paso 3: 5-(2-Amino-4-hidroxi-3,3-dimetilbutil)-2-cloropiridin-3-ol



[00444] Se añadió tribromuro de boro (2,66 ml, 28,1 mmol) gota a gota a una solución de 4-(benziloxy)-1-(6-cloro-5-metoxipiridin-3-il)-3,3-dimetilbutan-2-amina (2,84 g, 5.62 mmol) en 1,2-dicloroetano (DCE) (100 ml) a 0 °C. La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 4 horas. Un sólido aceitoso precipitó en el fondo del matraz. Los sólidos se rasparon de las paredes del matraz y la mezcla se agitó vigorosamente a temperatura ambiente durante la noche. Un precipitado sólido aceitoso revistió el fondo del matraz. La fase líquida se decantó y se vertió en hielo. El precipitado en el matraz de reacción original se suspendió en 1,2-dicloroetano (DCE) fresco (100 ml) y se agitó mientras se añadía gota a gota a temperatura ambiente 1 ml (~2 eq) de tribromuro de boro fresco. La mezcla se calentó a 70 °C durante 4 horas y luego se dejó enfriar a temperatura ambiente. La mezcla se enfrió con un baño de hielo, se enfrió rápidamente con una adición cuidadosa de 100 ml de metanol, se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora. La mezcla se concentró y el residuo se purificó por cromatografía de fase inversa a presión media (C18/acetonitrilo/agua/ácido fórmico al 0.1%/gradiente del 0% al 20%). Las fracciones se liofilizaron para dar 5-(2-amino-4-hidroxi-3,3-dimetilbutil)-2-cloropiridin-3-ol (910 mg, 3.72 mmol, 66.2% de rendimiento) como un polvo blanco. LCMS (ESI) m/z 245.2 (M+1). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7.80 (d, J=1.95 Hz, 1 H), 7.59

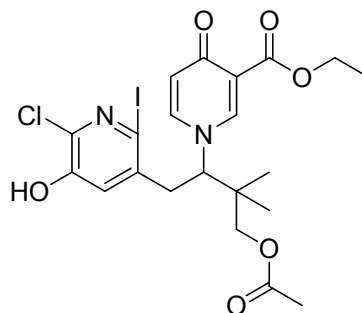
(br. s., 3 H), 7.25 (d, $J=1.95$ Hz, 1 H), 3.31- 3.38 (m, 2 H), 3.19- 3.29 (m, 1 H), 2.92- 3.02 (m, 1 H), 2.53- 2.63 (m, 1 H), 0.95 (s, 3 H), 0.90 (s, 3 H).

[00445] Paso 4: 5-(2-Amino-4-hidroxi-3,3-dimetilbutil)-2-cloro-6-yodopiridin-3-ol



[00446] Se añadió yodo (233 mg, 0.919 mmol) a Una mezcla agitada de 5-(2-amino-4-hidroxi-3,3-dimetilbutil)-2-cloropiridin-3-ol (225 mg, 0.919 mmol) y carbonato de potasio (381 mg, 2.76 mmol) en agua (10 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadió en porciones sulfito de sodio sólido a la mezcla hasta que se disipó el color. La mezcla acuosa se inyectó en una columna C18 de fase inversa a presión media y luego se eluyó con acetonitrilo/agua/ácido fórmico al 0.1%/gradiente del 0% al 50%. Las fracciones combinadas se liofilizaron para dar 5-(2-amino-4-hidroxi-3,3-dimetilbutil)-2-cloro-6-yodopiridin-3-ol (164 mg, 0.443 mmol, 48.1% de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS (ESI) m/z 371.0 ($M+1$). ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8.23 (s, 1 H), 7.20 (s, 1 H), 3.13- 3.41 (m, 2 H), 2.70- 2.88 (m, 2 H), 2.29- 2.39 (m, 1 H), 0.92 (s, 3 H), 0.84 (s, 3 H).

[00447] Paso 5: Etil 1-(4-acetoxi-1-(6-cloro-5-hidroxi-2-yodopiridin-3-il)-3,3-dimetilbutan-2-il)-4-oxo-1,4-dihidropiridina-3-carboxilato

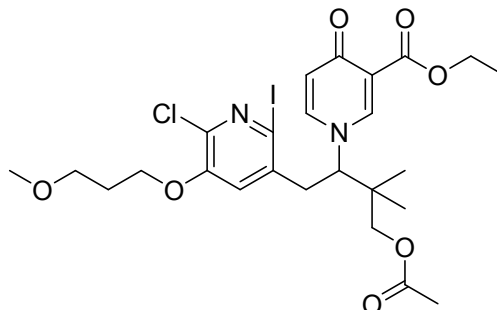


[00448] [00448] 5-(2-Amino-4-hidroxi-3,3-dimetilbutil)-2-cloro-6-yodopiridin-3-ol (164 mg, 0.443 mmol) y etil 4-oxo-4H-piran-3-carboxilato (83 mg, 0.494 mmol) en ácido acético (4 mL) se agitó a 100 °C durante 4 horas. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía de fase inversa a presión media (C18/acetonitrilo/agua/ácido fórmico al 0.1%/gradiente del 0% al 100%). 2 conjuntos de fracciones se concentraron por separado para dar etil 1-(1-(6-cloro-5-hidroxi-2-yodopiridin-3-il)-4-hidroxi-3,3-dimetilbutan-2-il)-4-oxo-1,4-dihidropiridina-3-carboxilato (83 mg, 0.16 mmol, 36% rendimiento) y etil 1-(4-acetoxi-1-(6-cloro-5-hidroxi-2-yodopiridin-

3-il)-3,3-dimetilbutan-2-il)-4-oxo-1,4-dihidropiridina-3-carboxilato (27 mg, 0.048 mmol, 11% de rendimiento). LCMS (ESI) m/z 563.2 (M+1).

[00449] Paso 6: Etil 1-(4-acetoxi-1-(6-cloro-2-yodo-5-(3-

metoxipropoxi)piridin-3-il)-3,3-dimetilbutan-2-il)-4-oxo-1,4-dihidropiridina-3-carboxilato

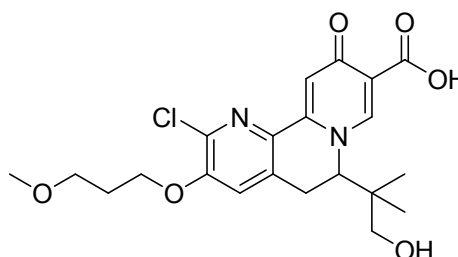


[00450] Etil 1-(4-acetoxi-1-(6-cloro-5-hidroxi-2-yodopiridin-3-il)-3,3-

dimetilbutan-2-il)-4-oxo-1,4- dihidropiridina-3-carboxilato (27 mg, 0.048 mmol), carbonato de potasio (26.5 mg, 0.192 mmol) y 1-bromo-3-metoxipropano (19 mg, 0.124 mmol) se agitaron a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se inactivó con agua y se extrajo 2 veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se lavaron con cloruro de litio al 5% (acuoso), y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía de fase inversa a presión media

(C18/acetonitrilo/agua/ácido fórmico al 0.1%/gradiente del 10% al 100%). Las fracciones se liofilizaron para dar etil 1-(4-acetoxi-1-(6-cloro-2-yodo-5-(3-metoxipropoxi) piridin-3-il)-3,3-dimetilbutan-2-il)-4-oxo-1,4-dihidropiridina-3-carboxilato (15 mg, 0.024 mmol, 49.2% de rendimiento) como un polvo blanco. LCMS (ESI) m/z 635.9 (M+1).

[00451] Paso 7: 2-cloro-6-(1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)-3-(3-metoxipropoxi)-10-oxo-6,10-dihidro-5H-pirido[1,2-h] [1,7] naftiridina-9-ácido carboxílico

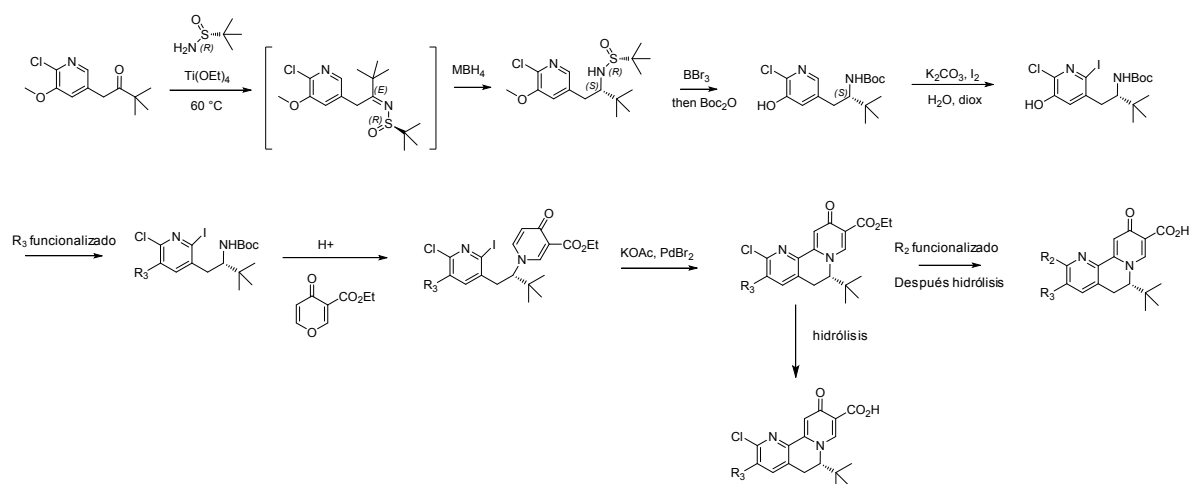


[00452] Un matraz de fondo redondo que contiene una barra agitadora, etil

1-(4-acetoxi-1-(6-cloro-2-yodo-5-(3-metoxipropoxi) piridin-3-il)-3,3-dimetilbutan-2-il)-4-oxo-1,4-dihidropiridina-3-carboxilato (14 mg, 0.022 mmol), acetato de potasio (4.33 mg, 0.044 mmol), y bromuro de paladio (II) (1.2 mg, 4.4 μmol) se purgó con nitrógeno durante 15 minutos. La N, N-dimetilacetamida (DMA) (1 ml) se purgó con nitrógeno durante 5 minutos antes de añadirse al recipiente de reacción. El recipiente de reacción se colocó en un baño de aceite precalentado a 90 °C y la mezcla se agitó durante 3 horas. La mezcla se dejó

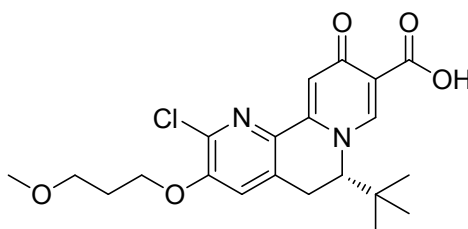
enfriar a temperatura ambiente, se filtró a través de Celite, y el filtrado se purificó por cromatografía de fase inversa a presión media (C18/acetonitrilo/agua/ácido fórmico al 0.1%/gradiente del 10% al 100%). Las fracciones se combinaron y basificaron con hidróxido de sodio 1M. La mezcla se calentó a 60°C durante la noche, se enfrió a temperatura ambiente y se concentró. El residuo se disolvió en agua y se acidificó a pH = 3-4 con ácido clorhídrico 1M. La mezcla se purificó por cromatografía de fase inversa a presión media (C18/acetonitrilo/agua/ácido fórmico al 0.1%/gradiente del 0% al 100%). Las fracciones se liofilizaron para dar 2-cloro-6-(1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)-3-(3-metoxipropoxi)-10-oxo-5,10-dihidro-6H-pirido[1,2-h] [1,7] naftiridina-9-ácido carboxílico (3 mg, 6.9 µmol, 31 % rendimiento). LCMS (ESI) m/z 437.2 (M+1).

[00453] Esquema General 6 para la Preparación de Compuestos de los Ejemplos 11-25

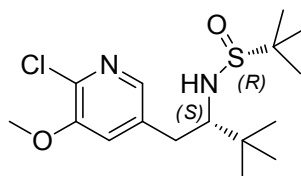


[00454] Ejemplo 11 (Compuesto 230)

[00455] (S)-6-(terc-Butil)-2-cloro-3-(3-metoxipropoxi)-10-oxo-6,10-dihidro-5H-pirido[1,2-h] [1,7] naftiridina-9-ácido carboxílico

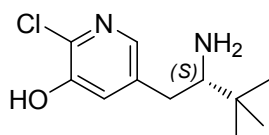


[00456] Paso 1: (R)-N-((S)-1-(6-cloro-5-metoxipiridin-3-il)-3,3-dimetilbutan-2-il)-2-metilpropano-2-sulfinamida



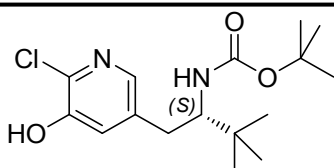
[00457] Una solución de 1-(6-cloro-5-metoxipiridin-3-il)-3,3-dimetilbutan-2-ona (2.54 g, 10.50 mmol), (R)-2-metilpropano-2-sulfinamida (2.55 g, 21.00 mmol) y Ti(OEt)₄ (5.99 g, 26.3 mmol) en tolueno (8.5 mL) se agitó durante 10 minutos a 60 °C y el recipiente se evacuó. La mezcla de reacción se agitó a 60°C al vacío durante 24 h. El recipiente se volvió a presurizar con nitrógeno y se añadieron tolueno (5 ml) y THF (35 ml). Se añadió lentamente una solución de LiBH₄ (15.8 ml, 2 M en THF, 31,5 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con THF (130 ml) y salmuera (3 ml), se agitó durante 30 minutos y luego se filtró a través de Celite. El filtrado se evaporó y se purificó por cromatografía en gel de sílice (0-100% EtOAc/hexanos) para proporcionar (R)-N-((S)-1-(6-cloro-5-metoxipiridin-3-il)-3,3-dimetilbutan-2-il)-2-metilpropano-2-sulfinamida (2.58 g, 71%) como el principal diastereómero. LCMS (m/z, ES⁺) = 346.9, 348.1 (M+1).

[00458] Paso 2: (S)-5-(2-Amino-3,3-dimetilbutil)-2-cloropiridin-3-ol



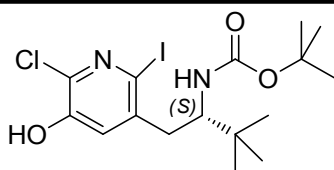
[00459] En una solución de (R)-N-((S)-1-(6-cloro-5-metoxipiridin-3-il)-3,3-dimetilbutan-2-il)-2-metilpropano-2 se agitó sulfonamida (2.56 g, 7,38 mmol) en 1,2-dicloroetano (36,9 ml) a 0°C. Se añadió tribromuro de boro (4,88 ml, 51,7 mmol) lentamente. La mezcla de reacción se retiró del baño de enfriamiento y se agitó durante la noche a TA. La solución se enfrió a 0°C y se inactivó mediante la adición cuidadosa de MeOH. La suspensión resultante se evaporó. Se añadió EtOAc y el sólido se recogió por filtración, se lavó con EtOAc, se secó para proporcionar (S)-5-(2-amino-3,3-dimetilbutil)-2-cloropiridin-3-ol, como una sal bis HBr. (2.89 g, cant.) LCMS (m/z, ES⁺) = 229.1, 231.1 (M+1).

[00460] Paso 3: (S)-terc-Butil (1-(6-cloro-5-hidroxipiridin-3-il)-3,3-dimetilbutan-2-il)carbamato



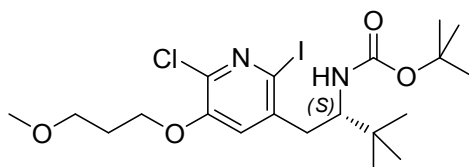
[00461] Se añadió trietilamina (0.95 ml, 6.85 mmol) a una suspensión agitada de (S)-5-(2-amino-3,3-dimetilbutil)-2-cloropiridin-3-ol. 2HBr (1.36 g, 3.42 mmol) y Boc-anhídrido (0.87 mL, 3.73 mmol) en THF (34.2 mL) y la mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 1 h y luego se evaporó a sequedad. El sólido se suspendió en éter dietílico, se aisló por filtración y luego se repartió entre EtOAc y agua. La capa acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (4x) y las fases orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se evaporaron para proporcionar (S)-terc-butil (1-(6-cloro-5-hidroxipiridin-3-il)-3,3-dimetilbutan-2-il)carbamato (cant. asumida). LCMS (m/z, ES+) = 329.6, 331.2 (M+1).

[00462] Paso 4: (S)-terc-Butil (1-(6-cloro-5-hidroxi-2-yodopiridin-3-il)-3,3-dimetilbutan-2-il)carbamato



[00463] Se añadió yodo (0.87 g, 3.42 mmol) a una solución agitada de terc-butil (S)-(1-(6-cloro-5-hidroxipiridin-3-il)-3,3-dimetilbutan-2-il) carbamato (1.13 g, 3.42 mmol) y K₂CO₃ (1.42 g, 10.26 mmol) en agua (8.6 ml) y 1,4-dioxano (8.6 ml). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Se añadió más yodo (0.20 g, 0.79 mmol) y K₂CO₃ (0.40 g, 7.23 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 40 °C durante 5 h. Se añadió Na₂SO₃ sólido mientras se agitaba hasta que la solución ya no era marrón oscuro. La solución se diluyó con salmuera y EtOAc. La fase acuosa se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se evaporaron para proporcionar (S)-terc-butil (1-(6-cloro-5-hidroxi-2-yodopiridin-3-il)-3,3-dimetilbutan-2-il)carbamato como una espuma amarilla (1.56 g, cant.). LCMS (m/z, ES+) = 455.1, 457.1 (M+1).

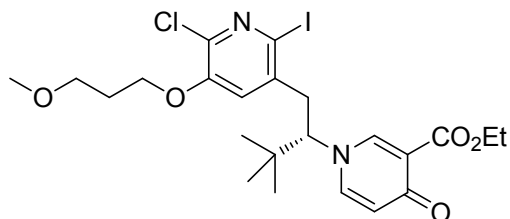
[00464] Paso 5: (S)-terc-Butil (1-(6-cloro-2-yodo-5-(3-metoxipropoxi)piridin-3-il)-3,3-dimetilbutan-2-il)carbamato



[00465]
[00466] Una solución de terc-butil (S)-(1-(6-cloro-5-hidroxi-2-yodopiridin-3-il)-3,3-dimetilbutan-2-il) carbamato (0.83 g, 1.84 mmol), K₂CO₃ (0.76 g, 5.51 mmol), y 1-bromo-3-metoxipropano (0.56 g, 3.67 mmol) en DMF (12.2 ml) se calentó a 80 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se evaporó a sequedad y el residuo se reservó en CH₂Cl₂ y H₂O. La fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (2x) y las capas orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se evaporaron para proporcionar terc-butil (S)-(1-(6-cloro-

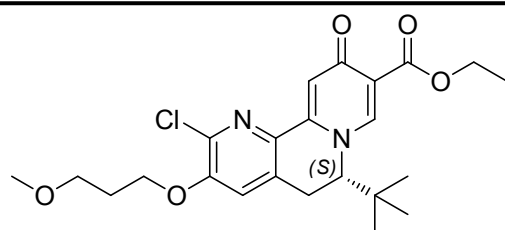
2-yodo-5-(3-metoxipropoxi)piridin-3-il)-3,3-dimetilbutan-2-il)carbamato (0.97 g, cant.) como un sólido blanquecino. LCMS (m/z, ES+) = 527.2, 529.2 (M+1).

[00467] Paso 6: (S)-Etil 1-(1-(6-cloro-2-yodo-5-(3-metoxipropoxi)piridin-3-il)-3,3-dimetilbutan-2-il)-4-oxo-1,4-dihidropiridina-3-carboxilato



[00468] Se añadió cloruro de hidrógeno 4 M en dioxano (6,89 ml, 27,5 mmol) a una solución de terc-butil (S)-1-(1-(6-cloro-2-yodo-5-(3-metoxipropoxi) piridin- 3-il)-3,3-dimetilbutan-2-il) carbamato (967 mg, 1,84 mmol) en CH₂Cl₂ (7 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas y se evaporó a sequedad. El sólido se disolvió en CH₂Cl₂ (1 ml) y Et₃N (1 ml) y luego se evaporó a sequedad. El residuo se reservó en NaHCO₃ saturado y CH₂Cl₂. La fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (2x) y las capas orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se evaporaron para proporcionar (S)-1-(6-cloro-2-yodo-5-(3-metoxipropoxi) piridina-3-il)-3,3-dimetilbutan-2-amina. Una solución de la amina y el etil 4-oxo-4H-piran-3-carboxilato (340 mg, 2.02 mmol) en ácido acético (18,4 ml) anterior se agitó a 100 °C durante 7 h. La mezcla de reacción se evaporó a sequedad y el residuo se purificó por cromatografía de fase inversa (10-100% CH₃CN/H₂O (0.1% ácido fórmico)) para proporcionar etil (S)-1-(1-(6-cloro-2-yodo-5-(3-metoxipropoxi)piridin-3-il)-3,3-dimetilbutan-2-il)-4-oxo-1,4-dihidropiridina-3-carboxilato (593 mg, 56%) as a sólido tostado. LCMS (m/z, ES+) = 577.7, 579.2 (M+1).

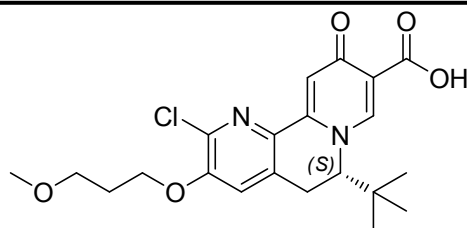
[00469] Paso 7: (S)-Etil 6-(terc-butil)-2-cloro-3-(3-metoxipropoxi)-10-oxo-6,10-dihidro-5H-pirido[1,2-h] [1,7] naftiridina-9-carboxilato



[00470] Un matraz que contiene etil (S)-1-(1-(6-cloro-2-yodo-5-(3-metoxipropoxi) piridin-3-il)-3,3-dimetilbutan-2-il) Se purgó con nitrógeno-4-oxo-1,4-dihidropiridina-3-carboxilato (0.59 g, 1,03 mmol), acetato de potasio (0.20 g, 2,06 mmol) y bromuro de paladio (II) (0.055 g, 0.21 mmol). Se añadió N, N-dimetilacetamida (DMA) desgasificada (10.3 ml) y la mezcla de reacción se calentó a 90 °C durante 24 h. El disolvente se eliminó por evaporación y el residuo se purificó por cromatografía de fase

inversa (5-100% CH₃CN/H₂O (0.1% ácido fórmico)) para proporcionar etil (S)-6-(terc-butil)-2-cloro-3-(3-metoxipropoxi)-10-oxo-5,10-dihidro-6H-pirido[1,2-h] [1,7] naftiridina-9-carboxilato (326 mg, 71%) como un sólido blanquecino. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.18 (s, 1 H), 7.49 (s, 1 H), 7.02 (s, 1 H), 4.40 (q, J=7.0 Hz, 2 H), 4.13- 4.26 (m, 2 H), 3.93 (d, J=6.6 Hz, 1 H), 3.62 (m, 2 H), 3.42- 3.51 (m, 1 H), 3.38 (s, 3 H), 3.17- 3.25 (m, 1 H), 2.15 (quin, J=6.0 Hz, 2 H), 1.41 (t, J=7.2 Hz, 3 H), 0.86 (s, 9 H); LCMS (m/z, ES+) = 449.3, 451.3 (M+1).

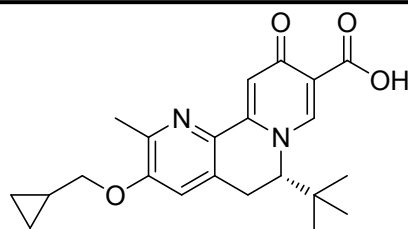
[00471] Paso 8: (S)-6-(terc-Butil)-2-cloro-3-(3-metoxipropoxi)-10-oxo-6,10-dihidro-5H-pirido[1,2-h] [1,7] naftiridina-9-ácido carboxílico



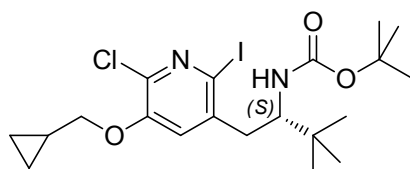
[00472] Una solución de etil (S)-6-(terc-butil)-2-cloro-3-(3-metoxipropoxi)-10-oxo-5,10-dihidro-6H-pirido [1,2-h] [1,7] naftiridina-9-carboxilato (42 mg, 0.094 mmol) en LiOH 1M (1.7 ml) y MeOH (1.7 ml) se agitó a 50°C durante 1,5 h. Se añadió ácido cítrico 1 M (2 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante varios minutos. El sólido blanco se recogió por filtración, se lavó con agua, y se secó para proporcionar (S)-6-(terc-butil)-2-cloro-3-(3-metoxipropoxi)-10-oxo-5,10-dihidro-6H-pirido[1,2-h] [1,7] naftiridina-9-ácido carboxílico (35.5 mg, 90%) como un sólido blanco. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 16.31 (s, 1 H), 8.81 (s, 1 H), 7.75 (s, 1 H), 7.30 (s, 1 H), 4.68 (d, J=6.3 Hz, 1 H), 4.19- 4.32 (m, 2 H), 3.40- 3.60 (m, 4 H), 3.26 (s, 3 H), 2.04 (quin, J=6.2 Hz, 2 H), 0.75 (s, 9 H); LCMS (m/z, ES+) = 421.3, 423.2 (M+1).

[00473] **Ejemplo 12 (Compuesto 231)**

[00474] (S)-6-(terc-Butil)-3-(ciclopropilmetoxi)-2-metil-10-oxo-6,10-dihidro-5H-pirido[1,2-h] [1,7] naftiridina-9-ácido carboxílico

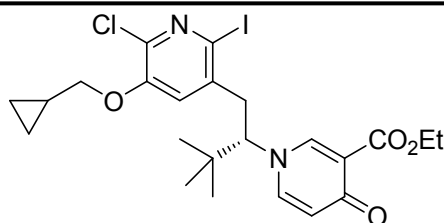


[00475] Paso 1: (S)-terc-Butil (1-(6-cloro-5-(ciclopropilmetoxi)-2-yodopiridin-3-il)-3,3-dimetilbutan-2-il)carbamato



[00476] Una solución de terc-butil (S)-1-(1-(6-cloro-5-hidroxi-2-yodopiridin-3-il)-3,3-dimetilbutan-2-il) carbamato (0.73 g, 1.60 mmol), K₂CO₃ (0.66 g, 4.78 mmol), y (bromometil) ciclopropano (0.43 g, 3.19 mmol) en DMF (10.6 ml) se calentó a 80 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se evaporó a sequedad y el residuo se reservó en CH₂Cl₂ y H₂O. La fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (2x) y las capas orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se evaporaron para proporcionar terc-butil (S)-1-(1-(6-cloro-5-(ciclopropilmetoxi)-2-yodopiridin-3-il)-3,3-dimetilbutan-2-il)carbamato (0.81 g, cant.) como un sólido blanquecino. LCMS (m/z, ES⁺) = 508.8, 511.1 (M+1).

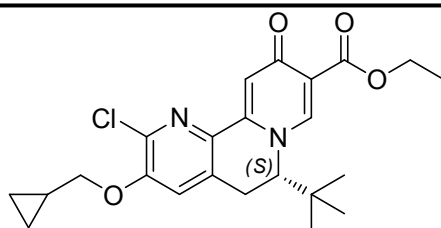
[00477] Paso 2: (S)-Etil 1-(1-(6-cloro-5-(ciclopropilmetoxi)-2-yodopiridin-3-il)-3,3-dimetilbutan-2-il)-4-oxo-1,4-dihidropiridina-3-carboxilato



[00478] Se añadió cloruro de hidrógeno 4 M en dioxano (5.98 ml, 23.9 mmol) a una solución de terc-butil (S)-1-(1-(6-cloro-5-(ciclopropilmetoxi)-2-yodopiridin-3-il)-3,3-dimetilbutan-2-il) carbamato (812 mg, 1.60 mmol) en CH₂Cl₂ (6 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas y se evaporó a sequedad. El sólido se disolvió en CH₂Cl₂ (1 ml) y Et₃N (1 ml) y luego se evaporó a sequedad. El residuo se reservó en NaHCO₃ saturado y CH₂Cl₂. La fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (2x) y las capas orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se evaporaron para proporcionar (S)-1-(1-(6-cloro-2-yodo-5-(ciclopropilmetoxi)piridin-3-il)-3,3-dimetilbutan-2-il)-4-oxo-1,4-dihidropiridina-3-carboxilato (453 mg, 51%) as a sólido tostado. LCMS (m/z, ES⁺) = 409.1, 411.1 (M+1).

[00479] Una solución de la amina y el etil 4-oxo-4H-piran-3-carboxilato (295 mg, 1.76 mmol) en ácido acético (16.0 ml) anterior se agitó a 100°C durante 7 h. La mezcla de reacción se evaporó hasta sequedad y el residuo se purificó por cromatografía de fase inversa (5-100% CH₃CN/H₂O (0.1% ácido fórmico)) para proporcionar etil (S)-1-(1-(6-cloro-5-(ciclopropilmetoxi)-2-yodopiridin-3-il)-3,3-dimetilbutan-2-il)-4-oxo-1,4-dihidropiridina-3-carboxilato (453 mg, 51%) as a sólido tostado. LCMS (m/z, ES⁺) = 559.4, 561.1 (M+1).

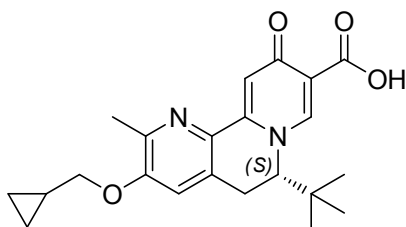
[00480] Paso 3: (S)-Etil 6-(terc-butil)-2-cloro-3-(ciclopropilmetoxi)-10-oxo-6,10-dihidro-5H-pirido[1,2-h] [1,7] naftiridina-9-carboxilato



[00481] Un matraz que contiene etil (S)-1-(1-(6-cloro-5-(ciclopropilmetoxi)-2-

yodopiridin-3-il)-3,3-dimetilbutan-2-il)-4-oxo Se purgó con nitrógeno-1,4-dihidropiridina-3-carboxilato (0.45 g, 0.81 mmol), acetato de potasio (0.16 g, 1.62 mmol) y bromuro de paladio (II) (0.043 g, 0.16 mmol). Se añadió N, N-dimetilacetamida (DMA) desgasificada (8,1 ml) y la mezcla de reacción se calentó a 90 °C durante 24 h. El disolvente se eliminó por evaporación y el residuo se reservó en CH₂Cl₂ y agua y se filtró a través de Celite. La fase orgánica se evaporó a sequedad y el residuo se purificó por cromatografía de fase inversa (10-100% CH₃CN/H₂O (0.1% ácido fórmico)) para proporcionar etil (S)-6-(terc-butil)-2-cloro-3-(ciclopropilmetoxi)-10-oxo-5,10-dihidro-6H-pirido[1,2-h] [1,7] naftiridina-9-carboxilato (216 mg, 62%) como un sólido blanquecino. LCMS (m/z, ES⁺) = 431.2, 433.2 (M+1); >97% e.e. by Quiral HPLC.

[00482] Paso 4: (S)-6-(terc-Butil)-3-(ciclopropilmetoxi)-2-metil-10-oxo-6,10-dihidro-5H-pirido[1,2-h] [1,7] naftiridina-9-ácido carboxílico



[00483]
[00484]

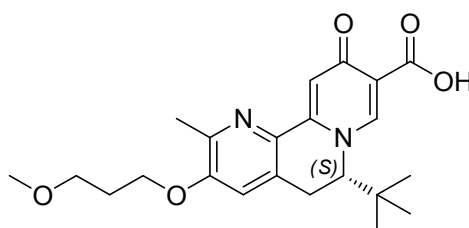
[00484] Una solución de etil (S)-6-(terc-butil)-2-cloro-3-(ciclopropilmetoxi)-10-oxo-5,10-dihidro-6H-pirido [1,2-h] [1,7] naftiridina-9-carboxilato (52.7 mg, 0.12 mmol), Pd (PPh₃)₄ (28 mg, 0.024 mmol), carbonato de potasio (34 mg, 0.25 mmol), y trimetilboroxina (46 mg, 0.37 mmol) en Et 1,4-dioxano (0.61 ml) se calentó a 100 °C durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con CH₂Cl₂ y se filtró a través de Celite. El filtrado se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía de fase inversa (5-100% CH₃CN/H₂O (0.1% ácido fórmico)) para proporcionar (S)-etil 6-(terc-butil)-3-(ciclopropilmetoxi)-2-metil-10-oxo-6,10-dihidro-5H-pirido[1,2-h] [1,7] naftiridina-9-carboxilato (36.5 mg, 73%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.18 (s, 1 H), 7.56 (s, 1 H), 6.80 (s, 1 H), 4.40 (q, J=7.0 Hz, 2 H), 3.87 (s, 3 H), 3.39- 3.48 (m, 1 H), 3.10- 3.18 (m, 1

H), 2.50 (s, 3 H), 1.41 (t, $J=7.0$ Hz, 3 H), 0.69 (m, 2 H), 0.40 (m, 2 H); LCMS (m/z , ES+) = 411.4 (M+1).

[00485] Una solución del éster anterior en LiOH 1 M (0.9 ml) y MeOH (0.9 ml) se calentó a 50°C durante 1,5 h. Se añadió ácido cítrico 1 M (1.2 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 15 minutos. El sólido se recogió por filtración, se lavó con agua, se secó para proporcionar (S)-6-(terc-butil)-3-(ciclopropilmetoxi)-2-metil-10-oxo-6,10-dihidro-5H-pirido[1,2-h] [1,7] naftiridina-9-ácido carboxílico (27.7 mg, 59% durante 2 pasos) como un sólido blanco. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 16.53 (br. s., 1 H), 8.77 (s, 1 H), 7.44 (s., 1 H), 7.42 (s, 1 H), 4.58- 4.69 (m, 1 H), 3.98 (m, 2 H), 3.46- 3.55 (m, 2 H), 2.43 (s, 3H), 1.22- 1.36 (m, 1 H), 0.73 (s, 9 H), 0.65-0.55 (m, 2 H), 0.33- 0.44 (m, 2 H); LCMS (m/z , ES+) = 383.2 (M+1).

[00486] **Ejemplo 13 (Compuesto 232)**

[00487] (S)-6-(terc-Butil)-3-(3-metoxipropoxi)-2-metil-10-oxo-6,10-dihidro-5H-pirido[1,2-h] [1,7] naftiridina-9-ácido carboxílico



[00488]
[00489]

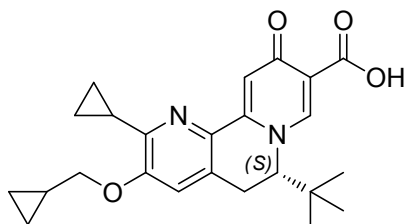
Una solución de etil (S)-6-(terc-butil)-2-cloro-3-(3-metoxipropoxi)-10-oxo-5,10-dihidro-6H-pirido [1,2-h] [1,7] naftiridina-9-carboxilato (47.7 mg, 0.11 mmol), Pd (PPh₃)₄ (25 mg, 0.021 mmol), carbonato de potasio (29 mg, 0.21 mmol), y trimetilboroxina (40 mg, 0.32 mmol) en 1,4-dioxano (0.53 ml) se calentó a 100 °C durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con CH₂Cl₂ y se filtró a través de Celite. El filtrado se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (0-100% (EtOAc: EtOH 3: 1) en hexanos) para proporcionar (S)-etil 6-(terc-butil)-3-(3-metoxipropoxi)-2-metil-10-oxo-6,10-dihidro-5H-pirido[1,2-h] [1,7] naftiridina-9-carboxilato (41.3 mg, 91%) como un sólido blanco. ^1H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.17 (s, 1 H), 7.27 (s, 1 H), 6.86 (s, 1 H), 4.39 (q, $J=7.0$ Hz, 2 H), 4.05- 4.17 (m, 2 H), 3.91 (d, $J=6.6$ Hz, 1 H), 3.63-3.55 (m, 2 H), 3.49-3.41 (m, 1 H), 3.38 (s, 3 H), 3.15 (d, $J=16.8$ Hz, 1 H), 2.46 (s, 3 H), 2.12 (quin, $J=6.1$ Hz, 2 H), 1.40 (t, $J=7.0$ Hz, 3 H), 0.84 (s, 9 H); LCMS (m/z , ES+) = 429.4 (M+1).

[00490] Una solución del éster anterior en LiOH 1 M (1 ml) y MeOH (1 ml) se calentó a 50°C durante 1,5 h. Se añadió ácido cítrico 1 M (1.2 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 15 minutos. El sólido se recogió por filtración, se lavó con agua, se secó para proporcionar (S)-6-(terc-butil)-3-(3-metoxipropoxi)-2-metil-10-oxo-5,10-dihidro-6H-

pirido[1,2-h] [1,7] naftiridina-9-ácido carboxílico (27.6 mg, 65% durante 2 pasos) como un sólido blanco. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 16.53 (s, 1 H), 8.77 (s, 1 H), 7.46 (s, 1 H), 7.44 (s, 1 H), 4.64 (d, *J*=6.3 Hz, 1 H), 4.09- 4.23 (m, 2 H), 3.47- 3.56 (m, 3 H), 3.38- 3.32 (m, 1H), 3.26 (s, 3 H), 2.42 (s, 3 H), 2.02 (quin, *J*=6.2 Hz, 2 H), 0.74 (s, 9 H); LCMS (m/z, ES+) = 401.2 (M+1).

[00491] Ejemplo 14 (Compuesto 233)

[00492] (S)-6-(terc-Butil)-2-ciclopropil-3-(ciclopropilmetoxi)-10-oxo-6,10-dihidro-5H-pirido[1,2-h] [1,7] naftiridina-9-ácido carboxílico



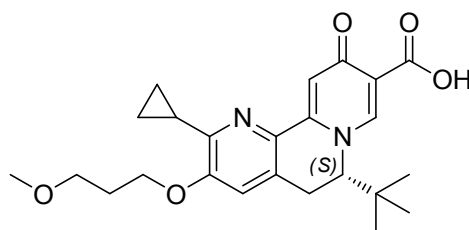
**[00493]
[00494]**

Una solución de etil (S)-6-(terc-butyl)-2-cloro-3-(ciclopropilmetoxi)-10-oxo-5,10-dihidro-6H-pirido [1,2-h] [1,7] naftiridina-9-carboxilato (53 mg, 0.12 mmol), Pd (PPh₃)₄ (28 mg, 0.025 mmol), carbonato de potasio (51 mg, 0.37 mmol) y ácido ciclopropilborónico (21 mg, 0.25 mmol) en 1,4-dioxano (1.2 ml) se calentó a 100 °C durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con CH₂Cl₂ y se filtró a través de Celite. El filtrado se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (0-100% (3:1 EtOAc:EtOH) en hexanos) para proporcionar (S)-etil 6-(terc-butyl)-2-ciclopropil-3-(ciclopropilmetoxi)-10-oxo-6,10-dihidro-5H-pirido[1,2-h] [1,7] naftiridina-9-carboxilato (53.3 mg, 99%) como un sólido blanco. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.14 (s, 1 H), 7.42 (s, 1 H), 6.77 (s, 1 H), 4.38 (q, *J*=7.3 Hz, 2 H), 3.88 (m, *J*=6.8, 2.1 Hz, 2 H), 3.43 (dd, *J*=16.8, 7.0 Hz, 1 H), 3.11 (d, *J*=16.8 Hz, 1 H), 2.56 – 2.47 (m, 1 H), 1.39 (t, *J*=7.0 Hz, 3 H), 1.35 – 1.29 (m, 1 H), 1.22- 1.29 (m, 1 H), 1.04- 1.19 (m, 2 H), 0.93- 1.01 (m, 2 H), 0.82 (s, 9 H), 0.63- 0.73 (m, 2 H), 0.44- 0.38 (m, 2 H); LCMS (m/z, ES+) = 437.4 (M+1).

[00495] Se calentó una solución del éster anterior en LiOH 1 M (1.2 ml) y MeOH (1.2 ml) a 50°C durante 2 h. Se añadió ácido cítrico 1 M (1.5 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 15 minutos. El sólido se recogió por filtración, se lavó con agua, se secó para proporcionar (S)-6-(terc-butyl)-2-ciclopropil-3-(ciclopropilmetoxi)-10-oxo-5,10-dihidro-6H-pirido[1,2-h] [1,7] naftiridina-9-ácido carboxílico (38.8 mg, 77% durante 2 pasos) como un sólido blanco. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 16.53 (s, 1 H), 8.76 (s, 1 H), 7.38 (s, 1 H), 7.35 (s, 1 H), 4.62 (d, *J*=6.3 Hz, 1 H), 4.05- 3.94 (m, 2 H), 3.42- 3.55 (m, 1 H), 3.30- 3.28 (m, 1H), 1.26- 1.44 (m, 1 H), 0.93- 1.06 (m, 4 H), 0.72 (s, 9 H), 0.65- 0.59 (m, 2 H), 0.43- 0.5 (m, 2 H); LCMS (m/z, ES+) = 409.2 (M+1).

[00496] Ejemplo 15 (Compuesto 234)

[00497] (S)-6-(terc-Butil)-2-ciclopropil-3-(3-metoxipropoxi)-10-oxo-6,10-
dihidro-5H-pirido[1,2-h] [1,7] naftiridina-9-ácido carboxílico



[00498]
[00499]

Una solución de etil (S)-6-(terc-butil)-2-cloro-3-(3-metoxipropoxi)-10-

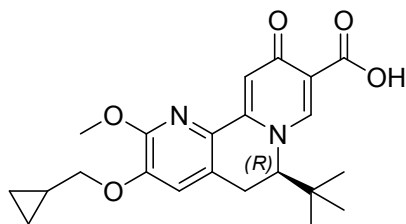
5 oxo-5,10-dihidro-6H-pirido [1,2-h] [1,7] naftiridina-9-carboxilato (46 mg, 0.10 mmol), Pd
 (PPh₃)₄ (24 mg, 0.020 mmol), carbonato de potasio (42 mg, 0.31 mmol), y ácido
 ciclopropilborónico (18 mg, Se calentaron 0.21 mmol) en 1,4-dioxano (1.0 ml) a 100 °C
 durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con CH₂Cl₂ y se filtró a través de
 Celite. El filtrado se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (0-
 10 100% (3:1 EtOAc:EtOH) en hexanos) para proporcionar (S)-etil 6-(terc-butil)-2-ciclopropil-
 3-(3-metoxipropoxi)-10-oxo-6,10-dihidro-5H-pirido[1,2-h] [1,7] naftiridina-9-carboxilato (43.6
 mg, 94%) como un sólido blanco. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.16 (s, 1 H), 7.45 (s,
 1 H), 6.83 (s, 1 H), 4.39 (q, J=7.0 Hz, 2 H), 4.13 (m, 2 H), 3.89 (d, J=6.6 Hz, 1 H), 3.62 (m,
 2 H), 3.39- 3.46 (m, 1 H), 3.38 (s, 3 H), 3.13 (d, J=16.8 Hz, 1 H), 2.40- 2.50 (m, 1 H), 2.15
 15 (quin, J=6.1 Hz, 2 H), 1.40 (t, J=7.0 Hz, 3 H), 1.14- 1.22 (m, 1 H), 1.04- 1.12 (m, 1 H), 0.93-
 1.02 (m, 2 H), 0.83 (s, 9 H); LCMS (m/z, ES⁺) = 455.5 (M+1).

