COMPUESTOS DE NAFTIRIDINONA SUSTITUIDOS ÚTILES COMO ACTIVADORES DE CÉLULAS T

REFERENCIA RECÍPROCA

Esta solicitud reivindica el beneficio de la Solicitud Provisional de los EE. UU. Número de serie 62/690,439, presentada el 27 de junio de 2018, y la Solicitud Provisional de los EE. UU. Nº de serie 62/840,459, presentada el 30 de abril de 2019, cada una de las cuales se incorpora aquí en su totalidad.

DESCRIPCIÓN

La presente invención generalmente se refiere a compuestos de naftiridinona sustituidos que activan las células T, promueven la proliferación de células T y/o exhiben la actividad antitumoral. En este documento se proporcionan compuestos de naftiridinona sustituidos, composiciones que comprenden dichos compuestos y métodos para su uso. La invención se refiere además a composiciones farmacéuticas que comprenden al menos un compuesto de acuerdo con la invención que son útiles para el tratamiento de trastornos proliferativos, tales como cáncer e infecciones virales.

FUNDAMENTO DE LA INVENCIÓN

Los cánceres humanos albergan numerosas alteraciones genéticas y epigenéticas, generando neoantígenos potencialmente reconocibles por el sistema inmunológico (Sjoblom, (2006) *Science* 314:268-74). El sistema inmunitario adaptativo, compuesto por linfocitos T y B, tiene un potencial anticancerígeno poderoso, con una capacidad amplia y especificidad exquisita para responder a diversos antígenos tumorales. Además, el sistema inmunológico demuestra una plasticidad considerable y un componente de memoria. El aprovechamiento exitoso de todos estos atributos del sistema inmunitario adaptativo haría que la inmunoterapia fuera única entre todas las modalidades de tratamiento contra el cáncer. Sin embargo, aunque se observa una respuesta inmune endógena al cáncer en modelos preclínicos y pacientes,

esta respuesta es ineficaz, y los cánceres establecidos se consideran como "propios" y son tolerados por el sistema inmunológico. Mediante la contibución a este estado de tolerancia, los tumores pueden explotar varios mecanismos distintos para subvertir activamente la inmunidad antitumoral. Estos mecanismos incluyen la señalización disfuncional de células T (Mizoguchi, (1992) *Science* 258: 1795-98), células reguladoras supresivas (Facciabene, (2012) *Cancer Res.* 72: 2162-71), y la cooptación de "puntos de comprobación inmunitarios" endógenos, que sirven para disminuir la intensidad de las respuestas inmunitarias adaptativas y proteger los tejidos normales del daño colateral, por parte de los tumores para evadir la destrucción inmunitaria (Topalian, (2012) *Curr. Opin. Immunol.* 24:1-6; Mellman, (2011) *Nature* 480:480-489).

Las diacilglicerol quinasas (DGKs) son quinasas lipídicas que median la conversión de diacilglicerol en ácido fosfatídico, terminando así las funciones de las células T propagadas a través de la vía de señalización TCR. Por lo tanto, las DGK sirven como puntos de aprobación intracelulares y se espera que la inhibición de las DGK mejore las vías de señalización de células T y la activación de células T. La evidencia de apoyo incluye modelos de ratón knock-out bien sea de DGK α o DGK ζ que muestran un fenotipo de células T hiper-reactivas y una actividad inmune antitumoral mejorada (Riese MJ, *Journal of Biological Chemistry*, (2011) 7: 5254-5265; Zha Y, *Nature Immunology* , (2006) 12: 1343; Olenchock BA, (2006) 11: 1174-81). Además, se observó que los linfocitos infiltrados en tumores aislados de pacientes con carcinoma humano de células renales sobreexpresan DGK α lo que dio como resultado una función inhibida de las células T (Prinz, PU, *J Immunology* (2012) 12: 5990-6000). Por lo tanto, DGKα y DGKζ se consideran como dianas para la inmunoterapia contra el cáncer (Riese MJ, *Front Cell Dev Biol.* (2016) 4: 108; Chen, S.S., *Front Cell Dev Biol.* (2016) 4: 130; Avila-Flores, A., *Immunology and Cell Biology* (2017) 95: 549-563; Noessner, E., *Front Cell Dev Biol.* (2017) 5: 16; Krishna, S., *Front Immunology* (2013) 4:178; Jing, W. et al., *Cancer Research* (2017) 77: 5676-5686.

Sigue existiendo una necesidad de compuestos útiles como inhibidores de una o ambas DGKα y DGKζ. Adicionalmente, sigue existiendo la necesidad de compuestos útiles como inhibidores de una o ambas DGKα y DGKζ que tienen una selectividad sobre otras diacilglicerol quinasas, proteínas quinasas y/u otras lípido quinasas.

Por consiguiente, un agente que es seguro y eficaz para restaurar la activación de células T, reducir el umbral del antígeno, mejorar la funcionalidad antitumoral y/o superar los efectos supresores de uno o más puntos de comprobación inmunitarios endógenos, tales como PD-1, LAG-3 y TGFβ, sería una adición importante para el tratamiento de pacientes con trastornos proliferativos, tales como el cáncer y las infecciones virales.

Los solicitantes han encontrado compuestos que tienen actividad como inhibidores de una o ambas DGKαy DGKζ. Además, los solicitantes han encontrado compuestos que tienen actividad como inhibidores de una o ambas DGKαy DGKζy tienen selectividad sobre otras diacilglicerol quinasas, proteínas quinasas y/u otras lípido quinasas. Estos compuestos se proporcionan por ser útiles como productos farmacéuticos con valores de estabilidad, biodisponibilidad, índice terapéutico y toxicidad deseables que son importantes para su capacidad de tratamiento.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LA INVENCIÓN

La presente invención proporciona compuestos de naftiridinona sustituidos de la Fórmula (I), que son útiles como inhibidores de DGKα, DGKζ, o ambas DGKαy DGKζ, incluyendo sales y profármacos de las mismas.