[00500]

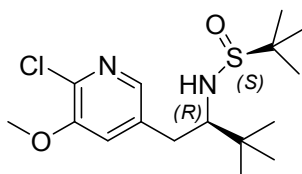
Una solución del éster anterior en LiOH 1 M (1.2 ml) y MeOH (1.2
 ml) se calentó a 50°C durante 2 h. Se añadió ácido cítrico 1 M (1.5 ml) y la mezcla de
 reacción se agitó durante 15 minutos. El sólido se recogió por filtración, se lavó con agua,
 20 se secó para proporcionar (S)-6-(terc-butil)-2-ciclopropil-3-(3-metoxipropoxi)-10-oxo-5,10-
 dihidro-6H-pirido[1,2-h] [1,7] naftiridina-9-ácido carboxílico (27.2 mg, 62%) como un sólido
 blanco. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 16.53 (s, 1 H), 8.76 (s, 1 H), 7.43 (s, 1 H),
 7.35 (s, 1 H), 4.62 (d, J=6.3 Hz, 1 H), 4.11- 4.24 (m, 2 H), 3.42- 3.57 (m, 4 H), 3.26 (s, 3
 H), 2.41- 2.46 (m, 1 H), 2.05 (quin, J=6.2 Hz, 2 H), 0.94- 1.06 (m, 4 H), 0.73 (s, 9 H); LCMS
 25 (m/z, ES⁺) = 427.2 (M+1).

[00501] **Ejemplo 16 (Compuesto 235)**

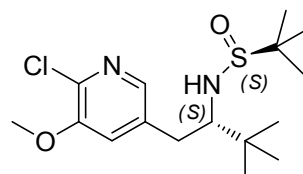
[00502] (R)-6-(terc-Butil)-3-(ciclopropilmetoxi)-2-metoxi-10-oxo-6,10-dihidro-
5H-pirido[1,2-h] [1,7] naftiridina-9-ácido carboxílico

**[00503]****[00504]**

Paso 1: (S)-N-((R)-1-(6-cloro-5-metoxipiridin-3-il)-3,3-dimetilbutan-2-il)-2-metilpropano-2-sulfinamida y (S)-N-((S)-1-(6-cloro-5-metoxipiridin-3-il)-3,3-dimetilbutan-2-il)-2-metilpropano-2-sulfinamida



y

**[00505]****[00506]**

Una solución de 1-(6-cloro-5-metoxipiridin-3-il)-3,3-dimetilbutan-2-ona (2.56 g, 10.57 mmol), (S)-2-metilpropano-2-sulfinamida (2.56 g, 21.14 mmol), Ti (OEt) 4 (6.03 g, 26.4 mmol) en tolueno (8.5 ml) se agitó durante 10 minutos a 60°C y el recipiente se evacuó. La mezcla de reacción se agitó a 60°C al vacío durante 24 h. El recipiente se volvió a presurizar con nitrógeno, se añadieron tolueno (5 ml) y Ti (OEt) 4 (2.4 g, 10.5 mmol) y la mezcla de reacción se agitó al vacío durante 4 h. El recipiente se volvió a presurizar con nitrógeno, se añadió tolueno (5 ml) y la mezcla de reacción se agitó al vacío durante otras 3 h. La mezcla de reacción de la garrapata se reservó en THF (70.5 ml), se añadió Ti (OEt) 4 adicional (2.4 g, 10.5 mmol), y la solución se enfrió a -30°C. Se añadió NaBH₄ (1.20 g, 31.7 mmol) en porciones. La mezcla de reacción se dejó calentar lentamente hasta temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con THF (130 ml) y salmuera (3 ml), se agitó durante 30 minutos y luego se filtró a través de Celite. El filtrado se evaporó y se purificó por cromatografía en gel de sílice para proporcionar los dos diastereómeros.

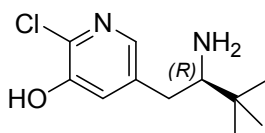
[00507]

El diastereómero principal es un sólido blanco: (S)-N-((R)-1-(6-cloro-5-metoxipiridin-3-il)-3,3-dimetilbutan-2-il)-2-metilpropano-2-sulfinamida (1.8 g, 50%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.81 (d, J=2.0 Hz, 1 H), 7.40 (d, J=2.0 Hz, 1 H), 3.97 (s, 3 H), 3.26 (m, 1 H), 3.06- 3.15 (m, 2 H), 2.72 (dd, J=14.8, 8.2 Hz, 1 H), 1.17 (s, 9 H), 0.99 (s, 9 H); LCMS (m/z, ES+) = 346.8, 348.5 (M+1).

[00508]

El diastereómero menor es un aceite transparente: (S)-N-((S)-1-(6-cloro-5-metoxipiridin-3-il)-3,3-dimetilbutan-2-il)-2-metilpropano-2-sulfinamida (1.2 g, 33%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.77 (d, J=1.6 Hz, 1 H), 7.07 (d, J=1.6 Hz, 1 H), 3.93 (s, 3 H), 3.19- 3.33 (m, 2 H), 3.02 (dd, J=14.1, 2.7 Hz, 1 H), 2.55 (dd, J=14.1, 10.5 Hz, 1 H), 1.08 (s, 9 H), 0.98 (s, 9 H); LCMS (m/z, ES+) = 346.8, 348.0 (M+1).

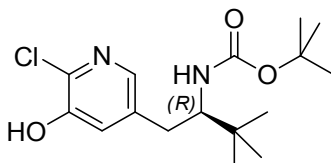
[00509] Paso 2: (R)-5-(2-Amino-3,3-dimetilbutil)-2-cloropiridin-3-ol



[00510]
[00511]

Se agitó una solución de (S)-N-((R)-1-(6-cloro-5-metoxipiridin-3-il)-3,3-dimetilbutan-2-il)-2-metilpropano-2-sulfonamida (1.82 g, 5.26 mmol) en 1,2-dicloroetano (26.3 ml) a 0°C. Se añadió lentamente tribromuro de boro (3.48 ml, 36.8 mmol). La mezcla de reacción se retiró del baño de enfriamiento y se agitó durante la noche a TA. La solución se enfrió a 0°C y se inactivó mediante la adición cuidadosa de MeOH. La suspensión resultante se evaporó. Se añadió EtOAc y el sólido se recogió por filtración, se lavó con EtOAc, se secó para proporcionar (S)-5-(2-amino-3,3-dimetilbutil)-2-cloropiridin-3-ol, como una sal bis HBr. (2.1 g, cant.) LCMS (m/z, ES+) = 229.2, 231.2 (M+1).

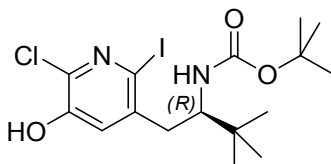
[00512] Paso 3: (R)-terc-Butil (1-(6-cloro-5-hidroxipiridin-3-il)-3,3-dimetilbutan-2-il)carbamato



[00513]
[00514]

Una suspensión agitada de (R)-5-(2-amino-3,3-dimetilbutil)-2-cloropiridin-3-ol. Se agitó 2HBr (1.0 g, 2.51 mmol) y Boc-anhídrido (0.80 g, 3.67 mmol) en THF (25.1 ml) a 60°C durante 1,5 h. Se añadieron THF (10 ml) y trietilamina (0.35 ml, 2.51 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante otros 30 minutos. Se añadió trietilamina adicional (0.35 ml, 2.51 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 60°C durante 1 hora. La solución se evaporó luego hasta sequedad. El sólido se suspendió en éter dietílico, se aisló por filtración y se lavó con éter dietílico adicional. El sólido se reservó en EtOAc y se lavó con NaHCO₃ acuoso diluido y salmuera. La fase orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró y se evaporó para proporcionar (R)-terc-butil (1-(6-cloro-5-hidroxipiridin-3-il)-3,3-dimetilbutan-2-il)carbamato (1.01 g, 99%) como un sólido amarillo claro. LCMS (m/z, ES+) = 329.2, 331.2 (M+1).

[00515] Paso 4: (R)-terc-Butil (1-(6-cloro-5-hidroxi-2-yodopiridin-3-il)-3,3-dimetilbutan-2-il)carbamato



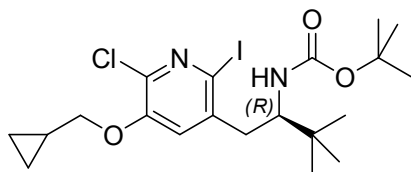
[00516]
[00517]

Se añadió yodo (0.64 g, 2.51 mmol) a una solución agitada de terc-butil (R)-1-(6-cloro-5-hidroxipiridin-3-il)-3,3-dimetilbutan-2-il)carbamato (0.83 g, 2.51

mmol) y K_2CO_3 (1.04 g, 7.53 mmol) en agua (6.3 mL) y 1,4-dioxano (6.3 mL). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 1.5h.

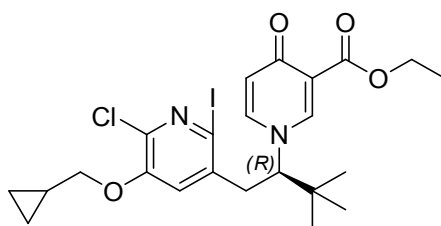
[00518] Se añadió Na_2SO_3 sólido mientras se agitaba hasta que la solución ya no era marrón oscuro. La solución se diluyó con salmuera y EtOAc. La fase acuosa se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se evaporaron para proporcionar (R)-terc-butil (1-(6-cloro-5-hidroxi-2-yodopiridin-3-il)-3,3-dimetilbutan-2-il)carbamato como una espuma amarilla (0.38 g, 34%). LCMS (m/z, ES+) = 455.4, 457.1 (M+1).

[00519] Paso 5: (R)-terc-Butil (1-(6-cloro-5-(ciclopropilmetoxi)-2-yodopiridin-3-il)-3,3-dimetilbutan-2-il)carbamato



[00520]
[00521] Una solución de terc-butil (R)-(1-(6-cloro-5-hidroxi-2-yodopiridin-3-il)-3,3-dimetilbutan-2-il) carbamato (0.3819 g, 0.840 mmol), K_2CO_3 (0.35 g, 2.52 mmol), y (bromometil) ciclopropano (0.23 g, 1.68 mmol) en DMF (5.6 ml) se calentó a 80 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se evaporó a sequedad y el residuo se reservó en CH_2Cl_2 y H_2O . La fase acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (2x) y las capas orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se evaporaron para proporcionar terc-butil (R)-(1-(6-cloro-5-(ciclopropilmetoxi)-2-yodopiridin-3-il)-3,3-dimetilbutan-2-il)carbamato (415.4 mg, 97%) como un sólido blanquecino. LCMS (m/z, ES+) = 509.2, 511.2 (M+1).

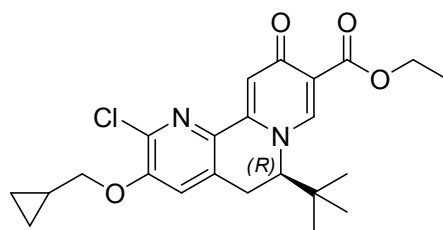
[00522] Paso 6: Etil (R)-1-(1-(6-cloro-5-(ciclopropilmetoxi)-2-yodopiridin-3-il)-3,3-dimetilbutan-2-il)-4-oxo-1,4-dihidropiridina-3-carboxilato



[00523]
[00524] Se añadió cloruro de hidrógeno 4 M en dioxano (3.06 ml, 12.25 mmol) a una solución de terc-butil (R)-(1-(6-cloro-5-(ciclopropilmetoxi)-2-yodopiridin-3-il)-3,3-dimetilbutan-2-il) carbamato (0.42 g, 0.82 mmol) en CH_2Cl_2 (3 ml). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 3 horas y se evaporó a sequedad. El sólido se disolvió en CH_2Cl_2 (1 ml) y Et_3N (1 ml), se agitó, y luego se evaporó a sequedad. El residuo se reservó en $NaHCO_3$ saturado y CH_2Cl_2 . La fase acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (2x) y las capas orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se evaporaron para proporcionar (R)-1-(6-cloro-5-(ciclopropilmetoxi)-2-yodopiridin-3-il)-3,3-dimetilbutan-2-

amina. Una solución de la amina y el etil 4-oxo-4H-piran-3-carboxilato (151 mg, 0.90 mmol) en ácido acético (8,2 ml) anterior se agitó a 100 °C durante 7 h. La mezcla de reacción se evaporó a sequedad y el residuo se purificó por cromatografía de fase inversa (5-100% CH₃CN/H₂O (0.1% ácido fórmico)) para proporcionar etil (R)-1-(1-(6-cloro-5-(ciclopropilmetoxi)-2-yodopiridin-3-il)-3,3-dimetilbutan-2-il)-4-oxo-1,4-dihidropiridina-3-carboxilato (389 mg, 85%) como un sólido tostado claro. LCMS (m/z, ES-) = 575.2, 577.2 (M-1).

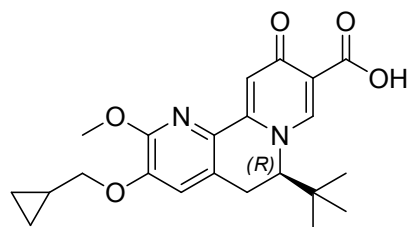
[00525] Paso 7: (R)-Etil 6-(terc-butil)-2-cloro-3-(ciclopropilmetoxi)-10-oxo-6,10-dihidro-5H-pirido[1,2-h] [1,7] naftiridina-9-carboxilato



[00526]
[00527]

Un matraz que contiene etil (R)-1-(1-(6-cloro-5-(ciclopropilmetoxi)-2-yodopiridin-3-il)-3,3-dimetilbutan-2-il)-4- El oxo-1,4-dihidropiridina-3-carboxilato (0.39 g, 0.70 mmol), acetato de potasio (0.14 g, 1.39 mmol) y bromuro de paladio (II) (0.037 g, 0.14 mmol) se purgó con nitrógeno. Se añadió N, N-dimetilacetamida (DMA) desgasificada (7.0 ml) y la mezcla de reacción se calentó a 90 °C durante 24 h. La solución se purificó por cromatografía de fase inversa (10-100% CH₃CN/H₂O (0.1% ácido fórmico)) para proporcionar etil (R)-6-(terc-butil)-2-cloro-3-(ciclopropilmetoxi)-10-oxo-5,10-dihidro-6H-pirido[1,2-h] [1,7] naftiridina-9-carboxilato (167 mg, 56%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.18 (s, 1 H), 7.49 (s, 1 H), 6.96 (s, 1 H), 4.40 (q, J=7.3 Hz, 2 H), 3.96 (d, J=7.0 Hz, 2 H), 3.93 (d, J=6.6 Hz, 1 H), 3.46 (dd, J=17.0, 6.8 Hz, 1 H), 3.19 (d, J=16.8 Hz, 1 H), 1.41 (t, J=7.0 Hz, 3 H), 1.30- 1.37 (m, 1 H), 0.85 (s, 9 H), 0.76- 0.70 (m, 2 H), 0.41- 0.48 (m, 2 H); LCMS (m/z, ES-) = 429.4, 431.4 (M-1).

[00528] Paso 8: (R)-6-(terc-Butil)-3-(ciclopropilmetoxi)-2-metoxi-10-oxo-6,10-dihidro-5H-pirido[1,2-h] [1,7] naftiridina-9-ácido carboxílico



[00529]
[00530]

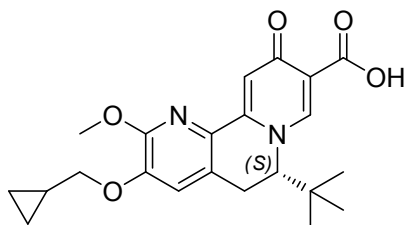
Una solución de etil (R)-6-(terc-butil)-2-cloro-3-(ciclopropilmetoxi)-10-oxo-5,10-dihidro-6H-pirido[1,2-h] [1,7] naftiridina-9-carboxilato (33 mg, 0.077 mmol), NaB(OMe)₄ (36 mg, 0.23 mmol), tBuXPhos (6.5 mg, 0.015 mmol) y Pd₂(dba)₃ (7.0 mg, 7.66 μmol) en DMF (0.77 mL) se calentó a 80°C durante 2h. La mezcla de reacción se filtró a

través de celite y el celite se enjuagó con EtOAc y CH₂Cl₂. El filtrado se evaporó, el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (0-100% (3:1 EtOAc:EtOH) en hexanos) para proporcionar etil (R)-6-(terc-butil)-3-(ciclopropilmetoxi)-2-metoxi-10-oxo-5,10-dihidro-6H-pirido[1,2-h] [1,7] naftiridina-9-carboxilato (27 mg, 83%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.17 (s, 1 H), 7.42 (s, 1 H), 6.80 (s, 1 H), 4.39 (q, *J*=7.0 Hz, 2 H), 4.05 (s, 3 H), 3.94- 3.85 (m, 3 H), 3.42 (dd, *J*=16.6, 6.8 Hz, 1 H), 3.09 (d, *J*=16.8 Hz, 1 H), 1.37- 1.40 (t, *J*=7.2 Hz, 4 H), 1.27- 1.37 (m, 1 H), 0.85 (s, 9 H), 0.66- 0.75 (m, 2 H), 0.42- 0.37 (m, 2 H); LCMS (*m/z*, ES⁺) = 427.4 (*M*+1).

[00531] Una solución del anterior éster en 1M LiOH (1 mL) y MeOH (1 mL) se calentó a 50°C durante 2 h. La mezcla de reacción se filtró a través de un filtro de Acrodisc para eliminar partículas finas y 1M de ácido cítrico (1 mL) se añadió al filtrado transparente. El precipitado se recogió por filtración, se lavó con agua, y se secó para proporcionar (R)-6-(terc-butil)-3-(ciclopropilmetoxi)-2-metoxi-10-oxo-5,10-dihidro-6H-pirido[1,2-h] [1,7] naftiridina-9-ácido carboxílico (19 mg, 62% durante 2 pasos) como un sólido blanquecino. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 16.53 (s, 1 H), 8.77 (s, 2 H), 7.40 (s, 2 H), 7.36 (s, 2 H), 4.62 (d, *J*=6.8 Hz, 1 H), 3.97 (s, 3 H), 3.96- 3.89 (m, 2 H), 3.49- 3.40 (m, 1 H), 1.22- 1.32 (m, 1 H), 0.75 (s, 9 H), 0.57- 0.65 (m, 2 H), 0.31- 0.40 (m, 2 H); LCMS (*m/z*, ES⁺) = 399.2 (*M*+1).

[00532] Ejemplo 17 (Compuesto 236)

[00533] (S)-6-(terc-Butil)-3-(ciclopropilmetoxi)-2-metoxi-10-oxo-6,10-dihidro-5H-pirido[1,2-h] [1,7] naftiridina-9-ácido carboxílico



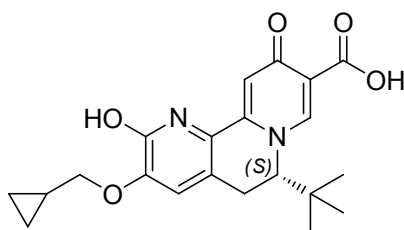
[00534]
[00535] Una solución de etil (S)-6-(terc-butil)-2-cloro-3-(ciclopropilmetoxi)-10-oxo-5,10-dihidro-6H-pirido[1,2-h] [1,7] naftiridina-9-carboxilato (52 mg, 0.12 mmol), NaB(OMe)₄ (57 mg, 0.36 mmol), tBuXPhos (10.3 mg, 0.024 mmol) y Pd₂(dba)₃ (11.0 mg, 0.012 mmol) en DMF (1.2 mL) se calentó a 80°C durante 2h. La mezcla de reacción se filtró a través de celite y el celite se enjuagó con EtOAc y CH₂Cl₂. El filtrado se evaporó, el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (0-100% (3:1 EtOAc:EtOH) en hexanos) para proporcionar etil (S)-6-(terc-butil)-3-(ciclopropilmetoxi)-2-metoxi-10-oxo-5,10-dihidro-6H-pirido[1,2-h] [1,7] naftiridina-9-carboxilato (32 mg, 62%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.17 (s, 1 H), 7.44 (s, 1 H), 6.80 (s, 1 H), 4.40 (q, *J*=7.2 Hz, 2 H), 4.06 (s, 3 H), 3.89 (m, 3 H), 3.42 (dd, *J*=16.8, 7.0 Hz, 1 H), 3.09 (d, *J*=16.4 Hz, 1 H), 1.40 (t,

$J=7.0$ Hz, 3 H), 1.31- 1.37 (m, 1 H), 0.84 (s, 9 H), 0.68- 0.75 (m, 2 H), 0.36- 0.43 (m, 2 H); LCMS (m/z , ES+) = 427.4 (M+1).

[00536] Una solución del anterior éster en 1M LiOH (0.75 mL) y MeOH (0.75 mL) se calentó a 50°C durante 2 h. 1M de ácido cítrico (0.75 mL) se añadió a la mezcla de reacción y el precipitado se recogió por filtración, se lavó con agua, y se secó para proporcionar (S)-6-(terc-butil)-3-(ciclopropilmetoxi)-2-metoxi-10-oxo-6,10-dihidro-5H-pirido[1,2-h] [1,7] naftiridina-9-ácido carboxílico (26.5 mg, 55% durante 2 pasos) como un sólido blanco. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 16.11 (s, 1 H), 8.45 (s, 1 H), 7.65 (s, 1 H), 6.83 (s, 1 H), 4.08 (s, 3 H), 4.04 (d, $J=6.8$ Hz, 1 H), 3.92 (m, 2 H), 3.48 (dd, $J=17.1$, 7.3 Hz, 1 H), 3.16 (d, $J=17.1$ Hz, 1 H), 1.31- 1.43 (m, 1 H), 0.86 (s, 9 H), 0.69- 0.78 (m, 2 H), 0.41 (m, 2 H); LCMS (m/z , ES+) = 399.3 (M+1).

[00537] Ejemplo 18 (Compuesto 237)

[00538] (S)-6-(terc-Butil)-3-(ciclopropilmetoxi)-2-hidroxi-10-oxo-6,10-dihidro-5H-pirido[1,2-h] [1,7] naftiridina-9-ácido carboxílico



[00539]
[00540]

El producto desmetilado se formó como un subproducto de la reacción que produjo etil (S)-6-(terc-butil)-3-(ciclopropilmetoxi)-2-metoxi-10-oxo-5,10-dihidro-6H-pirido[1,2-h] [1,7] naftiridina-9-carboxilato y se recogió como fracciones mixtas que se combinaron. La repurificación por cromatografía de fase inversa (10-100% $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ (0.1% ácido fórmico)) produjo (S)-etil 6-(terc-butil)-3-(ciclopropilmetoxi)-2-hidroxi-10-oxo-6,10-dihidro-5H-pirido[1,2-h] [1,7] naftiridina-9-carboxilato (8.3 mg, 17%). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 8.18 (s, 1 H), 6.85 (s, 1 H), 6.55 (s, 1 H), 4.37 (q, $J=7.0$ Hz, 2 H), 3.83- 3.97 (m, 3 H), 3.33 (dd, $J=16.8$, 6.6 Hz, 1 H), 2.95 (d, $J=17.2$ Hz, 1 H), 1.33- 1.42 (m, 4 H), 0.65- 0.74 (m, 2 H), 0.40 (m, 2 H); LCMS (m/z , ES+) = 413.3 (M+1).

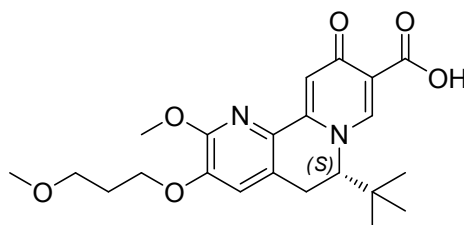
[00541] Una solución del anterior éster en 1M LiOH (0.5 mL) y MeOH (0.5 mL) se calentó a 50°C durante 2 h. 1M de ácido cítrico (0.5 mL) se añadió a la mezcla de reacción y la solución se purificó por cromatografía de fase inversa (5-100% $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ (0.1% ácido fórmico)) para proporcionar (S)-6-(terc-butil)-3-(ciclopropilmetoxi)-2-hidroxi-10-oxo-5,10-dihidro-6H-pirido[1,2-h] [1,7] naftiridina-9-ácido carboxílico (6.4 mg, 14% durante 2 pasos) como un sólido amarillo. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 15.72 (br. s., 1 H), 8.44 (s, 1 H), 7.38 (s, 1 H), 6.66 (s, 1 H), 4.04 (d, $J=4.9$ Hz, 1 H), 3.96 (d, $J=6.8$ Hz, 2 H),

3.40- 3.53 (m, 1 H), 3.04 (d, $J=17.1$ Hz, 1 H), 1.34- 1.45 (m, 1 H), 0.89 (s, 9 H), 0.77- 0.72 (m, 2 H), 0.47- 0.42 (m, 2 H); LCMS (m/z , ES+) = 385.2 (M+1).

[00542] Ejemplo 19 (Compuesto 238)

[00543] (S)-6-(terc-Butil)-2-metoxi-3-(3-metoxipropoxi)-10-oxo-6,10-dihidro-

5H-pirido[1,2-h] [1,7] naftiridina-9-ácido carboxílico



**[00544]
[00545]**

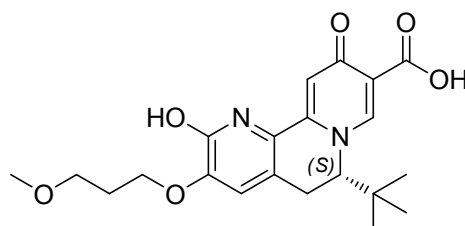
Una solución de etil (S)-6-(terc-butil)-2-cloro-3-(3-metoxipropoxi)-10-oxo-5,10-dihidro-6H-pirido[1,2-h] [1,7] naftiridina-9-carboxilato (46.8 mg, 0.10 mmol), NaB(OMe)₄ (49 mg, 0.31 mmol), tBuXPhos (8.9 mg, 0.021 mmol) y Pd₂(dba)₃ (9.6 mg, 0.010 mmol) en DMF (1.0 mL) se calentó a 80°C durante 2h. La mezcla de reacción se filtró a través de celite y el celite se enjuagó con CH₂Cl₂. El filtrado se evaporó y el residuo se volvió a someter a las condiciones de reacción con más reactivos: NaB(OMe)₄ (49 mg, 0.31 mmol), tBuXPhos (8.9 mg, 0.021 mmol) y Pd₂(dba)₃ (9.6 mg, 0.010 mmol) en DMF (1.0 mL) a 80°C durante otras 3h. La mezcla de reacción se filtró a través de celite y el celite se enjuagó con CH₂Cl₂. El filtrado se evaporó, el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (0-100% (3:1 EtOAc:EtOH) en hexanos) para proporcionar etil (S)-6-(terc-butil)-2-metoxi-3-(3-metoxipropoxi)-10-oxo-5,10-dihidro-6H-pirido[1,2-h] [1,7] naftiridina-9-carboxilato as a sólido tostado. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.18 (s, 1 H), 7.44 (s, 1 H), 6.86 (s, 1 H), 4.40 (q, $J=7.3$ Hz, 2 H), 4.19- 4.12 (m, 2 H), 4.05 (s, 3 H), 3.90 (d, $J=6.6$ Hz, 1 H), 3.61- 3.55 (m, 2 H), 3.42 (dd, $J=16.8$, 7.0 Hz, 1 H), 3.37 (s, 3 H), 3.11 (d, $J=16.8$ Hz, 1 H), 2.15 (quin, $J=6.2$ Hz, 2 H), 1.40 (t, $J=7.0$ Hz, 3 H), 0.86 (s, 9 H); LCMS (m/z , ES+) = 445.0 (M+1).

[00546]

Una solución del anterior éster en 1M LiOH (0.75 mL) y MeOH (0.75 mL) se calentó a 50°C durante 2 h. 1M de ácido cítrico (0.75 mL) se añadió a la mezcla de reacción y la solución se purificó por cromatografía de fase inversa (5-100% CH₃CN/H₂O (0.1% ácido fórmico)) para proporcionar (S)-6-(terc-butil)-2-metoxi-3-(3-metoxipropoxi)-10-oxo-5,10-dihidro-6H-pirido[1,2-h] [1,7] naftiridina-9-ácido carboxílico (19.6 mg, 45% durante 2 pasos) como un sólido blanco. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 16.12 (s, 1 H), 8.46 (s, 1 H), 7.65 (s, 1 H), 6.90 (s, 1 H), 4.24- 4.13 (m, 2 H), 4.06 (s, 1 H), 3.63- 3.55 (m, 2 H), 3.49 (dd, $J=16.6$, 6.3 Hz, 1 H), 3.38 (s, 3 H), 3.18 (d, $J=17.1$ Hz, 1 H), 2.16 (quin, $J=6.1$ Hz, 2 H), 0.87 (s, 9 H); LCMS (m/z , ES+) = 417.2 (M+1).

[00547] Ejemplo 20 (Compuesto 239)

[00548] (S)-6-(terc-Butil)-2-hidroxi-3-(3-metoxipropoxi)-10-oxo-6,10-dihidro-5H-pirido[1,2-h] [1,7] naftiridina-9-ácido carboxílico

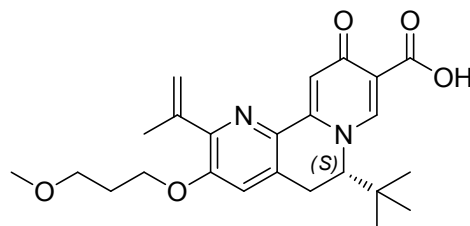


[00549]
[00550]

El producto desmetilado se formó como un subproducto de la reacción que produjo etil (S)-6-(terc-butyl)-2-metoxi-3-(3-metoxipropoxi)-10-oxo-5,10-dihidro-6H-pirido[1,2-h] [1,7] naftiridina-9-carboxilato y se recogió como fracciones mixtas que se combinaron y se sometieron a condiciones de hidrólisis sin purificación adicional. Una solución de the éster en 1M LiOH (0.5 mL) y MeOH (0.5 mL) se calentó a 50°C durante 2 h. 1M de ácido cítrico (0.5 mL) se añadió a la mezcla de reacción y la solución se purificó por cromatografía de fase inversa (5-100% CH₃CN/H₂O (0.1% ácido fórmico)) para proporcionar (S)-6-(terc-butyl)-2-hidroxi-3-(3-metoxipropoxi)-10-oxo-5,10-dihidro-6H-pirido[1,2-h] [1,7] naftiridina-9-ácido carboxílico (3.4 mg, 8% durante 2 pasos) como un sólido amarillo. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 15.76 (br. s., 1 H), 8.42 (s, 1 H), 7.47 (s, 1 H), 6.70 (s, 1 H), 4.20 (t, J=6.1 Hz, 2 H), 4.04 (d, J=6.3 Hz, 1 H), 3.61- 3.76 (m, 2 H), 3.48 (dd, J=17.1, 6.8 Hz, 1 H), 3.41 (s, 3 H), 3.04 (d, J=17.1 Hz, 1 H), 2.21 (quin, J=6.0 Hz, 2 H), 0.89 (s, 9 H); LCMS (m/z, ES⁺) = 403.2 (M+1).

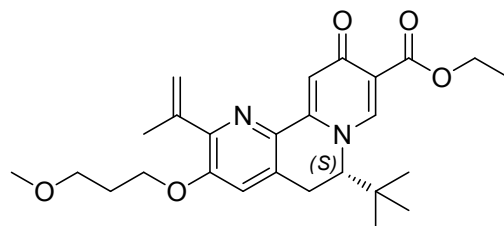
[00551] **Ejemplo 21 (Compuesto 240)**

[00552] (S)-6-(terc-Butil)-3-(3-metoxipropoxi)-10-oxo-2-(prop-1-en-2-il)-6,10-dihidro-5H-pirido[1,2-h] [1,7] naftiridina-9-ácido carboxílico



[00553]
[00554]

Paso 1: (S)-Etil 6-(terc-butyl)-3-(3-metoxipropoxi)-10-oxo-2-(prop-1-en-2-il)-6,10-dihidro-5H-pirido[1,2-h] [1,7] naftiridina-9-carboxilato

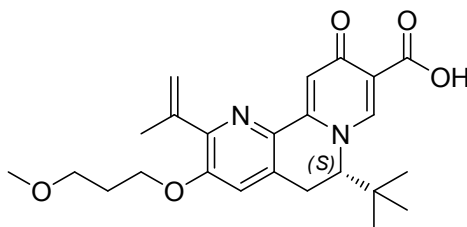


[00555]
[00556]

Una solución de etil (S)-6-(terc-butyl)-2-cloro-3-(3-metoxipropoxi)-10-oxo-5,10-dihidro-6H-pirido[1,2-h] [1,7] naftiridina-9-carboxilato (88.4 mg, 0.20 mmol),

isopropeniltrifluoroborato de potasio (58 mg, 0.39 mmol), carbonato de sodio (63 mg, 0.59 mmol) y $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (23 mg, 0.020 mmol) en etanol (2.0 mL) se agitó a 80°C durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con CH_2Cl_2 y se filtró a través de celite. El filtrado se evaporó, el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (0-100% (3:1 EtOAc:EtOH) en hexanos) para proporcionar etil (S)-6-(terc-butil)-3-(3-metoxipropoxi)-10-oxo-2-(prop-1-en-2-il)-5,10-dihidro-6H-pirido[1,2-h] [1,7] naftiridina-9-carboxilato (87.5 mg, 98%) como un sólido blanco. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 8.18 (s, 1 H), 7.54 (s, 1 H), 7.00 (s, 1 H), 5.91 (s, 1 H), 5.54 (s, 1 H), 4.39 (q, $J=7.0$ Hz, 2 H), 4.07- 4.22 (m, 2 H), 3.93 (d, $J=6.6$ Hz, 1 H), 3.61- 3.56 (m, 2 H), 3.48 (dd, $J=17.0$, 6.8 Hz, 1 H), 3.37 (s, 3 H), 3.19 (d, $J=16.8$ Hz, 1 H), 2.25 (s, 3 H), 2.13 (quin, $J=6.1$ Hz, 2 H), 1.40 (t, $J=7.2$ Hz, 3 H), 0.85 (s, 9 H); LCMS (m/z , ES+) = 455.9 (M+1).

[00557] Paso 2: (S)-6-(terc-Butil)-3-(3-metoxipropoxi)-10-oxo-2-(prop-1-en-2-il)-6,10-dihidro-5H-pirido[1,2-h] [1,7] naftiridina-9-ácido carboxílico

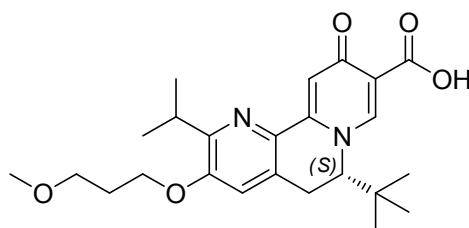


[00558]
[00559]

El título Compuesto se aisló como producto secundario mediante hidrólisis promovida por base durante una reacción de oxidación de etil (S)-6-(terc-butil)-3-(3-metoxipropoxi)-10-oxo-2-(prop-1-en-2-il)-5,10-dihidro-6H-pirido[1,2-h] [1,7] naftiridina-9-carboxilato (30.3 mg, 0.067 mmol) con yoduro de trimetilsulfoxonio (31 mg, 0.14 mmol) y KOtBu (15 mg, 0.13 mmol) en DMSO (0.64 mL) y THF (0.27 mL). La purificación de la mezcla de reacción se realizó por cromatografía de fase inversa. (5-100% $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ (0.1% ácido fórmico)) produjo (S)-6-(terc-butil)-3-(3-metoxipropoxi)-10-oxo-2-(prop-1-en-2-il)-6,10-dihidro-5H-pirido[1,2-h] [1,7] naftiridina-9-ácido carboxílico (4.8 mg, 17%) como un sólido blanco. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 16.16 (s, 1 H), 8.47 (s, 1 H), 7.78 (s, 1 H), 7.04 (s, 1 H), 5.95 (s, 1 H), 5.59 (s, 1 H), 4.26- 4.12 (m, 2 H), 4.07 (d, $J=6.8$ Hz, 1 H), 3.62- 3.57 (m, 2 H), 3.53 (dd, $J=17.3$, 7.1 Hz, 1 H), 3.38 (s, 3 H), 3.26 (d, $J=17.1$ Hz, 1 H), 2.26 (s, 3 H), 2.15 (quin, $J=6.0$ Hz, 2 H), 0.87 (s, 9 H); LCMS (m/z , ES+) = 427.3 (M+1).

[00560] **Ejemplo 22: (Compuesto 241)**

[00561] (S)-6-(terc-Butil)-2-isopropil-3-(3-metoxipropoxi)-10-oxo-6,10-dihidro-5H-pirido[1,2-h] [1,7] naftiridina-9-ácido carboxílico



[00562]
[00563]

Una solución de etil (S)-6-(terc-butil)-3-(3-metoxipropoxi)-10-oxo-2-(prop-1-en-2-il)-5,10-dihidro-6H-pirido[1,2-h] [1,7] naftiridina-9-carboxilato (11.9 mg, 0.026 mmol) y 10 % Pd/C (catalítico) en MeOH (1 mL) se agitó bajo 60 psi H₂ por 1.5h. La mezcla de reacción se filtró a través de celite y evaporó hasta secarse para proporcionar (S)-etil 6-(terc-butil)-2-isopropil-3-(3-metoxipropoxi)-10-oxo-6,10-dihidro-5H-pirido[1,2-h] [1,7] naftiridina-9-carboxilato bruto, el cual se utilizó sin más purificación.

[00564]

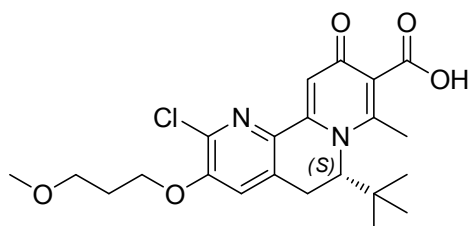
Una solución del anterior éster en 1M LiOH (0.7 mL) y MeOH (0.7 mL) se calentó a 50°C durante 2 h. 1M de ácido cítrico (0.8 mL) se añadió y la mezcla de reacción se agitó por 15 mins. El precipitado se recogió por filtración, se lavó con agua, y se secó para proporcionar (S)-6-(terc-butil)-2-isopropil-3-(3-metoxipropoxi)-10-oxo-5,10-dihidro-6H-pirido[1,2-h] [1,7] naftiridina-9-ácido carboxílico (9.3 mg, 83% durante dos pasos) como un sólido blanquecino. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 16.26 (s, 1 H), 8.46 (s, 1 H), 7.83 (s, 1 H), 6.91 (s, 1 H), 4.08- 4.21 (m, 2 H), 4.05 (d, J=6.8 Hz, 1 H), 3.66- 3.58 (m, 2 H), 3.41- 3.55 (m, 2 H), 3.38 (s, 3 H), 3.22 (d, J=17.1 Hz, 1 H), 2.14 (quin, J=6.0 Hz, 2 H), 1.27 (d, J=6.8 Hz, 6 H), 0.85 (s, 9 H); LCMS (m/z, ES+) = 429.3 (M+1).

[00565]

Ejemplo 23: (Compuesto 243)

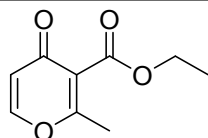
[00566]

(S)-6-(terc-Butil)-2-cloro-3-(3-metoxipropoxi)-8-metil-10-oxo-6,10-dihidro-5H-pirido[1,2-h] [1,7] naftiridina-9-ácido carboxílico



[00567]
[00568]

Paso 1: Etil 2-metil-4-oxo-4H-piran-3-carboxilato

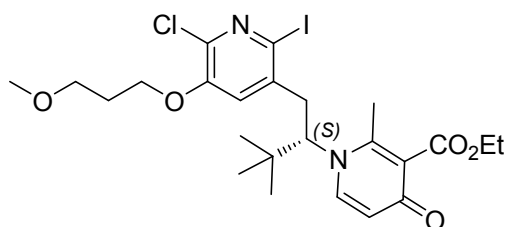


[00569]

Una solución de etil 3-oxobutanoato (3.64 g, 28 mmol) en 20 mL THF se añadió por bomba de jeringa (gota a gota) a un recipiente conteniendo NaH (60% dispersión en aceite mineral) (1.176 g, 29.4 mmol) que se enfrió a 0°C durante la adición. La mezcla de reacción se agitó a TA durante 1h después de completar la adición, y luego

se enfrió nuevamente a 0°C. Una solución de 3-cloruro de cloroacrilil (3.50 g, 28 mmol) en 20 mL THF se añadió lentamente a la mezcla de reacción enfriada mediante una bomba de jeringa durante 1h. Después de completar la adición, la mezcla de reacción se agitó a TA durante la noche y luego se calentó a reflujo durante 2.5h. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con Et₂O (4x) y CH₂Cl₂ (2x). Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na₂SO₄), filtraron, evaporaron y purificaron por cromatografía en gel de sílice (0-100% EtOAc/hexanos) para proporcionar etil 2-metil-4-oxo-4H-piran-3-carboxilato (2.65 g, 52%) como un líquido marrón. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.66 (d, *J*=5.9 Hz, 1 H), 6.36 (d, *J*=5.9 Hz, 1 H), 4.39 (q, *J*=7.3 Hz, 2 H), 2.38 (s, 3 H), 1.38 (t, *J*=7.2 Hz, 3 H); LCMS (*m/z*, ES+) = 183.1 (*M*+1).

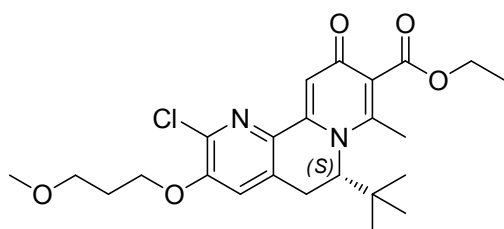
[00570] Paso 2: (S)-Etil 1-(1-(6-cloro-2-yodo-5-(3-metoxipropoxi)piridin-3-il)-3,3-dimetilbutan-2-il)-2-metil-4-oxo-1,4-dihidropiridina-3-carboxilato



[00571]
[00572]

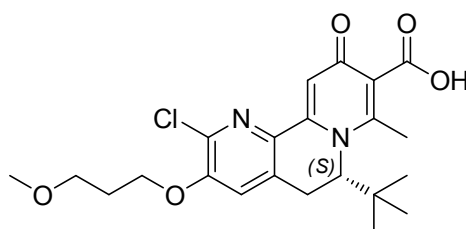
Una solución de (S)-1-(1-(6-cloro-2-yodo-5-(3-metoxipropoxi)piridin-3-il)-3,3-dimetilbutan-2-amina, clorhidrato (196 mg, 0.42 mmol) y etil 2-metil-4-oxo-4H-piran-3-carboxilato (0.23 g, 1.27 mmol) en HOAc (4.2 mL) se agitó a 100°C durante 10 h. La mezcla de reacción se evaporó hasta secarse, incorporada en CH₂Cl₂ y NaHCO₃ saturado y se agitó durante 1h. La capa orgánica se aisló, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se evaporó. El residuo se agitó con adicional etil 2-metil-4-oxo-4H-piran-3-carboxilato (200 mg, 1.10 mmol) en HOAc (4.2 mL) a 100°C durante la noche. La mezcla de reacción se evaporó hasta secarse y el residuo se purificó por cromatografía de fase inversa (5-100% CH₃CN/H₂O (0.1% ácido fórmico)) para proporcionar etil (S)-1-(1-(6-cloro-2-yodo-5-(3-metoxipropoxi)piridin-3-il)-3,3-dimetilbutan-2-il)-2-metil-4-oxo-1,4-dihidropiridina-3-carboxilato (67.4 mg, 27%) como un sólido marrón. LCMS (*m/z*, ES+) = 591.2, 593.2 (*M*+1).

[00573] Paso 3: (S)-Etil 6-(terc-butil)-2-cloro-3-(3-metoxipropoxi)-8-metil-10-oxo-6,10-dihidro-5H-pirido[1,2-h][1,7]naftiridina-9-carboxilato



[00574] Un matraz conteniendo etil (S)-1-(1-(6-cloro-2-yodo-5-(3-metoxipropoxi)piridin-3-il)-3,3-dimetilbutan-2-il)-2-metil-4-oxo-1,4-dihidropiridina-3-carboxilato (67.4 mg, 0.11 mmol), acetato de potasio (22 mg, 0.23 mmol), y bromuro de paladio(II) (6.1 mg, 0.023 mmol) se purgó con nitrógeno. El DMF desgasificado (1.1 mL) se procesó y la mezcla de reacción se calentó a 90 °C durante 24h. La solución se enfrió a TA, bromuro de paladio (II) adicional (6.1 mg, 0.023 mmol) se añadió y la mezcla de reacción se calentó a 90°C durante otras 6h. El disolvente se eliminó por evaporación y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (0-100% 3:1 (EtOAc/EtOH) en hexanos) para proporcionar etil (S)-6-(terc-butil)-2-cloro-3-(3-metoxipropoxi)-8-metil-10-oxo-5,10-dihidro-6H-pirido[1,2-h] [1,7] naftiridina-9-carboxilato (12.1 mg, 23%) como un aceite marrón. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.48 (s, 1 H), 7.00 (s, 1 H), 4.34- 4.45 (m, 3 H), 4.13- 4.24 (m, 2 H), 3.65- 3.58 (m, 2 H), 3.31- 3.41 (m, 4 H), 3.15 (d, *J*=16.8 Hz, 1 H), 2.45 (s, 3 H), 2.12- 2.19 (m, 2 H), 1.38 (t, *J*=7.2 Hz, 3 H), 0.80 (s, 9 H); LCMS (*m/z*, ES+) = 463.3, 465.3 (*M*+1).

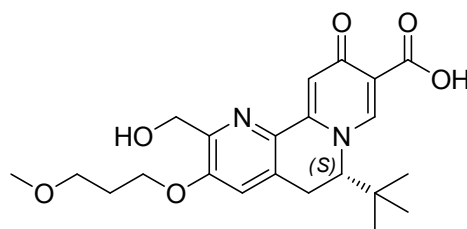
[00575] Paso 4: (S)-6-(terc-Butil)-2-cloro-3-(3-metoxipropoxi)-8-metil-10-oxo-6,10-dihidro-5H-pirido[1,2-h] [1,7] naftiridina-9-ácido carboxílico



[00576]
[00577] Una solución de (S)-etil 6-(terc-butil)-2-cloro-3-(3-metoxipropoxi)-8-metil-10-oxo-6,10-dihidro-5H-pirido[1,2-h] [1,7] naftiridina-9-carboxilato (12.1 mg, 0.026 mmol) en 1M LiOH (0.5 mL) y MeOH (0.5 mL) se calentó a 50°C durante 2 h y después 60°C durante 2h. 1M de ácido cítrico (0.7 mL) se añadió a la mezcla de reacción. La solución se evaporó hasta secarse y el residuo se purificó por cromatografía de fase inversa (5-90% CH₃CN/H₂O (0.1% ácido fórmico)) para proporcionar (S)-6-(terc-butil)-2-cloro-3-(3-metoxipropoxi)-8-metil-10-oxo-5,10-dihidro-6H-pirido[1,2-h] [1,7] naftiridina-9-ácido carboxílico (7.0 mg, 62%) como un sólido blanco. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 17.61 (br. s., 1H), 7.82 (s, 1 H), 7.05 (s, 1 H), 4.81 (d, *J*=5.4 Hz, 1 H), 4.15- 4.28 (m, 2 H), 3.67- 3.57 (m, 2 H), 3.49- 3.41 (m, 1 H), 3.38 (s, 3 H), 3.25 (d, *J*=17.6 Hz, 1 H), 3.18 (s, 3 H), 2.17 (quin, *J*=6.0 Hz, 2 H), 0.81 (s, 9 H); LCMS (*m/z*, ES+) = 435.2, 437.2 (*M*+1).

[00578] Ejemplo 24: (Compuesto 243)

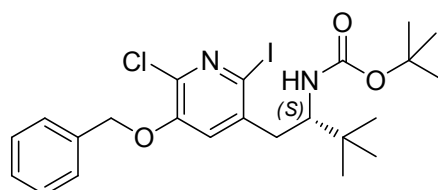
[00579] (S)-6-(terc-Butil)-2-(hidroximetil)-3-(3-metoxipropoxi)-10-oxo-5,10-dihidro-6H-pirido[1,2-h] [1,7] naftiridina-9-ácido carboxílico



[00580]

[00581]

Paso 1: (S)-terc-Butil (1-(5-(benziloxi)-6-cloro-2-yodopiridin-3-il)-3,3-dimetilbutan-2-il)carbamato



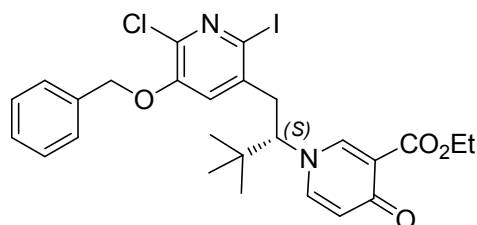
[00582]

[00583]

Una solución de terc-butil (S)-(1-(6-cloro-5-hidroxi-2-yodopiridin-3-il)-3,3-dimetilbutan-2-il)carbamato (2.18 g, 4.79 mmol), K_2CO_3 (1.99 g, 14.38 mmol), (bromometil)benceno (0.86 mL, 7.19 mmol) en DMF (32.0 mL) se calentó a 80°C durante 3h. La mezcla de reacción se evaporó hasta secarse y el residuo fue recogido en CH_2Cl_2 y agua. La capa acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (2x) y las fases orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4), filtraron y evaporaron para proporcionar terc-butil (S)-(1-(5-(benziloxi)-6-cloro-2-yodopiridin-3-il)-3,3-dimetilbutan-2-il)carbamato (cant. asumida), which fue llevado al siguiente paso sin más purificación. LCMS (m/z , ES^+) = 545.4, 547.0 ($M+1$).

[00584]

Paso 2: Etil (S)-1-(1-(5-(benziloxi)-6-cloro-2-yodopiridin-3-il)-3,3-dimetilbutan-2-il)-4-oxo-1,4-dihidropiridina-3-carboxilato



[00585]

[00586]

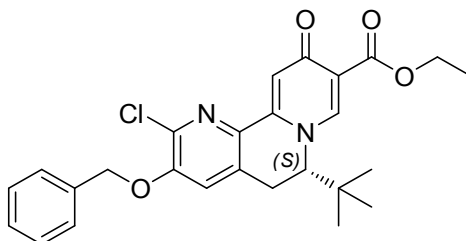
HCl (4M en dioxano) (11.98 mL, 47.9 mmol) se añadió a una solución de terc-butil (S)-(1-(5-(benziloxi)-6-cloro-2-yodopiridin-3-il)-3,3-dimetilbutan-2-il)carbamato (2.61 g, 4.79 mmol) en CH_2Cl_2 (6 mL) y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 3h. La mezcla se evaporó hasta secarse y el residuo fue recogido en $NaHCO_3$ saturado y CH_2Cl_2 . La capa acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (2x) y las fases orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4), filtraron y evaporaron para dar un aceite marrón.

[00587]

Una solución de la anterior amina y etil 4-oxo-4H-pirán-3-carboxilato (0.89 g, 5.27 mmol) en HOAc (24 mL) se agitó a 100°C durante 7h. La mezcla de reacción se evaporó, el residuo fue recogido en CH_2Cl_2 y $NaHCO_3$ saturado, y la solución se agitó vigorosamente durante 30 mins. La fase acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (5x10 mL), y las fases orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4), filtraron, evaporaron y purificaron por

cromatografía en gel de sílice (0-100% (3:1 EtOAc:EtOH) en hexanos) para proporcionar etil (S)-1-(1-(5-(benziloxy)-6-cloro-2-yodopiridin-3-il)-3,3-dimetilbutan-2-il)-4-oxo-1,4-dihidropiridina-3-carboxilato (1.39 g, 49%) como un sólido marrón. LCMS (m/z, ES+) = 596.1, 597.2 (M+1).

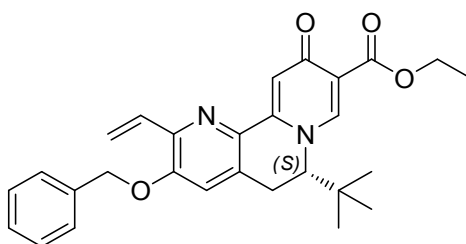
5 **[00588]** Paso 3: Etil (S)-3-(benziloxy)-6-(terc-butil)-2-cloro-10-oxo-5,10-dihidro-6H-pirido[1,2-h] [1,7] naftiridina-9-carboxilato



[00589]
[00590]

Un matraz conteniendo etil (S)-1-(1-(5-(benziloxy)-6-cloro-2-yodopiridin-3-il)-3,3-dimetilbutan-2-il)-4-oxo-1,4-dihidropiridina-3-carboxilato (1.39 g, 2.34 mmol), acetato de potasio (460 mg, 4.68 mmol), y bromuro de paladio(II) (125 mg, 0.47 mmol) se purgó con nitrógeno. El DMF desgasificado (23.4 mL) se añadió y la mezcla de reacción se calentó a 90°C durante 24h. El disolvente se eliminó por evaporación y el residuo se disolvió en CH₂Cl₂, se filtró a través de celite y se purificó por cromatografía en gel de sílice (0-100% 3:1 (EtOAc/EtOH) en hexanos) para proporcionar etil (S)-3-(benziloxy)-6-(terc-butil)-2-cloro-10-oxo-5,10-dihidro-6H-pirido[1,2-h] [1,7] naftiridina-9-carboxilato (706 mg, 65 %) como un sólido marrón. LCMS (m/z, ES+) = 467.3, 469.3 (M+1).

[00591] Paso 4: Etil (S)-3-(benziloxy)-6-(terc-butil)-10-oxo-2-vinil-5,10-dihidro-6H-pirido[1,2-h] [1,7] naftiridina-9-carboxilato

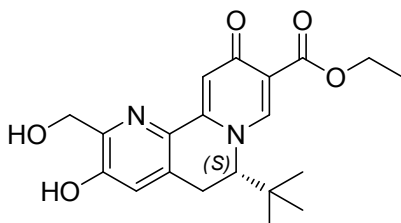


[00592]
[00593]

Una solución de etil (S)-3-(benziloxy)-6-(terc-butil)-2-cloro-10-oxo-5,10-dihidro-6H-pirido[1,2-h] [1,7] naftiridina-9-carboxilato (0.34 g, 0.74 mmol), trifluoro(vinil)-I4-sal de potasio de borano (0.20 g, 1.48 mmol), carbonato de sodio (0.24 g, 2.22 mmol) y Pd(PPh₃)₄ (85 mg, 0.074 mmol) en EtOH (7.4 mL) se agitó a 80°C durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con CH₂Cl₂, se filtró a través de celite, y evaporó. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (0-100% 3:1 (EtOAc/EtOH) en hexanos) para proporcionar etil (S)-3-(benziloxy)-6-(terc-butil)-10-oxo-2-vinil-5,10-dihidro-6H-pirido[1,2-h] [1,7] naftiridina-9-carboxilato (251 mg, 74%) como una espuma

blanquecina. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 8.21 (s, 1 H), 7.39- 7.73 (m, 7 H), 7.00 (s, 1 H), 6.59 (d, $J=6.6$ Hz, 1 H), 5.54 (d, $J=10.5$ Hz, 1 H), 5.09- 5.24 (m, 2 H), 4.40 (q, $J=7.0$ Hz, 2 H), 3.90- 4.01 (m, 1 H), 3.39- 3.55 (m, 1 H), 3.13- 3.24 (m, 1 H), 1.41 (t, $J=7.0$ Hz, 3 H), 0.84 (s., 9 H); LCMS (m/z , ES+) = 459.1, 460.4 (M+1).

5 **[00594]** Paso 5: (S)-Etil 6-(terc-butil)-3-hidroxi-2-(hidroximetil)-10-oxo-6,10-dihidro-5H-pirido[1,2-h] [1,7] naftiridina-9-carboxilato

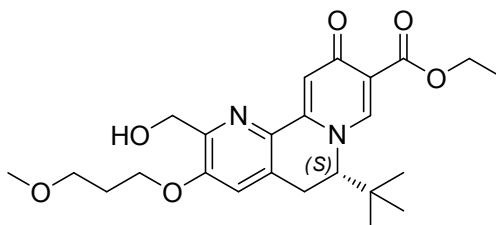


[00595]
[00596]

A una solución de etil (S)-3-(benziloxi)-6-(terc-butil)-10-oxo-2-vinil-5,10-dihidro-6H-pirido[1,2-h] [1,7] naftiridina-9-carboxilato (251 mg, 0.55 mmol) en THF (5.5 mL) y agua (1.4 mL) a 0°C se añadió osmato dihidrato de potasio (20.2 mg, 0.055 mmol) seguido de periodato de sodio (468 mg, 2.19 mmol). Después de completada la adición, la mezcla de reacción se agitó a TA durante 2h. La mezcla de reacción se diluyó con CH_2Cl_2 y agua, agitó, y se filtró a través de celite. Las fases orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4), se filtraron, evaporaron, y purificaron por cromatografía en gel de sílice (0-100% 3:1 (EtOAc/EtOH) en CH_2Cl_2) para proporcionar etil (S)-3-(benziloxi)-6-(terc-butil)-2-formil-10-oxo-5,10-dihidro-6H-pirido[1,2-h] [1,7] naftiridina-9-carboxilato (cant. asumida). LCMS (m/z , ES+) = 461.3 (M+1).

[00597] Una solución del anterior aldehído y 10% Pd/C (catalítico) en EtOH (20 mL) se agitó bajo 60 psi H_2 durante la noche. La mezcla de reacción se filtró a través de celite y evaporó para proporcionar etil (S)-6-(terc-butil)-3-hidroxi-2-(hidroximetil)-10-oxo-5,10-dihidro-6H-pirido[1,2-h] [1,7] naftiridina-9-carboxilato (122.1 mg, 60%), el cual se llevó al siguiente paso sin purificación. LCMS (m/z , ES+) = 373.3 (M+1).

[00598] Paso 6: Etil (S)-6-(terc-butil)-2-(hidroximetil)-3-(3-metoxipropoxi)-10-oxo-5,10-dihidro-6H-pirido[1,2-h] [1,7] naftiridina-9-carboxilato

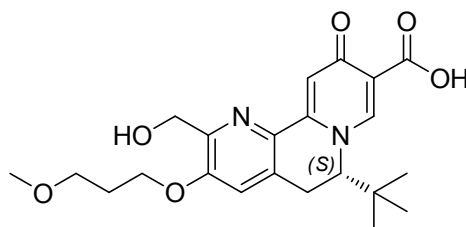


[00599]
[00600]

1-Bromo-3-metoxipropano (44.3 μL , 0.39 mmol) se añadió a una solución de etil (S)-6-(terc-butil)-3-hidroxi-2-(hidroximetil)-10-oxo-5,10-dihidro-6H-pirido[1,2-h] [1,7] naftiridina-9-carboxilato (122.1 mg, 0.33 mmol) y carbonato de potasio (136 mg, 0.98 mmol) en DMF (3.3 mL) y la mezcla de reacción se agitó a TA durante la

noche. Carbonato de potasio adicional (100 mg, 0.72 mmol) y 1-bromo-3-metoxipropano (44.3 μ l, 0.39 mmol) se añadieron y la mezcla de reacción se calentó a 40°C durante 2.5h, y después agitó a TA durante la noche. El solvente se evaporó y el residuo se diluyó con CH₂Cl₂ y salmuera. La capa orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró, evaporó, y se purificó por cromatografía en gel de sílice (0-100% 3:1 (EtOAc/EtOH) en CH₂Cl₂) para proporcionar etil (S)-6-(terc-butil)-2-(hidroximetil)-3-(3-metoxipropoxi)-10-oxo-5,10-dihidro-6H-pirido[1,2-h] [1,7] naftiridina-9-carboxilato (62.8 mg, 43%) como un aceite amarillo. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.18 (s, 1 H), 7.44 (s, 1 H), 6.98 (s, 1 H), 4.72 (s, 2 H), 4.39 (q, *J*=7.2 Hz, 2 H), 4.22- 4.12 (m, 2 H), 3.90- 4.06 (m, 2 H), 3.61- 3.53 (m, 3 H), 3.37 (s, 3 H), 3.21 (d, *J*=16.8 Hz, 1 H), 2.11 (quin, *J*=6.0 Hz, 2 H), 1.40 (t, *J*=7.2 Hz, 3 H), 0.83 (s, 9 H); LCMS (m/z, ES+) = 445.3 (M+1).

[00601] Paso 7: (S)-6-(terc-Butil)-2-(hidroximetil)-3-(3-metoxipropoxi)-10-oxo-5,10-dihidro-6H-pirido[1,2-h] [1,7] naftiridina-9-ácido carboxílico

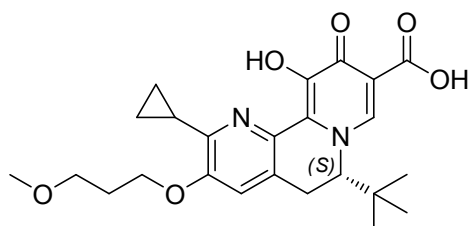


[00602]
[00603]

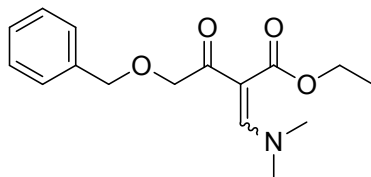
Una solución de etil (S)-6-(terc-butil)-2-(hidroximetil)-3-(3-metoxipropoxi)-10-oxo-5,10-dihidro-6H-pirido[1,2-h] [1,7] naftiridina-9-carboxilato (29 mg, 0.065 mmol) en 1M LiOH (0.65 mL) y MeOH (0.65 mL) se calentó a 50°C durante 2 h. 1M de ácido cítrico (1 mL) se añadió y la mezcla de reacción se evaporó hasta secarse. El residuo se purificó por cromatografía de fase inversa (5-90% CH₃CN/H₂O (0.1% ácido fórmico)) para proporcionar (S)-6-(terc-butil)-2-(hidroximetil)-3-(3-metoxipropoxi)-10-oxo-5,10-dihidro-6H-pirido[1,2-h] [1,7] naftiridina-9-ácido carboxílico (18.5 mg, 68%) como un sólido blanco. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 15.96 (s, 1 H), 8.49 (s, 1 H), 7.74 (s, 1 H), 7.02 (s, 1 H), 4.79 (d, *J*=4.4 Hz, 2 H), 4.14- 4.27 (m, 2 H), 4.10 (d, *J*=6.3 Hz, 1 H), 3.90 (t, *J*=4.9 Hz, 1 H), 3.62- 3.53 (m, 3 H), 3.37 (s, 3 H), 3.29 (d, *J*=17.1 Hz, 1 H), 2.13 (quin, *J*=5.9 Hz, 2 H), 0.86 (s, 9 H); LCMS (m/z, ES-) = 415.3 (M-1).

[00604] Ejemplo 25: (Compuesto 244)

[00605] (S)-6-(terc-Butil)-2-ciclopropil-11-hidroxi-3-(3-metoxipropoxi)-10-oxo-5,10-dihidro-6H-pirido[1,2-h] [1,7] naftiridina-9-ácido carboxílico



[00606] Paso 1: Etil 4-(benziloxi)-2-((dimetilamino)metileno)-3-oxobutanoato

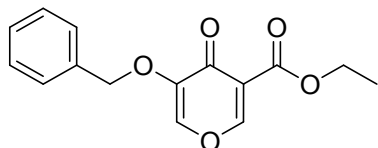


5

[00607] DMF-dMA (5.70 mL, 42.5 mmol) se añadió a una solución de etil 4-(benziloxi)-3-oxobutanoato (6.70 g, 28.4 mmol) en tolueno (30 mL) y la mezcla de reacción se agitó durante la noche y evaporó hasta secarse. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (0-100% EtOAc en hexanos) para proporcionar etil 4-(benziloxi)-2-((dimetilamino)metileno)-3-oxobutanoato (6.78 g, 82%) como un aceite amarillo. LCMS (m/z, ES+) = 292.6 (M+1).

10

[00608] Paso 2: Etil 5-(benziloxi)-4-oxo-4H-piran-3-carboxilato



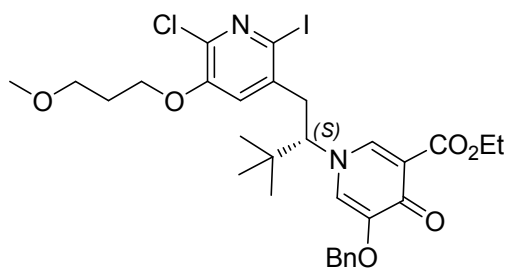
[00609] Formato de etilo (10.2 mL, 126 mmol) se añadió lentamente a una suspensión de terc-butoxido de potasio (3.54 g, 31.6 mmol) en 24 mL THF a 0°C. Después de completada la adición, la mezcla de reacción se agitó por otros 15 mins a 0°C y una solución de etil 4-(benziloxi)-2-((dimetilamino)metileno)-3-oxobutanoato (4.6 g, 15.8 mmol) en 24 mL THF se añadió gota a gota utilizando un embudo adicional. Después de completada la adición, la mezcla de reacción se removió del baño de hielo y se agitó a TA durante la noche. 1 M HCl (50 mL) se añadió y la solución se extrajo con EtOAc (2x). Las fases orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄), se filtraron, evaporaron, y purificaron por cromatografía en gel de sílice (0-100% EtOAc en hexanos) para proporcionar etil 5-(benziloxi)-4-oxo-4H-piran-3-carboxilato (1.48 g, 34%) como un sólido amarillo claro. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.41 (s, 1 H), 7.55 (s, 1 H), 7.32- 7.43 (m, 5 H), 5.12 (s, 2 H), 4.37 (q, J=7.0 Hz, 2 H), 1.38 (t, J=7.2 Hz, 3 H); LCMS (m/z, ES+) = 275.5 (M+1).

15

20

25

[00610] Paso 3: (S)-Etil 5-(benziloxi)-1-(1-(6-cloro-2-yodo-5-(3-metoxipropoxi)piridin-3-il)-3,3-dimetilbutan-2-il)-4-oxo-1,4-dihidropiridina-3-carboxilato

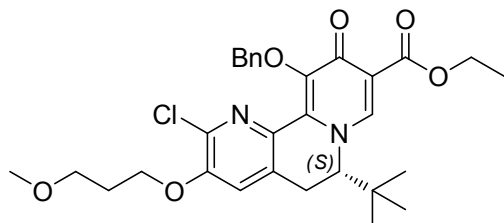


[00611]
[00612]

Una solución de the (S)-1-(6-cloro-2-yodo-5-(3-metoxipropoxi)piridin-3-il)-3,3-dimetilbutan-2-amina, clorhidrato (0.402 g, 0.87 mmol) y etil 5-(benziloxi)-4-oxo-4H-piran-3-carboxilato (0.38 g, 1.37 mmol) en HOAc (8.7 mL) se agitó a 100°C durante 10 h. La mezcla de reacción se evaporó hasta secarse, incorporada en CH₂Cl₂ y NaHCO₃ saturado y se agitó durante 1h. La capa acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ y EtOAc (2x). Las fases orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄), filtraron y evaporaron. El residuo se disolvió en EtOH (8 mL) y calentó a 80°C durante la noche. La mezcla de reacción se evaporó hasta secarse y el residuo se purificó por cromatografía de fase inversa (5-100% CH₃CN/H₂O (0.1% ácido fórmico)) para proporcionar etil (S)-5-(benziloxi)-1-(1-(6-cloro-2-yodo-5-(3-metoxipropoxi)piridin-3-il)-3,3-dimetilbutan-2-il)-4-oxo-1,4-dihidropiridina-3-carboxilato (89.8 mg, 15%) como un sólido marrón. LCMS (m/z, ES⁺) = 683.7, 685.7 (M+1).

[00613]

Paso 4: (S)-Etil 11-(benziloxi)-6-(terc-butil)-2-cloro-3-(3-metoxipropoxi)-10-oxo-6,10-dihidro-5H-pirido[1,2-h] [1,7] naftiridina-9-carboxilato

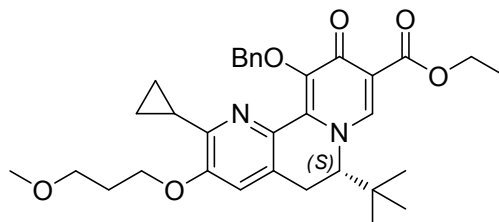


[00614]

Un matraz conteniendo etil (S)-5-(benziloxi)-1-(1-(6-cloro-2-yodo-5-(3-metoxipropoxi)piridin-3-il)-3,3-dimetilbutan-2-il)-4-oxo-1,4-dihidropiridina-3-carboxilato (89.8 mg, 0.13 mmol), acetato de potasio (26 mg, 0.26 mmol), y bromuro de paladio(II) (7.0 mg, 0.03 mmol) se purgó con nitrógeno. El DMF desgasificado (1.3 mL) se añadió y la mezcla de reacción se calentó a 90°C durante 24h. La mezcla de reacción se filtró a través de celite, el disolvente se eliminó por evaporación y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice. (0-100% 3:1 (EtOAc/EtOH) en hexanos) para proporcionar etil (S)-11-(benziloxi)-6-(terc-butil)-2-cloro-3-(3-metoxipropoxi)-10-oxo-5,10-dihidro-6H-pirido[1,2-h] [1,7] naftiridina-9-carboxilato (47.9 mg, 66%) como un aceite marrón. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.15 (s, 1 H), 7.73 (d, J=6.2 Hz, 2 H), 7.28- 7.36 (m, 3 H), 6.94 (s, 1 H), 5.26 (br. s., 2 H), 4.35 (q, J=6.4 Hz, 2 H), 4.21- 4.10 (m, 2 H), 3.82- 3.92 (m, 1 H), 3.56- 3.67 (m, 2 H), 3.46- 3.37 (m, 1 H), 3.39 (s, 3 H), 2.98 (d, J=16.0 Hz, 1

H), 2.13 (quin, $J=5.9$ Hz, 2 H), 1.40- 1.31 (m, 3 H), 0.71 (s, 9 H); LCMS (m/z , ES+) = 555.4, 557.3 (M+1).

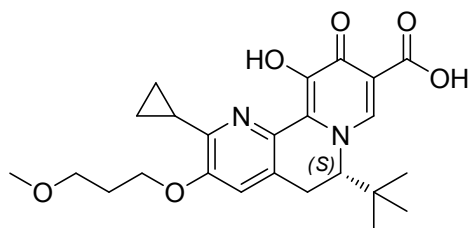
[00615] Paso 5: (S)-Etil 11-(benziloxi)-6-(terc-butil)-2-ciclopropil-3-(3-metoxipropoxi)-10-oxo-6,10-dihidro-5H-pirido[1,2-h] [1,7] naftiridina-9-carboxilato



[00616]
[00617]

Una solución de etil (S)-11-(benziloxi)-6-(terc-butil)-2-cloro-3-(3-metoxipropoxi)-10-oxo-5,10-dihidro-6H-pirido[1,2-h] [1,7] naftiridina-9-carboxilato (47.9 mg, 0.086 mmol), Pd(PPh₃)₄ (20 mg, 0.017 mmol), carbonato de potasio (36 mg, 0.26 mmol), y ácido ciclopropilborónico (15 mg, 0.17 mmol) en 1,4-dioxano (0.9 mL) se calentó a 100°C durante 2 días. La mezcla de reacción se diluyó con CH₂Cl₂ y se filtró a través de celite. El filtrado se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía de fase inversa (5-100% CH₃CN/H₂O (0.1% ácido fórmico)) para proporcionar (S)-etil 11-(benziloxi)-6-(terc-butil)-2-ciclopropil-3-(3-metoxipropoxi)-10-oxo-6,10-dihidro-5H-pirido[1,2-h] [1,7] naftiridina-9-carboxilato (14.7 mg, 30%) como un sólido blanco. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.18 (s, 1 H), 7.66 (d, $J=7.0$ Hz, 2 H), 7.27- 7.20 (m, 3 H), 6.82 (s, 1 H), 5.45 (d, $J=10.9$ Hz, 1 H), 5.21 (d, $J=10.9$ Hz, 1 H), 4.46- 4.38 (m, 2 H), 4.04- 4.20 (m, 2 H), 3.89 (d, $J=5.5$ Hz, 1 H), 3.65- 3.56 (m, 2 H), 3.38 (s, 3 H), 3.30 (dd, $J=16.0$, 6.2 Hz, 1 H), 3.03 (d, $J=16.0$ Hz, 1 H), 2.39- 2.49 (m, 1 H), 2.13 (quin, $J=6.1$ Hz, 2 H), 1.42 (t, $J=7.2$ Hz, 3 H), 1.07- 1.15 (m, 1 H), 0.96- 1.04 (m, 1 H), 0.88- 0.96 (m, 1 H), 0.80- 0.86 (m, 1 H), 0.77 (s, 9 H); LCMS (m/z , ES+) = 561.8 (M+1).

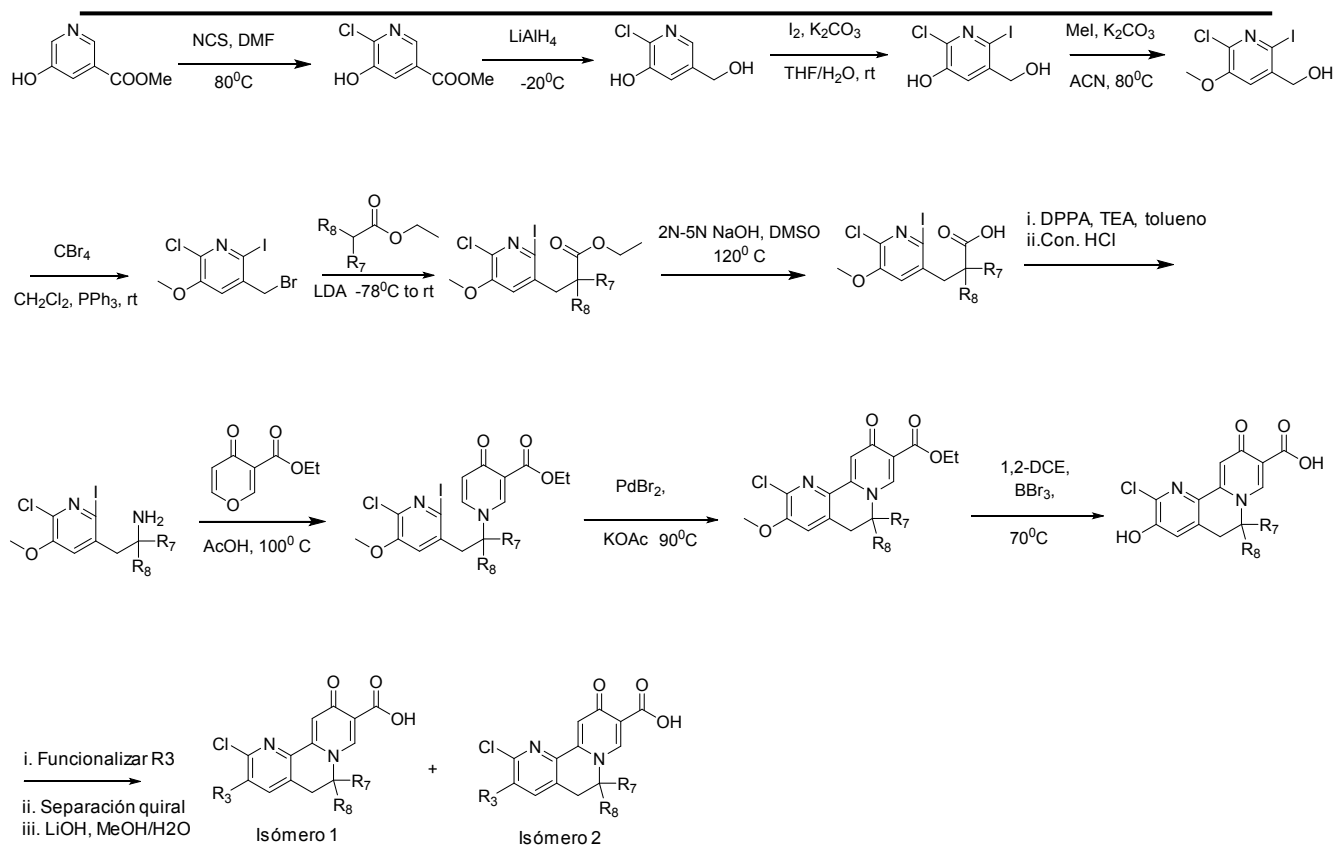
[00618] Paso 6: (S)-6-(terc-Butil)-2-ciclopropil-11-hidroxi-3-(3-metoxipropoxi)-10-oxo-5,10-dihidro-6H-pirido[1,2-h] [1,7] naftiridina-9-ácido carboxílico



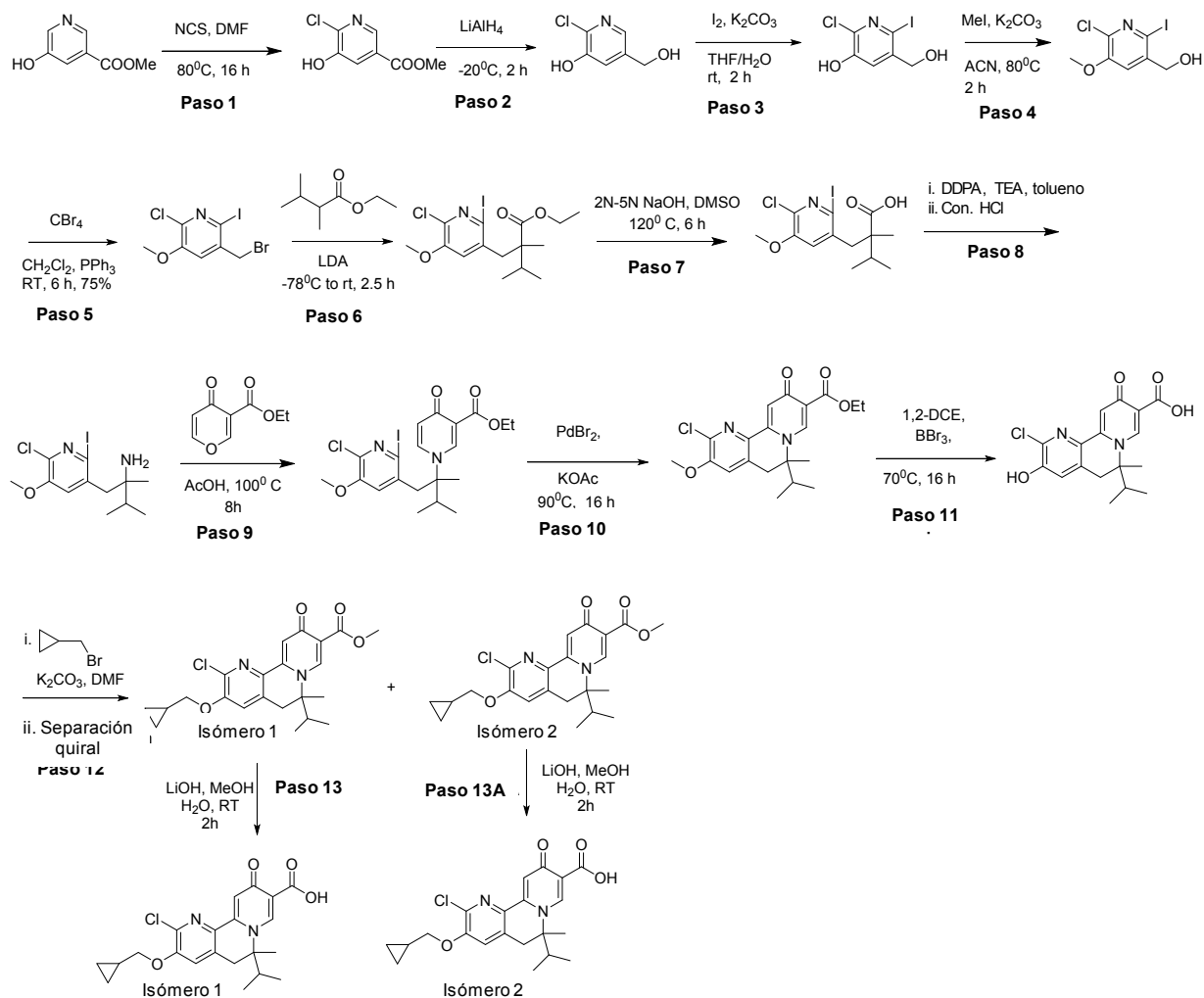
[00619] Una solución de etil (S)-11-(benziloxi)-6-(terc-butil)-2-ciclopropil-3-(3-metoxipropoxi)-10-oxo-5,10-dihidro-6H-pirido[1,2-h] [1,7] naftiridina-9-carboxilato (14.7 mg, 0.026 mmol) y 10% Pd/C (catalítico) en MeOH (5 mL) se agitó bajo 1 atm H₂ por 1.5h. La mezcla de reacción se filtró a través de celite y evaporó hasta secarse. El residuo fue recogido en MeOH (0.5 mL) y 1M LiOH (0.5 mL) y la solución se calentó a 50°C durante 2

h. 1M de ácido cítrico (1.5 mL) se añadió, la mezcla se evaporó hasta secarse y el residuo se purificó por cromatografía de fase inversa (5-90% CH₃CN/H₂O (0.1% ácido fórmico)) para proporcionar (S)-6-(terc-butil)-2-ciclopropil-11-hidroxi-3-(3-metoxipropoxi)-10-oxo-5,10-dihidro-6H-pirido[1,2-h] [1,7] naftiridina-9-ácido carboxílico (6.3 mg, 54%) como un sólido blanco. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 15.79 (s, 1 H), 13.96 (s, 1 H), 8.28 (s, 1 H), 7.08 (s, 1 H), 4.25- 4.16 (m, 2 H), 4.06 (d, J=6.3 Hz, 1 H), 3.58- 3.69 (m, 2 H), 3.51 (dd, J=17.1, 6.8 Hz, 1 H), 3.39 (s, 3 H), 3.25 (d, J=17.1 Hz, 1 H), 2.49- 2.59 (m, 1 H), 2.18 (quin, J=6.1 Hz, 2 H), 1.06- 1.19 (m, 4 H), 0.84 (s, 9 H); LCMS (m/z, ES+) = 443.7 (M+1).

[00620] Esquema General 7 Para la Preparación de Compuestos Como los Ejemplos 26, 27



[00621] Esquema Sintético Específico 8 para los Compuestos Como los del Ejemplo 26,2

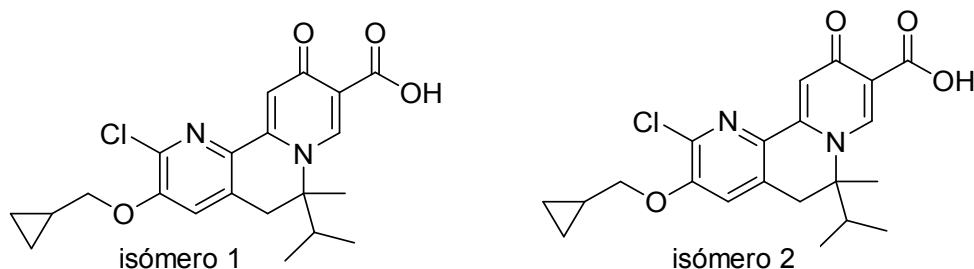


[00622] Ejemplo 26: (Compuesto 245)

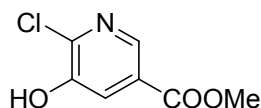
[00623] (2-cloro-3-(ciclopropilmetoxi)-6-isopropil-6-metil-10-oxo-5,10-dihidro-6H-pirido[1,2-h][1,7]naftiridina-9-ácido carboxílico- Isómero-1

[00624] Ejemplo 27: (Compuesto 246)

[00625] (2-cloro-3-(ciclopropilmetoxi)-6-isopropil-6-metil-10-oxo-5,10-dihidro-6H-pirido[1,2-h][1,7]naftiridina-9-ácido carboxílico- Isómero-2

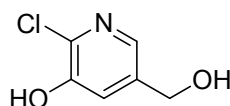


[00626] Paso 1: Metil 6-cloro-5-hidroxinicotinato



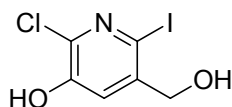
[00627] A una solución de metil 5-hidroxinicotinato (100 g, 0.65 mol) en DMF (1000 mL), NCS (130.5 g, 0.97 mol) se añadió y la mezcla de reacción se calentó a 80°C durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y el solvente se removió bajo presión reducida. El residuo se reservó en EtOAc (2L) y lavó con una solución saturada de cloruro de sodio (500 mL). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice 230-400 usando 0-30% de acetato de etilo en éter de petróleo como eluyente. Se recogieron fracciones y se concentraron para proporcionar el título Compuesto como aceite amarillo (60 g, 49% rendimiento), LCMS (ESI) m/z 187.9 (M+1).