La presente invención también proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la Fórmula (I) y/o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

La presente invención también proporciona un método para tratar una enfermedad o trastorno asociado con la actividad de DGKα, DGKζ, o ambas DGKαy DGKζ, el método comprende administrar a un paciente mamífero un compuesto de la Fórmula (I) y/o una sal farmacéuticamente aceptable del

mismo.

La presente invención también proporciona procesos e intermedios para preparar los compuestos de la Fórmula (I) y/o sales de los mismos.

La presente invención también proporciona un compuesto de la Fórmula (I) y/o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en terapia.

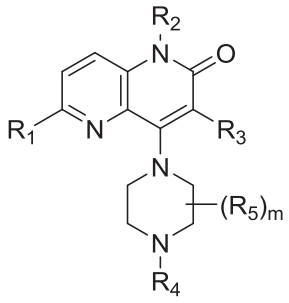
La presente invención también proporciona el uso de los compuestos de la Fórmula (I) y/o sus sales farmacéuticamente aceptables, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de trastornos proliferativos, tales como el cáncer e infecciones virales.

Los compuestos de la Fórmula (I) y las composiciones que comprenden los compuestos de la Fórmula (I) se pueden usar para tratar, prevenir o curar infecciones virales y diversos trastornos proliferativos, tales como el cáncer. Las composiciones farmacéuticas que comprenden estos compuestos son útiles para tratar, prevenir o ralentizar la progresión de enfermedades o trastornos en una variedad de áreas terapéuticas, tales como infecciones virales y cáncer.

Estas y otras características de la invención se expondrán en forma ampliada a medida que continúe la divulgación.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

El primer aspecto de la presente invención proporciona al menos un compuesto de la Fórmula (I):



(I)

o una sal del mismo, en donde:

R_1 es H, F, Cl, Br, –CN, alquilo $C_{1–3}$ sustituido por cero a 4 R_{1a}, cicloalquilo $C_{3–4}$ sustituido por cero a 4 R_{1a}, alcoxi $C_{1–3}$ sustituido por cero a 4 R_{1a}, $–NR_aR_a$, $–S(O)_nR_e$, o $–P(O)R_eR_e$;

cada R_{1a} es independientemente F, Cl, –CN, –OH, $–OCH_3$, o $–NR_aR_a$;

cada R_a es independientemente H o alquilo $C_{1–3}$;

cada R_e es independientemente cicloalquilo $C_{3–4}$ o alquilo $C_{1–3}$ sustituido por cero a 4 R_{1a};

R_2 es H, alquilo $C_{1–3}$ sustituido por cero a 4 R_{2a}, o cicloalquilo $C_{3–4}$ sustituido por cero a 4 R_{2a};

cada R_{2a} es independientemente F, Cl, –CN, –OH, –O(alquilo $C_{1–2}$), cicloalquilo $C_{3–4}$, alquenilo $C_{3–4}$, o alquinilo $C_{3–4}$;

R_3 es H, F, Cl, Br, –CN, alquilo $C_{1–3}$, fluoroalquilo $C_{1–2}$, cicloalquilo $C_{3–4}$, fluorocicloalquilo $C_{3–4}$, o $–NO_2$;

R_4 es $–CH_2R_{4a}$, $–CH_2CH_2R_{4a}$, $–CH_2CHR_{4a}R_{4d}$, $–CHR_{4a}R_{4b}$, o $–CR_{4a}R_{4b}R_{4c}$;

R_{4a} y R_{4b} son independientemente:

(i) alquilo $C_{1–6}$ sustituido por cero a 4 sustituyentes independientemente seleccionados de F, Cl, –CN, –OH, $–OCH_3$, $–SCH_3$, luoroalcoxi $C_{1–3}$, $–NR_aR_a$, $–S(O)_2R_e$, o $–NR_aS(O)_2R_e$;

(ii) luoroalcoxi $C_{3–6}$, heterociclilo, fenilo, o heteroarilo, cada uno sustituido por cero a 4 sustituyentes independientemente seleccionados de F, Cl, Br, –CN, –OH, alquilo $C_{1–6}$, fluoroalquilo $C_{1–3}$, hidroxialquilo $C_{1–4}$, $–(CH_2)_{1–2}O$(alquilo $C_{1–3}$), alcoxi $C_{1–4}$, –O(hidroxialquilo $C_{1–4}$), $–O(CH)_{1–3}O$(alquilo $C_{1–3}$), fluoroalcoxi $C_{1–3}$, $–O(CH)_{1–3}NR_cR_c$, $–OCH_2CH{=}CH_2$, $–OCH_2C{\equiv}CH$, –C(O)(alquilo $C_{1–4}$), –C(O)OH, –C(O)O(alquilo $C_{1–4}$), $–NR_cR_c$, $–NR_aS(O)_2$(alquilo $C_{1–3}$), $–NR_aC(O)$(alquilo $C_{1–3}$), $–NR_aC(O)O$(alquilo $C_{1–4}$), $–P(O)$(alquilo $C_{1–3})_2$, $–S(O)_2$(alquilo $C_{1–3}$), $–O(CH_2)_{1–2}$(cicloalquilo $C_{3–6}$), $–O(CH_2)_{1–2}$(morfolinilo), ciclopropilo, cianociclopropilo, metilazetidinilo, acetilazetidinilo, (*terc*-butoxicarbonilo)azetidinilo, triazolilo, tetrahidropiranilo, morfolinilo, tiofenilo, metilpiperidinilo, y R_d; o