[00628] Paso 2: 2-cloro-5-(hidroximetil)piridin-3-ol

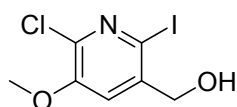


[00629] Una solución de metil 6-cloro-5-hidroxinicotinato (60 g, 0.32 mol) en THF (600mL) se añadió gota a gota a hidruro de litio y aluminio (160 ml, 0.32 mol, 2.0 M en THF) a -50°C bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a -25°C durante 2 h. EtOAc (1000 mL), agua (50 ml) y solución ac. saturada de tartrato de sodio y potasio (500 ml) se añadieron a la mezcla de reacción gota a gota a -25°C. La mezcla se filtró a través de almohadilla de celite, se lavó con 20% MeOH en DCM (500 mL). El filtrado se concentró bajo presión reducida para proporcionar el Compuesto titulante (40 g, 80% rendimiento) como un sólido blanquecino. LCMS (ESI) m/z 157.9 (M-h).

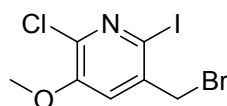
[00630] Paso 3: 2-cloro-5-(hidroximetil)-6-yodopiridin-3-ol



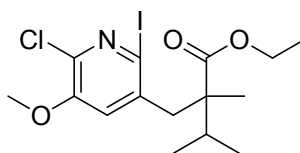
[00631] A una solución de 2-cloro-5-(hidroximetil)piridin-3-ol (3.5 g, 22.01 mmol) en THF (35 mL), se añadieron agua (35 mL), K₂CO₃ (6.1 g, 44.24 mmol) y yodo (5.84 g, 23.11 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió a 0°C y se templó con una solución ac. de sulfito de sodio (50 mL). Acetato de etilo (150 mL) se añadió to a la misma, la capa orgánica se separó y descartó. La capa acuosa se acidificó con una solución ac. de 1.5N HCl hasta un pH = 6 y se extrajo con acetato de etilo (150 mL). La capa orgánica se separó, se lavó con agua (25 mL) y se secó sobre sulfato de sodio. El solvente se removió bajo presión reducida para proporcionar el Compuesto titulante como un sólido blanquecino (4 g, 64.5% rendimiento). LCMS (ESI) m/z: 283.7 (M-h).

[00632] Paso 4: (6-cloro-2-yodo-5-metoxipiridin-3-il)metanol**[00633]**

A una solución de 2-cloro-5-(hidroximetil)-6-yodopiridin-3-ol (4 g, 14.03 mmol) en acetonitrilo (50 mL), K₂CO₃ (3.87 g, 28.06 mmol) y yoduro de metil (MeI) (5.97 g, 42.10 mmol) se añadieron y la mezcla de reacción se calentó a 80°C durante 2 h en un tubo sellado. La mezcla de reacción se templó con agua (100 mL), se acidificó con 1.5N HCl (pH = 6) y se extrajo con acetato de etilo (150 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. El compuesto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice 230-400 utilizando 0-30% de acetato de etilo en éter de petróleo como eluyente. Las fracciones se recolectaron y se concentraron para proporcionar el Compuesto titulante como un sólido blanquecino (3.3 g, 80% rendimiento). LCMS (ESI) m/z: 299.8 (M + 1).

[00634]Paso 5: 3-(Bromometil)-6-cloro-2-yodo-5-metoxipiridina**[00635]**

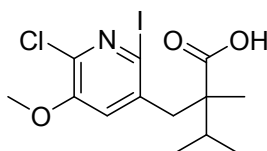
A una solución de (6-cloro-2-yodo-5-metoxipiridin-3-il)metanol (2.2 g, 7.35 mmol) en DCM (20 mL) se añadió CBr₄ (3.6 g, 11.35 mmol) y PPh₃ (2.3 g, 8.82 mmol) en THF (20 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 6 h. El solvente se removió bajo presión reducida para obtener producto en bruto. Esto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice de malla 60-120 utilizando 0-20% EtOAc en éter de petróleo como eluyente. Las fracciones se recolectaron y se concentraron para proporcionar el Compuesto titulante como un sólido blanquecino (2.4 g, 92 % rendimiento). LCMS (ESI) m/z: 363.6 (M+H).

[00636]Paso 6: Etil 2-((6-cloro-2-yodo-5-metoxipiridin-3-il)metil)-2,3-dimetilbutanoato**[00637]**

A una solución de diisopropilamina (2.43 mL, 17.38 mmol) en THF seco (20 mL) se añadió n-BuLi (10.86 mL, 17.38 mmol, 1.6M en Hexano) gota a gota a -78°C. La mezcla de reacción se agitó a la misma temperatura durante 30 min. Etil 2,3-dimetilbutanoato (2.3 g, 16.57 mmol) en THF (20 mL) se añadió a la mezcla de reacción y la mezcla de reacción se agitó a -78°C durante 1 h. 3-(bromometil)-6-cloro-2-yodo-5-metoxipiridina (3 g, 8.28 mmol) en THF (20 mL) se añadió gota a gota a la misma

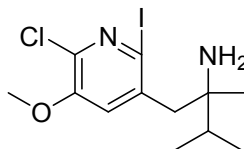
temperatura y la mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó a temperatura ambiente por 1 h. La mezcla de reacción se enfrió a 0°C, se templó con una solución saturada de NH₄Cl (50 mL), se diluyó con agua (20 mL) y se extrajo con EtOAc (3X50 mL). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (20 mL), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se filtró. Solvents fueron removidos bajo presión reducida para obtener producto en bruto. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice malla 230-400 utilizando 0-10% EtOAc en éter de petróleo como eluyente. Las fracciones se recolectaron y se concentraron para proporcionar el Compuesto titulante como un aceite amarillo (3 g, 85% rendimiento). LCMS (ESI) m/z: 426 (M+H).

[00638] Paso 7: 2-((6-cloro-2-yodo-5-metoxipiridin-3-il)metil)-2,3-ácido dimetilbutanóico



[00639] A una solución de etil 2-((6-cloro-2-yodo-5-metoxipiridin-3-il)metil)-2,3-dimetilbutanoato (3 g, 7.05 mmol) en DMSO (9 mL), se añadió una solución de 5M NaOH (21.6 mL, 98.11 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 120°C durante 6 h. La mezcla de reacción se enfrió a 0°C, se acidificó con HCl concentrado hasta un pH = 1. Después de diluirla con agua (50 mL) se extrajo con EtOAc (2X100 L). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (50 mL), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se filtró. El solvente se removió bajo presión reducida para obtener el producto en bruto. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice 230-400 utilizando 0-10% MeOH en DCM para proporcionar 2-((6-cloro-2-yodo-5-metoxipiridin-3-il)metil)-2,3-ácido dimetilbutanóico (500 mg, 18% rendimiento) (LCMS (ESI) m/z: 397.8 (M+1)).

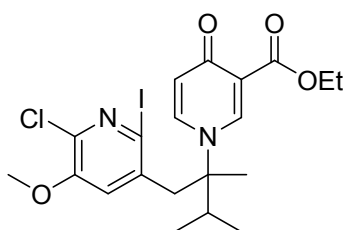
[00640] Paso 8: 1-(6-cloro-2-yodo-5-metoxipiridin-3-il)-2,3-dimetilbutan-2-amina



[00641] A una solución de 2-((6-cloro-2-yodo-5-metoxipiridin-3-il)metil)-2,3-ácido dimetilbutanóico (1 g, 2.5 mmol) en tolueno (30 mL), trietilamina (0.57 g, 5.5 mmol) y difenilfosforilazida (1.52 g, 5.5 mmol) se añadieron y la mezcla de reacción se agitó a 80°C durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró HCl

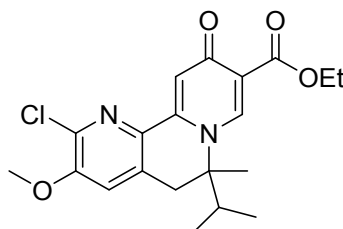
(8.4 mL) se añadió a la mezcla de reacción gota a gota durante 30 min a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a 60°C durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió a 0°C y se basificó con una solución acuosa de 1N NaOH hasta un pH = 10. La mezcla de reacción se diluyó con agua (20 mL) y se extrajo con EtOAc (2X50 mL). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (20 mL), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró hasta obtener un sólido marrón gomoso. Este se purificó mediante cromatografía en columna en sílice 230-400 utilizando 0-3% MeOH en DCM para proporcionar el Compuesto titulante como un aceite amarillo (800 mg, 87% rendimiento). LCMS (ESI) m/z: 368.8 (M+1).

[00642] Paso 9: Etil 1-(1-(6-cloro-2-yodo-5-metoxipiridin-3-il)-2,3-dimetilbutan-2-il)-4-oxo-1,4-dihidropiridina-3-carboxilato



[00643] A una solución de 1-(6-cloro-2-yodo-5-metoxipiridin-3-il)-2,3-dimetilbutan-2-amina (800 mg, 2.17 mmol) en ácido acético (25 mL), etil 4-oxo-4H-pirán-3-carboxilato (0.547 g, 3.2 mmol) se añadió y la mezcla de reacción se agitó a 100°C durante 8 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, el solvente se removió bajo presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice 230-400 utilizando 0-10% MeOH en DCM como eluyente. Las fracciones se recolectaron y se concentraron para proporcionar el Compuesto titulante (400 mg, 35% rendimiento) como un sólido marrón. LCMS (ESI) m/z: 518.7 (M + 1).

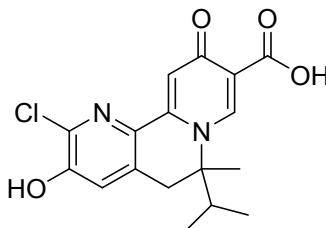
[00644] Paso 10: Etil 2-cloro-6-isopropil-3-metoxi-6-metil-10-oxo-5,10-dihidro-6H-pirido[1,2-h][1,7]naftiridina-9-carboxilato



[00645] A una solución de etil 1-(1-(6-cloro-2-yodo-5-metoxipiridin-3-il)-2,3-dimetilbutan-2-il)-4-oxo-1,4-dihidropiridina-3-carboxilato (300 mg, 0.57 mmol) en N, N-dimetilformamida (7.5 mL) se añadió acetato de potasio (283 mg, 2.89 mmol). La mezcla de reacción se desgasificó con nitrógeno durante 20 minutos. Bromuro de paladio (II) (30 mg, 0.11 mmol) se añadió a la mezcla de reacción se agitó a 90°C durante 16 h. La

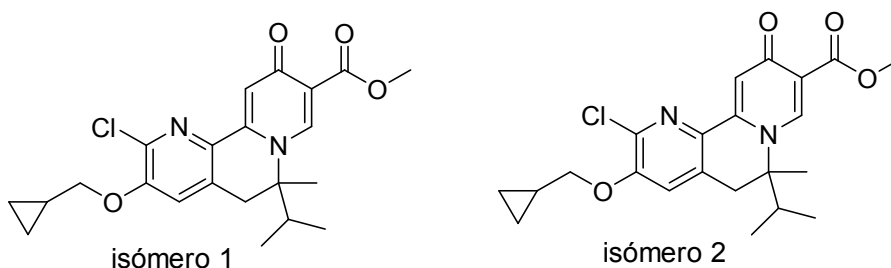
mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se filtró a través de celite y se lavó con DCM. Los solventes fueron removidos bajo presión reducida y el compuesto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice 230-400 utilizando 0-10% MeOH en DCM como eluyente. Las fracciones se recolectaron y se concentraron para proporcionar el Compuesto titulante (150 mg, 68% rendimiento) como un sólido marrón. LCMS (ESI) m/z: 390.9 (M + 1).

[00646] Paso 11: 2-cloro-3-hidroxi-6-isopropil-6-metil-10-oxo-5,10-dihidro-6H-pirido[1,2-h] [1,7] naftiridina-9-ácido carboxílico



[00647] A una solución de etil 2-cloro-6-isopropil-3-metoxi-6-metil-10-oxo-5,10-dihidro-6H-pirido[1,2-h] [1,7] naftiridina-9-carboxilato (150 mg, 0.38 mmol) en 1,2-dicloroetano (DCE) (6.45 mL), se añadió BBr₃ (288 mg, 1.15 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 70°C durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió a -10°C, se añadió metanol (15 mL) a la mezcla de reacción gota a gota y después agitó a temperatura ambiente por 30 minutos. La mezcla de reacción se concentró para obtener el Compuesto en bruto (150 mg) como un sólido marrón. LCMS (ESI) m/z: 348.9 (M+1). Este producto en bruto se reservó para el siguiente paso.

[00648] Paso 12: Metil-2-cloro-3-(ciclopropilmetoxi)-6-isopropil-6-metil-10-oxo-5,10-dihidro-6H-pirido[1,2-h] [1,7] naftiridina-9-carboxilato-Isómero-1 y Metil-2-cloro-3-(ciclopropilmetoxi)-6-isopropil-6-metil-10-oxo-5,10-dihidro-6H-pirido[1,2-h] [1,7] naftiridina-9-carboxilato-Isómero-2

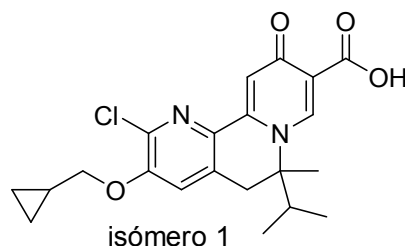


[00649] A una solución de 2-cloro-3-hidroxi-6-isopropil-6-metil-10-oxo-5,10-dihidro-6H-pirido[1,2-h] [1,7] naftiridina-9-ácido carboxílico (150 mg, 0.43 mmol) en DMF (2 mL), se añadieron K₂CO₃ (594 mg, 4.3 mmol) y (bromometil)ciclopropano (464 mg, 3.44 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 80°C durante 5 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, el solvente se removió bajo presión reducida y el residuo

se agitó con MeOH (10 mL) a temperatura ambiente por 30 min. El solvente se removió bajo presión reducida y se diluyó con DCM (20 mL). La capa orgánica se lavó con agua (15mL) y se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró bajo presión reducida para obtener el Compuesto como mezcla de isómeros que se separan por cromatografía quiral de fluidos supercríticos (SFC). Las fracciones recolectadas de Isómero-1 (primer pico de elución) e Isómero-2 (segundo pico de elución) se concentraron bajo presión reducida para obtener metil-2-cloro-3-(ciclopropilmetoxi)-6-isopropil-6-metil-10-oxo-5,10-dihidro-6H-pirido[1,2-h] [1,7] naftiridina-9-carboxilato-Isómero-1 (50 mg, 28% rendimiento) como un sólido blanquecino LCMS (ESI) m/z: 417.9 (M+1) y metil-2-cloro-3-(ciclopropilmetoxi)-6-isopropil-6-metil-10-oxo-5,10-dihidro-6H-pirido[1,2-h] [1,7] naftiridina-9-carboxilato-Isómero-2 (50 mg, 28% rendimiento) como un sólido blanquecino. LCMS (ESI) m/z: 417.9 (M+1).

[00650]

Paso 13: (2-cloro-3-(ciclopropilmetoxi)-6-isopropil-6-metil-10-oxo-5,10-dihidro-6H-pirido[1,2-h] [1,7] naftiridina-9-ácido carboxílico-Isómero-1

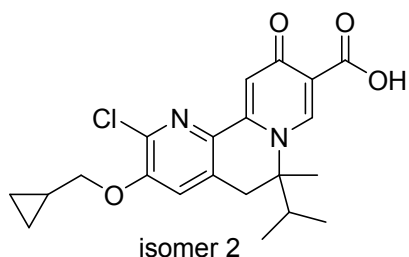


[00651]

A una solución de metil-2-cloro-3-(ciclopropilmetoxi)-6-isopropil-6-metil-10-oxo-5,10-dihidro-6H-pirido[1,2-h] [1,7] naftiridina-9-carboxilato-Isómero-1 (50 mg, 0.11 mmol) en metanol (2 ml) y H₂O (0.5 ml), se añadió hidróxido de litio (25 mg, 0.59 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Los solventes fueron removidos bajo presión reducida y el residuo se reservó en agua (3 mL) y acidificó con 1.5 N HCl a un pH ~3. El sólido obtenido se filtró, se lavó con agua (5 ml), se secó al vacío y se purificó por medio de prep-hPLC para obtener el Compuesto titulante (15 mg, rendimiento 31.2%) como un sólido blanquecino. LCMS (ESI) m/z: 403.1 (M+1). ¹H NMR; 400 MHz, DMSO-d₆: δ ppm 8.57 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 4.10- 4.07 (m, 2H), 3.36 – 3.35 (m, 2H), 1.91 – 1.84 (m, 1H), 1.70 (s, 3H), 1.35 – 1.25 (m, 1H), 0.85 – 0.82 (m, 3H), 0.65 – 0.63 (m, 5H), 0.42 – 0.39 (m, 2H).

[00652]

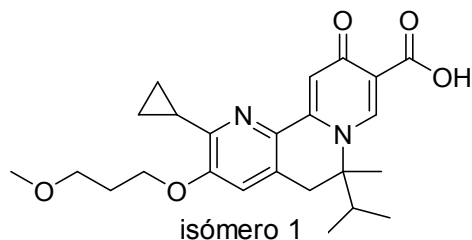
Paso 13 A: 2-cloro-3-(ciclopropilmetoxi)-6-isopropil-6-metil-10-oxo-5,10-dihidro-6H-pirido[1,2-h] [1,7] naftiridina-9-ácido carboxílico-Isómero-2



[00653] A una solución de metil 2-cloro-3-(ciclopropilmetoxi)-6-isopropil-6-metil-10-oxo-5,10-dihidro-6H-pirido[1,2-h] [1,7] naftiridina-9-carboxilato-Isómero-2 (50 mg, 0.11 mmol) en metanol (2 ml) y H₂O (0.5 ml), se añadió hidróxido de litio (25 mg, 0.59 mol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Los solventes fueron removidos bajo presión reducida y el residuo se reservó en agua (3 mL) y acidificó con 1.5 N HCl a un ph ~3. El sólido obtenido se filtró, se lavó con agua (5 ml), se secó al vacío durante 16 h para obtener el Compuesto titulante como un sólido blanquecino (30 g, rendimiento 62%). LCMS (ESI) m/z: 402.9 (M+1). ¹H NMR; 400 MHz, DMSO-d₆: δ ppm 8.57 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 4.09 – 4.08 (m, 2H), 3.39 – 3.38 (m, 2H), 1.90 – 1.87 (m, 1H), 1.70 (s, 3H), 1.32 – 1.28 (m, 1H), 1.11 – 1.07 (m, 3H), 0.83 – 0.81 (m, 5H), 0.63 – 0.62 (m, 2H).

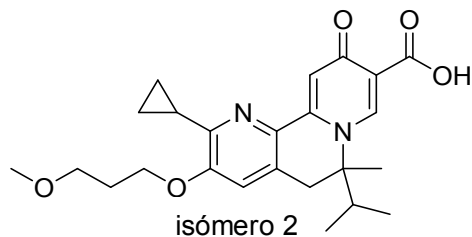
[00654] Ejemplo 28: (Compuesto 247)

[00655] 2-ciclopropil-6-isopropil-3-(3-metoxipropoxi)-6-metil-10-oxo-5,10-dihidro-6H-pirido[1,2-h] [1,7] naftiridina-9-ácido carboxílico-Isómero-1

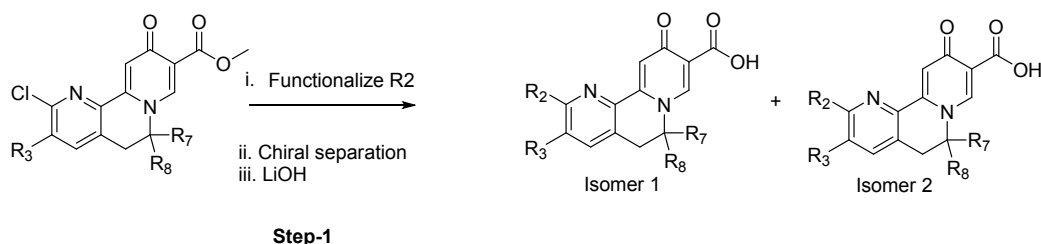


[00656] Ejemplo 29: (Compuesto 248)

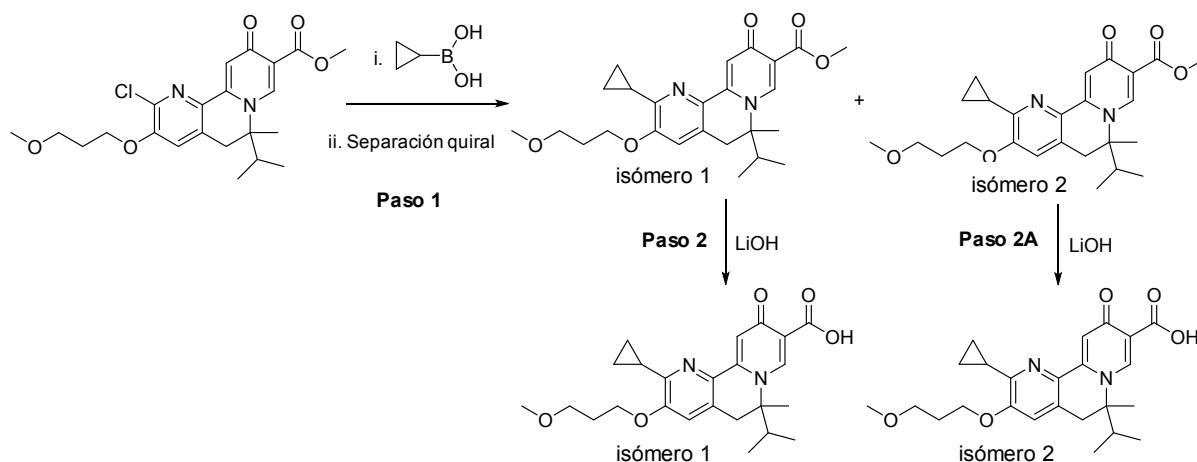
[00657] 2-ciclopropil-6-isopropil-3-(3-metoxipropoxi)-6-metil-10-oxo-5,10-dihidro-6H-pirido[1,2-h] [1,7] naftiridina-9-ácido carboxílico-Isómero-2



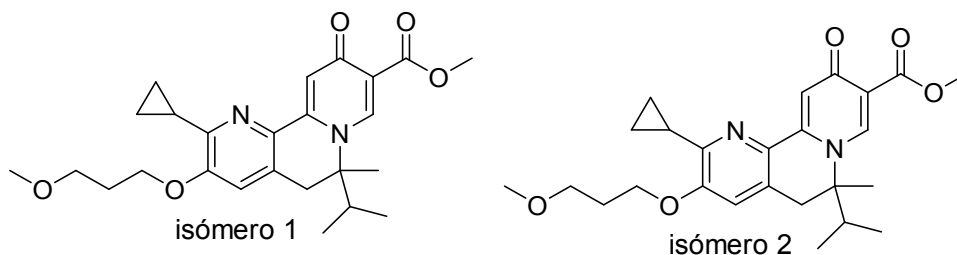
[00658] Esquema Sintético General 9 para los Compuestos Como los del Ejemplo 28,29:



[00659] Esquema Sintético Específico 10 para los Compuestos Como los del Ejemplo 28, 29:



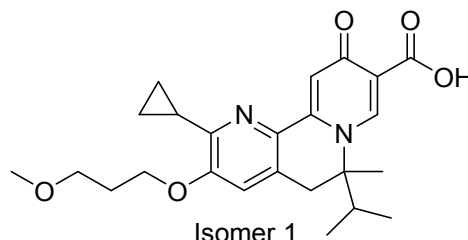
[00660] Paso 1: Metil-2-ciclopropil-6-isopropil-3-(3-metoxipropoxi)-6-metil-10-oxo-5,10-dihidro-6H-pirido[1,2-h] [1,7] naftiridina-9-carboxilato-Isómero-1 y Metil-2-ciclopropil-6-isopropil-3-(3-metoxipropoxi)-6-metil-10-oxo-5,10-dihidro-6H-pirido[1,2-h] [1,7] naftiridina-9-carboxilato-Isómero-2



[00661] A una solución agitada de metil 2-cloro-6-isopropil-3-(3-metoxipropoxi)-6-metil-10-oxo-5,10-dihidro-6H-pirido[1,2-h] [1,7] naftiridina-9-carboxilato (570 mg, 1.311 mmol) en 1,4-dioxano (11.4 mL), se añadió carbonato de potasio (362 mg, 2.62 mmol) y se purgó con nitrógeno por 5 min. Se añadió ácido ciclopropilborónico (225 mg, 2.62 mmol) seguido de Pd(PPh₃)₄ (303 mg, 0.262 mmol) y se purgó con nitrógeno por 5 min. La mezcla de reacción se calentó a 100°C en un tubo sellado por 16 h. La mezcla de reacción se concentró completamente bajo presión reducida y el residuo se diluyó con DCM (100 mL), se lavó con agua (40 mL), y salmuera (40 mL). La capa orgánica se

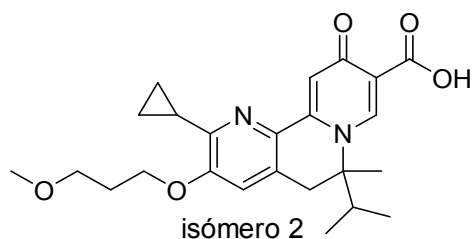
separó, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró y el compuesto en bruto se purificó por medio de Cromatografía de sílice Isolera™ y se eluyó con 3% MeOH en DCM. Las fracciones recolectadas se concentraron completamente para obtener el Compuesto como una mezcla de isómeros. Después el Compuesto se purificó mediante HPLC preparativo seguido de SFC quiral. Las fracciones recolectadas de Isómero-1 (primer pico de elución) e Isómero-2 (segundo pico de elución) se concentraron por separado bajo presión reducida para obtener metil-2-ciclopropil-6-isopropil-3-(3-metoxipropoxi)-6-metil-10-oxo-5,10-dihidro-6H-pirido[1,2-h] [1,7] naftiridina-9-carboxilato-Isómero-1 (60 mg, rendimiento 10.3%) como un aceite incoloro y metil-2-ciclopropil-6-isopropil-3-(3-metoxipropoxi)-6-metil-10-oxo-5,10-dihidro-6H-pirido[1,2-h] [1,7] naftiridina-9-carboxilato-Isómero-2 (90 mg, 13.97 % rendimiento) como un aceite incoloro. LCMS (ESI) m/z: 441.0 (M+1).

[00662] Paso 2: 2-ciclopropil-6-isopropil-3-(3-metoxipropoxi)-6-metil-10-oxo-5,10-dihidro-6H-pirido[1,2-h] [1,7] naftiridina-9-ácido carboxílico-Isómero-1



[00663] A una solución de metil-2-ciclopropil-6-isopropil-3-(3-metoxipropoxi)-6-metil-10-oxo-5,10-dihidro-6H-pirido[1,2-h] [1,7] naftiridina-9-carboxilato, Isómero-1 (60 mg, 0.136 mmol) en metanol (2.4 mL) se añadió LiOH (16.31 mg, 0.681 mmol) y agua (0.60 mL) a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 2 h. Los solventes de la mezcla de reacción fueron removidos bajo presión reducida y el residuo se disolvió en agua (2 ml). Esta solución se acidificó con 1.5N HCl a un pH 6 a 0°C. El sólido obtenido se filtró, se lavó con agua, n-pentano y se secó para obtener el Compuesto titulante como un sólido marrón pálido (15 mg, 25.3%). LCMS (ESI) m/z: 427.2 (M+1). ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ ppm 8.54 (s, 1H), 7.44 (s, 2H), 4.19- 4.18 (m, 2H), 3.53 (t, J = 6 Hz, 2H), 3.29- 3.27 (m, 5H), 2.05 (t, J = 6 Hz, 2H), 1.84-1.82 (m, 1H), 1.68 (s, 3H), 1.03- 1.01 (m, 4H), 0.82 (d, J = 6.5 Hz 3H), 0.61 (d, J = 6.6Hz, 3H)

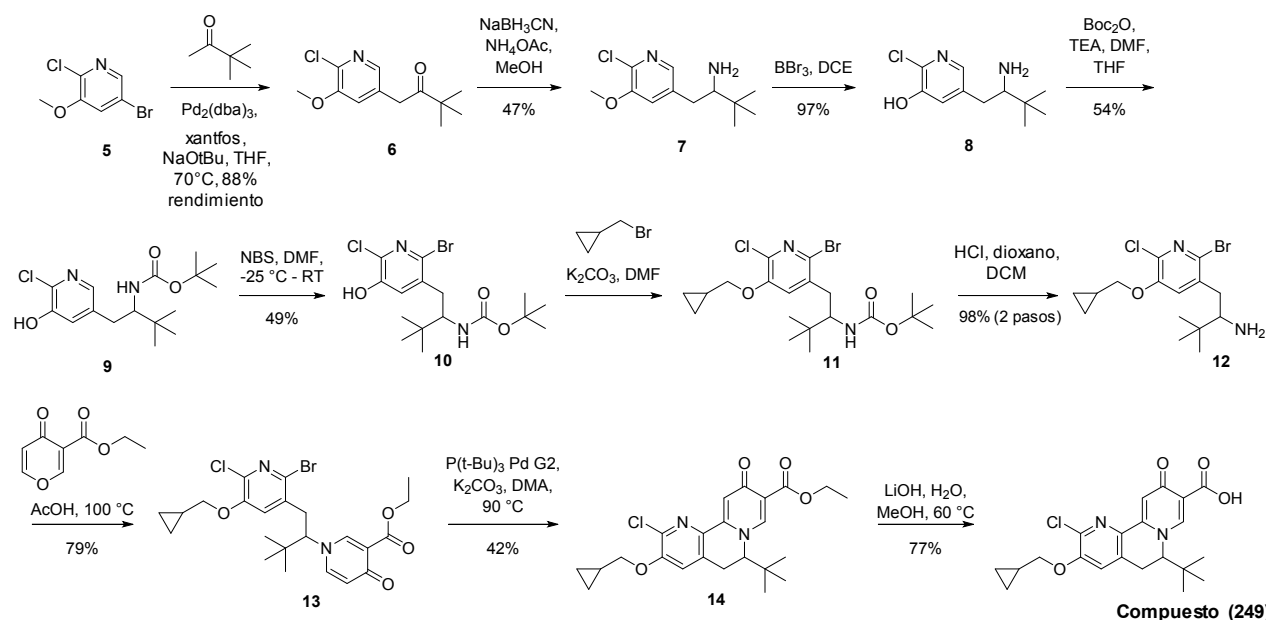
[00664] Paso 2A: 2-ciclopropil-6-isopropil-3-(3-metoxipropoxi)-6-metil-10-oxo-5,10-dihidro-6H-pirido[1,2-h] [1,7] naftiridina-9-ácido carboxílico-Isómero-2



[00665] A una solución de metil-2-ciclopropil-6-isopropil-3-(3-metoxipropoxi)-6-metil-10-oxo-5,10-dihidro-6H-pirido[1,2-h] [1,7] naftiridina-9-carboxilato-Isómero-2 (90 mg, 0.204 mmol) en metanol (3.6 mL) se añadió LiOH (24.46 mg, 1.021 mmol) y agua (0.90 mL) a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 2 h. Los solventes de la mezcla de reacción fueron removidos bajo presión reducida y el residuo se disolvió en agua (2 ml). Esta solución se acidificó con 1.5N HCl a un pH 6 a 0°C. El sólido obtenido se filtró, se lavó con agua, n-pentano y se secó para obtener el Compuesto titulante como un sólido marrón pálido (26 mg, 29.3%). LCMS (ESI) m/z: 427.2 (M+1). ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ ppm 8.53 (s, 1H), 7.44 (s, 2H), 4.25-4.12 (m, 2H), 3.56-3.52 (m, 2H), 3.23-3.18 (m, 5H), 2.10-2.01 (m, 3H), 1.81-1.62 (m, 4H), 1.05-0.99 (m, 4H), 0.85-0.81 (m, 3H), 0.65-0.61 (m, 3H).

[00666]
Compuesto 249

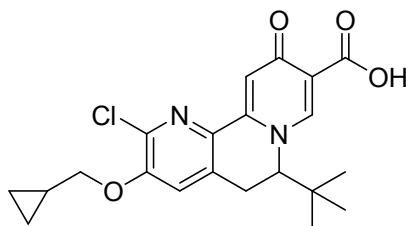
Esquema General 11 – Preparación de Compuestos del Tipo del



[00667] Compuesto 249 se puede preparar de acuerdo con el procedimiento sintético general descrito en el **Esquema 11** anterior, y como se describe a detalle a continuación.

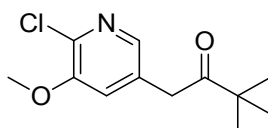
[00668] **Ejemplo 30 (Compuesto 249 (racémico))**

[00669] 6-(terc-Butil)-2-cloro-3-(ciclopropilmetoxi)-10-oxo-6,10-dihidro-5H-pirido[1,2-h] [1,7] naftiridina-9-ácido carboxílico



5

[00670] Paso 1: 1-(6-cloro-5-metoxipiridin-3-il)-3,3-dimetilbutan-2-ona

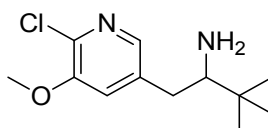


10

[00671] Se cargó un matraz con una barra agitadora, xantfos (0.225 g, 0.388 mmol), tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (0.198 g, 0.216 mmol), y terc-butóxido sódico (2.43 g, 25.3 mmol). El matraz se purgó con anteriormente con un chorro de nitrógeno. Una solución de 5-bromo-2-cloro-3-metoxipiridina (3.2 g, 14.4 mmol) y 3,3-dimetilbutan-2-ona (2.16 ml, 17.3 mmol) en tetrahidrofurano (THF) (50 ml) se añadió. La mezcla se calentó a reflujo durante la noche. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente y se diluyó con agua. La mezcla se extrajo 3 veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, y se concentraron para dar 1-(6-cloro-5-metoxipiridin-3-il)-3,3-dimetilbutan-2-ona (3.07 g, 12.7 mmol, 88 % rendimiento). ¹H NMR (400 MHz, CLOROFORM-d) δ ppm 7.74 (d, *J*=1.56 Hz, 1 H), 7.10 (d, *J*=1.56 Hz, 1 H), 3.89 (s, 3 H), 3.77 (s, 2 H), 1.20 (s, 9 H).

15

[00672] Paso 2: 1-(6-cloro-5-metoxipiridin-3-il)-3,3-dimetilbutan-2-amina



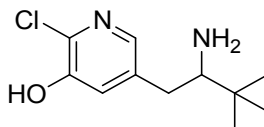
20

25

[00673] Una mezcla de 1-(6-cloro-5-metoxipiridin-3-il)-3,3-dimetilbutan-2-ona (3.07 g, 12.7 mmol) y acetato de amonio (14.7 g, 191 mmol) en metanol (50 mL) fue agitada durante 1 hora a temperatura ambiente antes de añadir cianoborohidrido de sodio (2.00 g, 31.8 mmol) en partes. La mezcla se agitó durante el fin de semana a temperatura ambiente antes de ser basificada con 1M de hidróxido de sodio. La mezcla se extrajo 3 veces con diclorometano. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, y se concentraron para dar 1-(6-cloro-5-metoxipiridin-3-

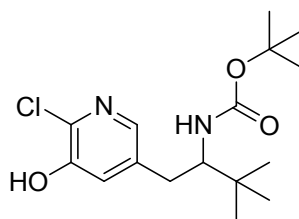
il)-3,3-dimetilbutan-2-amina (2.82 g) como un aceite transparente. El material se purificó por cromatografía de presión media en fase inversa (C18/acetonitrilo/agua/0.1% ácido fórmico/0% a 100% gradiente). Las fracciones fueron combinadas y basificadas con 1M de hidróxido de sodio, se extrajeron 3 veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, y se concentraron para dar 1-(6-cloro-5-metoxipiridin-3-il)-3,3-dimetilbutan-2-amina (1.45 g, 5.97 mmol, 47.0 % rendimiento) como un aceite transparente. ¹H NMR (400 MHz, CLOROFORM-d) δ ppm 7.83 (d, *J*=1.56 Hz, 1 H), 7.08 (d, *J*=1.56 Hz, 1 H), 3.90 (s, 3 H), 2.91 (dd, *J*=13.48, 2.15 Hz, 1 H), 2.62 (dd, *J*=10.94, 1.95 Hz, 1 H), 2.22 (dd, *J*=13.48, 11.13 Hz, 1 H), 1.12- 1.36 (m, 2 H), 0.98 (s, 9 H). LCMS(ES⁺)(*m/z*) : 243, 245 (M+1).

[00674] Paso 3: 5-(2-Amino-3,3-dimetilbutil)-2-cloropiridin-3-ol



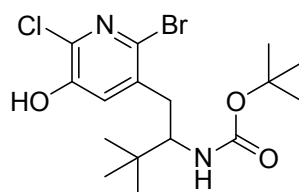
[00675] Se añadió tribromuro de boro (2.82 mL, 29.9 mmol) gota a gota a una solución de 1-(6-cloro-5-metoxipiridin-3-il)-3,3-dimetilbutan-2-amina (1.45 g, 5.97 mmol) en 1,2-dicloroetano (DCE) (30 mL) a 0°C. La mezcla se dejó templar a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La LC-MS mostró una conversión significativa al producto deseado, pero el material de partida todavía está presente. Los sólidos que se habían formado durante la noche se dividieron y la mezcla se agitó otras 24 horas a temperatura ambiente. La mezcla se enfrió a 0°C y templó con cuidado gota a gota además de metanol. Después de que el exceso de BBr₃ se templó completamente, se añadió metanol adicional (100 mL). La mezcla se agitó por 1 hora y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía de fase inversa a presión media (C18/acetonitrilo/agua/0.1% ácido fórmico/0% a 100% gradiente). Las fracciones fueron liofilizadas para dar 5-(2-amino-3,3-dimetilbutil)-2-cloropiridin-3-ol (1.33 g, 5.81 mmol, 97 % rendimiento) como un sólido blanco. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.21 (s, 1 H), 7.83- 8.16 (m, 2 H), 7.74 (d, *J*=1.95 Hz, 1 H), 7.21 (d, *J*=1.56 Hz, 1 H), 2.82- 3.02 (m, 2 H), 2.35- 2.43 (m, 1 H), 0.94 (s, 9 H). LCMS(ES⁺)(*m/z*) : 229, 231 (M+1).

[00676] Paso 4: terc-Butil (1-(6-cloro-5-hidroxipiridin-3-il)-3,3-dimetilbutan-2-il)carbamato



[00677] Se añadió di-terc-Butil dicarbonato (1.52 g, 6.98 mmol) a una mezcla agitada de 5-(2-amino-3,3-dimetilbutil)-2-cloropiridin-3-ol (1.33 g, 5.81 mmol) y trietilamina (2.43 mL, 17.4 mmol) en N,N-dimetilformamida (DMF) (30 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente por 1 hora. LC-MS mostró una conversión mínima. Los sólidos nunca se disolvieron completamente. Se añadió tetrahidrofurano (THF) (50 mL) y los sólidos entraron en la solución. La mezcla se agitó durante 2 horas, se concentró, y el residuo se purificó por cromatografía de fase inversa a presión media (C18/acetonitrilo/agua/0.1% ácido fórmico/10% a 100% gradiente). Las fracciones se concentraron y después el residuo liofilizado (acetonitrilo/agua) para dar terc-butil (1-(6-cloro-5-hidroxipiridin-3-il)-3,3-dimetilbutan-2-il)carbamato (1.04 g, 3.16 mmol, 54.4 % rendimiento). ¹H NMR (400 MHz, Temp. = 80 C, DMSO-d₆) δ ppm 9.81- 10.14 (m, 1 H), 7.68 (d, J=1.56 Hz, 1 H), 7.15 (d, J=1.56 Hz, 1 H), 6.13- 6.46 (m, 1 H), 3.24- 3.46 (m, 1 H), 2.76 (dd, J=14.05. 2.34 Hz, 1 H), 2.31- 2.42 (m, 1 H), 1.21 (br. s., 9 H), 0.91 (s, 9 H). LCMS(ES⁺)(m/z) : 329, 331 (M+1).

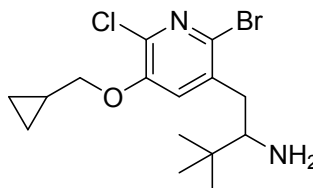
[00678] Paso 5: terc-Butil (1-(2-bromo-6-cloro-5-hidroxipiridin-3-il)-3,3-dimetilbutan-2-il)carbamato



[00679] Bajo nitrógeno, se añadió lentamente, gota a gota, una solución de N-bromosuccinimida (471 mg, 2.65 mmol) en 2 mL de DMF a 0°C y una solución de terc-butil (1-(6-cloro-5-hidroxipiridin-3-il)-3,3-dimetilbutan-2-il)carbamato (791 mg, 2.405 mmol) en N,N-dimetilformamida (DMF) (25 mL). La mezcla se agitó en un vial de reacción que se protegió de la luz mediante una lámina de aluminio. El baño frío se mantuvo entre -25°C y -20°C durante 30 minutos. La mezcla se dejó templar a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La mezcla se templó con agua y se extrajo 3 veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía de fase inversa a presión media

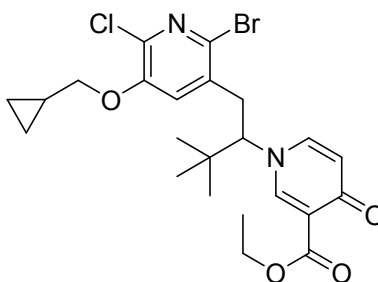
(C18/acetonitrilo/agua/0.1% ácido fórmico/10% a 60% gradiente, después isocrático 60%, después 60% a 100% gradiente). Las fracciones se concentraron para dar terc-butil (1-(2-bromo-6-cloro-5-hidroxipiridin-3-il)-3,3-dimetilbutan-2-il)carbamato (485 mg, 1.19 mmol, 49.5 % rendimiento). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10.81 (br. s., 1 H), 7.23 (s, 1 H), 6.60 (d, J=10.15 Hz, 1 H), 3.35- 3.50 (m, 1 H), 2.73- 2.89 (m, 1 H), 2.18- 2.37 (m, 1 H), 1.15 (s, 9 H), 0.83- 0.91 (m, 9 H). LCMS(ES⁺)(m/z) : 407, 409, 411 (M+1).