(iii) alquilo $C_{1–4}$ sustituido por un grupo cíclico seleccionado de cicloalquilo $C_{3–6}$, heterociclilo, arilo, y heteroarilo, dicho grupo cíclico sustituido por cero a 3 sustituyentes independientemente seleccionados de F, Cl, Br, –OH, –CN,

alquilo C_{1-6}, fluoroalquilo C_{1-3}, alcoxi C_{1-3}, fluoroalcoxi C_{1-3}, $-OCH_2CH=CH_2$, $-OCH_2C\equiv CH$, $-NR_cR_c$, $-NR_aS(O)_2$(alquilo C_{1-3}), $-NR_aC(O)$(alquilo C_{1-3}), $-NR_aC(O)O$(alquilo C_{1-4}), y cicloalquilo C_{3-6};

o R_{4a} y R_{4b} junto con el átomo de carbono al cual están unidos, forman un cicloalquilo C_{3-6} o un heterociclilo de 3 a 6 miembros, cada uno sustituido por cero a 3 R_f;

cada R_f es independientemente F, Cl, Br, $-OH$, $-CN$, =O, alquilo C_{1-6}, fluoroalquilo C_{1-3}, alcoxi C_{1-3}, fluoroalcoxi C_{1-3}, $-OCH_2CH=CH_2$, $-OCH_2C\equiv CH$, $-NR_cR_c$, o un grupo cíclico seleccionado de cicloalquilo C_{3-6}, heterociclilo de 3 a 6 miembros, fenilo, heteroarilo monocíclico, y heteroarilo bicíclico, cada grupo cíclico sustituido por cero a 3 sustituyentes independientemente seleccionados de F, Cl, Br, $-OH$, $-CN$, alquilo C_{1-6}, fluoroalquilo C_{1-3}, alcoxi C_{1-3}, fluoroalcoxi C_{1-3}, y $-NR_cR_c$;

R_{4c} es alquilo C_{1-6} o cicloalquilo C_{3-6}, cada uno sustituido por cero a 4 sustituyentes independientemente seleccionados de F, Cl, $-OH$, alcoxi C_{1-2}, fluoroalcoxi C_{1-2}, y $-CN$;

R_{4d} es $-OCH_3$;

cada R_c es independientemente H o alquilo C_{1-2};

R_d es fenilo sustituido por cero a 1 sustituyente seleccionado de F, Cl, $-CN$, $-CH_3$, y $-OCH_3$;

cada R_5 es independientemente $-CN$, alquilo C_{1-6} sustituido por cero a 4 R_g, alquenilo C_{2-4} sustituido por cero a 4 R_g, alquinilo C_{2-4} sustituido por cero a 4 R_g, cicloalquilo C_{3-4} sustituido por cero a 4 R_g, fenilo sustituido por cero a 4 R_g, oxadiazolilo sustituido por cero a 4 R_g, piridinilo sustituido por cero a 4 R_g, $-(CH_2)_{1-2}$(heterociclilo sustituido por cero a 4 R_g), $-(CH_2)_{1-2}NR_cC(O)$(alquilo C_{1-4}), $-(CH_2)_{1-2}NR_cC(O)O$(alquilo C_{1-4}), $-(CH_2)_{1-2}NR_cS(O)_2$(alquilo C_{1-4}), $-C(O)$(alquilo C_{1-4}), $-C(O)OH$, $-C(O)O$(alquilo C_{1-4}), $-C(O)O$(cicloalquilo C_{3-4}), $-C(O)NR_aR_a$, o $-C(O)NR_a$(cicloalquilo C_{3-4});

cada R_g es independientemente F, Cl, $-CN$, $-OH$,alcoxi C_{1-3}, fluoroalcoxi C_{1-3}, $-O(CH_2)_{1-2}O$(alquilo C_{1-2}), o $-NR_cR_c$;

m es 1, 2, o 3; y

n es cero, 1, o 2.

El segundo aspecto de la presente invención proporciona al menos un compuesto de la fórmula (I) o una sal del mismo, en donde:

R_1 es H, F, Cl, Br, –CN, alquilo C_{1-3} sustituido por cero a 4 R_{1a}, cicloalquilo C_{3-4} sustituido por cero a 4 R_{1a}, alcoxi C_{1-3} sustituido por cero a 4 R_{1a}, $–NR_aR_a$, $–S(O)_nR_e$, o $–P(O)R_eR_e$;

cada R_{1a} es independientemente F, Cl, –CN, –OH, $–OCH_3$, o $–NR_aR_a$;

cada R_a es independientemente H o alquilo C_{1-3};

cada R_e es independientemente cicloalquilo C_{3-4} o alquilo C_{1-3} sustituido por cero a 4 R_{1a};

R_2 es H, alquilo C_{1-3} sustituido por cero a 4 R_{2a}, o cicloalquilo C_{3-4} sustituido por cero a 4 R_{2a};

cada R_{2a} es independientemente F, Cl, –CN, –OH, –O(alquilo C_{1-2}), cicloalquilo C_{3-4}, alquenilo C_{3-4}, o alquinilo C_{3-4};

R_3 es H, F, Cl, Br, –CN, alquilo C_{1-3}, fluoroalquilo C_{1-2}, cicloalquilo C_{3-4}, fluorocicloalquilo C_{3-4}, o $–NO_2$;

R_4 es $–CH_2R_{4a}$, $–CH_2CH_2R_{4a}$, $–CH_2CHR_{4a}R_{4d}$, $–CHR_{4a}R_{4b}$, o $–CR_{4a}R_{4b}R_{4c}$;

R_{4a} y R_{4b} son independientemente:

(i) alquilo C_{1-6} sustituido por cero a 4 sustituyentes independientemente seleccionados de F, Cl, –CN, –OH, $–OCH_3$, fluoroalcoxi C_{1-3} y $–NR_aR_a$;

(ii) cicloalquilo C_{3-6}, heterociclilo, fenilo, o heteroarilo, cada uno sustituido por cero a 4 sustituyentes independientemente seleccionados de F, Cl, Br, –CN, –OH, alquilo C_{1-6}, fluoroalquilo C_{1-3}, $–CH_2OH$, alcoxi C_{1-3}, fluoroalcoxi C_{1-3}, $–OCH_2CH{=}CH_2$, $–OCH_2C{\equiv}CH$, –C(O)(alquilo C_{1-3}), –C(O)OH, –C(O)O(alquilo C_{1-3}), $–NR_cR_c$, $–NR_aS(O)_2$(alquilo C_{1-3}), $–NR_aC(O)$(alquilo C_{1-3}), $–NR_aC(O)O$(alquilo C_{1-4}), $–S(O)_2$(alquilo C_{1-3}), ciclopropilo, cianociclopropilo, (*terc*-butoxicarbonilo)azetidinilo, tetrahidropiranilo, morfolinilo, metilpiperidinilo, y R_d; o