[00680] Paso 6: 1-(2-Bromo-6-cloro-5-(ciclopropilmetoxi)piridin-3-il)-3,3-dimetilbutan-2-amina



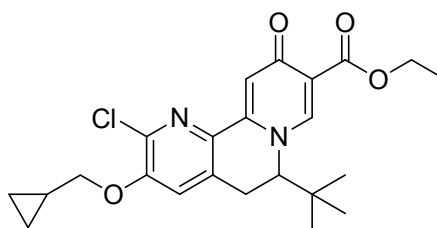
[00681] Se añadió (Bromometil)ciclopropano (0.231 mL, 2.38 mmol) a una mezcla agitada de terc-butil (1-(2-bromo-6-cloro-5-hidroxipiridin-3-il)-3,3-dimetilbutan-2-il)carbamato (485 mg, 1.19 mmol) y carbonato de potasio (658 mg, 4.76 mmol) en N,N-dimetilformamida (DMF) (5 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se templó con agua y se extrajo 2 veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con 5% de cloruro de litio, se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, y se concentraron para dar terc-butil (1-(2-bromo-6-cloro-5-(ciclopropilmetoxi)piridin-3-il)-3,3-dimetilbutan-2-il)carbamato en bruto. El intermediario se disolvió en diclorometano (DCM) (5.00 mL) antes de que el cloruro de hidrógeno fuera añadido (4M en dioxano) (5 mL, 20 mmol). La mezcla se agitó por 4 horas y se concentró para dar un sólido blanco. Se añadió bicarbonato de sodio saturado y la mezcla se extrajo 2 veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron para dar 1-(2-bromo-6-cloro-5-(ciclopropilmetoxi)piridin-3-il)-3,3-dimetilbutan-2-amina (423 mg, 1.17 mmol, 98 % rendimiento) como un aceite transparente. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7.62 (s, 1 H), 3.96 (d, J=7.03 Hz, 2 H), 2.89 (dd, J=12.88, 1.95 Hz, 1 H), 2.43- 2.46 (m, 1 H), 2.20- 2.33 (m, 1 H), 1.19- 1.36 (m, 3 H), 0.92 (s, 9 H), 0.52- 0.66 (m, 2 H), 0.26- 0.42 (m, 2 H). LCMS(ES⁺)(m/z) : 361, 363, 365 (M+1).

[00682] Paso 7: Etil 1-(1-(2-bromo-6-cloro-5-(ciclopropilmetoxi)piridin-3-il)-3,3-dimetilbutan-2-il)-4-oxo-1,4-dihidropiridina-3-carboxilato



[00683] Se añadió 1-(2-Bromo-6-cloro-5-(ciclopropilmetoxi)piridin-3-il)-3,3-dimetilbutan-2-amina (375 mg, 1.04 mmol) y etil 4-oxo-4H-piran-3-carboxilato (174 mg, 1.04 mmol) en ácido acético (10 mL) se agitó la mezcla a 100°C durante 4 horas. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía de fase inversa a presión media (C18/acetronitrilo/agua/0.1% ácido fórmico/0% a 100% gradiente). Las fracciones se concentraron y el residuo liofilizado (agua/acetronitrilo) para dar etil 1-(1-(2-bromo-6-cloro-5-(ciclopropilmetoxi)piridin-3-il)-3,3-dimetilbutan-2-il)-4-oxo-1,4-dihidropiridina-3-carboxilato (420 mg, 0.821 mmol, 79 % rendimiento) como un polvo blanco. LCMS(ES⁺)(m/z) : 511, 513, 515 (M+1).

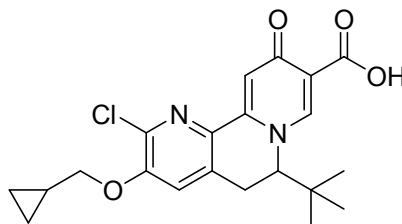
[00684] Paso 8: Etil 6-(terc-butil)-2-cloro-3-(ciclopropilmetoxi)-10-oxo-6,10-dihidro-5H-pirido[1,2-h] [1,7] naftiridina-9-carboxilato



[00685] En un vial de reacción conteniendo una barra para agitación, etil 1-(1-(2-bromo-6-cloro-5-(ciclopropilmetoxi)piridin-3-il)-3,3-dimetilbutan-2-il)-4-oxo-1,4-dihidropiridina-3-carboxilato (395 mg, 0.772 mmol), acetato de potasio (151 mg, 1.543 mmol), y cloro[(tri-terc-butilfosfina)-2-(2-aminobifenil)] paladio(II) (79 mg, 0.15 mmol) se purgaron con nitrógeno por 15 minutos. N,N-dimetilacetamida (DMA) (8 mL) se purgó con nitrógeno por 5 minutos antes de ser añadido al vial de reacción. El vial de reacción se colocó en un bloque de calentamiento que se precalentó a 90°C y la mezcla se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, se filtró a través de un tapón de algodón, y se purificó mediante cromatografía de fase inversa de presión media (C18/acetronitrilo/agua/0.1% ácido fórmico/10% a 100% gradiente). Las fracciones se concentraron y el residuo se azeotropizó con acetronitrilo para ayudar a remover cualquier agua restante. El residuo se disolvió en diclorometano y hexanos antes

de ser concentrado para dar etil 6-(terc-butil)-2-cloro-3-(ciclopropilmetoxi)-10-oxo-5,10-dihidro-6H-pirido[1,2-h] [1,7] naftiridina-9-carboxilato (140 mg, 0.325 mmol, 42.1 % rendimiento) como un sólido amarillo pálido. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.38 (s, 1 H), 7.66 (s, 1 H), 6.90 (s, 1 H), 4.40 (d, J=6.25 Hz, 1 H), 4.21 (q, J=7.03 Hz, 2 H), 3.99-4.10 (m, 2 H), 3.37- 3.50 (m, 1 H), 3.31- 3.37 (m, 1 H), 1.22- 1.37 (m, 4 H), 0.74 (s, 9 H), 0.59- 0.67 (m, 2 H), 0.34- 0.45 (m, 2 H). LCMS(ES⁺)(m/z) : 431, 433 (M+1).

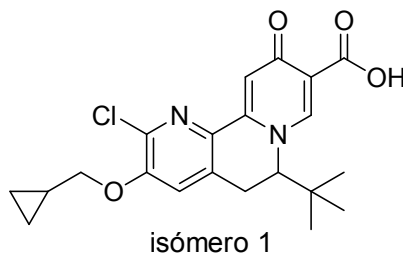
[00686] Paso 9: 6-(terc-Butil)-2-cloro-3-(ciclopropilmetoxi)-10-oxo-6,10-dihidro-5H-pirido[1,2-h] [1,7] naftiridina-9-ácido carboxílico



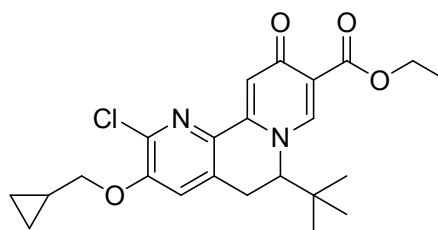
[00687] Una solución de monohidrato de hidróxido de litio (1.6 mg, 0.039 mmol) en agua (1 mL) se añadió a una solución de etil 6-(terc-butil)-2-cloro-3-(ciclopropilmetoxi)-10-oxo-6,10-dihidro-5H-pirido[1,2-h] [1,7] naftiridina-9-carboxilato (2.0 mg, 3.9 μmol) en metanol (1 mL) y la mezcla se calentó a 60°C durante 3 horas. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente y se purificó por cromatografía de fase inversa a presión media (C18/acetonitrilo/agua/0.1% ácido fórmico/10% a 100% gradiente). Las fracciones se concentraron y el residuo se secó para dar 6-(terc-butil)-2-cloro-3-(ciclopropilmetoxi)-10-oxo-6,10-dihidro-5H-pirido[1,2-h] [1,7] naftiridina-9-ácido carboxílico (1.2 mg, 2.9 μmol, 77 % rendimiento) como un sólido blanco. ¹H NMR (400 MHz, METANOL-d₄) δ ppm 8.70 (br. s., 1 H), 7.54 (br. s., 1 H), 7.47 (br. s., 1 H), 4.44- 4.55 (m, 1 H), 3.97- 4.14 (m, 2 H), 3.39- 3.61 (m, 2 H), 1.33 (br. s., 1 H), 1.12 (br. s., 1 H), 0.83 (s, 9 H), 0.63- 0.71 (m, 2 H), 0.34- 0.50 (m, 2 H). LCMS(ES⁺)(m/z) : 403, 405 (M+1).

[00688] **Ejemplo 30-a (Compuesto 249 Isómero 1)**

[00689] **6-(terc-Butil)-2-cloro-3-(ciclopropilmetoxi)-10-oxo-6,10-dihidro-5H-pirido[1,2-h] [1,7] naftiridina-9-ácido carboxílico (isómero 1)**



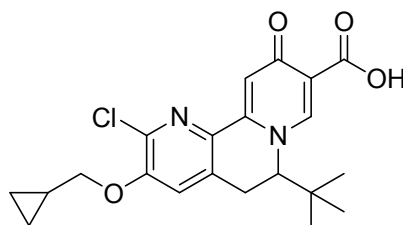
[00690] Paso 1: Etil 6-(terc-butil)-2-cloro-3-(ciclopropilmetoxi)-10-oxo-5,10-dihidro-6H-pirido[1,2-h] [1,7] naftiridina-9-carboxilato (isómero 1)



isomer 1

[00691] Racémico etil 6-(terc-butil)-2-cloro-3-(ciclopropilmetoxi)-10-oxo-5,10-dihidro-6H-pirido[1,2-h] [1,7] naftiridina-9-carboxilato (153 mg) se purificó por medio de cromatografía quiral utilizando las siguientes condiciones: Columna = Quiralpak IC, 10 mm x 250mm (5u); Fase móvil = 95:5 MeCN/H₂O + 0.1% ácido fórmico; Tasa de flujo = 10 mL/min; Volumen de inyección = 300 uL (18 mg/mL conc.); Longitud de onda de la recolección: 254 nm. Las fracciones se concentraron para dar etil 6-(terc-butil)-2-cloro-3-(ciclopropilmetoxi)-10-oxo-5,10-dihidro-6H-pirido[1,2-h] [1,7] naftiridina-9-carboxilato (isómero 1) (48 mg). LCMS(ES⁺)(*m/z*) : 431, 433 (M+1).

[00692] Paso 2: 6-(terc-Butil)-2-cloro-3-(ciclopropilmetoxi)-10-oxo-6,10-dihidro-5H-pirido[1,2-h] [1,7] naftiridina-9-ácido carboxílico (isómero 1)



isómero 1

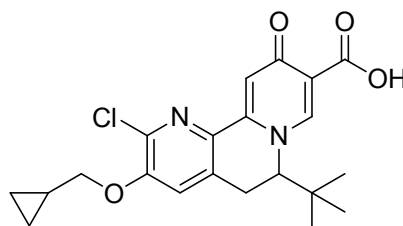
[00693] Una solución de monohidrato de hidróxido de litio (38.8 mg, 0.925 mmol) en agua (2 mL) se añadió a una solución de etil 6-(terc-butil)-2-cloro-3-(ciclopropilmetoxi)-10-oxo-5,10-dihidro-6H-pirido[1,2-h] [1,7] naftiridina-9-carboxilato (isómero 1) (48 mg, 0.092 mmol) en metanol (2 mL) y la mezcla se calentó a 60°C durante 3 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y acidificó con 3 mL de 1M de ácido clorhídrico. Los sólidos se recogieron por filtración. El filtrado se inyecta en una columna de fase inversa de presión media. El sólido recogido se disolvió en DMF y se inyectó en la columna de fase inversa. La columna se eluyó (C18/acetonitrilo/agua/0.1% ácido fórmico/10% a 100% gradiente). Las fracciones fueron liofilizadas para dar 6-(terc-butil)-2-cloro-3-(ciclopropilmetoxi)-10-oxo-5,10-dihidro-6H-pirido[1,2-h] [1,7] naftiridina-9-ácido carboxílico (isómero 1) (33 mg, 0.082 mmol, 89 % rendimiento) como un polvo blanco. ¹H

NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8.75 (br. s., 1 H), 7.66 (s, 1 H), 7.24 (br. s., 1 H), 4.55-4.68 (m, 1 H), 3.93- 4.10 (m, 2 H), 3.39- 3.54 (m, 2 H), 1.27 (d, $J=5.08$ Hz, 1 H), 0.70 (s, 9 H), 0.55- 0.62 (m, 2 H), 0.30- 0.39 (m, 2 H). LCMS(ES⁺)(m/z) : 403, 405 (M+1).

5

[00694] Ejemplo 30-b (Compuesto 249 Isómero 2)

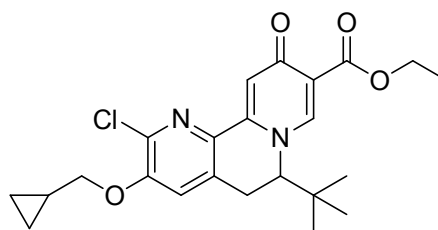
[00695] 6-(terc-Butil)-2-cloro-3-(ciclopropilmetoxi)-10-oxo-6,10-dihidro-5H-pirido[1,2-h] [1,7] naftiridina-9-ácido carboxílico (isómero 2)



isomer 2

10

[00696] Paso 1: Etil 6-(terc-butil)-2-cloro-3-(ciclopropilmetoxi)-10-oxo-5,10-dihidro-6H-pirido[1,2-h] [1,7] naftiridina-9-carboxilato (isómero 2)



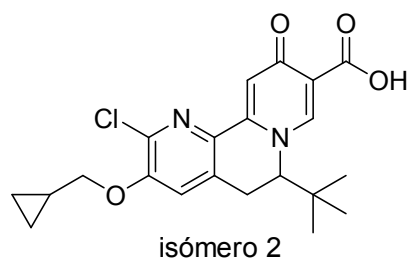
isomer 2

15

[00697] Se purificó etil 6-(terc-butil)-2-cloro-3-(ciclopropilmetoxi)-10-oxo-5,10-dihidro-6H-pirido[1,2-h] [1,7] naftiridina-9-carboxilato racémico (153 mg) por medio de cromatografía quiral utilizando las siguientes condiciones: Columna = Quiralpak IC, 10 mm x 250mm (5 μ); Fase móvil = 95:5 MeCN/H₂O + 0.1% ácido fórmico; Tasa de flujo = 10 mL/min; Volumen de inyección = 300 μ L (18 mg/mL conc.); Longitud de onda de la recolección: 254 nm. Las fracciones se concentraron para dar etil 6-(terc-butil)-2-cloro-3-(ciclopropilmetoxi)-10-oxo-5,10-dihidro-6H-pirido[1,2-h] [1,7] naftiridina-9-carboxilato (isómero 2) (46 mg). LCMS(ES⁺)(m/z) : 431, 433 (M+1).

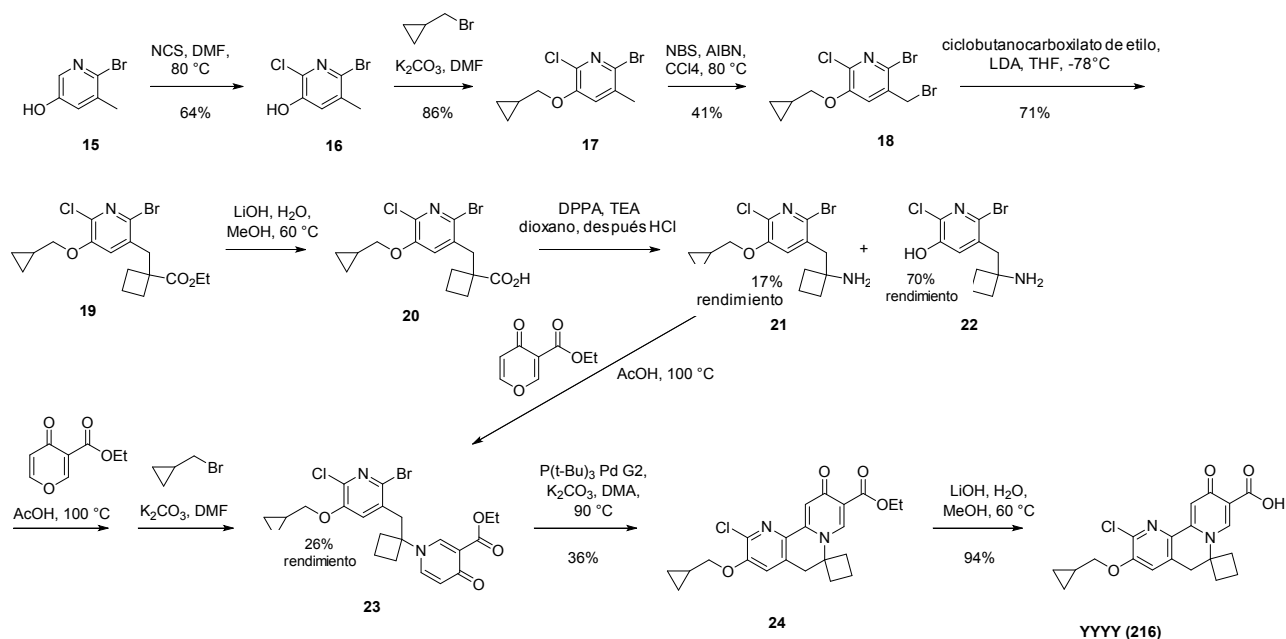
20

[00698] Paso 2: 6-(terc-Butil)-2-cloro-3-(ciclopropilmetoxi)-10-oxo-6,10-dihidro-5H-pirido[1,2-h] [1,7] naftiridina-9-ácido carboxílico (isómero 2)



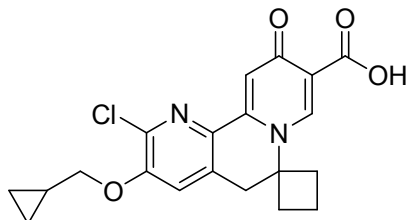
[00699] Una solución de monohidrato de hidróxido de litio (37.2 mg, 0.886 mmol) en agua (2 mL) se añadió a una solución de etil 6-(terc-butil)-2-cloro-3-(ciclopropilmetoxi)-10-oxo-5,10-dihidro-6H-pirido[1,2-h] [1,7] naftiridina-9-carboxilato (isómero 2) (46 mg, 0.089 mmol) en metanol (2 mL) y la mezcla se calentó a 60°C durante 3 horas. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente y se acidificó con 3 mL de 1M de ácido clorhídrico. Los sólidos fueron recolectados mediante filtración. El filtrado se inyectó en una columna de fase inversa de presión media. El sólido recogido se disolvió en DMF y también se inyectó en la columna de fase inversa. La columna se eluyó (C18/acetonitrilo/agua/0.1% ácido fórmico/10% a 100% gradiente). Las fracciones fueron liofilizadas para dar 6-(terc-butil)-2-cloro-3-(ciclopropilmetoxi)-10-oxo-5,10-dihidro-6H-pirido[1,2-h] [1,7] naftiridina-9-ácido carboxílico (isómero 2) (34 mg, 0.084 mmol, 95 % rendimiento) como un polvo blanco. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.76 (s, 1 H), 7.67 (s, 1 H), 7.25 (s, 1 H), 4.63 (d, *J*=6.64 Hz, 1 H), 3.96- 4.11 (m, 2 H), 3.33- 3.54 (m, 2 H), 1.19- 1.33 (m, 1 H), 0.70 (s, 9 H), 0.56- 0.62 (m, 2 H), 0.30- 0.42 (m, 2 H). LCMS(ES⁺)(*m/z*) : 403, 405 (M+1).

[00700] Esquema 12 – Preparación of Compounds of Type YYYY (e.g. Compuesto 250, 251, 255 y 256)

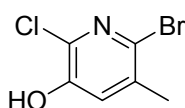


[00701] Ejemplo 31 (Compuesto 250)

2'-cloro-3'-(ciclopropilmetoxi)-10'-oxo-5',10'-dihidrospiro[ciclobutano-1,6'-pirido[1,2-h] [1,7] naftiridina]-9'-ácido carboxílico



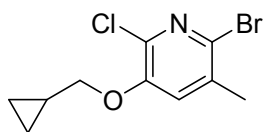
5

[00702] Paso 1: 6-Bromo-2-cloro-5-metilpiridin-3-ol**[00703] 6-Bromo-5-metilpiridin-3-ol (10.4 g, 55.3 mmol) y NCS (8.12 g, 60.8**

10

mmol) en N,N-dimetilformamida (DMF) (150 mL) se calentaron a 80°C durante 2 horas. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente, se templó con salmuera, y se extrajo 3 veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con 5% de cloruro de litio y con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, y se concentraron. El residuo se purificó por medio de cromatografía de sílice eluyendo con un gradiente del 0% al 50% de acetato de etilo en hexanos. Las fracciones se concentraron para dar 6-bromo-2-cloro-5-metilpiridin-3-ol (7.85 g, 35.3 mmol, 63.8 % rendimiento) como un polvo blanco. LCMS(ES⁺)(m/z) : 222, 224, 226 (M+1).

15

[00704] Paso 2: 2-Bromo-6-cloro-5-(ciclopropilmetoxi)-3-metilpiridina

20

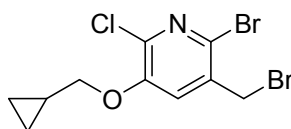
[00705] 6-Bromo-2-cloro-5-metilpiridin-3-ol (1.1 g, 4.9 mmol), carbonato de

potasio (2.73 g, 19.8 mmol), y (bromometil)ciclopropano (1.01 mL, 10.4 mmol) en N,N-dimetilformamida (DMF) (10 mL) se agitaron a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo 2 veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con 5% de cloruro de litio, se lavó con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, y se concentraron para dar 2-bromo-6-cloro-5-(ciclopropilmetoxi)-3-metilpiridina (1.18 g, 4.27 mmol, 86 % rendimiento) como un sólido blanco.

25

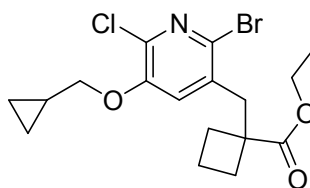
LCMS(ES⁺)(m/z) : 276, 278, 280 (M+1).

[00706] Paso 3: 2-Bromo-3-(bromometil)-6-cloro-5-(ciclopropilmetoxi)piridina



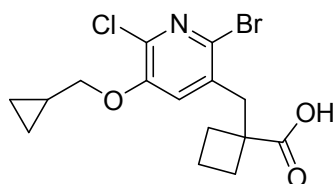
[00707] N-Bromosuccinimida (0.801 g, 4.50 mmol) y AIBN (0.049 g, 0.30 mmol) se añadieron a una solución agitada de 2-bromo-6-cloro-5-(ciclopropilmetoxi)-3-metilpiridina (1.0 g, 3.0 mmol) en tetracloruro de carbón (15 mL). La mezcla se calentó a 85°C durante 5 horas. AIBN adicional (0.049 g, 0.300 mmol) se añadió y la mezcla se dejó calentar durante la noche. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente y los sólidos fueron recolectados mediante filtración. El filtrado se templó con agua y se extrajo 2 veces con diclorometano. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía de sílice eluyendo con 10% de acetato de etilo en hexanos. Las fracciones se concentraron para dar 2-bromo-3-(bromometil)-6-cloro-5-(ciclopropilmetoxi)piridina (730 mg, 1.23 mmol, 60% puro, 41 % rendimiento). El material resultó en una mezcla ~ 60:40 del producto deseado/material de partida. LCMS(ES⁺)(m/z) : 354, 356, 358 (M+1).

[00708] Paso 4: Etil 1-((2-bromo-6-cloro-5-(ciclopropilmetoxi)piridin-3-il)metil)ciclobutanocarboxilato



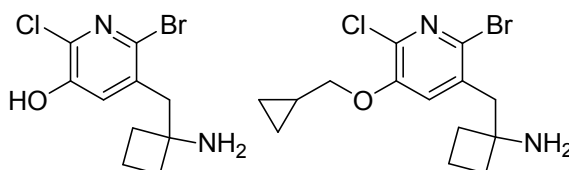
[00709] n-Butilitio (2.5 M en hexanos) (1.04 mL, 2.59 mmol) se añadió gota a gota a -78°C a una solución de diisopropilamina (0.369 mL, 2.59 mmol) en tetrahidrofurano (THF) (10 mL). La mezcla se dejó templar a temperatura ambiente y se agitó durante 15 minutos. La mezcla se enfrió a -78°C antes de añadir el ciclobutanocarboxilato de etilo (0.317 mL, 2.46 mmol) se añadió gota a gota. La mezcla se calentó a 0°C y se agitó durante 15 minutos. Una solución de 2-bromo-3-(bromometil)-6-cloro-5-(ciclopropilmetoxi)piridina (730 mg, 1.23 mmol) en tetrahidrofurano (THF) (3.33 mL) se añadió gota a gota. La mezcla se agitó 10 minutos adicionales a 0°C y después se templó con cloruro de amonio saturado. La mezcla se extrajo 2 veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía de fase inversa a presión media (C18/acetonitrilo/agua/0.1% ácido fórmico/10% a 100% gradiente). Las fracciones se concentraron para dar etil 1-((2-bromo-6-cloro-5-(ciclopropilmetoxi)piridin-3-il)metil)ciclobutano-1-carboxilato (350 mg, 0.869 mmol, 70.5 % rendimiento) como un aceite. LCMS(ES⁺)(m/z) : 402, 404, 406 (M+1).

[00710] Paso 5: 1-((2-Bromo-6-cloro-5-(ciclopropilmetoxi)piridin-3-il)metil)ciclobutanoácido carboxílico



[00711] Una solución de monohidrato de hidróxido de litio (365 mg, 8.69 mmol) en agua (3 mL) se añadió a una solución de etil 1-((2-bromo-6-cloro-5-(ciclopropilmetoxi)piridin-3-il)metil)ciclobutano-1-carboxilato (350 mg, 0.869 mmol) en 1,4-dioxano (5 mL) y la mezcla se calentó a 60°C durante 4 horas. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente, se templó con cloruro de amonio saturado y se extrajo 3 veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, y se concentraron para dar 1-((2-bromo-6-cloro-5-(ciclopropilmetoxi)piridin-3-il)metil)ciclobutano-1-ácido carboxílico (325 mg, 0.867 mmol, cuantitativo) como un sólido blanco. LCMS(ES⁺)(*m/z*) : 374, 376, 378 (M+1).

[00712] Paso 6: 1-((2-Bromo-6-cloro-5-(ciclopropilmetoxi)piridin-3-il)metil)ciclobutanamina y 5-((1-aminociclobutil)metil)-6-bromo-2-cloropiridin-3-ol

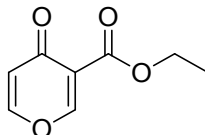


[00713] Se añadió difenil fosforazidato (0.394 mL, 1.83 mmol) gota a gota a, a 0°C a una mezcla agitada de 1-((2-bromo-6-cloro-5-(ciclopropilmetoxi)piridin-3-il)metil)ciclobutano-1-ácido carboxílico (311 mg, 0.830 mmol) y trietilamina (0.255 mL, 1.83 mmol) en tolueno (10 mL). La mezcla se dejó templar a temperatura ambiente y se agitó durante 15 minutos antes de ser calentada a 80°C durante 1 hora. LC-MS mostró una conversión limpia a 2-bromo-6-cloro-5-(ciclopropilmetoxi)-3-((1-isocyanatociclobutil)metil)piridina. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente antes, se añadieron cloruro de hidrógeno 5N (5 mL, 25 mmol) y 1,4-dioxano (10 mL). La mezcla se calentó a 80°C con agitación vigorosa por 3 horas. La mezcla se concentró y el residuo se purificó por cromatografía de fase inversa a presión media (C18/acetonitrilo/agua/0.1% ácido fórmico/10% a 100% gradiente). Dos conjuntos de fracciones se concentraron por separado para dar los siguientes productos:

[00714] 5-((1-aminociclobutil)metil)-6-bromo-2-cloropiridin-3-ol (170 mg, 0.583 mmol, 70.2 % rendimiento). LCMS(ES⁺)(*m/z*) : 291, 293, 295 (M+1)

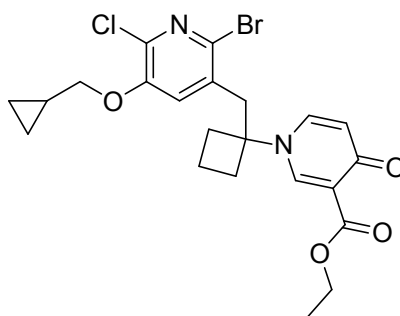
[00715] 1-((2-bromo-6-cloro-5-(ciclopropilmetoxi)piridin-3-il)metil)ciclobutan-1-amina (50 mg, 0.145 mmol, 17.43 % rendimiento). LCMS(ES⁺)(*m/z*) : 345. 347, 349 (M+1).

[00716] Paso 7: Etil 4-oxo-4H-piran-3-carboxilato



[00717] Se añadió formato de etilo (23.6 ml, 292 mmol) lentamente a una suspensión de K^tOBu (6.06 g, 54.0 mmol) en 50 mL de THF a 0°C. La mezcla de reacción fue agitada durante 15 mins a 0°C y se añadió una solución pre enfriada (0°C) de etil 2-((dimetilamino)metileno)-3-oxobutanoato (5 g, 27.0 mmol) en 45 mL de THF por transferencia de cánula. Después de completada la adición, la solución se retiró del baño de enfriamiento, se agitó a TA durante la noche, y se templó mediante la adición de HCl acuoso 1 M (80 ml). La mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 25 mL) y CH₂Cl₂ (5 x 25 mL). Las capas orgánicas se agruparon, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron, evaporaron, y se purificaron por cromatografía en gel de sílice (0-100% EtOAc/hexanos) para proporcionar etil 4-oxo-4H-piran-3-carboxilato (1.8994 g, 41.8 % rendimiento) como un aceite marrón. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.47 (d, *J*=0.78 Hz, 1 H), 7.72 (dd, *J*=5.86, 0.78 Hz, 1 H), 6.47 (d, *J*=5.86 Hz, 1 H), 4.37 (q, *J*=7.29 Hz, 2 H), 1.38 (t, *J*=7.03 Hz, 3 H). LCMS (ESI) *m/z*: 169.05 (M+1)⁺.

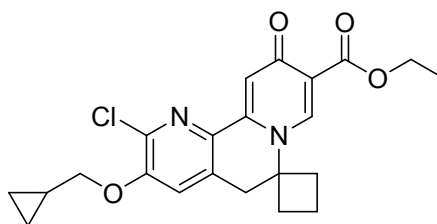
[00718] Paso 8: Etil 1-(1-((2-bromo-6-cloro-5-(ciclopropilmetoxi)piridin-3-il)metil)ciclobutil)-4-oxo-1,4-dihidropiridina-3-carboxilato



[00719] 5-((1-Aminociclobutil)metil)-6-bromo-2-cloropiridin-3-ol (170 mg, 0.583 mmol) y etil 4-oxo-4H-piran-3-carboxilato (98 mg, 0.58 mmol) en ácido acético (5 mL) se agitaron a 100°C durante 4 horas. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente y se concentró. El residuo se diluyó en tolueno y la mezcla se concentró para remover el ácido acético restante. El residuo se disolvió en N,N-dimetilformamida (DMF) (2 mL) ante de que se añadieran carbonato de potasio (322 mg, 2.33 mmol) y (bromometil)ciclopropano (0.113 mL, 1.17 mmol). La mezcla se agitó a temperatura

ambiente por 6 horas para dar una mezcla en bruto de etil 1-(1-((2-bromo-6-cloro-5-(ciclopropilmetoxi)piridin-3-il)metil)ciclobutil)-4-oxo-1,4-dihidropiridina-3-carboxilato en DMF. En un matraz de reacción separado, 1-((2-bromo-6-cloro-5-(ciclopropilmetoxi)piridin-3-il)metil)ciclobutan-1-amina (50 mg, 0.145 mmol) y etil 4-oxo-4H-piran-3-carboxilato (24.3 mg, 0.145 mmol) en ácido acético (1 mL) se agitaron a 100°C durante la noche. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente y después se combinó con la mezcla en bruto anterior, de etil 1-(1-((2-bromo-6-cloro-5-(ciclopropilmetoxi)piridin-3-il)metil)ciclobutil)-4-oxo-1,4-dihidropiridina-3-carboxilato en DMF, descrita anteriormente. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo 2 veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con 5% de cloruro de litio, y con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía de fase inversa a presión media (C18/acetonitrilo/agua/0.1% ácido fórmico/10% a 100% gradiente). Las fracciones se concentraron hasta la turbidez. Se añadió acetonitrilo se añadió hasta que se disolvió por completo y la solución se liofilizó para dar etil 1-(1-((2-bromo-6-cloro-5-(ciclopropilmetoxi)piridin-3-il)metil)ciclobutil)-4-oxo-1,4-dihidropiridina-3-carboxilato (100 mg, 0.202 mmol, 26% rendimiento) como un sólido amarillo pálido. LCMS(ES⁺)(*m/z*) : 495, 497, 499 (M+1).

[00720] Paso 9: Etil 2'-cloro-3'-(ciclopropilmetoxi)-10'-oxo-5',10'-dihidrospiro[ciclobutano-1,6'-pirido[1,2-h] [1,7] naftiridina]-9'-carboxilato

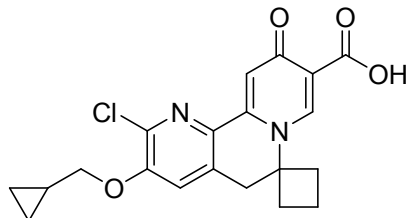


[00721] Un vial de reacción conteniendo una barra para agitación, etil 1-(1-((2-bromo-6-cloro-5-(ciclopropilmetoxi)piridin-3-il)metil)ciclobutil)-4-oxo-1,4-dihidropiridina-3-carboxilato (100 mg, 0.202 mmol), acetato de potasio (39.6 mg, 0.403 mmol), y cloro[(tri-terc-butilfosfina)-2-(2-aminobifenil)] paladio(II) (20.7 mg, 0.040 mmol) se purgó con nitrógeno por 15 minutos. N,N-dimetilacetamida (DMA) (2 mL) se purgó con nitrógeno por 5 minutos antes de ser añadido al vial de reacción. El vial de reacción se colocó en un bloque de calentamiento que se precalentó a 90°C y la mezcla se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, se filtró a través de un tapón de algodón, y se purificó mediante cromatografía de fase inversa de presión media (C18/acetonitrilo/agua/0.1% ácido fórmico/10% a 100% gradiente). Las fracciones fueron liofilizadas para dar etil 2'-cloro-3'-(ciclopropilmetoxi)-10'-oxo-5',10'-dihidrospiro[ciclobutano-1,6'-pirido[1,2-h] [1,7] naftiridina]-9'-carboxilato (30 mg, 0.072

mmol, 35.9 % rendimiento) como un sólido blanquecino. LCMS(ES⁺)(*m/z*) : 415. 417 (M+1).

[00722] Paso 10: 2'-cloro-3'-(ciclopropilmetoxi)-10'-oxo-5',10'-

dihidrospiro[ciclobutano-1,6'-pirido[1,2-h] [1,7] naftiridina]-9'-ácido carboxílico



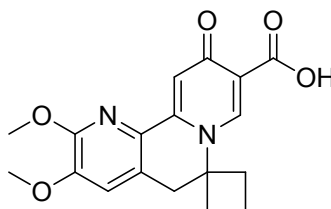
[00723] Una solución de monohidrato de hidróxido de litio (25.2 mg, 0.600

mmol) en agua (1 mL) se añadió a una solución de etil 2'-cloro-3'-(ciclopropilmetoxi)-10'-oxo-5',10'-dihidrospiro[ciclobutano-1,6'-pirido[1,2-h] [1,7] naftiridina]-9'-carboxilato (30 mg, 0.060 mmol) en metanol (1 mL) y la mezcla se calentó a 60°C durante 3 horas. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente y acidificó con 1M de ácido clorhídrico. La mezcla se diluyó con DMF, para disolver la muestra, y después se purificó por cromatografía de fase inversa a presión media (C18/acetonitrilo/agua/0.1% ácido fórmico/10% a 100% gradiente). Las fracciones combinadas fueron liofilizadas para dar 2'-cloro-3'-

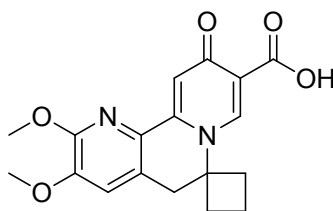
(ciclopropilmetoxi)-10'-oxo-5',10'-dihidrospiro[ciclobutano-1,6'-pirido[1,2-h] [1,7] naftiridina]-9'-ácido carboxílico (22 mg, 0.056 mmol, 94 % rendimiento) como un polvo blanquecino. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.79 (s, 1 H), 7.68 (s, 1 H), 7.27 (s, 1 H), 4.07 (d, *J*=7.03 Hz, 2 H), 3.44 (s, 2 H), 2.61- 2.75 (m, 2 H), 2.00- 2.12 (m, 2 H), 1.78- 1.95 (m, 2 H), 1.25- 1.37 (m, 1 H), 0.57- 0.68 (m, 2 H), 0.33- 0.40 (m, 2 H). LCMS(ES⁺)(*m/z*) : 387, 389 (M+1).

[00724] **Ejemplo 32 (Compuesto 251)**

[00725] **2',3'-dimetoxi-10'-oxo-5',10'-dihidrospiro[ciclobutano-1,6'-pirido[1,2-h] [1,7] naftiridina]-9'-ácido carboxílico**

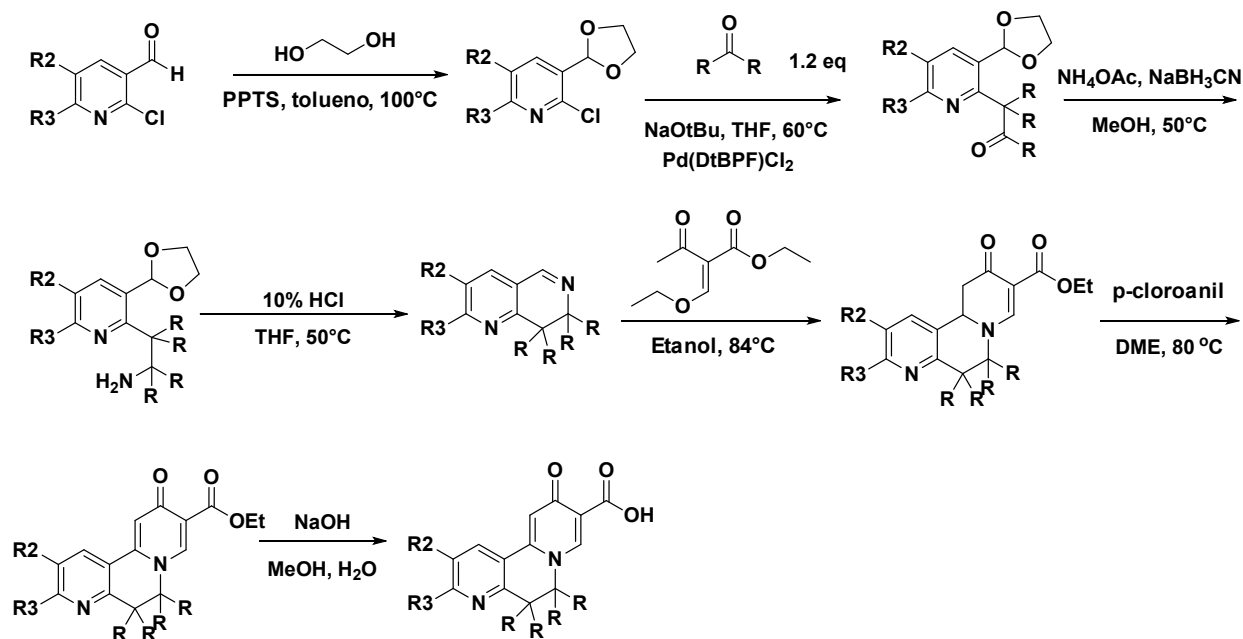


[00726] Paso 1: 2',3'-dimetoxi-10'-oxo-5',10'-dihidrospiro[ciclobutano-1,6'-pirido[1,2-h] [1,7] naftiridina]-9'-ácido carboxílico

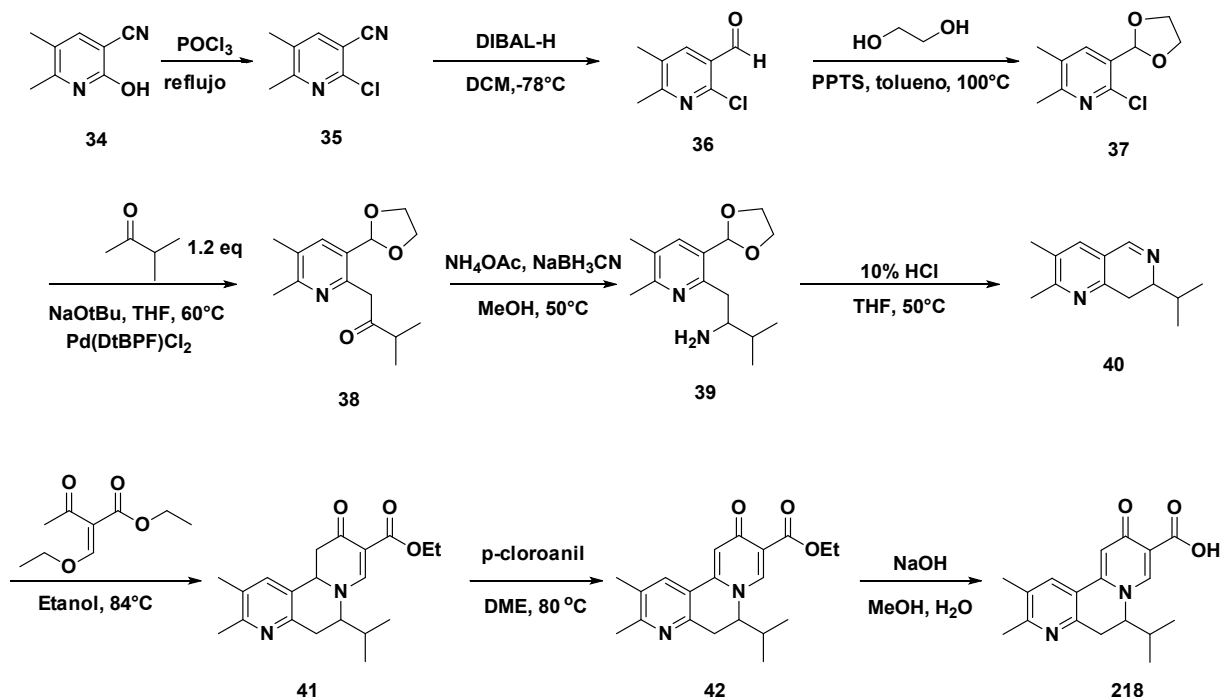


[00727] 2'-cloro-3'-(ciclopropilmetoxi)-10'-oxo-5',10'-dihidrospiro[ciclobutano-1,6'-pirido[1,2-h] [1,7] naftiridina]-9'-ácido carboxílico (10 mg, 0.026 mmol) y metóxido de sodio (0.5M en metanol) (0.517 mL, 0.259 mmol) se calentaron a 65°C durante 2 horas. Se añadió dioxano (0.5 mL) y la mezcla se calentó a 100°C. El vial se dejó sin tapar inicialmente para que se destilara la mayor parte del metanol. El vial de reacción fue tapado y se agitó a 100°C durante 1.5 horas. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente, se acidificó con 1N HCl, y se purificó por cromatografía de fase inversa a presión media (C18/acetonitrilo/agua/0.1% ácido fórmico/10% a 100% gradiente). Las fracciones se liofilizaron para dar 2',3'-dimetoxi-10'-oxo-5',10'-dihidrospiro[ciclobutano-1,6'-pirido[1,2-h] [1,7] naftiridina]-9'-ácido carboxílico (1.5 mg, 4.03 μ mol, 15.6 % rendimiento) como un sólido blanco. ^1H NMR (400 MHz, CLOROFORM- d) δ ppm 8.90 (s, 1 H), 7.65 (s, 1 H), 6.93 (s, 1 H), 4.08 (s, 3 H), 3.97 (s, 3 H), 3.26 (s, 2 H), 2.57- 2.75 (m, 2 H), 2.15- 2.29 (m, 2 H), 2.00- 2.12 (m, 2 H). LCMS(ES-)(m/z) : 341 (M-1)-.