(iii) alquilo C_{1-4} sustituido por un grupo cíclico seleccionado de cicloalquilo C_{3-6},

heterociclilo, arilo, y heteroarilo, dicho grupo cíclico sustituido por cero a 3 sustituyentes independientemente seleccionados de F, Cl, Br, –OH, –CN, alquilo C_{1-6}, fluoroalquilo C_{1-3}, alcoxi C_{1-3}, fluoroalcoxi C_{1-3}, $-OCH_2CH=CH_2$, $-OCH_2C\equiv CH$, $-NR_cR_c$, $-NR_aS(O)_2$(alquilo C_{1-3}), $-NR_aC(O)$(alquilo C_{1-3}), y $-NR_aC(O)O$(alquilo C_{1-4});

o R_{4a} y R_{4b} junto con el átomo de carbono al cual están unidos, forman un cicloalquilo C_{3-6} o un heterociclilo de 3 a 6 miembros, cada uno sustituido por cero a 3 R_f;

cada R_f es independientemente F, Cl, Br, –OH, –CN, alquilo C_{1-6}, fluoroalquilo C_{1-3}, alcoxi C_{1-3}, fluoroalcoxi C_{1-3}, $-OCH_2CH=CH_2$, $-OCH_2C\equiv CH$, $-NR_cR_c$, o un grupo cíclico seleccionado de cicloalquilo C_{3-6}, heterociclilo de 3 a 6 miembros, fenilo, heteroarilo monocíclico, y heteroarilo bicíclico, cada grupo cíclico sustituido por cero a 3 sustituyentes independientemente seleccionados de F, Cl, Br, –OH, –CN, alquilo C_{1-6}, fluoroalquilo C_{1-3}, alcoxi C_{1-3}, fluoroalcoxi C_{1-3}, y $-NR_cR_c$;

R_{4c} es alquilo C_{1-6} o cicloalquilo C_{3-6}, cada uno sustituido por cero a 4 sustituyentes independientemente seleccionados de F, Cl, –OH, alcoxi C_{1-2}, fluoroalcoxi C_{1-2}, y –CN;

R_{4d} es $-OCH_3$;

cada R_c es independientemente H o alquilo C_{1-2};

R_d es fenilo sustituido por cero a 1 sustituyente seleccionado de F, Cl, $-CH_3$, y $-OCH_3$;

cada R_5 es independientemente –CN, alquilo C_{1-6} sustituido por cero a 4 R_g, alquenilo C_{2-4} sustituido por cero a 4 R_g, alquinilo C_{2-4} sustituido por cero a 4 R_g, cicloalquilo C_{3-4} sustituido por cero a 4 R_g, fenilo sustituido por cero a 4 R_g, piridinilo sustituido por cero a 4 R_g, $-C(O)$(alquilo C_{1-4}), $-C(O)OH$, $-C(O)O$(alquilo C_{1-4}), $-C(O)O$(cicloalquilo C_{3-4}), $-C(O)NR_aR_a$, $-C(O)NHNHC(O)CH_3$, o $-C(O)NR_a$(cicloalquilo C_{3-4});

cada R_g es independientemente F, Cl, –CN, –OH, alcoxi C_{1-3}, o fluoroalcoxi C_{1-3};

m es 1, 2, o 3; y

n es cero, 1, o 2.

El tercer aspecto de la presente invención proporciona al menos un compuesto de Fórmula (I) o una sal del mismo, en donde:

R_1 es H, F, Cl, Br, –CN,alquilo C_{1-3} sustituido por cero a 4 R_{1a}, cicloalquilo C_{3-4} sustituido por cero a 4 R_{1a}, alcoxi C_{1-3} sustituido por cero a 4 R_{1a}, $–NR_aR_a$, $–S(O)_nR_e$, o $–P(O)R_eR_e$;

cada R_{1a} es independientemente F, Cl, –CN, –OH, $–OCH_3$, o $–NR_aR_a$;

cada R_a es independientemente H o alquilo C_{1-3};

cada R_e es independientemente cicloalquilo C_{3-4} o alquilo C_{1-3} sustituido por cero a 4 R_{1a};

R_2 es H, alquilo C_{1-3} sustituido por cero a 4 R_{2a}, o cicloalquilo C_{3-4} sustituido por cero a 4 R_{2a};

cada R_{2a} es independientemente F, Cl, –CN, –OH, –O(alquilo C_{1-2}), cicloalquilo C_{3-4}, alquenilo C_{3-4}, o alquinilo C_{3-4};

R_3 es H, F, Cl, Br, –CN, alquilo C_{1-3}, fluoroalquilo C_{1-2} , cicloalquilo C_{3-4}, fluorocicloalquilo C_{3-4}, o $–NO_2$;

R_4 es $–CH_2R_{4a}$, $–CHR_{4a}R_{4b}$, o $–CR_{4a}R_{4b}R_{4c}$;

R_{4a} y R_{4b} son independientemente:

(i) alquilo C_{1-6} sustituido por cero a 4 sustituyentes independientemente seleccionados de F, Cl, –CN, –OH, $–OCH_3$, fluoroalcoxi C_{1-3} y $–NR_aR_a$;

(ii) cicloalquilo C_{3-6}, heterociclilo, arilo, o heteroarilo, cada uno sustituido por cero a 4 sustituyentes independientemente seleccionados de F, Cl, Br, –OH, –CN, alquilo C_{1-6}, fluoroalquilo C_{1-3}, $–CH_2OH$, alcoxi C_{1-3}, fluoroalcoxi C_{1-3}, $–OCH_2CH{=}CH_2$, $–OCH_2C{\equiv}CH$, $–NR_cR_c$, $–NR_aS(O)_2$(alquilo C_{1-3}), $–NR_aC(O)$(alquilo C_{1-3}), $–NR_aC(O)O$(alquilo C_{1-4}), y R_d; o