[00728] Esquema 13 – Preparación de Compuestos Como los del Ejemplo 33 (Compuesto 252)



[00729]

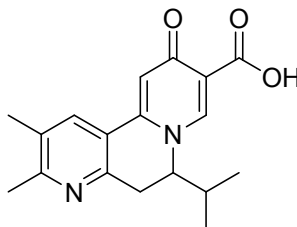
Esquema 14 – Preparación del Ejemplo 33 (Compuesto 252)

5

[00730]

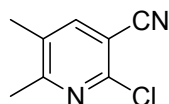
Ejemplo 33 (Compuesto 252)

6-Isopropil-2,3-dimetil-10-oxo-5,10-dihidro-6H-pirido[2,1-f] [1,6]naftiridina-9-ácido carboxílico



10

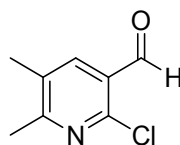
[00731]

Paso 1: 2-cloro-5,6-dimetilnicotinonitrilo

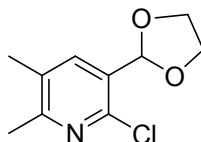
[00732]

Una mezcla de 2-hidroxi-5,6-dimetilnicotinonitrilo (10 g, 67.5 mmol) en POCl_3 (100 ml) se reflujo por 10 h y se concentró. El residuo se basificó con 10% de una solución acuosa de NaOH y se filtró. La torta de filtrado se lavó con H_2O . El filtrado se extrajo con DCM (200 mL x 2). Se combinaron las capas orgánicas, se lavaron con salmuera (200 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentraron para dar 9.8 g de 2-cloro-5,6-dimetilnicotinonitrilo en bruto, como un sólido amarillo. LCMS (ESI) m/z: 167.1, 169.1 (M/M+2)⁺.

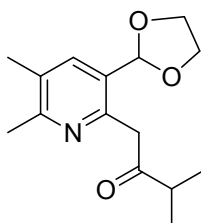
15

[00733] Paso 2: 2-cloro-5.6-dimetilnicotinaldehído

[00734] Se añadió una solución de 2-cloro-5.6-dimetilnicotinonitrilo (1.6 g, 9.6 mmol) a -78°C en DCM (20 ml), DIBAL-h (5.76 ml, 2 mol/L en hexano). La mezcla resultante se agitó a la misma temperatura durante 2 h. La reacción se templó agregando agua hielo. Después la mezcla se acidificó con 1N HCl a un ph = ~6 y se extrajo con DCM (100 mL x 2). Se combinaron las capas orgánicas, se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron para dar 1.5 g de 2-cloro-5.6-dimetilnicotinaldehído en bruto, como un sólido blanco. LCMS (ESI) m/z: 170.1, 172.1 (M/M+2)⁺.

[00735] Paso 3: 2-cloro-3-(1.3-dioxolan-2-il)-5.6-dimetilpiridina

[00736] Una mezcla de 2-cloro-5.6-dimetilnicotinaldehído (1.5 g, 8.84 mmol), etano-1,2-diol (1.1 g, 17.68 mmol), PPTS (444.3 mg, 1.768 mmol) en tolueno (20 ml) se refluxo por 12 h. La mezcla de reacción se enfrió a TA y se extrajo con EtOAc (100 mL x 2). Se combinaron las capas orgánicas, se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía de columna instantánea (gel de sílice, 0-50% EtOAc en PE) para proporcionar 2-cloro-3-(1.3-dioxolan-2-il)-5.6-dimetilpiridina (1.35 g, 71.5% rendimiento) como un aceite incoloro. LCMS (ESI) m/z: 214.1, 216.1 (M/M+2)⁺.

[00737] Paso 4: 1-(3-(1.3-dioxolan-2-il)-5.6-dimetilpiridin-2-il)-3-metilbutan-2-ona

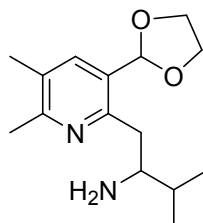
[00738] Una mezcla de 2-cloro-3-(1.3-dioxolan-2-il)-5.6-dimetilpiridina (1.35 g, 6.32 mmol), 3-metilbutan-2-ona (653 mg, 7.58 mmol), Pd(dtbpf)Cl₂ (411.9 mg, 0.632 mmol) y t-BuONa (1.52 g, 15.8 mmol) en THF (20 ml) se calentó a 60°C durante 3 h. La

mezcla de reacción se enfrió a TA y se filtró. El filtrado se concentró y el residuo se purificó por medio de cromatografía de columna flash (gel de sílice, 0-70% EtOAc en PE) para proporcionar 1-(3-(1.3-dioxolan-2-il)-5.6-dimetilpiridin-2-il)-3-metilbutan-2-ona (231 mg, 14% rendimiento) como un sólido amarillo. LCMS (ESI) m/z: 264.3 (M+1)⁺.

5

[00739]

Paso 5: 1-(3-(1.3-dioxolan-2-il)-5.6-dimetilpiridin-2-il)-3-metilbutan-2-amina

**[00740]**

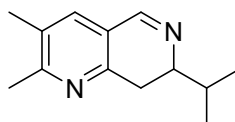
A una solución de 1-(3-(1.3-dioxolan-2-il)-5.6-dimetilpiridin-2-il)-3-metilbutan-2-ona (231 mg, 0.878 mmol) en MeOH (10 ml) se añadió NH₄OAc (683.1 mg, 8.78 mmol) a temperatura ambiente. Después de ser agitada la mezcla durante 30 mins, NaBH₃CN (82.8 mg, 1.317 mmol) se añadió to La mezcla a 0°C. Después La mezcla resultante se agitó a 50 °C durante 10 h. La mezcla de reacción se enfrió a TA y se concentró. El residuo se diluyó con H₂O (20 ml), basificó a un ph~10 con 10% de solución de NaOH. La mezcla acuosa se extrajo con DCM (2X). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (30 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron bajo presión reducida para proporcionar 236 mg de 1-(3-(1.3-dioxolan-2-il)-5.6-dimetilpiridin-2-il)-3-metilbutan-2-amina en bruto. LCMS (ESI) m/z: 265.3 (M+1)⁺.

10

15

[00741]

Paso 6: 7-Isopropil-2,3-dimetil-7,8-dihidro-1,6-naftiridina



20

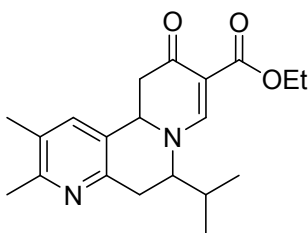
[00742]

A una solución de 1-(3-(1.3-dioxolan-2-il)-5.6-dimetilpiridin-2-il)-3-metilbutan-2-amina (70 mg, 0.264 mmol) en THF (10 mL), se añadió 10% de solución HCl acuosa (2 mL). La mezcla resultante se calentó a 50°C durante 10 h. Después de haber sido enfriada a TA, la mezcla se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, 0-10% MeOH en DCM) para dar 7-isopropil-2,3-dimetil-7,8-dihidro-1,6-naftiridina (20 mg, 37.3% rendimiento). LCMS (ESI) m/z: 203.27 (M+1)⁺.

25

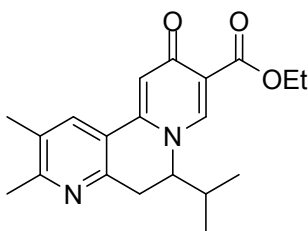
[00743]

Paso 7: Etil 6-isopropil-2,3-dimetil-10-oxo-5.10,11,11a -tetrahidro-6H-pirido[2,1-f] [1,6]naftiridina-9-carboxilato



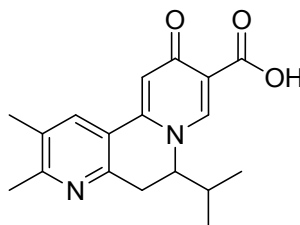
[00744] Una solución de 7-isopropil-2,3-dimetil-7,8-dihidro-1,6-naftiridina (20 mg, 0.099 mmol) y etil 2-(etoximetileno)-3-oxo-butanoato (55.86 mg, 0.3 mmol) en EtOH (5 mL) se calentó a 85 °C durante 10 h. Después de haber sido enfriada a temperatura ambiente, la mezcla se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, 0-10% MeOH en DCM) para dar etil 6-isopropil-2,3-dimetil-10-oxo-5.10,11,11a -tetrahidro-6H-pirido[2,1-f] [1,6]naftiridina-9-carboxilato (20 mg, 58.9% rendimiento). LCMS (ESI) m/z: 343.2 (M+1)⁺.

[00745] Paso 8: Etil 6-isopropil-2,3-dimetil-10-oxo-5,10-dihidro-6H-pirido[2,1-f] [1,6]naftiridina-9-carboxilato



[00746] A una solución de etil 6-isopropil-2,3-dimetil-10-oxo-5.10,11,11a -tetrahidro-6H-pirido[2,1-f] [1,6]naftiridina-9-carboxilato (20 mg, 0.058 mmol) en DME (5 mL) se añadió p-chloranil (12.3 mg, 0.05 mmol). La mezcla se calentó a 80 °C durante 3 h. Después de haber sido enfriada a TA, la mezcla se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, 0-10% MeOH en DCM) para proporcionar etil 6-isopropil-2,3-dimetil-10-oxo-5,10-dihidro-6H-pirido[2,1-f] [1,6]naftiridina-9-carboxilato (15 mg, 76% rendimiento). LCMS (ESI) m/z: 341.2 (M+1)⁺.

[00747] Paso 9: 6-Isopropil-2,3-dimetil-10-oxo-5,10-dihidro-6H-pirido[2,1-f] [1,6]naftiridina-9-ácido carboxílico

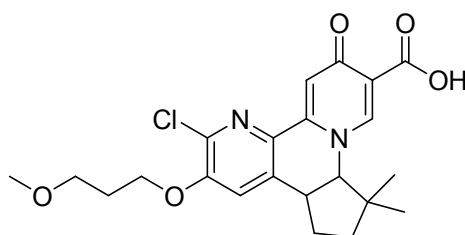


[00748] Se añadió una solución de etil 6-isopropil-2,3-dimetil-10-oxo-5,10-dihidro-6H-pirido[2,1-f] [1,6]naftiridina-9-carboxilato (15 mg, 0.044 mmol) en MeOH (5ml), NaOH (7 mg, 0.176 mmol) disuelto en H₂O(1ml). La mezcla resultante se agitó a

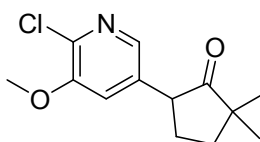
temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se acidificó a un pH~5 con 1N HCl. Después La mezcla se diluyó con EtOAc (20mL) y H₂O (20 mL), y después extrajo con EtOAc (20 mL x 2). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron. El residuo se purificó mediante HPLC de fase inversa (C18 column, 5%-100% MeCN en H₂O, con 0.1% ácido fórmico en H₂O) para dar 6-isopropil-2,3-dimetil-10-oxo-5,10-dihidro-6H-pirido[2,1-f] [1,6]naftiridina-9-ácido carboxílico (5 mg, 36.3% rendimiento) como un sólido blanco. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.87 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 4.63 – 4.58 (m, 1H), 3.56 – 3.50 (m, J = 16.8, 5.3 Hz, 1H), 3.18 (d, J = 16.6 Hz, 1H), 2.48 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 1.64 – 1.57 (m, 1H), 0.84 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 0.69 (d, J = 6.7 Hz, 3H). LCMS (ESI) m/z: 313.2 (M + 1)⁺.

[00749] Ejemplo 34 (Compuesto 253)

[00750] 2-cloro-3-(3-metoxipropoxi)-7,7-dimetil-11-oxo-4b,5,6,7,7a,11-hexahidrociclopenta[f]pirido[1,2-h] [1,7] naftiridina-10-ácido carboxílico (cis racémico)



[00751] Paso 1: 5-(6-cloro-5-metoxipiridin-3-il)-2,2-dimetilciclopentanona

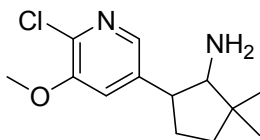


[00752] Se cargó un matraz con una barra agitadora, con 5-bromo-2-cloro-3-metoxipiridina (9.9 g, 44 mmol), tris(dibenzilideneacetona)dipaladio(0) (0.611 g, 0.668 mmol), xantfos (0.695 g, 1.202 mmol), y terc-butoxido sódico (7.5 g, 78 mmol). El matraz se purgó con anteriormente con un chorro de nitrógeno, y se añadió 2,2-dimetilciclopentan-1-ona (8.38 ml, 66.8 mmol) en tetrahidrofurano (THF) (200 ml). La mezcla se calentó a reflujo por 3 horas. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente, se filtró, y la torta de filtrado se lavó con acetato de etilo. El filtrado se diluyó con acetato de etilo adicional, se lavó con salmuera, se concentró, y el residuo se purificó por medio de cromatografía de sílice eluyendo con un gradiente de 0% a 30% de acetato de etilo en hexanos. Las fracciones se concentraron para dar 5-(6-cloro-5-metoxipiridin-3-il)-2,2-dimetilciclopentan-1-ona (4.6 g, 18 mmol, 41 % rendimiento) como un aceite. ¹H NMR (400

MHz, CLOROFORM-d) δ ppm 7.82 (d, $J=1.56$ Hz, 1 H), 7.13 (d, $J=1.95$ Hz, 1 H), 3.91 (s, 3 H), 3.36- 3.47 (m, 1 H), 2.45 (m, 1 H), 1.96- 2.17 (m, 2 H), 1.79- 1.92 (m, 1 H), 1.18 (s, 3 H), 1.07 (s, 3 H). LCMS(ES⁺)(m/z) : 254.2 (M+1).

[00753] Paso 2: 5-(6-cloro-5-metoxipiridin-3-il)-2,2-dimetilciclopentanamina

(isómeros cis/trans)

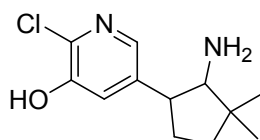


[00754] Una mezcla de 5-(6-cloro-5-metoxipiridin-3-il)-2,2-dimetilciclopentan-

1-ona (4.6 g, 18 mmol) y acetato de amonio (21 g, 270 mmol) en metanol (75 mL) se agitó a temperatura ambiente por 1 hora. Se añadió Cianoborohidrido de sodio (2.28 g, 36.3 mmol) y la mezcla se calentó a 60°C durante la noche y después a 65°C durante unas 24 horas adicionales. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente, se concentró a ~20 mL, se templó con 1M de hidróxido de sodio, y se extrajo 3 veces con 2-metiltetra hidrofurano. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía de fase inversa a presión media (C18/acetonitrilo/agua/0.1% ácido fórmico/0% a 100% gradiente). Las fracciones se concentraron para dar 5-(6-cloro-5-metoxipiridin-3-il)-2,2-dimetilciclopentan-1-amina (2.63 g, 10.3 mmol, 57 % rendimiento) como una mezcla de isómeros cis/trans. LCMS(ES⁺)(m/z) : 255.2 (M+1).

[00755] Paso 3: 5-(2-Amino-3,3-dimetilciclopentil)-2-cloropiridin-3-ol

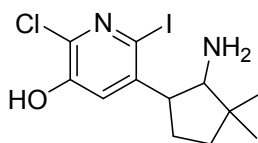
(isómeros cis/trans)



[00756] Se añadió tribromuro de boro (4.82 mL, 51.0 mmol) lentamente, gota

a gota, a una solución vigorosamente agitada de 5-(6-cloro-5-metoxipiridin-3-il)-2,2-dimetilciclopentan-1-amina (2.6 g, 10.2 mmol) (isómeros cis/trans). La mezcla se calentó a 70°C durante la noche. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente y después se enfrió a 0°C. La mezcla se templó cuidadosamente con adición lenta de metanol. 50 mL adicionales de metanol se añadieron a la mezcla se agitó durante 30 minutos, antes de ser concentrada. El residuo se purificó por cromatografía de fase inversa a presión media (C18/acetonitrilo/agua/0.1% ácido fórmico/0% a 100% gradiente). Las fracciones fueron liofilizadas para dar 5-(2-amino-3,3-dimetilciclopentil)-2-cloropiridin-3-ol (isómeros cis/trans) (2.17 g, 9.01 mmol, 88 % rendimiento) como un sólido blanco. LCMS(ES⁺)(m/z) : 241.2 (M+1).

[00757] Paso 4: 5-(2-Amino-3,3-dimetilciclopentil)-2-cloro-6-yodopiridin-3-ol
(cis racémico) y 5-(2-Amino-3,3-dimetilciclopentil)-2-cloro-6-yodopiridin-3-ol (trans
racémico)



5

[00758] Se añadió yodo (2.29 g, 9.01 mmol) a una mezcla agitada de 5-(2-amino-3,3-dimetilciclopentil)-2-cloropiridin-3-ol (2.17 g, 9.01 mmol) y carbonato de potasio (3.74 g, 27.0 mmol) en agua (40 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadió sulfito de sodio sólido (2.39 g, 18.9 mmol) por partes y la mezcla se agitó durante 30 minutos. La mezcla acuosa se ajustó a un pH = ~3 con 3N ácido clorhídrico. La mezcla se filtró. La LC-MS mostró que el sólido contenía una pequeña cantidad de producto, pero se descartó. El lavado se concentró a ~ 50 ml y se inyectó en una columna ISCO C18 de fase inversa de presión media que se eluyó con acetonitrilo/agua/0.1% ácido fórmico/0% a 100% gradiente. 2 juegos de las fracciones fueron liofilizados por separado.

15

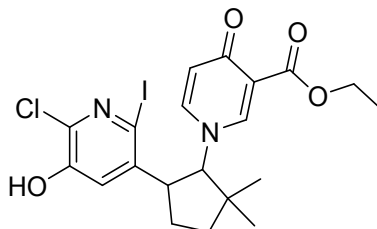
[00759] Pico 1 = 5-(2-amino-3,3-dimetilciclopentil)-2-cloro-6-yodopiridin-3-ol (trans racémico) (1.17 g, 3.19 mmol, 35 % rendimiento). ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8.23 (s, 1 H), 7.26 (s, 1 H), 2.99- 3.15 (m, 2 H), 2.05- 2.19 (m, 1 H), 1.51- 1.64 (m, 2 H), 1.22- 1.35 (m, 1 H), 1.09 (s, 3 H), 0.95 (s, 3 H). LCMS(ES $^+$)(m/z) : 367.1 (M+1).

20

[00760] Pico 2 = 5-(2-amino-3,3-dimetilciclopentil)-2-cloro-6-yodopiridin-3-ol (cis racémico contaminado con ~20% trans racémico) (924 mg, 2.01 mmol, 22 % rendimiento). ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8.27 (s, 1 H), 7.20 (s, 1 H), 3.41- 3.53 (m, 1 H), 3.28 (d, $J=5.86$ Hz, 1 H), 2.07- 2.19 (m, 1 H), 1.81- 1.95 (m, 1 H), 1.68- 1.77 (m, 1 H), 1.47- 1.57 (m, 1 H), 1.14 (s, 3 H), 1.08 (s, 3 H). LCMS(ES $^+$)(m/z) : 367.1 (M+1).

25

[00761] Paso 5: Etil 1-(5-(6-cloro-5-hidroxi-2-yodopiridin-3-il)-2,2-dimetilciclopentil)-4-oxo-1,4-dihidropiridina-3-carboxilato (cis racémico)

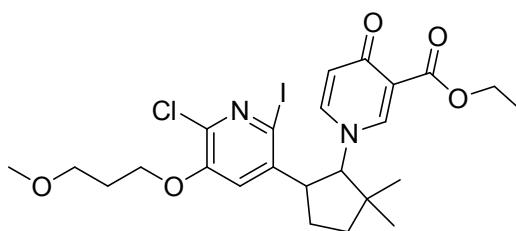


[00762] 5-(2-Amino-3,3-dimetilciclopentil)-2-cloro-6-yodopiridin-3-ol (cis racémico) (924 mg, 2.02 mmol) (contaminado con ~20% trans) y etil 4-oxo-4H-piran-3-carboxilato (466 mg, 2.77 mmol) en ácido acético (13 mL) se agitaron a 100°C durante 4

30

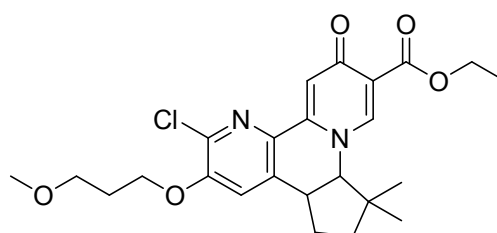
horas. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente, se diluyó con agua, y se extrajo 2 veces con diclorometano. Se añadió salmuera a la fase acuosa y la mezcla se extrajo 2 veces más con diclorometano. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, y se concentraron. El residuo se purificó por medio de cromatografía de sílice eluyéndolo con un gradiente de 0% a 10% de metanol en diclorometano. Las fracciones se concentraron para dar etil 1-(5-(6-cloro-5-hidroxi-2-yodopiridin-3-il)-2,2-dimetilciclopentil)-4-oxo-1,4-dihidropiridina-3-carboxilato (cis racémico) (346 mg, 0.670 mmol, 33 % rendimiento). ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 10.92 (br. s., 1 H), 7.78 (d, $J=1.95$ Hz, 1 H), 7.43 (dd, $J=7.81$, 2.34 Hz, 1 H), 7.07 (s, 1 H), 6.04 (d, $J=7.42$ Hz, 1 H), 4.54 (d, $J=7.42$ Hz, 1 H), 4.03- 4.17 (m, 2 H), 3.82- 3.95 (m, 1 H), 2.15- 2.27 (m, 2 H), 1.99 (dt, $J=13.66$, 7.22 Hz, 1 H), 1.74- 1.87 (m, 1 H), 1.24- 1.31 (m, 3 H), 1.14- 1.23 (m, 3 H), 0.92 (s, 3 H). LCMS(ES^+)(m/z) : 517.1 (M+1).

[00763] Paso 6: Etil 1-(5-(6-cloro-2-yodo-5-(3-metoxipropoxi)piridin-3-il)-2,2-dimetilciclopentil)-4-oxo-1,4-dihidropiridina-3-carboxilato (cis racémico)



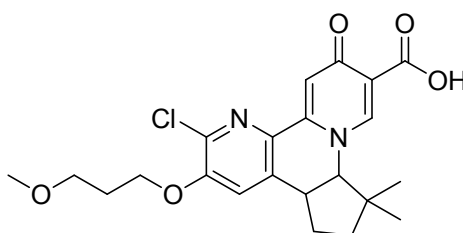
[00764] Etil 1-(5-(6-cloro-5-hidroxi-2-yodopiridin-3-il)-2,2-dimetilciclopentil)-4-oxo-1,4-dihidropiridina-3-carboxilato (cis racémico) (346 mg, 0.670 mmol), carbonato de potasio (463 mg, 3.35 mmol), y 1-bromo-3-metoxipropano (205 mg, 1.34 mmol) en N,N-dimetilformamida (DMF) (5 mL) se agitaron a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se templó con agua y se extrajo 3 veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía para dar etil 1-(5-(6-cloro-2-yodo-5-(3-metoxipropoxi)piridin-3-il)-2,2-dimetilciclopentil)-4-oxo-1,4-dihidropiridina-3-carboxilato (341 mg, 0.579 mmol, 86 % rendimiento). LCMS(ES^+)(m/z) : 589.2 (M+1).

[00765] Paso 7: Etil 2-cloro-3-(3-metoxipropoxi)-7,7-dimetil-11-oxo-4b,5.6,7,7a,11-hexahidrociclopenta[f]pirido[1,2-h] [1,7] naftiridina-10-carboxilato (cis racémico)



[00766] Un matraz de fondo redondo con tapa de tabique conteniendo una barra agitadora, etil 1-(5-(6-cloro-2-yodo-5-(3-metoxipropoxi)piridin-3-il)-2,2-dimetilciclopentil)-4-oxo-1,4-dihidropiridina-3-carboxilato (341 mg, 0.579 mmol), acetato de potasio (114 mg, 1.16 mmol), y bromuro de paladio(II) (30.8 mg, 0.116 mmol) se purgó con nitrógeno por 15 minutos. N,N-dimetilacetamida (DMA) (5 mL) se purgó con nitrógeno por 5 minutos antes de ser agregado al recipiente de reacción. El recipiente de reacción se colocó en un baño de aceite que se precalentó a 90°C y la mezcla se agitó durante 4 horas. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo, y se filtró a través de un tapón de algodón. La mezcla se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, y se concentró. El residuo se purificó por medio de cromatografía de sílice eluyendo con un gradiente de 0% a 10% de metanol en diclorometano. Las fracciones se concentraron. El producto deseado se aisló, pero permaneció una cantidad significativa de DMA. El producto se purificó aún más por cromatografía de fase inversa a presión media (C18/acetonitrilo/agua/0.1% ácido fórmico/10% a 100% gradiente). Las fracciones se concentraron para dar etil 2-cloro-3-(3-metoxipropoxi)-7,7-dimetil-11-oxo-4b,5.6,7,7a,11-hexahidrociclopenta[f]pirido[1,2-h] [1,7] naftiridina-10-carboxilato (cis racémico) (150 mg, 0.325 mmol, 56 % rendimiento). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.21 (s, 1 H), 7.55 (s, 1 H), 7.00 (s, 1 H), 4.43 (d, J=8.98 Hz, 1 H), 4.15- 4.31 (m, 4 H), 3.79- 3.88 (m, 1 H), 3.47 (t, J=6.05 Hz, 2 H), 3.23 (s, 3 H), 2.27- 2.38 (m, 1 H), 2.12- 2.25 (m, 1 H), 1.99 (quin, J=6.15 Hz, 2 H), 1.50- 1.60 (m, 1 H), 1.35- 1.45 (m, 1 H), 1.24 (t, J=7.22 Hz, 3 H), 1.11 (s, 3 H), 0.39 (s, 3 H). LCMS(ES⁺)(m/z) : 461.3 (M+1).

[00767] Paso 8: 2-cloro-3-(3-metoxipropoxi)-7,7-dimetil-11-oxo-4b,5.6,7,7a,11-hexahidrociclopenta[f]pirido[1,2-h] [1,7] naftiridina-10-ácido carboxílico (cis racémico)

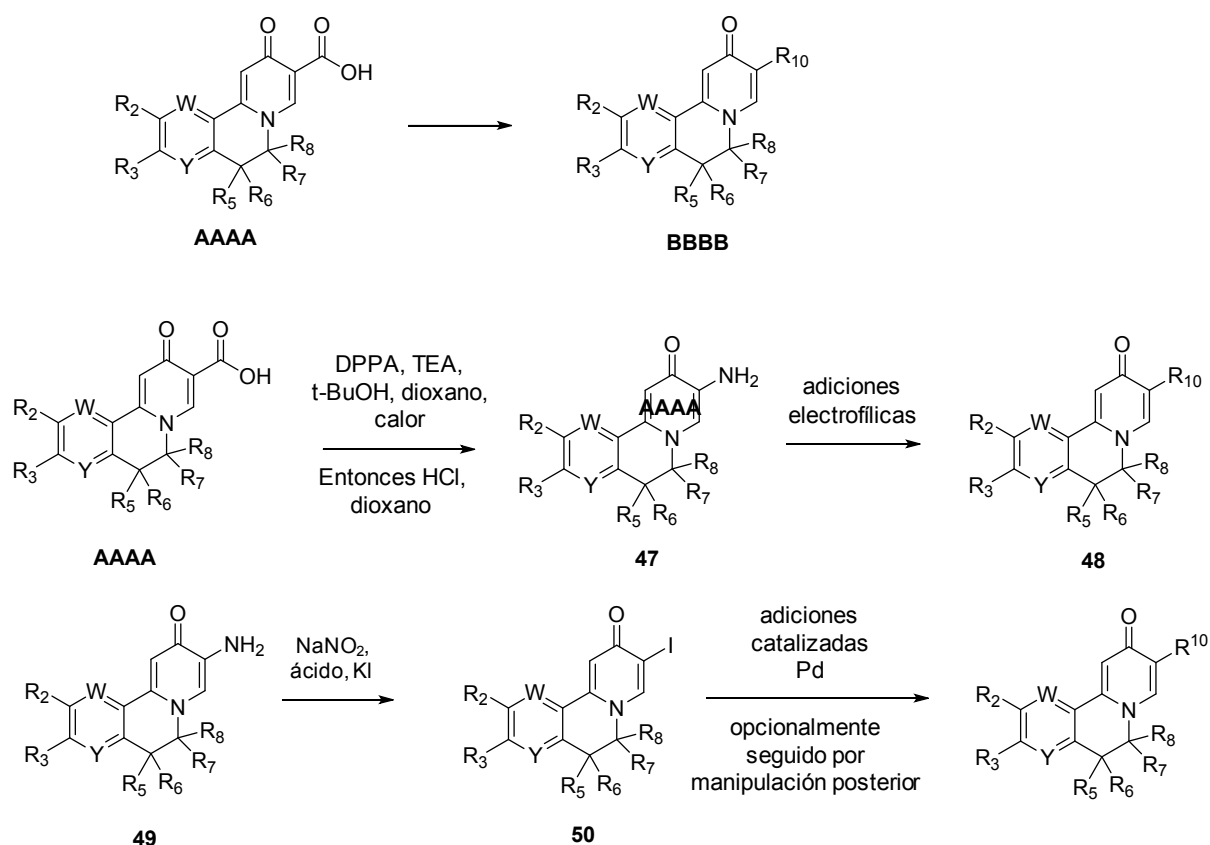


[00768] Se añadió una solución de monohidrato de hidróxido de litio (113 mg, 2.70 mmol) en agua (2 mL) a una solución de etil 2-cloro-3-(3-metoxipropoxi)-7,7-dimetil-11-oxo-4b,5.6,7,7a,11-hexahidrociclopenta[f]pirido[1,2-h] [1,7] naftiridina-10-carboxilato (cis racémico) (150 mg, 0.270 mmol) en metanol (3 mL) y la mezcla se calentó a 65°C durante 1 hora. La mezcla se dejó para enfriar, se diluyó con agua, se acidificó con 1M HCl, y se extrajo 3 veces con 2-metiltetrahydrofurano. Las capas orgánicas se

combinaron, se lavaron con salmuera y se concentraron. El residuo se purificó por medio de cromatografía de sílice eluyendo con un gradiente de 0% a 10% de metanol en diclorometano. Las fracciones se concentraron para dar 2-cloro-3-(3-metoxipropoxi)-7,7-dimetil-11-oxo-4b,5,6,7,7a,11-hexahidrociclopenta[f]pirido[1,2-h] [1,7] naftiridina-10-ácido carboxílico (cis racémico) (95 mg, 0.219 mmol, 81 % rendimiento) como un sólido blanco. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.62 (s, 1 H), 7.63 (s, 1 H), 7.43 (s, 1 H), 4.72 (d, J=9.37 Hz, 1 H), 4.21- 4.39 (m, 2 H), 3.89- 3.99 (m, 1 H), 3.51 (t, J=6.05 Hz, 2 H), 3.26 (s, 3 H), 2.33- 2.44 (m, 1 H), 2.19- 2.31 (m, 1 H), 1.96- 2.08 (m, 2 H), 1.55- 1.66 (m, 1 H), 1.40- 1.51 (m, 1 H), 1.15 (s, 3 H), 0.40 (s, 3 H). LCMS(ES⁺)(m/z) : 433.3 (M+1).

[00769] Protocolos sintéticos generales adicionales para hacer compuestos como se describe aquí se muestran a continuación en el **Esquema 15**.

[00770] Esquema 15 – Compuestos de Tipo del Compuestos Donde R10 es de la Tabla 2)



Ejemplos Biológicos

[00771] Ejemplo 35- Tratamiento Compuesto En Hepatocitos Humanos Primarios Infectados C on VHB

[00772] Inhibidores de HBV-Ag**[00773]** Se colocaron viales de hepatocitos humanos primarios

criopreservados en un baño de agua a 37°C solo hasta que se descongelaron. Las células se agruparon, se resuspendieron suavemente en medio de diferenciación (medio Williams que contenía suplemento de diferenciación, GlutaMax-1™, penicilina/estreptomicina) y se contaron usando un hemocitómetro. Las células se sedimentaron por centrifugación a 1000 X g por 10 min y se resuspendieron a una densidad de 5.5 X 10⁵ células/ml en medio de diferenciación. Se sembraron en placas de 100 µL de suspensión celular en cada pocillo de placas de 96 pocillos recubiertas con colágeno. Las placas fueron incubadas a 37°C y 5% CO₂ por 2 días antes de la infección.

[00774] Las reservas de VHB se prepararon por ultrafiltración de medios de cultivos celulares HepG2.2.15. Para preparar un stock de virus de trabajo con una multiplicidad de infección (MOI) de 100, el stock de HBV se establece en un medio de diferenciación que contiene 4% de polietilenglicol para lograr una concentración de 5.5 X 10⁷ copias de ADN de HBV/mL. El medio celular se reemplazó con 100 µL del stock de virus de trabajo en las columnas 1-11 y con medio de diferenciación en la columna 12. Las placas se incubaron a 37°C y 5% CO₂ por aproximadamente 24 hr.

[00775] Los compuestos se resuspendieron en DMSO y se diluyeron en serie 3 veces en DMSO para hacer una serie de dilución de 10 puntos a 200X las concentraciones finales deseadas. Las columnas 11 y 12 contenían DMSO. Utilizando un Biomek FX, 2.5 µL para cada dilución de Compuesto se estampa en placas de fondo en U de 96 pocillos, haciendo 3 copias. Las placas del Compuesto fueron selladas y almacenadas a -20°C. Después de equilibrar a temperatura ambiente, las placas de Compuesto se diluyeron 200 veces con medio de ensayo (medio de diferenciación más 1 mM ABT). Los medios en las placas celulares se reemplazaron con 150 µL de los compuestos diluyó. La concentración final más alta de Compuesto es de 20 µM. Las placas se incubaron a 37°C y 5% de CO₂. Los tratamientos del Compuesto se repitieron a los días 4 y 9 después del tratamiento inicial. Se realizaron lecturas de los ELISA de HBsAg y HBeAg a días 9 y 14.

[00776] a 9 días después del tratamiento inicial, los medios se transfirieron de cada placa celular a una placa de fondo en U y se almacenaron a -80°C. un día 14 después del tratamiento inicial, las placas celulares se lavaron una vez con PBS y se almacenaron a -80°C.

[00777] ELISA HBs Ag

[00778] Las placas congeladas que contienen los medios recolectados se equilibraron a temperatura ambiente en un gabinete de bioseguridad por

aproximadamente 30 minutos. El kit HBsAg ELISA se usa de acuerdo con las instrucciones del fabricante. Brevemente, las placas de ELISA y las soluciones se equilibraron a temperatura ambiente por aproximadamente 1 hora y las placas se lavaron una vez con 300 µL de tampón de lavado 1X. Se colocaron 100 µL de solución conjugada de enzima 1X, 120 µL de PBS que contenía 10% de FBS, y 30 µL de medio recogido en cada pocillo. Las placas de ensayo se sellaron y se incubaron a 37°C durante aproximadamente 2 h. Las placas se lavaron 4 veces con 195 ml de tampón de lavado 1X y se secó completamente invertido sobre toallas de papel. Se agregaron 195 µL de solución de cromógeno/sustrato a cada pocillo e incubaron a temperatura ambiente por aproximadamente 5 min. Se añadieron 100 µL de solución de parada a cada pocillo y las placas se leyeron en un lector de microplacas Molecular Devices SpectraMax® 384 Plus a 450 nm. Las IC₅₀ se determinaron utilizando GraphPad Prism: ecuación de curva logística de cuatro parámetros: $Y = \text{Bottom} + (\text{Top} - \text{Bottom}) / (1 + 10^{((\text{LogIC}_{50} - X) * \text{HillSlope}))})$.

[00779] HBe Ag ELISA

[00780] Las placas congeladas que contienen los medios recolectados se equilibraron a temperatura ambiente en un gabinete de bioseguridad por aproximadamente 30 minutos. El kit HBeAg ELISA se usa de acuerdo con las instrucciones del fabricante. Brevemente, las placas de ELISA y las soluciones se equilibraron a temperatura ambiente por aproximadamente 1 hora y las placas se lavaron una vez con 300 µL de tampón de lavado 1X. Se colocaron 80 µL de PBS que contenía 10% de FBS, y 20 µL de medio recogido en cada pocillo. Las placas de ensayo se sellaron y se incubaron a 37°C durante aproximadamente 1 hora. Las placas se lavaron dos veces con 300 ml de tampón de lavado 1X y se invirtieron completamente en toallas de papel. Se colocan 100 µL de solución conjugada de enzima 1X en cada pocillo. Las placas de ensayo se sellaron y se incubaron a 37°C durante al menos 1 hora. Las placas se lavaron 3 veces con 300 ml de tampón de lavado 1X y se secó completamente invertido sobre toallas de papel. Se agregaron 100 µL de solución de cromógeno/sustrato a cada pocillo e incubaron a temperatura ambiente por aproximadamente 5 min. Se añadieron 100 µL de solución de parada a cada pocillo y las placas se leyeron en un lector de microplacas Molecular Devices SpectraMax 384 Plus a 450 nm.

[00781] Análisis de Información

[00782] Los IC₅₀s se determinaron utilizando GraphPad Prism: ecuación de curva logística de cuatro parámetros $Y = \text{Bottom} + (\text{Top} - \text{Bottom}) / (1 + 10^{((\text{LogIC}_{50} - X) * \text{HillSlope}))})$. Los valores IC₅₀ por 50% de reducción en los antígenos HBs y HBe para los compuestos evaluado se muestran en la Tabla 1 para los días 9 y 14. Como se puede

observar para los valores IC_{50} , los compuestos probados exhibieron 50% de inhibición de los antígenos HBe y HBs con valores entre menos de $\sim 0.22 \mu M$ y $0.0069 \mu M$.

[00783] Las realizaciones de la invención descritas anteriormente pretenden ser meramente ejemplares; numerosas variaciones y modificaciones serán evidentes para los expertos en la materia. Todas estas variaciones y modificaciones están destinadas a estar dentro del alcance de la presente invención como se define en cualquiera de las reivindicaciones adjuntas.

[00784] Ejemplo 36 células HepAD38 – HBsAg ELISA y ensayos de citotoxicidad

[00785] Las células HepAD38 se mantienen en matraces recubiertos de colágeno en medio de cultivo celular (DMEM/F12 que contiene 10% de suero fetal bovino (FBS), GlutaMax-1, penicilina/estreptomicina, aminoácidos no esenciales, piruvato de Na, 250 $\mu g/mL$ de geneticina, y 1 $\mu g/mL$ de doxiciclina). Las soluciones compuestas se preparan en DMSO y Compuesto se diluyen en serie por concentraciones finales de 4000, 1000, 250, 62.5, 15.6, 3.91, 0.977, 0.244, 0.061, y 0.015 μM . Las células están luego tratadas con tripsina y las células están en placa a 10,000 células por pocillo. Las placas de incubación se incuban a 37°C, 5% de CO_2 por 4 días. Los medios de comunicación se reemplazaron con los nuevos medios con el tratamiento Compuesto. Las placas se incuban después a 37°C, 5% de CO_2 por 3 días adicionales por un tiempo de tratamiento total de 7 días. Por respuesta antiviral, HBsAg se midió utilizando el kit HBsAg ELISA (International Immuno-Diagnostics) con las instrucciones proporcionadas. Se usaron 100 μl de muestras de medios celulares por ELISA. La absorbancia se lee en el lector de placas Spectramax® 384 (Molecular Devices) a 450 nm. por toxicidad celular, se utilizaron las células por el reactivo de ensayo de viabilidad celular luminiscente CellTiter-Glo® (Promega). La luminiscencia se lee en Envision Multilabel Reader (Perkin Elmer). Los datos se analizaron en comparación con el control DMSO.

[00786] $\% \text{ inhibición} = (1 - (\text{desconocido} / \text{alto control})) * 100$

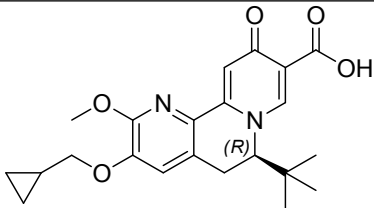
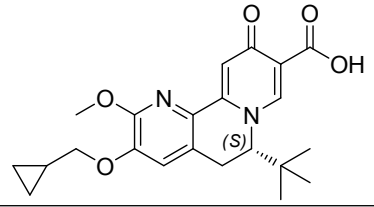
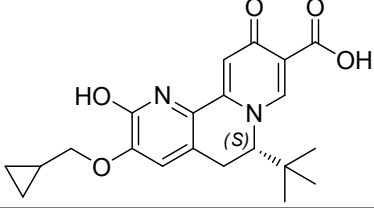
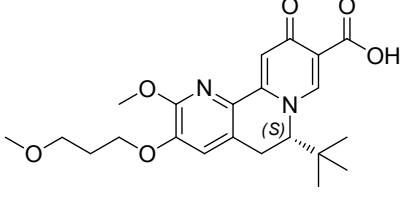
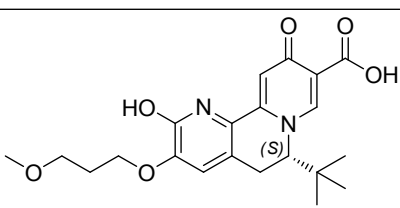
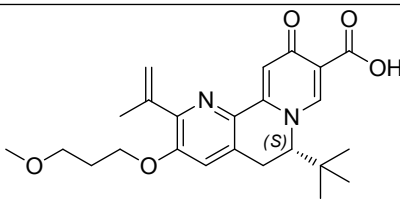
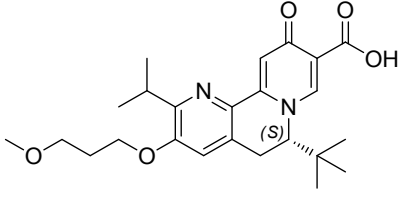
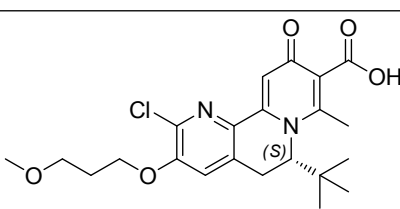
[00787] Los valores de % de inhibición promedio de placas de ensayo duplicadas se trazan después en GraphPad Prism para determinar un valor de IC : ecuación de curva logística de cuatro parámetros $Y = \text{Bottom} + (\text{Top} - \text{Bottom}) / (1 + 10^{((\text{LogIC}_{50} - X) * \text{HillSlope})})$

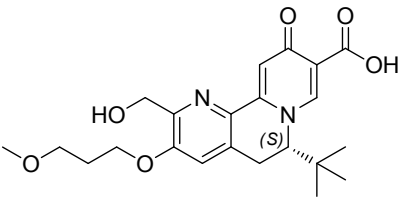
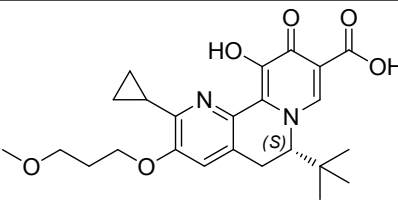
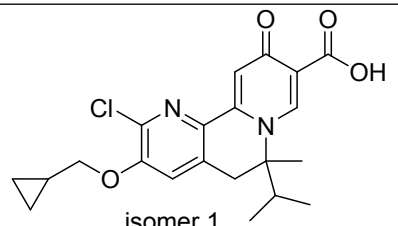
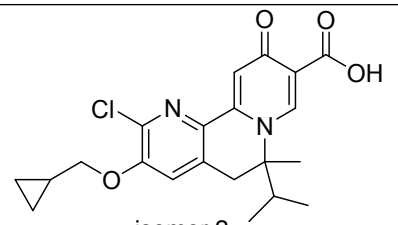
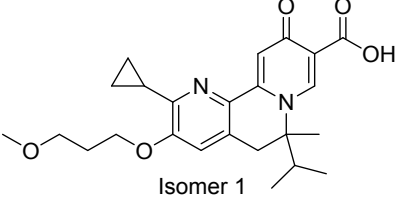
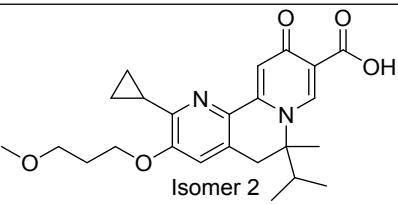
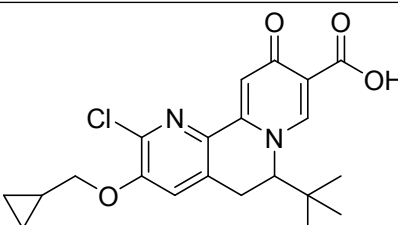
[00788] $pIC_{50} = \log(-IC_{50} \text{ en } M)$

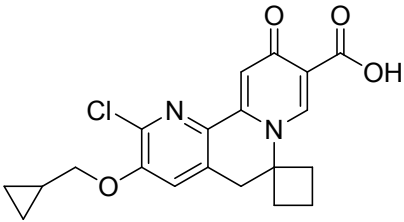
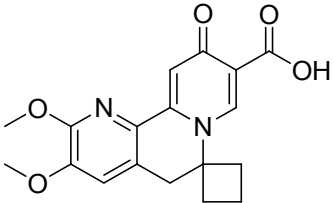
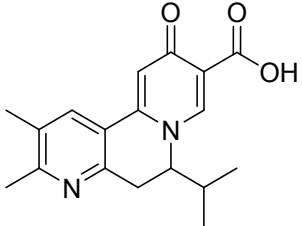
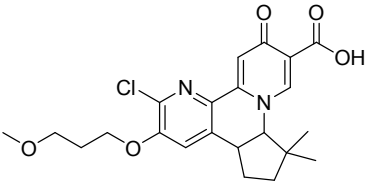
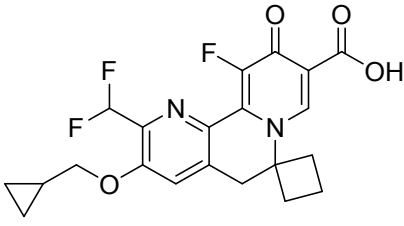
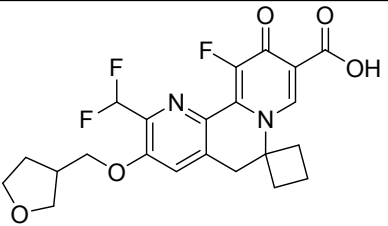
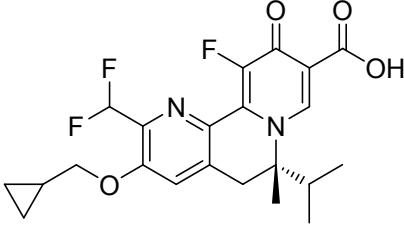
TABLA 1

Ejemplo /Esquema No.	Compuesto No.	Estructura	Nombre
1	220		(4bR,7aS)-2-cloro-3-(3-metoxipropoxi)-7,7-dimetil-11-oxo-4b,5,6,7,7a,11-hexahidrociclopenta[f]pirido[1,2-h] [1,7] naftiridina-10-ácido carboxílico
2	221		(4bS,7aR)-2-cloro-3-(3-metoxipropoxi)-7,7-dimetil-11-oxo-4b,5,6,7,7a,11-hexahidrociclopenta[f]pirido[1,2-h] [1,7] naftiridina-10-ácido carboxílico
3	222		(4bR,7aS)-2-ciclopropil-3-(3-metoxipropoxi)-7,7-dimetil-11-oxo-4b,5,6,7,7a,11-hexahidrociclopenta[f]pirido[1,2-h] [1,7] naftiridina-10-ácido carboxílico
4	223		2-ciclopropil-3-(3-metoxipropoxi)-7,7-dimetil-11-oxo-4b,5,6,7,7a,11-hexahidrociclopenta[f]pirido[1,2-h] [1,7] naftiridina-10-ácido carboxílico (cis racémico)
5	224		(7aR)-2-ciclopropil-4b-hidroxi-3-(3-metoxipropoxi)-7,7-dimetil-11-oxo-4b,5,6,7,7a,11-hexahidrociclopenta[f]pirido[1,2-h] [1,7] naftiridina-10-ácido carboxílico
6	225		(7aR)-2-cloro-4b-hidroxi-3-(3-metoxipropoxi)-7,7-dimetil-11-oxo-4b,5,6,7,7a,11-hexahidrociclopenta[f]pirido[1,2-h] [1,7] naftiridina-10-ácido carboxílico
7	226		(7aR)-2-cloro-4b-metoxi-3-(3-metoxipropoxi)-7,7-dimetil-11-oxo-4b,5,6,7,7a,11-hexahidrociclopenta[f]pirido[1,2-h] [1,7] naftiridina-10-ácido carboxílico

8	227		(4bR,7aS)-2-hidroxi-3-(3-metoxipropoxi)-7,7-dimetil-11-oxo-4b,5,6,7,7a,11-hexahidrociclopenta[f]pirido[1,2-h] [1,7] naftiridina-10-ácido carboxílico
9	228		(4bR,7aS)-2-cloro-3-hidroxi-7,7-dimetil-11-oxo-4b,5,6,7,7a,11-hexahidrociclopenta[f]pirido[1,2-h] [1,7] naftiridina-10-ácido carboxílico
10	229		2-cloro-6-(1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)-3-(3-metoxipropoxi)-10-oxo-6,10-dihidro-5H-pirido[1,2-h] [1,7] naftiridina-9-ácido carboxílico
11	230		(S)-6-(terc-butil)-2-cloro-3-(3-metoxipropoxi)-10-oxo-6,10-dihidro-5H-pirido[1,2-h] [1,7] naftiridina-9-ácido carboxílico
12	231		(S)-6-(terc-butil)-3-(ciclopropilmetoxi)-2-metil-10-oxo-6,10-dihidro-5H-pirido[1,2-h] [1,7] naftiridina-9-ácido carboxílico
13	232		(S)-6-(terc-butil)-3-(3-metoxipropoxi)-2-metil-10-oxo-6,10-dihidro-5H-pirido[1,2-h] [1,7] naftiridina-9-ácido carboxílico
14	233		(S)-6-(terc-butil)-2-ciclopropil-3-(ciclopropilmetoxi)-10-oxo-6,10-dihidro-5H-pirido[1,2-h] [1,7] naftiridina-9-ácido carboxílico
15	234		(S)-6-(terc-butil)-2-ciclopropil-3-(3-metoxipropoxi)-10-oxo-6,10-dihidro-5H-pirido[1,2-h] [1,7] naftiridina-9-ácido carboxílico

16	235		(R)-6-(tert-butil)-3-(ciclopropilmetoxi)-2-metoxi-10-oxo-6,10-dihidro-5H-pirido[1,2-h][1,7] naftiridina-9-ácido carboxílico
17	236		(S)-6-(tert-butil)-3-(ciclopropilmetoxi)-2-metoxi-10-oxo-6,10-dihidro-5H-pirido[1,2-h][1,7] naftiridina-9-ácido carboxílico
18	237		(S)-6-(tert-butil)-3-(ciclopropilmetoxi)-2-hidroxi-10-oxo-6,10-dihidro-5H-pirido[1,2-h][1,7] naftiridina-9-ácido carboxílico
19	238		(S)-6-(tert-butil)-2-metoxi-3-(3-metoxipropoxi)-10-oxo-6,10-dihidro-5H-pirido[1,2-h][1,7] naftiridina-9-ácido carboxílico
20	239		(S)-6-(tert-butil)-2-hidroxi-3-(3-metoxipropoxi)-10-oxo-6,10-dihidro-5H-pirido[1,2-h][1,7] naftiridina-9-ácido carboxílico
21	240		(S)-6-(tert-butil)-3-(3-metoxipropoxi)-10-oxo-2-(prop-1-en-2-il)-6,10-dihidro-5H-pirido[1,2-h][1,7] naftiridina-9-ácido carboxílico
22	241		(S)-6-(tert-butil)-2-isopropil-3-(3-metoxipropoxi)-10-oxo-6,10-dihidro-5H-pirido[1,2-h][1,7] naftiridina-9-ácido carboxílico
23	242		(S)-6-(tert-butil)-2-cloro-3-(3-metoxipropoxi)-8-metil-10-oxo-6,10-dihidro-5H-pirido[1,2-h][1,7] naftiridina-9-ácido carboxílico

24	243		(S)-6-(terc-butil)-2-(hidroximetil)-3-(3-metoxipropoxi)-10-oxo-5,10-dihidro-6H-pirido[1,2-h] [1,7] naftiridina-9-ácido carboxílico
25	244		(S)-6-(terc-butil)-2-ciclopropil-11-hidroxi-3-(3-metoxipropoxi)-10-oxo-5,10-dihidro-6H-pirido[1,2-h] [1,7] naftiridina-9-ácido carboxílico
26	245		(2-cloro-3-(ciclopropilmetoxi)-6-isopropil-6-metil-10-oxo-5,10-dihidro-6H-pirido[1,2-h] [1,7] naftiridina-9-ácido carboxílico
27	246		(2-cloro-3-(ciclopropilmetoxi)-6-isopropil-6-metil-10-oxo-5,10-dihidro-6H-pirido[1,2-h] [1,7] naftiridina-9-ácido carboxílico
28	247		2-ciclopropil-6-isopropil-3-(3-metoxipropoxi)-6-metil-10-oxo-5,10-dihidro-6H-pirido[1,2-h] [1,7] naftiridina-9-ácido carboxílico
29	248		2-ciclopropil-6-isopropil-3-(3-metoxipropoxi)-6-metil-10-oxo-5,10-dihidro-6H-pirido[1,2-h] [1,7] naftiridina-9-ácido carboxílico
30	249		6-(terc-butil)-2-cloro-3-(ciclopropilmetoxi)-10-oxo-6,10-dihidro-5H-pirido[1,2-h] [1,7] naftiridina-9-ácido carboxílico (isomers 1 y 2)

31	250		2'-cloro-3'-(ciclopropilmetoxi)-10'-oxo-5',10'-dihidrospiro[ciclobutano-1,6'-pirido[1,2-h] [1,7] naftiridina]-9'-ácido carboxílico
32	251		2',3'-dimetoxi-10'-oxo-5',10'-dihidrospiro[ciclobutano-1,6'-pirido[1,2-h] [1,7] naftiridina]-9'-ácido carboxílico
33	252		6-Isopropil-2,3-dimetil-10-oxo-5,10-dihidro-6H-pirido[2,1-f] [1,6]naftiridina-9-ácido carboxílico
34	253		2-cloro-3-(3-metoxipropoxi)-7,7-dimetil-11-oxo-4b,5,6,7,7a,11-hexahidrociclopenta[f]pirido[1,2-h] [1,7] naftiridina-10-ácido carboxílico
35	254		3'-(ciclopropilmetoxi)-2'-(difluorometil)-11'-fluoro-10'-oxo-5',10'-dihidrospiro[ciclobutano-1,6'-pirido[1,2-h] [1,7] naftiridina]-9'-ácido carboxílico
36	255		2'-(difluorometil)-11'-fluoro-10'-oxo-3'-(tetrahidrofurano-3-il)metoxi-5',10'-dihidrospiro[ciclobutano-1,6'-pirido[1,2-h] [1,7] naftiridina]-9'-ácido carboxílico
37	256		(S)-3-(ciclopropilmetoxi)-2-(difluorometil)-11-fluoro-6-isopropil-6-metil-10-oxo-6,10-dihidro-5H-pirido[1,2-h] [1,7] naftiridina-9-ácido carboxílico

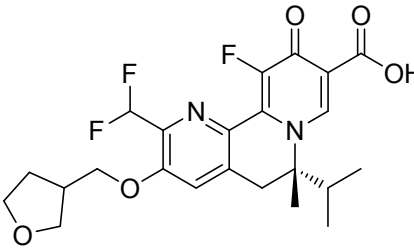
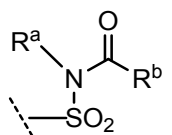
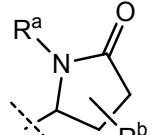
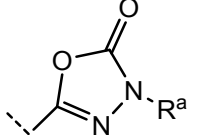
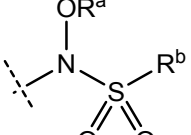
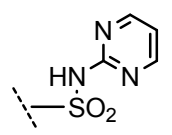
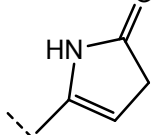
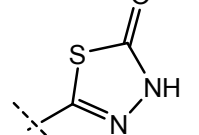
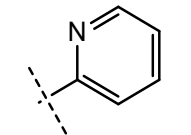
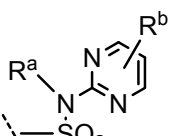
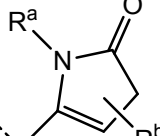
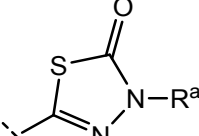
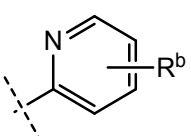
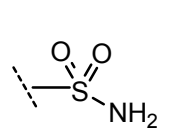
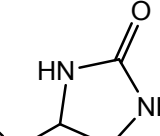
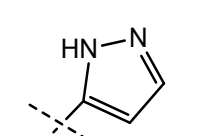
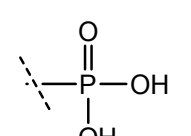
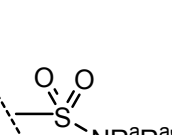
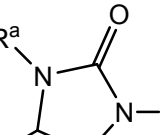
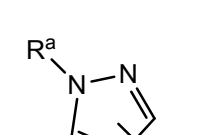
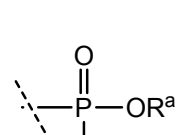
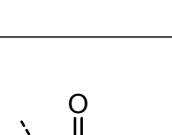
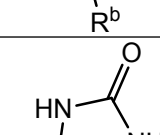
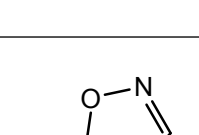
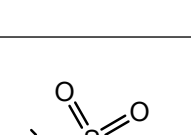
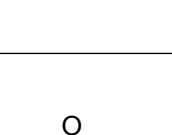
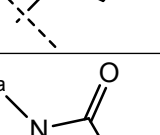
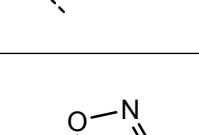
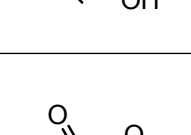
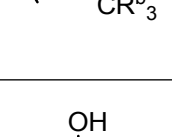
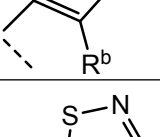
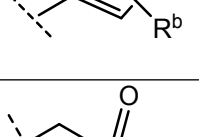
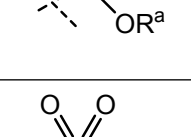
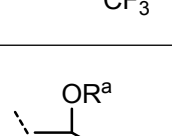
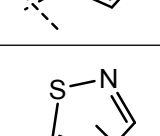
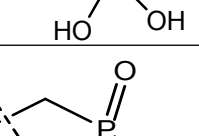
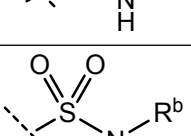
38	257		(6S)-2-(difluorometil)-11-fluoro-6-isopropil-6-metil-10-oxo-3-((tetrahidrofurano-3-il)metoxi)-6,10-dihidro-5H-pirido[1,2-h] [1,7] naftiridina-9-ácido carboxílico
----	-----	---	---

TABLA 2

$R^{10} =$	$R^{10} =$	$R^{10} =$	$R^{10} =$
$-OH$			
$-OR^a$			

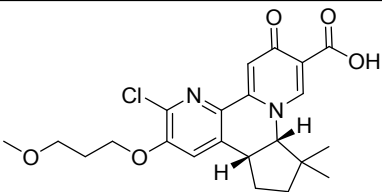
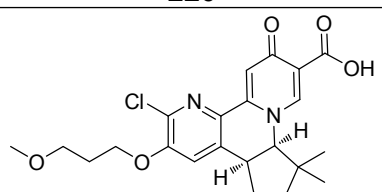
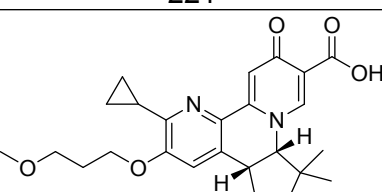
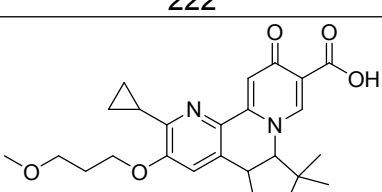
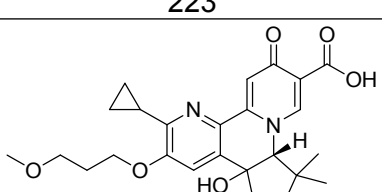
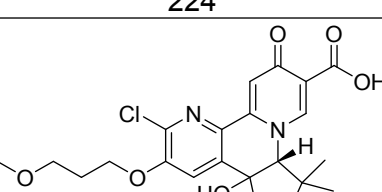
$R^{10} =$	$R^{10} =$	$R^{10} =$	$R^{10} =$

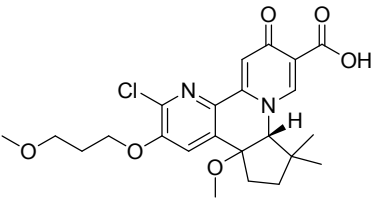
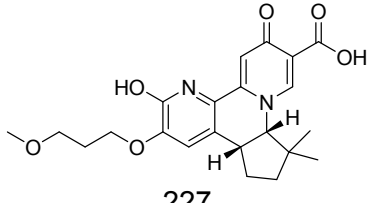
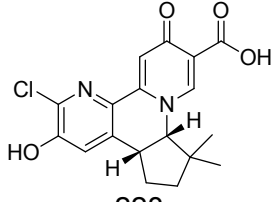
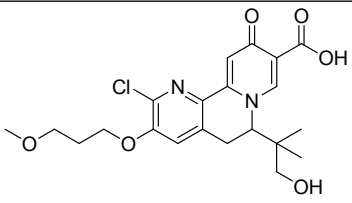
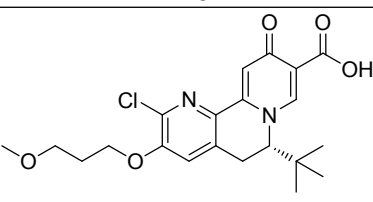
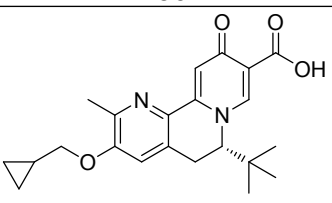
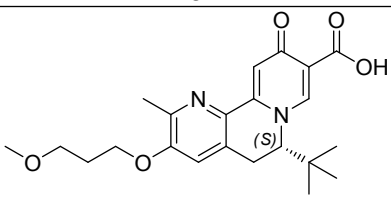
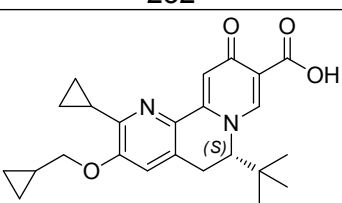
$R^{10} =$	$R^{10} =$	$R^{10} =$	$R^{10} =$
‡ (R^9 forma un anillo de oxaborolo en la posición R^{10} del anillo de piridina)			
‡ (R^9 forma un anillo de oxaborolo en la posición R^{10} del anillo de piridina)			

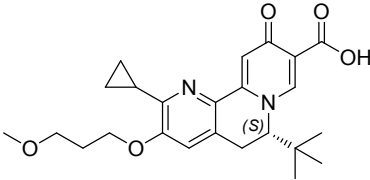
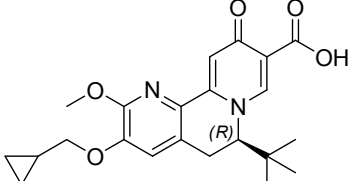
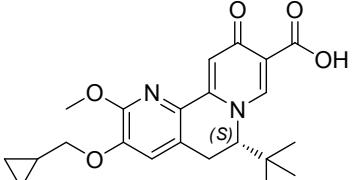
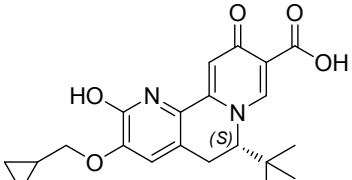
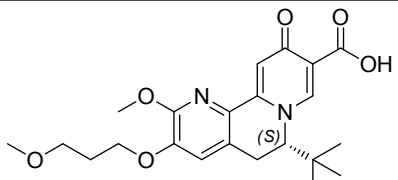
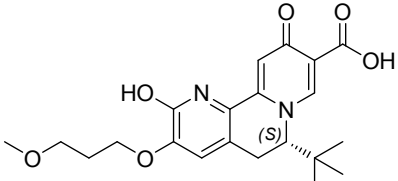
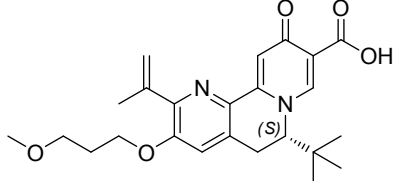
$R^{10} =$	$R^{10} =$	$R^{10} =$	$R^{10} =$
			
			
			
			
			
			
			
			
			

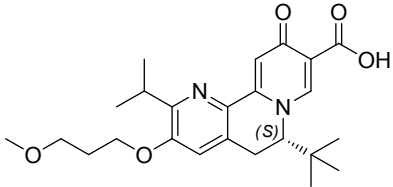
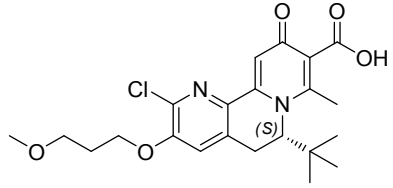
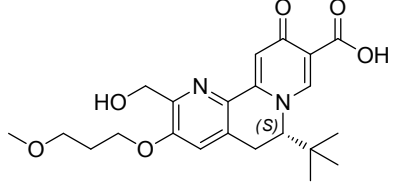
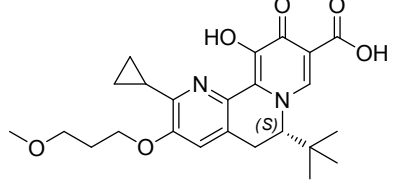
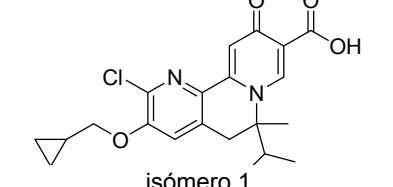
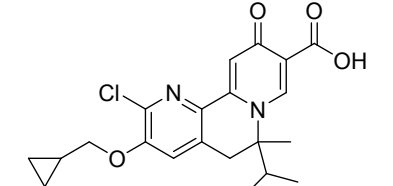
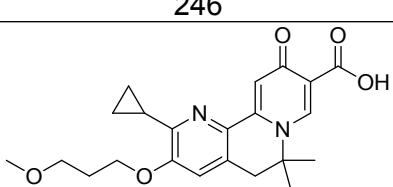
$R^{10} =$	$R^{10} =$	$R^{10} =$	$R^{10} =$
$-\text{CO}_2\text{H}$	$-\text{B}(\text{OH})_2$	$-\text{NHSO}_2\text{R}^{25'}$	$-\text{NCO}_2\text{R}^{25}$
donde R^a, $R^{a'}$ y $R^{a''}$ son independientemente seleccionados de hidroxilo, alquilo o alquilo sustituido, cicloalquil o cicloalquil sustituido, heterocicloalquil o heterocicloalquil sustituido, arilo o arilo sustituido, heteroarilo o heteroarilo sustituido; con el provisto de que R^a no es hidroxilo cuando está vinculado a un grupo de oxígeno R^b, $R^{b'}$ y $R^{b''}$ son independientemente seleccionados de hidrógeno, halo, hidroxilo, alquil o alquilo sustituido, alcoxi o alcoxi sustituido, cicloalquil o cicloalquil sustituido, heterocicloalquil o heterocicloalquil sustituido, tio o tioalquil, amino o amino sustituido, arilo o arilo sustituido, heteroarilo o arilo sustituido; R^{25} y $R^{25'}$ son independientemente seleccionados de H, OH, alquilo o alquilo sustituido, cicloalquil o cicloalquil sustituido, alqueno o alqueno sustituido, heterocicloalquil o heterocicloalquil sustituido, arilo o arilo sustituido y heteroarilo o heteroarilo sustituido; y donde los sustituyentes anteriores para R^{10} pueden existir como tautómeros de las Estructuras mostradas.			

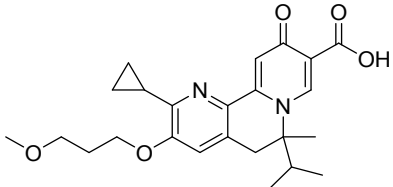
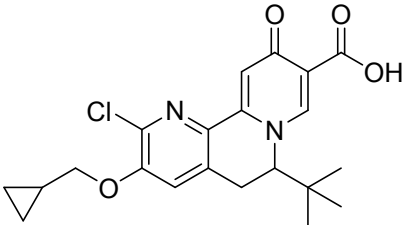
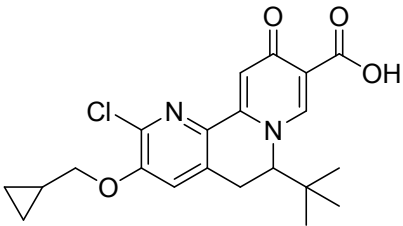
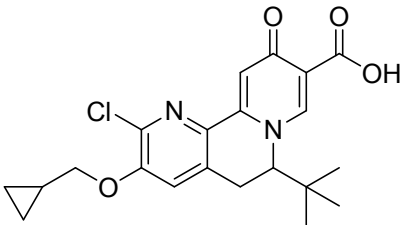
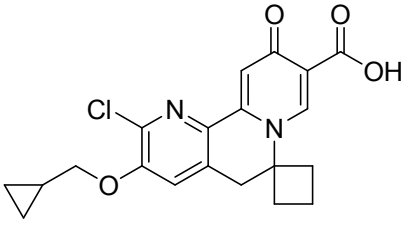
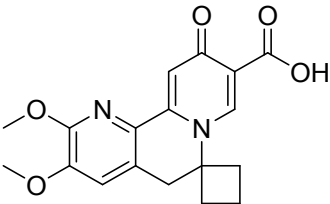
TABLA 3**Hep AD38, HBsAg e Información de tox Celular – EC₅₀ (ηM)**

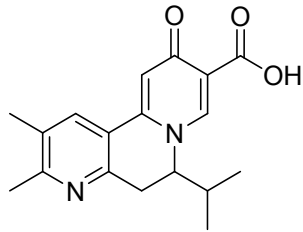
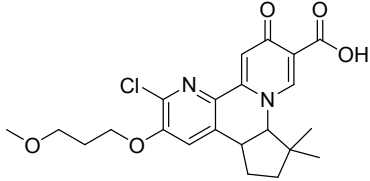
Ejemplo No.	Compuesto No.	HepAD38, HBsAg (EC ₅₀ , μM)	<u>Tox Celular (EC₅₀, ηM)</u>
1	 220	++++	-
2	 221	++	-
3	 222	++++	-
4	 223	++++	-
5	 224	+++	-
6	 225	++	-

7	 226	++	-
8	 227	+	-
9	 228	+	-
10	 229	+++	-
11	 230	++++	-
12	 231	++++	-
13	 232	++++	-
14	 233	++++	-

15	 234	++++	-
16	 235	+	-
17	 236	++++	-
18	 237	+	-
19	 238	++++	-
20	 239	+	-
21	 240	++++	-

22	 241	++++	-
23	 242	+	-
24	 243	+++	-
25	 244	++++	-
26	 isómero 1 245	+++	-
27	 isómero 2 246	+	-
28	 isómero 1 247	++++	-

29	 isómero 2 248	++	-
30	 249-R (racemato)	+++	-
30-A	 isómero 1 249	++++	-
30-B	 isómero 2 249	+	-
31	 250	+++	-
32	 251	++	-

33	 252	+	-
34	 253	++++	-

donde:

- (tox celular)	> 4000 η M (4 μ M)
+	$\geq 0.1 \mu$ M
++	< 0.1 μ M, y $\geq 0.01 \mu$ M
+++	< 0.01 μ M, y $\geq 0.001 \mu$ M
++++	< 0.001 μ M

5

10

15

20

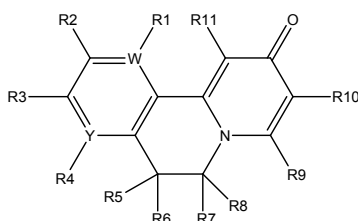
25

30

Reivindicaciones

Lo que se reivindica es:

5 1. Un Compuesto de Fórmula I



Fórmula I

10 donde

W y Y son independientemente C o N, con la condición de que W y Y no sean ambos C;

donde

15 si W es C, entonces R¹ es hidrógeno, hidroxilo, halógeno, ciano, amino o amino sustituido, tio o tio sustituido, alquilo o alquilo sustituido, alcoxi o alcoxi sustituido; cicloalquil o cicloalquil sustituido; alquenilo o alquenilo sustituido; heterocicloalquil de 3 a 8 miembros o heterocicloalquil de 3 a 8 miembros sustituidos, arilo o arilo sustituido, heteroarilo o heteroarilo sustituido, pirrolidinilo, -C_xH_{2x}-fenil, -O-C_xH_{2x}-fenil, o -(C₁₋₆alquil)N-C_xH_{2x}-fenil donde x es 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6; o -OR¹²; y

20 si Y es C, entonces R⁴ es hidrógeno, hidroxilo, halógeno, ciano, amino o amino sustituido, tio o tio sustituido, alquilo o alquilo sustituido, alcoxi o alcoxi sustituido; cicloalquil o cicloalquil sustituido; alquenilo o alquenilo sustituido; heterocicloalquil de 3 a 8 miembros o heterocicloalquil de 3 a 8 miembros sustituidos, arilo o arilo sustituido, heteroarilo o heteroarilo sustituido, pirrolidinilo, -C_xH_{2x}-fenil, -O-C_xH_{2x}-fenil, o -(C₁₋₆alquil)N-C_xH_{2x}-fenil donde x es 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6; o -OR¹²;

25 donde

si W es N, entonces R¹ está ausente; y

si Y es N, entonces R⁴ está ausente;

30 R² y R³ se seleccionan independientemente de hidrógeno, hidroxilo, halógeno, ciano, amino o amino sustituido, tio o tio sustituido, alquilo o alquilo sustituido, alcoxi o alcoxi sustituido; cicloalquil o cicloalquil sustituido; alquenilo o alquenilo sustituido; heterocicloalquil de 3 a 8 miembros o heterocicloalquil de 3 a 8 miembros sustituidos, arilo o arilo sustituido, heteroarilo o heteroarilo sustituido, pirrolidinilo, -C_xH_{2x}-fenil, -O-C_xH_{2x}-fenil, o -(C₁₋₆alquil)N-C_xH_{2x}-fenil donde x es 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6; o -OR¹²;

R^5 y R^6 son independientemente hidrógeno, hidroxilo, halógeno, ciano, amino, alquilo o alquilo sustituido, alcoxi o alcoxi sustituido, cicloalquil o cicloalquil sustituido, alqueno o alqueno sustituido; arilo o arilo sustituido, heteroarilo o arilo sustituido, $-C_xH_{2x}$ -fenil o $-O-C_xH_{2x}$ -fenil donde x es 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6;

R^7 y R^8 son independientemente hidrógeno, hidroxilo, halógeno, ciano, amino, alquilo o alquilo sustituido, alcoxi o alcoxi sustituido, cicloalquil o cicloalquil sustituido, alqueno o alqueno sustituido; arilo o arilo sustituido, heteroarilo, $-C_xH_{2x}$ -fenil o $-O-C_xH_{2x}$ -fenil donde x es 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6;

o R^5 y R^6 juntos forman un anillo cicloalquil de 3 a 8 miembros o un anillo heterocicloalquil de 3 a 8 miembros, donde el heteroátomo en el anillo heterocicloalquil es O, N, NR^{22} , S, SR^{22} o $SR^{22}R^{22'}$, donde el anillo heterocicloalquil de 3 a 8 miembros está opcionalmente sustituido con R^{13} , $R^{13'}$, R^{14} o $R^{14'}$;

o R^6 y R^7 juntos forman un anillo cicloalquil de 3 a 8 miembros o un anillo heterocicloalquil que comprende un heteroátomo o dos o más heteroátomos, opcionalmente sustituido con R^{15} , $R^{15'}$, R^{16} o $R^{16'}$, donde el único heteroátomo en el anillo heteroalquil es NR^{20} y los dos o más heteroátomos se seleccionan de N, NR^{22} , O, S, SR^{22} y $SR^{22}R^{22'}$;

o R^7 y R^8 juntos forman un anillo cicloalquil de 3 a 8 miembros o un anillo heterocicloalquil de 3 a 8 miembros, opcionalmente sustituido con R^{17} , $R^{17'}$, R^{18} o $R^{18'}$, donde el heteroátomo en el anillo heterocicloalquil es O, N, NR^{22} , S, SR^{22} o $SR^{22}R^{22'}$;

R^9 es un enlace, hidrógeno, hidroxilo, halógeno, ciano, amino, alquilo o alquilo sustituido, alcoxi o alcoxi sustituido, cicloalquil o cicloalquil sustituido, alqueno o alqueno sustituido, heterocicloalquil o heterocicloalquil sustituido, arilo o arilo sustituido, heteroarilo o heteroarilo sustituido, $-C_xH_{2x}$ -fenil o $-O-C_xH_{2x}$ -fenil donde x es 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6;

R^{10} es un sustituyente que se muestra en la Tabla 2 o un tautómero del mismo;

o R^9 es un enlace y R^9 y R^{10} juntos forman un anillo de oxaborolo;

R^{11} es hidrógeno, hidroxilo, halógeno, ciano, amino, alquilo o alquilo sustituido; alqueno o alqueno sustituido; alcoxi o alcoxi sustituido; cicloalquil o cicloalquil sustituido; heterocicloalquil o heterocicloalquil sustituido, arilo, heteroarilo, $-C_xH_{2x}$ -fenil o $-O-C_xH_{2x}$ -fenil donde x es 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6;

R^{12} es hidrógeno; alquilo o alquilo sustituido, alcoxi o alcoxi sustituido, cicloalquil o cicloalquil sustituido, heterocicloalquil o heterocicloalquil sustituido, arilo o arilo sustituido, heteroarilo o heteroarilo sustituido;

R^{13} , $R^{13'}$, R^{14} y $R^{14'}$ son independientemente hidrógeno, hidroxilo, halógeno, amino, aminoalquil, ciano, C_{1-6} alquil, C_{1-6} alcoxi, carbonilo, carboxamida, amida; o R^{13} y $R^{13'}$ o R^{14} y $R^{14'}$ juntos forman un anillo cicloalquil de 3 a 8 miembros o un anillo heterocicloalquil de 3 a

8 miembros, opcionalmente sustituido con oxígeno, halógeno, hidroxilo, amino, ciano, C₁₋₆alquil, C₃₋₈cicloalquil, C₂₋₆alquenilo o C₁₋₆alkoxi, donde el heteroátomo en el anillo heterocicloalquil es O, N, NR²², S, SR²² o SR²²R^{22'};

R¹⁵, R^{15'}, R¹⁶ y R^{16'} son independientemente hidrógeno, hidroxilo, halógeno, amino, ciano, C₁₋₆alquil, o C₁₋₆alkoxi; o R¹⁵ y R^{15'} o R¹⁶ y R^{16'} juntos forman un anillo cicloalquil de 3 a 8 miembros o un anillo heterocicloalquil de 3 a 8 miembros opcionalmente sustituido con oxígeno, halógeno, hidroxilo, amino, ciano, C₁₋₆alquil, C₃₋₈cicloalquil, C₂₋₆alquenilo o C₁₋₆alkoxi, donde el heteroátomo en el anillo heterocicloalquil es O, N, NR²², S, SR²² o SR²²R^{22'};

R¹⁷, R^{17'}, R¹⁸ y R^{18'} son independientemente hidrógeno, hidroxilo, halógeno, amino, ciano, C₁₋₆alquil, o C₁₋₆alkoxi; o R¹⁷ y R¹⁸ o R^{17'} y R^{18'} juntos forman un anillo cicloalquil de 3 a 8 miembros o un anillo heterocicloalquil de 3 a 8 miembros, opcionalmente sustituido con oxígeno, halógeno, hidroxilo, amino, ciano, C₁₋₆alquil, C₃₋₈cicloalquil, C₂₋₆alquenilo o C₁₋₆alkoxi, donde el heteroátomo en el anillo heterocicloalquil es O, N, NR²², S, SR²² o SR²²R^{22'};

R¹⁹, R^{19'} y R^{19''} son independientemente hidrógeno, C₁₋₆alquil, C₃₋₈cicloalquil, C₂₋₆alquenilo, C₁₋₆alkoxi, fenil, C₁₋₆alquilimidazol, C₁₋₆alquiltriazol, C₁₋₆alquiltetrazol, C₁₋₆alquiltiazol, C₁₋₆alquiloxazol, C₁₋₆alquildioxazol; C₁₋₆alquiloxazolidona; y

R²⁰ y R²¹ son independientemente hidrógeno, C₁₋₆alquil, C₃₋₈cicloalquil, C₂₋₆alquenilo, C₁₋₆alkoxi, fenil, C₁₋₆alquilimidazol, C₁₋₆alquiltriazol, C₁₋₆alquiltetrazol, C₁₋₆alquiltiazol, C₁₋₆alquiloxazol, C₁₋₆alquildioxazol; C₁₋₆alquiloxazolidona, o R²⁰ y R²¹ junto con el nitrógeno al que están unidos forman pirrolidinilo no sustituido, piperidinilo no sustituido, o morfolinilo no sustituido; o formar pirrolidinilo sustituido con carboxilo, piperidinilo sustituido con carboxilo o morfolinilo sustituido con carboxilo; y

R²² y R^{22'} se seleccionan independientemente de hidrógeno, oxígeno, C₁₋₆alquil o C₁₋₆alquil sustituido, C₁₋₆alkoxi o C₁₋₆alkoxi sustituido, C₃₋₈cicloalquil o C₃₋₈cicloalquil sustituido, C₂₋₆alquenilo o C₂₋₆alquenilo sustituido, arilo o arilo sustituido, incluido el C₁₋₆alquilimidazol sustituido o no sustituido, C₁₋₆alquiltriazol sustituido o no sustituido, C₁₋₆alquiltetrazol, C₁₋₆alquiltiazol, C₁₋₆alquiloxazol sustituido o no sustituido, C₁₋₆alquildioxazol; C₁₋₆alquiloxazolidona; -cOR¹⁹, -cOOR^{19'}, -cSOR^{19''}, -cONR²⁰R²¹, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

2. El Compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con la reivindicación 1, donde

R^5 y R^6 juntos forman un anillo cicloalquil de 3 a 8 miembros o un anillo heterocicloalquil de 3 a 8 miembros, donde el heteroátomo en el anillo heterocicloalquil es O, N, NR^{22} , S, SR^{22} o $SR^{22}R^{22'}$, donde el anillo heterocicloalquil de 3 a 8 miembros está opcionalmente sustituido con R^{13} , $R^{13'}$, R^{14} o $R^{14'}$.