(iii) alquilo C_{1-4} sustituido por un grupo cíclico seleccionado de cicloalquilo C_{3-6}, heterociclilo, arilo, y heteroarilo, dicho grupo cíclico sustituido por cero a 3 sustituyentes independientemente seleccionados de F, Cl, Br, –OH, –CN, alquilo C_{1-6}, fluoroalquilo C_{1-3}, alcoxi C_{1-3},fluoroalcoxi C_{1-3}, $–OCH_2CH{=}CH_2$, $–OCH_2C{\equiv}CH$, $–NR_cR_c$, $–NR_aS(O)_2$(alquilo C_{1-3}), $–NR_aC(O)$(alquilo C_{1-3}), y

$-NR_aC(O)O$(alquilo C_{1-4});

o R_{4a} y R_{4b} junto con el átomo de carbono al cual están unidos, forman un cicloalquilo C_{3-6} o un heterociclilo de 3 a 6 miembros, cada uno sustituido por cero a 3 R_f;

cada R_f es independientemente F, Cl, Br, $-OH$, $-CN$, alquilo C_{1-6}, fluoroalquilo C_{1-3}, alcoxi C_{1-3}, fluoroalcoxi C_{1-3}, $-OCH_2CH{=}CH_2$, $-OCH_2C{\equiv}CH$, $-NR_cR_c$, o un grupo cíclico seleccionado de cicloalquilo C_{3-6}, heterociclilo de 3 a 6 miembros, fenilo, heteroarilo monocíclico, y heteroarilo bicíclico, cada grupo cíclico sustituido por cero a 3 sustituyentes independientemente seleccionados de F, Cl, Br, $-OH$, $-CN$, alquilo C_{1-6}, fluoroalquilo C_{1-3}, alcoxi C_{1-3}, fluoroalcoxi C_{1-3}, y $-NR_cR_c$;

R_{4c} es alquilo C_{1-6} o cicloalquilo C_{3-6}, cada uno sustituido por cero a 4 sustituyentes independientemente seleccionados de F, Cl, $-OH$, alcoxi C_{1-2}, fluoroalcoxi C_{1-2}, y $-CN$;

cada R_c es independientemente H o alquilo C_{1-2};

R_d es fenilo sustituido por cero a 1 sustituyente seleccionado de F, Cl, $-CH_3$, y $-OCH_3$;

cada R_5 es independientemente $-CN$,alquilo C_{1-6} sustituido por cero a 4 R_g,alquenilo C_{2-4} sustituido por cero a 4 R_g, alquinilo C_{2-4} sustituido por cero a 4 R_g, cicloalquilo C_{3-4} sustituido por cero a 4 R_g, fenilo sustituido por cero a 4 R_g, piridinilo sustituido por cero a 4 R_g, $-C(O)OH$, $-C(O)O$(alquilo C_{1-4}), $-C(O)O$(cicloalquilo C_{3-4}), $-C(O)NR_aR_a$, $-C(O)NHNHC(O)CH_3$, o $-C(O)NR_a$(cicloalquilo C_{3-4});

cada R_g es independientemente F, Cl, $-CN$, $-OH$, alcoxi C_{1-3}, o fluoroalcoxi C_{1-3};

m es 1, 2, o 3; y

n es cero, 1, o 2.

En una modalidad, se proporciona un compuesto de la Fórmula (I) o una sal del mismo en donde: R_1 es H, F, Cl, Br, $-CN$, alquilo C_{1-3} sustituido por cero a 4 R_{1a}, ciclopropilo sustituido por cero a 3 R_{1a}, alcoxi C_{1-3} sustituido por cero a 3 R_{1a}, $-NR_aR_a$, $-S(O)_nCH_3$, o $-P(O)(CH_3)_2$; cada R_{1a} es independientemente F, Cl,

o –CN; cada R_a es independientemente H o alquilo C_{1-3}; R_2 es H o alquilo C_{1-2} sustituido por cero a 2 R_{2a}; cada R_{2a} es independientemente F, Cl, –CN, –OH, –O(alquilo C_{1-2}), ciclopropilo, alquenilo C_{3-4}, o alquinilo C_{3-4}; R_3 es H, F, Cl, Br, –CN, alquilo C_{1-2}, $–CF_3$, ciclopropilo, o $–NO_2$; R_{4a} y R_{4b} son independientemente: (i) alquilo C_{1-4} sustituido por cero a 4 sustituyentes independientemente seleccionados de F, Cl, –CN, –OH, $–OCH_3$, $–SCH_3$,fluoroalcoxi C_{1-3}, y $–NR_aR_a$; (ii) cicloalquilo C_{3-6}, heterociclilo, fenilo, o heteroarilo, cada uno sustituido por cero a 4 sustituyentes independientemente seleccionados de F, Cl, Br, –CN, –OH, alquilo C_{1-6}, fluoroalquilo C_{1-3}, $–CH_2OH$, $–(CH_2)_{1-2}O$(alquilo C_{1-2}), alcoxi C_{1-4}, –O(hidroxialquilo C_{1-4}), $–O(CH)_{1-2}O$(alquilo C_{1-2}), fluoroalcoxi C_{1-3}, $–O(CH)_{1-2}NR_cR_c$, $–OCH_2CH{=}CH_2$, $–OCH_2C{\equiv}CH$, –C(O)(alquilo C_{1-4}), –C(O)OH, –C(O)O(alquilo C_{1-4}), $–NR_cR_c$, $–NR_aS(O)_2$(alquilo C_{1-3}), $–NR_aC(O)$(alquilo C_{1-3}), $–NR_aC(O)O(C_{1-4}$), $–P(O)$(alquilo $C_{1-2})_2$, $–S(O)_2$(alquilo C_{1-3}), $–O(CH_2)_{1-2}$(cicloalquilo C_{3-4}), $–O(CH_2)_{1-2}$(morfolinilo), ciclopropilo, cianociclopropilo, metilazetidinilo, acetilazetidinilo, (*terc*-butoxicarbonilo)azetidinilo, triazolilo, tetrahidropiranilo, morfolinilo, tiofenilo, metilpiperidinilo, y R_d; o (iii) alquilo C_{1-3} sustituido por un grupo cíclico seleccionado de C_{3-6}, heterociclilo, fenilo, y heteroarilo, dicho grupo cíclico sustituido por cero a 3 sustituyentes independientemente seleccionados de F, Cl, Br, –OH, –CN, alquilo C_{1-3}, fluoroalquilo C_{1-2}, C_{1-3} ,fluoroalcoxi C_{1-2}, $–OCH_2CH{=}CH_2$, $–OCH_2C{\equiv}CH$, $–NR_cR_c$, $–NR_aS(O)_2$(alquilo C_{1-3}), $–NR_aC(O)$(alquilo C_{1-3}), $–NR_aC(O)O$(alquilo C_{1-4}), y cicloalquilo C_{3-4}; o R_{4a} y R_{4b} junto con el átomo de carbono al cual están unidos, forman un cicloalquilo C_{3-6} o un heterociclilo de 3 a 6 miembros, cada uno sustituido por cero a 3 R_f; cada R_f es independientemente F, Cl, Br, –OH, –CN, =O, alquilo C_{1-4}, fluoroalquilo C_{1-2}, alcoxi C_{1-3}, fluoroalcoxi C_{1-2}, $–OCH_2CH{=}CH_2$, $–OCH_2C{\equiv}CH$, $–NR_cR_c$, o un grupo cíclico seleccionado de cicloalquilo C_{3-6}, heterociclilo de 3 a 6 miembros, fenilo, heteroarilo monocíclico, y heteroarilo bicíclico, cada grupo cíclico sustituido por cero a 3 sustituyentes independientemente seleccionados de F, Cl, Br, –OH, –CN, alquilo C_{1-4}, fluoroalquilo C_{1-2}, alcoxi C_{1-3}, fluoroalcoxi C_{1-2}, y $–NR_cR_c$; R_{4c}

es alquilo C_{1-4} o cicloalquilo C_{3-6}, cada uno sustituido por cero a 4 sustituyentes independientemente seleccionados de F, Cl, –OH, alcoxi C_{1-2}, fluoroalcoxi C_{1-2}, y –CN; y cada R_5 es independientemente –CN, alquilo C_{1-5} sustituido por cero a 4 R_g, alquenilo C_{2-3} sustituido por cero a 4 R_g, alquinilo C_{2-3} sustituido por cero a 4 R_g, cicloalquilo C_{3-4} sustituido por cero a 4 R_g, fenilo sustituido por cero a 3 R_g, oxadiazolilo sustituido por cero a 3 R_g, piridinilo sustituido por cero a 3 R_g, $-(CH_2)_{1-2}$(heterociclilo sustituido por cero a 4 R_g), $-(CH_2)_{1-2}NR_cC(O)$(alquilo C_{1-4}), $-(CH_2)_{1-2}NR_cC(O)O$(alquilo C_{1-4}), $-(CH_2)_{1-2}NR_cS(O)_2$(alquilo C_{1-4}), $-C(O)$(alquilo C_{1-4}), –C(O)OH, $-C(O)O$(alquilo C_{1-4}), $-C(O)O$(cicloalquilo C_{3-4}), $-C(O)NR_aR_a$, o $-C(O)NR_a$(cicloalquilo C_{3-4}).

En una modalidad, se proporciona un compuesto de la Fórmula (I) o una sal del mismo en donde: R_1 es H, F, Cl, Br, –CN, alquilo C_{1-3} sustituido por cero a 4 R_{1a}, ciclopropilo sustituido por cero a 3 R_{1a}, alcoxi C_{1-3} sustituido por cero a 3 R_{1a}, $-NR_aR_a$, $-S(O)_nCH_3$, o $-P(O)(CH_3)_2$; cada R_{1a} es independientemente F, Cl, o –CN; cada R_a es independientemente H o alquilo C_{1-3}; cada R_e es independientemente cicloalquilo C_{3-4} o alquilo C_{1-2} sustituido por cero a 4 R_{1a}; R_2 es H o alquilo C_{1-2} sustituido por cero a 2 R_{2a}; cada R_{2a} es independientemente F, Cl, –CN, –OH, $-O$(alquilo C_{1-2}), ciclopropilo, alquenilo C_{3-4}, o alquinilo C_{3-4}; R_3 es H, F, Cl, Br, –CN, alquilo C_{1-2}, $-CF_3$, ciclopropilo, o $-NO_2$; R_{4a} y R_{4b} son independientemente: (i) alquilo C_{1-4} sustituido por cero a 4 sustituyentes independientemente seleccionados de F, Cl, –CN, –OH, $-OCH_3$, fluoroalcoxi C_{1-3}, cicloalquilo C_{3-6}, y $-NR_aR_a$; (ii) cicloalquilo C_{3-6}, heterociclilo, fenilo, o heteroarilo, cada uno sustituido por cero a 4 sustituyentes independientemente seleccionados de F, Cl, Br, –CN, –OH, alquilo C_{1-6}, fluoroalquilo C_{1-3}, $-CH_2OH$, alcoxi C_{1-3} , fluoroalcoxi C_{1-3}, $-OCH_2CH{=}CH_2$, $-OCH_2C{\equiv}CH$, $-C(O)$(alquilo C_{1-3}), –C(O)OH, $-C(O)O$(alquilo C_{1-3}), $-NR_cR_c$, $-NR_aS(O)_2$(alquilo C_{1-3}), $-NR_aC(O)$(alquilo C_{1-3}), $-NR_aC(O)O$(alquilo C_{1-4}), $-S(O)_2$(alquilo C_{1-3}), ciclopropilo, cianociclopropilo, (*terc*-butoxicarbonilo)azetidinilo, tetrahidropiranilo, morfolinilo, metilpiperidinilo, y R_d; o (iii) alquilo C_{1-3} sustituido por un grupo cíclico