5

3. El Compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con la reivindicación 1,
donde

10

R^6 y R^7 juntos forman un anillo cicloalquil de 3 a 8 miembros o un anillo heterocicloalquil que comprende un heteroátomo o dos o más heteroátomos, opcionalmente sustituido con R^{15} , $R^{15'}$, R^{16} o $R^{16'}$, donde el único heteroátomo en el anillo heteroalquil es NR^{20} y los dos o más heteroátomos se seleccionan de N, NR^{22} , O, S, SR^{22} y $SR^{22}R^{22'}$.

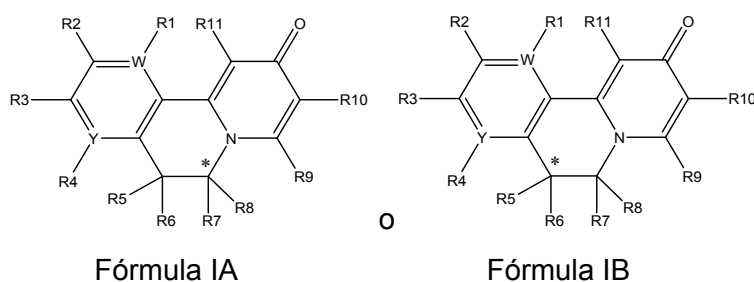
15

4. El Compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con la reivindicación 1,
donde

20

R^7 y R^8 juntos forman un anillo cicloalquil de 3 a 8 miembros o un anillo heterocicloalquil de 3 a 8 miembros, opcionalmente sustituido con R^{17} , $R^{17'}$, R^{18} o $R^{18'}$, donde el heteroátomo en el anillo heterocicloalquil es O, N, NR^{22} , S, SR^{22} o $SR^{22}R^{22'}$.

5. Un Compuesto de Fórmula IA o Fórmula IB:



25

donde C^* es un estereocentro de átomo de carbono que tiene una configuración que es (R) o (S) y Y son independientemente C o N, con la condición de que W y Y no sean ambos C;

30

donde
si W es C, entonces R^1 es hidrógeno, hidroxilo, halógeno, ciano, amino o amino sustituido, tio o tio sustituido, alquilo o alquilo sustituido, alcoxi o alcoxi sustituido; cicloalquil o cicloalquil sustituido; alquenilo o alquenilo sustituido; heterocicloalquil de 3 a 8

miembros o heterocicloalquil de 3 a 8 miembros sustituidos, arilo o arilo sustituido, heteroarilo o heteroarilo sustituido, pirrolidinilo, $-C_xH_{2x}$ -fenil, $-O-C_xH_{2x}$ -fenil, o $-(C_{1-6}alquil)N-C_xH_{2x}$ -fenil donde x es 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6; o $-OR^{12}$; y

si Y es C, entonces R^4 es hidrógeno, hidroxilo, halógeno, ciano, amino o amino sustituido, tio o tio sustituido, alquilo o alquilo sustituido, alcoxi o alcoxi sustituido; cicloalquil o cicloalquil sustituido; alqueno o alqueno sustituido; heterocicloalquil de 3 a 8 miembros o heterocicloalquil de 3 a 8 miembros sustituidos, arilo o arilo sustituido, heteroarilo o heteroarilo sustituido, pirrolidinilo, $-C_xH_{2x}$ -fenil, $-O-C_xH_{2x}$ -fenil, o $-(C_{1-6}alquil)N-C_xH_{2x}$ -fenil donde x es 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6; o $-OR^{12}$;

donde

si W es N, entonces R^1 está ausente; y

si Y es N, entonces R^4 está ausente;

R^2 y R^3 se seleccionan independientemente de hidrógeno, hidroxilo, halógeno, ciano, amino o amino sustituido, tio o tio sustituido, alquilo o alquilo sustituido, alcoxi o alcoxi sustituido; cicloalquil o cicloalquil sustituido; alqueno o alqueno sustituido; heterocicloalquil de 3 a 8 miembros o heterocicloalquil de 3 a 8 miembros sustituidos, arilo o arilo sustituido, heteroarilo o heteroarilo sustituido, pirrolidinilo, $-C_xH_{2x}$ -fenil, $-O-C_xH_{2x}$ -fenil, o $-(C_{1-6}alquil)N-C_xH_{2x}$ -fenil donde x es 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6; o $-OR^{12}$;

R^5 y R^6 son independientemente hidrógeno, hidroxilo, halógeno, ciano, amino, alquilo o alquilo sustituido, alcoxi o alcoxi sustituido, cicloalquil o cicloalquil sustituido, alqueno o alqueno sustituido; arilo o arilo sustituido, heteroarilo o arilo sustituido, $-C_xH_{2x}$ -fenil o $-O-C_xH_{2x}$ -fenil donde x es 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6;

R^7 y R^8 son independientemente hidrógeno, hidroxilo, halógeno, ciano, amino, alquilo o alquilo sustituido, alcoxi o alcoxi sustituido, cicloalquil o cicloalquil sustituido, alqueno o alqueno sustituido; arilo o arilo sustituido, heteroarilo, $-C_xH_{2x}$ -fenil o $-O-C_xH_{2x}$ -fenil donde x es 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6;

o R^5 y R^6 juntos forman un anillo cicloalquil de 3 a 8 miembros o un anillo heterocicloalquil de 3 a 8 miembros, donde el heteroátomo en el anillo heterocicloalquil es O, N, NR^{22} , S, SR^{22} o $SR^{22}R^{22'}$, donde el anillo heterocicloalquil de 3 a 8 miembros está opcionalmente sustituido con R^{13} , $R^{13'}$, R^{14} o $R^{14'}$;

o R^6 y R^7 juntos forman un anillo cicloalquil de 3 a 8 miembros o un anillo heterocicloalquil que comprende un heteroátomo o dos o más heteroátomos, opcionalmente sustituido con R^{15} , $R^{15'}$, R^{16} o $R^{16'}$, donde el único heteroátomo en el anillo heteroalquil es NR^{20} y los dos o más heteroátomos se seleccionan de N, NR^{22} , O, S, SR^{22} y $SR^{22}R^{22'}$;

o R⁷ y R⁸ juntos forman un anillo cicloalquil de 3 a 8 miembros o un anillo heterocicloalquil de 3 a 8 miembros, opcionalmente sustituido con R¹⁷, R^{17'}, R¹⁸ o R^{18'}, donde el heteroátomo en el anillo heterocicloalquil es O, N, NR²², S, SR²² o SR²²R^{22'};

R⁹ es un enlace, hidrógeno, hidroxi, halógeno, ciano, amino, alquilo o alquilo sustituido, alcoxi o alcoxi sustituido, cicloalquil o cicloalquil sustituido, alquenilo o alquenilo sustituido, heterocicloalquil o heterocicloalquil sustituido, arilo o arilo sustituido, heteroarilo o heteroarilo sustituido, -C_xH_{2x}-fenil o -O-C_xH_{2x}-fenil donde x es 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6;

R¹⁰ es un sustituyente que se muestra en la Tabla 2 o un tautómero del mismo;

o R⁹ es un enlace y R⁹ y R¹⁰ juntos forman un anillo de oxaborolo;

R¹¹ es hidrógeno, hidroxi, halógeno, ciano, amino, alquilo o alquilo sustituido; alquenilo o alquenilo sustituido; alcoxi o alcoxi sustituido; cicloalquil o cicloalquil sustituido; heterocicloalquil o heterocicloalquil sustituido, arilo, heteroarilo, -C_xH_{2x}-fenil o -O-C_xH_{2x}-fenil donde x es 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6;

R¹² es hidrógeno; alquilo o alquilo sustituido, alcoxi o alcoxi sustituido, cicloalquil o cicloalquil sustituido, heterocicloalquil o heterocicloalquil sustituido, arilo o arilo sustituido, heteroarilo o heteroarilo sustituido;

R¹³, R^{13'}, R¹⁴ y R^{14'} son independientemente hidrógeno, hidroxi, halógeno, amino, aminoalquil, ciano, C₁₋₆alquil, C₁₋₆alkoxi, carbonilo, carboxamida, amida; o R¹³ y R^{13'} o R¹⁴ y R^{14'} juntos forman un anillo cicloalquil de 3 a 8 miembros o un anillo heterocicloalquil de 3 a 8 miembros, opcionalmente sustituido con oxígeno, halógeno, hidroxi, amino, ciano, C₁₋₆alquil, C₃₋₈cicloalquil, C₂₋₆alquenilo o C₁₋₆alkoxi, donde el heteroátomo en el anillo heterocicloalquil es O, N, NR²², S, SR²² o SR²²R^{22'};

R¹⁵, R^{15'}, R¹⁶ y R^{16'} son independientemente hidrógeno, hidroxi, halógeno, amino, ciano, C₁₋₆alquil, o C₁₋₆alkoxi; o R¹⁵ y R^{15'} o R¹⁶ y R^{16'} juntos forman un anillo cicloalquil de 3 a 8 miembros o un anillo heterocicloalquil de 3 a 8 miembros opcionalmente sustituido con oxígeno, halógeno, hidroxi, amino, ciano, C₁₋₆alquil, C₃₋₈cicloalquil, C₂₋₆alquenilo o C₁₋₆alkoxi, donde el heteroátomo en el anillo heterocicloalquil es O, N, NR²², S, SR²² o SR²²R^{22'};

R¹⁷, R^{17'}, R¹⁸ y R^{18'} son independientemente hidrógeno, hidroxi, halógeno, amino, ciano, C₁₋₆alquil, o C₁₋₆alkoxi; o R¹⁷ y R¹⁸ o R^{17'} y R^{18'} juntos forman un anillo cicloalquil de 3 a 8 miembros o un anillo heterocicloalquil de 3 a 8 miembros, opcionalmente sustituido con oxígeno, halógeno, hidroxi, amino, ciano, C₁₋₆alquil, C₃₋₈cicloalquil, C₂₋₆alquenilo o C₁₋₆alkoxi, donde el heteroátomo en el anillo heterocicloalquil es O, N, NR²², S, SR²² o SR²²R^{22'};

R¹⁹, R^{19'} y R^{19''} son independientemente hidrógeno, C₁₋₆alquil, C₃₋₈cicloalquil, C₂₋₆alquenilo, C₁₋₆alkoxi, fenil, C₁₋₆alquilimidazol, C₁₋₆alquiltriazol, C₁₋₆alquiltetrazol, C₁₋₆alquiltiazol, C₁₋₆alquiloxazol, C₁₋₆alquildioxazol; C₁₋₆alquiloxazolidona; y

R²⁰ y R²¹ son independientemente hidrógeno, C₁₋₆alquil, C₃₋₈cicloalquil, C₂₋₆alquenilo, C₁₋₆alkoxi, fenil, C₁₋₆alquilimidazol, C₁₋₆alquiltriazol, C₁₋₆alquiltetrazol, C₁₋₆alquiltiazol, C₁₋₆alquiloxazol, C₁₋₆alquildioxazol; C₁₋₆alquiloxazolidona, o R²⁰ y R²¹ junto con el nitrógeno al que están unidos forman pirrolidinilo no sustituido, piperidinilo no sustituido, o morfolinilo no sustituido; o formar pirrolidinilo sustituido con carboxilo, piperidinilo sustituido con carboxilo o morfolinilo sustituido con carboxilo; y

R²² y R^{22'} se seleccionan independientemente de hidrógeno, oxígeno, C₁₋₆alquil o C₁₋₆alquil sustituido, C₁₋₆alkoxi o C₁₋₆alkoxi sustituido, C₃₋₈cicloalquil o C₃₋₈cicloalquil sustituido, C₂₋₆alquenilo o C₂₋₆alquenilo sustituido, arilo o arilo sustituido, incluido el C₁₋₆alquilimidazol sustituido o no sustituido, C₁₋₆alquiltriazol sustituido o no sustituido, C₁₋₆alquiltetrazol, C₁₋₆alquiltiazol, C₁₋₆alquiloxazol sustituido o no sustituido, C₁₋₆alquildioxazol; C₁₋₆alquiloxazolidona; -cOR¹⁹, -cOOR^{19'}, -cSOR^{19''}, -cONR²⁰R²¹,
o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

6. El Compuesto de Fórmula I, Fórmula IA o Fórmula IB de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-5 o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, donde:

R⁹ es un enlace y R⁹ y R¹⁰ juntos forman un anillo de oxaborolo.

7. El Compuesto de Fórmula I, Fórmula IA o Fórmula IB de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-6 o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, donde:

W es N;

Y es C;

R² y R³ son independientemente seleccionados de hidrógeno, hidroxilo, halógeno, ciano, amino, tio, C₁₋₆alquil o C₁₋₆alquil sustituido, C₁₋₆alkoxi o C₁₋₆alkoxi sustituido; C₃₋₈cicloalquil o C₃₋₈cicloalquil sustituido; C₂₋₈alquenilo o C₂₋₈alquenilo sustituido; heterocicloalquil de 3 a 8 miembros o heterocicloalquil de 3 a 8 miembros sustituido, arilo o arilo sustituido, heteroarilo o heteroarilo sustituido, o

-OR¹²;

R⁵ y R⁶ son independientemente hidrógeno, hidroxilo, halógeno, ciano, amino, C₁₋₆alquil o C₁₋₆alquil sustituido, C₁₋₆alkoxi o C₁₋₆alkoxi sustituido, C₃₋₈cicloalquil o C₃₋

$_8$ cicloalquil sustituido, C_{2-8} alquenilo o C_{2-8} alquenilo sustituido; arilo o arilo sustituido, heteroarilo o arilo sustituido, $-C_xH_{2x}$ -fenil o $-O-C_xH_{2x}$ -fenil donde x es 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6;

R^7 y R^8 son independientemente hidrógeno, hidroxilo, halógeno, ciano, amino, C_{1-6} alquil o C_{1-6} alquil sustituido, C_{1-6} alkoxi o C_{1-6} alkoxi sustituido, C_{3-8} cicloalquil o C_{3-8} cicloalquil sustituido, C_{2-8} alquenilo o C_{2-8} alquenilo sustituido; arilo o arilo sustituido,

heteroarilo o arilo sustituido, $-C_xH_{2x}$ -fenil o $-O-C_xH_{2x}$ -fenil donde x es 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6;

o R^5 y R^6 juntos forman un anillo cicloalquil de 3 a 8 miembros o un anillo heterocicloalquil de 3 a 8 miembros, donde el heteroátomo en el anillo heterocicloalquil es O, N, NR^{22} , S, SR^{22} o $SR^{22}R^{22'}$, donde el anillo heterocicloalquil de 3 a 8 miembros está opcionalmente sustituido con R^{13} , $R^{13'}$, R^{14} o $R^{14'}$;

o R^6 y R^7 juntos forman un anillo cicloalquil de 3 a 8 miembros o un anillo heterocicloalquil que comprende un heteroátomo o dos o más heteroátomos, opcionalmente sustituido con R^{15} , $R^{15'}$, R^{16} o $R^{16'}$, donde el único heteroátomo en el anillo heteroalquil es NR^{20} y los dos o más heteroátomos se seleccionan de N, NR^{22} , O, S, SR^{22} y $SR^{22}R^{22'}$;

o R^7 y R^8 juntos forman un anillo cicloalquil de 3 a 8 miembros o un anillo heterocicloalquil de 3 a 8 miembros, opcionalmente sustituido con R^{17} , $R^{17'}$, R^{18} o $R^{18'}$, donde el heteroátomo en el anillo heterocicloalquil es O, N, NR^{22} , S, SR^{22} o $SR^{22}R^{22'}$;

R^9 es un enlace, hidrógeno, hidroxilo, halógeno, ciano, amino, alquilo o alquilo sustituido, alcoxi o alcoxi sustituido, cicloalquil o cicloalquil sustituido, alquenilo o alquenilo sustituido, heterocicloalquil o heterocicloalquil sustituido, arilo o arilo sustituido, heteroarilo o heteroarilo sustituido, $-C_xH_{2x}$ -fenil o $-O-C_xH_{2x}$ -fenil donde x es 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6;

R^{10} es un sustituyente que se muestra en la Tabla 2 o un tautómero del mismo;

o R^9 es un enlace y R^9 y R^{10} juntos forman un anillo de oxaborolo;

R^{11} es hidrógeno, hidroxilo, halógeno, ciano, amino, C_{1-6} alquil o C_{1-6} alquil sustituido, C_{1-6} alkoxi o C_{1-6} alkoxi sustituido, C_{3-8} cicloalquil o C_{3-8} cicloalquil sustituido, C_{2-8} alquenilo o C_{2-8} alquenilo sustituido; arilo o arilo sustituido, heteroarilo o arilo sustituido, $-C_xH_{2x}$ -fenil o $-O-C_xH_{2x}$ -fenil donde x es 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6;

R^{12} es hidrógeno; C_{1-6} alquil o C_{1-6} alquil sustituido, C_{1-6} alkoxi o C_{1-6} alkoxi sustituido, C_{3-8} cicloalquil o C_{3-8} cicloalquil sustituido, C_{3-8} heterocicloalquil o C_{3-8} heterocicloalquil sustituido, arilo o arilo sustituido, heteroarilo o heteroarilo sustituido; y

R^{22} y $R^{22'}$ se seleccionan independientemente de hidrógeno, oxígeno, C_{1-6} alquil o C_{1-6} alquil sustituido, C_{1-6} alkoxi o C_{1-6} alkoxi sustituido, C_{3-8} cicloalquil o C_{3-8} cicloalquil sustituido, C_{2-6} alquenilo o C_{2-6} alquenilo sustituido, arilo o arilo sustituido, $-cOR^{19}$, $-cOOR^{19'}$, $-cSOR^{19''}$, $-cONR^{20}R^{21}$.

8. El Compuesto de Fórmula I, Fórmula IA o Fórmula IB o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-7, donde:

W es N;

Y es C;

R¹ está ausente;

R² y R³ son independientemente seleccionados de hidrógeno, hidroxilo, halógeno, C₁₋₆alquil o C₁₋₆alquil sustituido, C₁₋₆alkoxi o C₁₋₆alkoxi sustituido; C₃₋₈cicloalquil o C₃₋₈cicloalquil sustituido; C₂₋₈alqueno o C₂₋₈alqueno sustituido; o -OR¹²;

R⁴ es H;

R⁶ y R⁷ juntos forman un anillo cicloalquil de 3 a 8 miembros, opcionalmente sustituido con R¹⁵, R^{15'}, R¹⁶ o R^{16'};

R¹¹ es H; y

R¹⁵, R^{15'}, R¹⁶ o R^{16'} son independientemente hidrógeno, hidroxilo, halógeno, amino, ciano, C₁₋₆alquil, o C₁₋₆alkoxi.

9. El Compuesto de Fórmula I, Fórmula IA o Fórmula IB o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-8, donde:

W es N;

Y es C;

R¹ está ausente;

R² es halógeno;

R³ es OR¹²; y

R⁴ es H.

10. El Compuesto de Fórmula I, Fórmula IA o Fórmula IB o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-9,

donde:

W es N;

Y es C;

R¹ está ausente;

R² es halógeno y R³ es -OR¹²;

R⁴ es H;

R⁶ y R⁷ juntos forman un anillo cicloalquil de 3 a 8 miembros, opcionalmente sustituido con R¹⁵, R^{15'}, R¹⁶ o R^{16'};

R¹¹ es H; y

R¹⁵, R^{15'}, R¹⁶ o R^{16'} son independientemente C₁₋₆alquil.

5

11. El Compuesto de Fórmula I, Fórmula IA o Fórmula IB o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-10,

donde:

10

R⁶ y R⁷ juntos forman un anillo cicloalquil de 3 a 8 miembros, opcionalmente sustituido con R¹⁵, R^{15'}, R¹⁶ o R^{16'}.

12. El Compuesto de Fórmula I, Fórmula IA o Fórmula IB o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-11,

15

donde:

R⁷ y R⁸ juntos forman un anillo cicloalquil de 3 a 8 miembros o un anillo heterocicloalquil de 3 a 8 miembros, opcionalmente sustituido con R¹⁷ y R¹⁸, donde el heteroátomo en el anillo heterocicloalquil es seleccionado de O, N, NR²², S, SR²² o SR²²R^{22'}.

20

13. Un Compuesto seleccionado del grupo:

(4bR,7aS)-2-cloro-3-(3-metoxipropoxi)-7,7-dimetil-11-oxo-4b,5.6,7,7a,11-hexahidrociclopenta[f]pirido[1,2-h] [1,7] naftiridina-10-ácido carboxílico;

25

(4bS,7aR)-2-cloro-3-(3-metoxipropoxi)-7,7-dimetil-11-oxo-4b,5.6,7,7a,11-hexahidrociclopenta[f]pirido[1,2-h] [1,7] naftiridina-10-ácido carboxílico;

(4bR,7aS)-2-ciclopropil-3-(3-metoxipropoxi)-7,7-dimetil-11-oxo-4b,5.6,7,7a,11-hexahidrociclopenta[f]pirido[1,2-h] [1,7] naftiridina-10-ácido carboxílico;

30

2-ciclopropil-3-(3-metoxipropoxi)-7,7-dimetil-11-oxo-4b,5.6,7,7a,11-hexahidrociclopenta[f]pirido[1,2-h] [1,7] naftiridina-10-ácido carboxílico;

(7aR)-2-ciclopropil-4b-hidroxi-3-(3-metoxipropoxi)-7,7-dimetil-11-oxo-4b,5.6,7,7a,11-hexahidrociclopenta[f]pirido[1,2-h] [1,7] naftiridina-10-ácido carboxílico;

(7aR)-2-cloro-4b-hidroxi-3-(3-metoxipropoxi)-7,7-dimetil-11-oxo-4b,5.6,7,7a,11-hexahidrociclopenta[f]pirido[1,2-h] [1,7] naftiridina-10-ácido carboxílico;

35

(7aR)-2-cloro-4b-metoxi-3-(3-metoxipropoxi)-7,7-dimetil-11-oxo-4b,5.6,7,7a,11-hexahidrociclopenta[f]pirido[1,2-h] [1,7] naftiridina-10-ácido carboxílico;

(4bR,7aS)-2-hidroxi-3-(3-metoxipropoxi)-7,7-dimetil-11-oxo-4b,5.6,7,7a,11-hexahidrociclopenta[f]pirido[1,2-h] [1,7] naftiridina-10-ácido carboxílico;

(4bR,7aS)-2-cloro-3-hidroxi-7,7-dimetil-11-oxo-4b,5.6,7,7a,11-hexahidrociclopenta[f]pirido[1,2-h] [1,7] naftiridina-10-ácido carboxílico;

5 2-cloro-6-(1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)-3-(3-metoxipropoxi)-10-oxo-6,10-dihidro-5H-pirido[1,2-h] [1,7] naftiridina-9-ácido carboxílico;

(S)-6-(terc-butil)-2-cloro-3-(3-metoxipropoxi)-10-oxo-6,10-dihidro-5H-pirido[1,2-h] [1,7] naftiridina-9-ácido carboxílico;

10 (S)-6-(terc-butil)-3-(ciclopropilmetoxi)-2-metil-10-oxo-6,10-dihidro-5H-pirido[1,2-h] [1,7] naftiridina-9-ácido carboxílico;

(S)-6-(terc-butil)-3-(3-metoxipropoxi)-2-metil-10-oxo-6,10-dihidro-5H-pirido[1,2-h] [1,7] naftiridina-9-ácido carboxílico;

(S)-6-(terc-butil)-2-ciclopropil-3-(ciclopropilmetoxi)-10-oxo-6,10-dihidro-5H-pirido[1,2-h] [1,7] naftiridina-9-ácido carboxílico;

15 (S)-6-(terc-butil)-2-ciclopropil-3-(3-metoxipropoxi)-10-oxo-6,10-dihidro-5H-pirido[1,2-h] [1,7] naftiridina-9-ácido carboxílico;

(R)-6-(terc-butil)-3-(ciclopropilmetoxi)-2-metoxi-10-oxo-6,10-dihidro-5H-pirido[1,2-h] [1,7] naftiridina-9-ácido carboxílico;

20 (S)-6-(terc-butil)-3-(ciclopropilmetoxi)-2-metoxi-10-oxo-6,10-dihidro-5H-pirido[1,2-h] [1,7] naftiridina-9-ácido carboxílico;

(S)-6-(terc-butil)-3-(ciclopropilmetoxi)-2-hidroxi-10-oxo-6,10-dihidro-5H-pirido[1,2-h] [1,7] naftiridina-9-ácido carboxílico;

(S)-6-(terc-butil)-2-metoxi-3-(3-metoxipropoxi)-10-oxo-6,10-dihidro-5H-pirido[1,2-h] [1,7] naftiridina-9-ácido carboxílico;

25 (S)-6-(terc-butil)-2-hidroxi-3-(3-metoxipropoxi)-10-oxo-6,10-dihidro-5H-pirido[1,2-h] [1,7] naftiridina-9-ácido carboxílico;

(S)-6-(terc-butil)-3-(3-metoxipropoxi)-10-oxo-2-(prop-1-en-2-il)-6,10-dihidro-5H-pirido[1,2-h] [1,7] naftiridina-9-ácido carboxílico;

30 (S)-6-(terc-butil)-2-isopropil-3-(3-metoxipropoxi)-10-oxo-6,10-dihidro-5H-pirido[1,2-h] [1,7] naftiridina-9-ácido carboxílico;

(S)-6-(terc-butil)-2-cloro-3-(3-metoxipropoxi)-8-metil-10-oxo-6,10-dihidro-5H-pirido[1,2-h] [1,7] naftiridina-9-ácido carboxílico;

(S)-6-(terc-butil)-2-(hidroximetil)-3-(3-metoxipropoxi)-10-oxo-5,10-dihidro-6H-pirido[1,2-h] [1,7] naftiridina-9-ácido carboxílico;

35 (S)-6-(terc-butil)-2-ciclopropil-11-hidroxi-3-(3-metoxipropoxi)-10-oxo-5,10-dihidro-6H-pirido[1,2-h] [1,7] naftiridina-9-ácido carboxílico;

(2-cloro-3-(ciclopropilmetoxi)-6-isopropil-6-metil-10-oxo-5,10-dihidro-6H-pirido[1,2-h] [1,7] naftiridina-9-ácido carboxílico;

(2-cloro-3-(ciclopropilmetoxi)-6-isopropil-6-metil-10-oxo-5,10-dihidro-6H-pirido[1,2-h] [1,7] naftiridina-9-ácido carboxílico;

2-ciclopropil-6-isopropil-3-(3-metoxipropoxi)-6-metil-10-oxo-5,10-dihidro-6H-pirido[1,2-h] [1,7] naftiridina-9-ácido carboxílico;

2-ciclopropil-6-isopropil-3-(3-metoxipropoxi)-6-metil-10-oxo-5,10-dihidro-6H-pirido[1,2-h] [1,7] naftiridina-9-ácido carboxílico;

6-(terc-butil)-2-cloro-3-(ciclopropilmetoxi)-10-oxo-6,10-dihidro-5H-pirido[1,2-h] [1,7] naftiridina-9-ácido carboxílico;

2'-cloro-3'-(ciclopropilmetoxi)-10'-oxo-5',10'-dihidrospiro[ciclobutano-1,6'-pirido[1,2-h] [1,7] naftiridina]-9'-ácido carboxílico;

2',3'-dimetoxi-10'-oxo-5',10'-dihidrospiro[ciclobutano-1,6'-pirido[1,2-h] [1,7] naftiridina]-9'-ácido carboxílico;

6-Isopropil-2,3-dimetil-10-oxo-5,10-dihidro-6H-pirido[2,1-f] [1,6]naftiridina-9-ácido carboxílico;

2-cloro-3-(3-metoxipropoxi)-7,7-dimetil-11-oxo-4b,5,6,7,7a,11-hexahidrociclopenta[f]pirido[1,2-h] [1,7] naftiridina-10-ácido carboxílico;

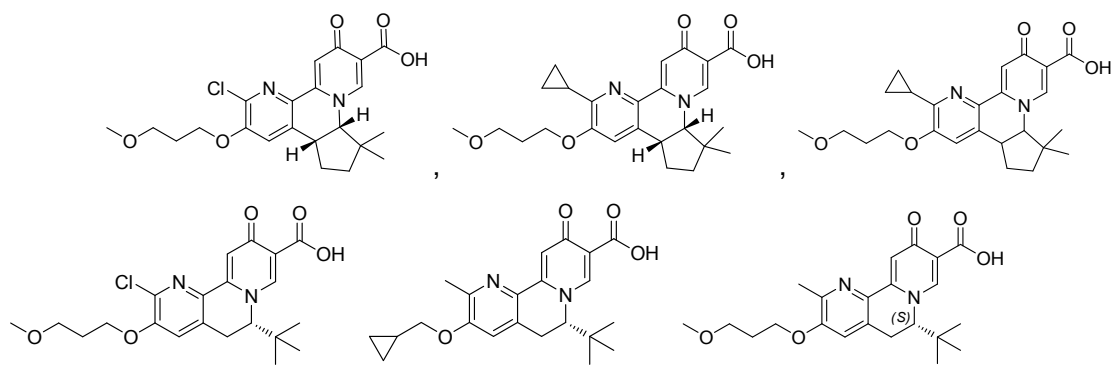
3'-(ciclopropilmetoxi)-2'-(difluorometil)-11'-fluoro-10'-oxo-5',10'-dihidrospiro[ciclobutano-1,6'-pirido[1,2-h] [1,7] naftiridina]-9'-ácido carboxílico;

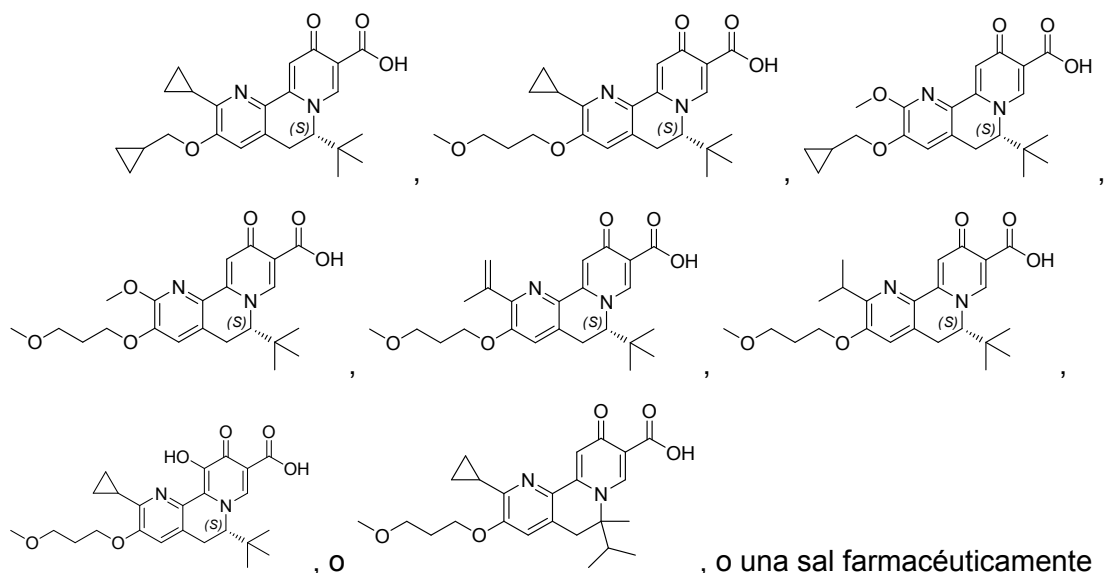
2'-(difluorometil)-11'-fluoro-10'-oxo-3'-((tetrahidrofurano-3-il)metoxi)-5',10'-dihidrospiro[ciclobutano-1,6'-pirido[1,2-h] [1,7] naftiridina]-9'-ácido carboxílico;

(S)-3-(ciclopropilmetoxi)-2-(difluorometil)-11-fluoro-6-isopropil-6-metil-10-oxo-6,10-dihidro-5H-pirido[1,2-h] [1,7] naftiridina-9-ácido carboxílico; y

(6S)-2-(difluorometil)-11-fluoro-6-isopropil-6-metil-10-oxo-3'-((tetrahidrofurano-3-il)metoxi)-6,10-dihidro-5H-pirido[1,2-h] [1,7] naftiridina-9-ácido carboxílico; o una sal farmacéuticamente aceptable o un tautómero de los mismos.

14. El Compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 seleccionado de:

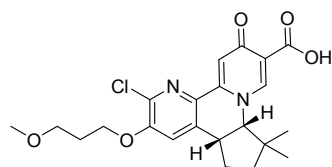




aceptable del mismo.

5

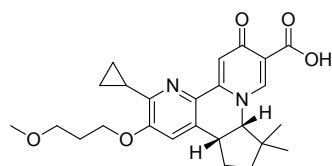
15. El Compuesto de la reivindicación 1 cuya estructura es:



, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

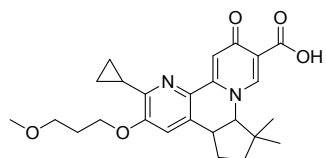
10

16. El Compuesto de la reivindicación 1 cuya estructura es:



, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

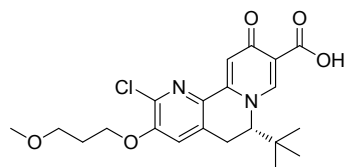
17. El Compuesto de la reivindicación 1 cuya estructura es:



, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

15

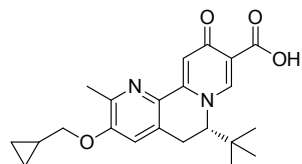
18. El Compuesto de la reivindicación 1 cuya estructura es:



, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

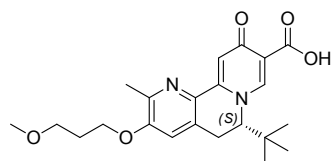
5

19. El Compuesto de la reivindicación 1 cuya estructura es:



, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

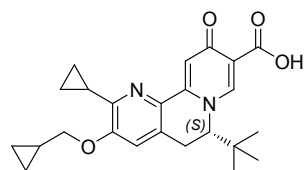
20. El Compuesto de la reivindicación 1 cuya estructura es:



10

, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

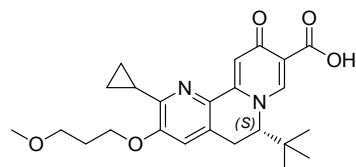
21. El Compuesto de la reivindicación 1 cuya estructura es:



15

, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

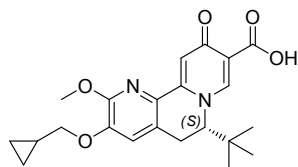
22. El Compuesto de la reivindicación 1 cuya estructura es:



, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

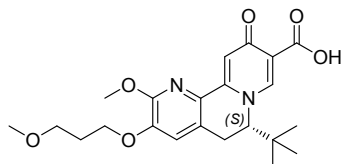
20

23. El Compuesto de la reivindicación 1 cuya estructura es:



, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

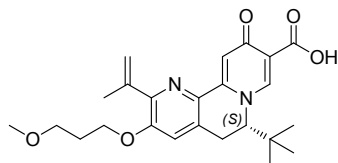
24. El Compuesto de la reivindicación 1 cuya estructura es:



5

, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

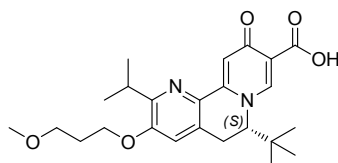
25. El Compuesto de la reivindicación 1 cuya estructura es:



10

, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

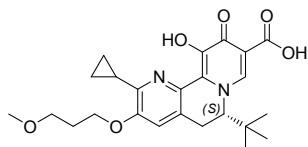
26. El Compuesto de la reivindicación 1 cuya estructura es:



, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

15

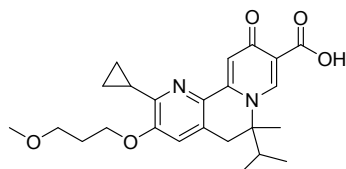
27. El Compuesto de la reivindicación 1 cuya estructura es:



, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

20

28. El Compuesto de la reivindicación 1 cuya estructura es:



, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

29. El Compuesto de Fórmula I, Fórmula IA o Fórmula IB de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1- 28 o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, donde:

(A) R^5 y R^6 son independientemente hidroxilo, halógeno, ciano, amino, alquilo o alquilo sustituido, alcoxi o alcoxi sustituido, cicloalquil o cicloalquil sustituido, alqueno o alqueno sustituido; arilo o arilo sustituido, heteroarilo o heteroarilo sustituido, $-C_xH_{2x}$ -fenil o $-O-C_xH_{2x}$ -fenil donde x es 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6; o R^5 y R^6 juntos forman un anillo cicloalquil de 3 a 8 miembros o un anillo heterocicloalquil de 3 a 8 miembros, opcionalmente sustituido con R^{13} , $R^{13'}$, R^{14} o $R^{14'}$, donde el heteroátomo en el anillo heterocicloalquil es seleccionado de O, N, NR^{22} , S, SR^{22} o $SR^{22}R^{22'}$; y

R^7 y R^8 son independientemente hidrógeno, hidroxilo, halógeno, ciano, amino, alquilo o alquilo sustituido, alcoxi o alcoxi sustituido, cicloalquil o cicloalquil sustituido, alqueno o alqueno sustituido; arilo o arilo sustituido, heteroarilo o heteroarilo sustituido, $-C_xH_{2x}$ -fenil o $-O-C_xH_{2x}$ -fenil donde x es 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6; o

(B) R^5 y R^8 son independientemente hidrógeno, hidroxilo, halógeno, ciano, amino, alquilo o alquilo sustituido, alcoxi o alcoxi sustituido, cicloalquil o cicloalquil sustituido, alqueno o alqueno sustituido; arilo o arilo sustituido, heteroarilo o heteroarilo sustituido, $-C_xH_{2x}$ -fenil o $-O-C_xH_{2x}$ -fenil donde x es 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6; y

R^6 y R^7 juntos forman un anillo cicloalquil de 3 a 8 miembros o anillo heterocicloalquil de 3 a 8 miembros que comprende un heteroátomo o dos o más heteroátomos, opcionalmente sustituido con R^{15} , $R^{15'}$, R^{16} o $R^{16'}$, donde el único heteroátomo en el anillo heteroalquil es NR^{20} y los dos o más heteroátomos se seleccionan de N, NR^{22} , O, S, SR^{22} y $SR^{22}R^{22'}$; o

(C) R^5 y R^6 son independientemente hidrógeno, hidroxilo, halógeno, ciano, amino, alquilo o alquilo sustituido, alcoxi o alcoxi sustituido, cicloalquil o cicloalquil sustituido, alqueno o alqueno sustituido; arilo o arilo sustituido, heteroarilo o heteroarilo sustituido, $-C_xH_{2x}$ -fenil o $-O-C_xH_{2x}$ -fenil donde x es 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6; y

R^7 y R^8 son independientemente hidroxilo, halógeno, ciano, amino, alquilo o alquilo sustituido, alcoxi o alcoxi sustituido, cicloalquil o cicloalquil sustituido, alqueno o alqueno sustituido; arilo o arilo sustituido, heteroaril, $-C_xH_{2x}$ -fenil o $-O-C_xH_{2x}$ -fenil donde x es 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6; o R^7 y R^8 juntos forman un anillo cicloalquil de 3 a 8 miembros o un anillo heterocicloalquil de 3 a 8 miembros, opcionalmente sustituido con R^{17} , R^{18} , $R^{17'}$ o $R^{18'}$, donde el heteroátomo en el anillo heterocicloalquil es seleccionado de O, N, NR^{22} , S, SR^{22} o $SR^{22}R^{22'}$.

30. El Compuesto de Fórmula I, Fórmula IA o Fórmula IB de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-28 o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, donde el compuesto se selecciona de los compuestos de la Tabla 1, y donde R¹⁰ es como se describe aquí o es un sustituyente que se muestra en la Tabla 2, o un tautómero del mismo.

31. Un método para tratar o prevenir una infección viral en un sujeto susceptible a sufrir por la infección viral, que comprende administrar al sujeto un inhibidor de un antígeno HBe o HBs donde el inhibidor es un Compuesto de Fórmula I, Fórmula IA o Fórmula IB de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-30.

32. Un método para tratar o prevenir una infección por el virus de la hepatitis B en un sujeto susceptible de sufrir la infección por el virus de la hepatitis B, que comprende administrar al sujeto un inhibidor de un antígeno HBe o HBs donde el inhibidor es un Compuesto de Fórmula I, Fórmula IA o Fórmula IB según cualquiera de las reivindicaciones 1-30.

33. Un método para tratar o prevenir una infección por el virus de la hepatitis B en un sujeto susceptible de sufrir de la infección por el virus de la hepatitis B que comprende administrar al sujeto un inhibidor de un antígeno HBe o HBs donde el inhibidor comprende un Compuesto de la Tabla 1 donde R¹⁰ es un sustituyente que se muestra en la Tabla 2 o tautómero del mismo, o donde el inhibidor es un Compuesto de la Tabla IB.

34. Un método para inhibir el nivel de antígeno HBe o HBs en un mamífero, que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad terapéuticamente efectiva de un Compuesto de Fórmula I, Fórmula IA o Fórmula IB o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato o hidrato del mismo.

35. Un método de acuerdo con la reivindicación 34, donde el mamífero es un humano.

36. Una composición farmacéutica que comprende un diluyente farmacéuticamente aceptable y una cantidad terapéuticamente efectiva de un Compuesto como se define en la Fórmula I, Fórmula IA o Fórmula IB de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-30.

37. Un Compuesto de Fórmula I, Fórmula IA o Fórmula IB de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-30, o una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 36, para uso en terapia.

5

38. El Compuesto de Fórmula I, Fórmula IA o Fórmula IB de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-30, o la composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 36, para uso en el tratamiento de una infección viral.

10

39. El Compuesto de acuerdo con la reivindicación 38 para uso en el tratamiento de una infección viral, donde la infección viral es una infección viral por hepatitis B.

15

40. El uso de un Compuesto de Fórmula I, Fórmula IA o Fórmula IB de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-30, 38 o 39 o una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 36, en la fabricación de un medicamento para uso en el tratamiento de una infección viral para hepatitis B en un humano.

20

41. Un Compuesto o sal farmacéuticamente aceptable según cualquiera de las reivindicaciones 1-30 para uso en terapia médica.

42. Un Compuesto o sal farmacéuticamente aceptable según cualquiera de las reivindicaciones 1-30 para uso en el tratamiento o prevención de una infección viral por hepatitis B en un humano.

25

43. Un Compuesto o sal farmacéuticamente aceptable según cualquiera de las reivindicaciones 1-30 para uso e inhibición del nivel de antígeno HBe o HBs en un mamífero HBsAg in vitro.

30

35

Resumen

Compuestos, específicamente del virus de la hepatitis B o de los inhibidores del virus de la hepatitis D, más específicamente compuestos que inhiben el antígeno HBe y el antígeno HBs en un sujeto, para el tratamiento de infecciones virales, y métodos para preparar y usar tales compuestos.

5

10

15

20

25

30

35