seleccionado de cicloalquilo C_{3-6}, heterociclilo, fenilo, y heteroarilo, dicho grupo cíclico sustituido por cero a 3 sustituyentes independientemente seleccionados de F, Cl, Br, –OH, –CN, alquilo C_{1-3}, fluoroalquilo C_{1-2}, alcoxi C_{1-3}, fluoroalcoxi C_{1-2}, $-OCH_2CH{=}CH_2$, $-OCH_2C{\equiv}CH$, $-NR_cR_c$, $-NR_aS(O)_2$(alquilo C_{1-3}), $-NR_aC(O)$(alquilo C_{1-3}), y $-NR_aC(O)O$(alquilo C_{1-4}); o R_{4a} y R_{4b} junto con el átomo de carbono al cual están unidos, forman un cicloalquilo C_{3-6} o un heterociclilo de 3 a 6 miembros, cada uno sustituido por cero a 3 R_f; cada R_f es independientemente F, Cl, Br, –OH, –CN, alquilo C_{1-4}, fluoroalquilo C_{1-2}, alcoxi C_{1-3}, fluoroalcoxi C_{1-2}, $-OCH_2CH{=}CH_2$, $-OCH_2C{\equiv}CH$, $-NR_cR_c$, o un grupo cíclico seleccionado de cicloalquilo C_{3-6}, heterociclilo de 3 a 6 miembros, fenilo, heteroarilo monocíclico, y heteroarilo bicíclico, cada grupo cíclico sustituido por cero a 3 sustituyentes independientemente seleccionados de F, Cl, Br, –OH, –CN, alquilo C_{1-4}, fluoroalquilo C_{1-2}, alcoxi C_{1-3}, fluoroalcoxi C_{1-2}, y $-NR_cR_c$; R_{4c} es alquilo C_{1-4} o cicloalquilo C_{3-6}, cada uno sustituido por cero a 4 sustituyentes independientemente seleccionados de F, Cl, –OH, alcoxi C_{1-2}, fluoroalcoxi C_{1-2}, y –CN; y cada R_5 es independientemente –CN, alquilo C_{1-5} sustituido por cero a 4 R_g, alquenilo C_{2-3} sustituido por cero a 4 R_g, alquinilo C_{2-3} sustituido por cero a 4 R_g, cicloalquilo C_{3-4} sustituido por cero a 4 R_g, fenilo sustituido por cero a 3 R_g, oxadiazolilo sustituido por cero a 3 R_g, piridinilo sustituido por cero a 3 R_g, $-C(O)$(alquilo C_{1-4}), –C(O)OH, $-C(O)O$(alquilo C_{1-4}), $-C(O)O$(cicloalquilo C_{3-4}), $-C(O)NR_aR_a$, o $-C(O)NR_a$(cicloalquilo C_{3-4}); m es 1, 2, o 3; y n es zero, 1, o 2.

En una modalidad, se proporciona un compuesto de la Fórmula (I) o una sal del mismo en donde: R_1 es H, F, Cl, Br, –CN, alquilo C_{1-3} sustituido por cero a 4 R_{1a}, ciclopropilo sustituido por cero a 3 R_{1a}, alcoxi C_{1-3} sustituido por cero a 3 R_{1a}, $-NR_aR_a$, $-S(O)_nCH_3$, o $-P(O)(CH_3)_2$; cada R_{1a} es independientemente F, Cl, o –CN; cada R_a es independientemente H o alquilo C_{1-3}; cada R_e es independientemente cicloalquilo C_{3-4} o alquilo C_{1-2} sustituido por cero a 4 R_{1a}; R_2 es H o alquilo C_{1-2} sustituido por cero a 2 R_{2a}; cada R_{2a} es independientemente F, Cl, –CN, –OH, –O(alquilo C_{1-2}), ciclopropilo, alquenilo C_{3-4}, o alquinilo C_{3-4}; R_3 es H, F, Cl, Br, –CN, alquilo C_{1-2}, $-CF_3$, ciclopropilo, o $-NO_2$; R_{4a} y R_{4b} son

independientemente: (i) alquilo C_{1-4} sustituido por cero a 4 sustituyentes independientemente seleccionados de F, Cl, –CN, –OH, $–OCH_3$, fluoroalcoxi C_{1-3}, y $–NR_aR_a$; (ii) cicloalquilo C_{3-6}, heterociclilo, fenilo, o heteroarilo, cada uno sustituido por cero a 4 sustituyentes independientemente seleccionados de F, Cl, Br, –OH, –CN, alquilo C_{1-6}, fluoroalquilo C_{1-3}, $–CH_2OH$, alcoxi C_{1-3}, fluoroalcoxi C_{1-3}, $–OCH_2CH{=}CH_2$, $–OCH_2C{\equiv}CH$, $–NR_cR_c$, $–NR_aS(O)_2$(alquilo C_{1-3}), $–NR_aC(O)$(alquilo C_{1-3}), $–NR_aC(O)O$(alquilo C_{1-4}), y R_d; o (iii) alquilo C_{1-3} sustituido por un grupo cíclico seleccionado de cicloalquilo C_{3-6}, heterociclilo, fenilo, y heteroarilo, dicho grupo cíclico sustituido por cero a 3 sustituyentes independientemente seleccionados de F, Cl, Br, –OH, –CN, alquilo C_{1-3}, fluoroalquilo C_{1-2}, alcoxi C_{1-3}, fluoroalcoxi C_{1-2}, $–OCH_2CH{=}CH_2$, $–OCH_2C{\equiv}CH$, $–NR_cR_c$, $–NR_aS(O)_2$(alquilo C_{1-3}), $–NR_aC(O)$(alquilo C_{1-3}), y $–NR_aC(O)O$(alquilo C_{1-4}); o R_{4a} y R_{4b} junto con el átomo de carbono al cual están unidos, forman un cicloalquilo C_{3-6} o un heterociclilo de 3 a 6 miembros, cada uno sustituido por cero a 3 R_f; cada R_f es independientemente F, Cl, Br, –OH, –CN, alquilo C_{1-4}, fluoroalquilo C_{1-2}, alcoxi C_{1-3}, fluoroalcoxi C_{1-2}, $–OCH_2CH{=}CH_2$, $–OCH_2C{\equiv}CH$, $–NR_cR_c$, o un grupo cíclico seleccionado de cicloalquilo C_{3-6}, heterociclilo de 3 a 6 miembros, fenilo, heteroarilo monocíclico, y heteroarilo bicíclico, cada grupo cíclico sustituido por cero a 3 sustituyentes independientemente seleccionados de F, Cl, Br, –OH, –CN, alquilo C_{1-4}, fluoroalquilo C_{1-2}, alcoxi C_{1-3}, fluoroalcoxi C_{1-2}, y $–NR_cR_c$; R_{4c} es alquilo C_{1-4} o cicloalquilo C_{3-6}, cada uno sustituido por cero a 4 sustituyentes independientemente seleccionados de F, Cl, –OH, alcoxi C_{1-2}, fluoroalcoxi C_{1-2}, y –CN; cada R_5 es independientemente –CN, alquilo C_{1-5} sustituido por cero a 4 R_g, alquenilo C_{2-3} sustituido por cero a 4 R_g, alquinilo C_{2-3} sustituido por cero a 4 R_g, cicloalquilo C_{3-4} sustituido por cero a 4 R_g, fenilo sustituido por cero a 3 R_g, oxadiazolilo sustituido por cero a 3 R_g, piridinilo sustituido por cero a 3 R_g, –C(O)OH, $–C(O)O$(alquilo C_{1-4}), $–C(O)O$(cicloalquilo C_{3-4}), $–C(O)NR_aR_a$, o $–C(O)NR_a$(cicloalquilo C_{3-4}); cada R_g es independientemente F, Cl, –CN, –OH, alcoxi C_{1-3}, o fluoroalcoxi C_{1-3}; m es 1, 2, o 3; y n es zero, 1, o 2.

En una modalidad, se proporciona un compuesto de la Fórmula (I) o una sal del mismo en donde: R_1 es H, Cl, Br, –CN, o $–OCH_3$; R_2 es $–CH_3$; R_3 es H, F, Cl, Br, –CN, $–CH_3$, ciclopropilo, o $–NO_2$; R_4 es $–CH_2R_{4a}$, $–CH_2CH_2R_{4a}$, $–CH_2CHR_{4a}R_{4d}$, o $–CHR_{4a}R_{4b}$; R_{4a} es fenilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, pirazolilo, imidazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, oxadiazolilo, tetrazolilo, tiadiazolilo, tiazolilo, triazolilo, tiofenilo, tetrahidropiranilo, dihidrobenzo[b][1,4]dioxinilo, dihidrobenzo[b][1,4]dioxepinilo, dihidrobenzofuranilo, benzo[d]isoxazolilo, benzoxazinilo, benzoxazinonilo, indazolilo, indolilo, benzo[d][1,3]dioxolilo, pirazolo[1,5-a]piridinilo, dioxidotetrahidrotiopiranilo, quinolinilo, o naftiridinilo, cada uno sustituido por cero a 3 sustituyentes independientemente seleccionados de F, Cl, Br, –CN, –OH, $–CH_3$, $–CH_2CH_3$, $–CH(CH_3)_2$, $–C(CH_3)_3$, $–CHF_2$, $–CF_3$, $–CH_2OH$, $–CH_2OCH_3$, $–OCH_3$, $–OCH_2CH_3$, $–OCH(CH_3)_2$, $–OC(CH_3)_3$, $–OCH_2C(CH_3)_2OH$, $–OCH_2CH_2OCH_3$, $–OCHF_2$, $–OCF_3$, $–OCH_2CH_2N(CH_3)_2$, $–C(O)CH_3$, $–C(O)C(CH_3)_3$, –C(O)OH, $–C(O)OCH_3$, $–C(O)OC(CH_3)_3$, $–N(CH_3)_2$, $–P(O)(CH_3)_2$, $–S(O)_2CH_3$, $–OCH_2$(ciclopropilo), $–OCH_2CH_2$(ciclopropilo), $–OCH_2CH_2$(morfolinilo), ciclopropilo, cianociclopropilo, metilazetidinilo, acetilazetidinilo, (*terc*-butoxicarbonilo)azetidinilo, triazolilo, tetrahidropiranilo, morfolinilo, fenilo, fluorofenilo, cianofenilo, tiofenilo, fluorofenilo, y metilpiperidinilo; R_{4b} es: (i) $–CH_3$, $–CH_2CH_3$, $–CH_2CH_2CH_3$, $–C(CH_3)_3$, $–CH_2F$, $–CF_3$, $–CH_2OH$, $–C(CH_3)_2OH$, $–CH_2OCH_3$, $–CH_2OCHF_2$, $–CF_2CH_2OH$, $–CF_2CH_2OCH_3$, $–CH_2SCH_3$, ciclopropilo, $–CH_2$(ciclohexilo), o $–CH_2$(ciclopropilo-oxadiazolilo); o (ii) fenilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, pirazolilo, imidazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, oxadiazolilo, tetrazolilo, tiadiazolilo, tiazolilo, triazolilo, tiofenilo, tetrahidropiranilo, dihidrobenzo[b][1,4]dioxinilo, dihidrobenzo[b][1,4]dioxepinilo, dihidrobenzofuranilo, benzo[d]isoxazolilo, benzoxazinilo, benzoxazinonilo, indazolilo, indolilo, benzo[d][1,3]dioxolilo, pirazolo[1,5-a]piridinilo, dioxidotetrahidrotiopiranilo, quinolinilo, o naftiridinilo, cada uno sustituido por cero a 3 sustituyentes independientemente seleccionados de F, Cl, Br, –CN, –OH, $–CH_3$, $–CH_2CH_3$, $–CH(CH_3)_2$, $–C(CH_3)_3$,

$-CHF_2$, $-CF_3$, $-CH_2OH$, $-CH_2OCH_3$, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-OCH(CH_3)_2$, $-OC(CH_3)_3$, $-OCH_2C(CH_3)_2OH$, $-OCH_2CH_2OCH_3$, $-OCHF_2$, $-OCF_3$, $-OCH_2CH_2N(CH_3)_2$, $-C(O)CH_3$, $-C(O)C(CH_3)_3$, $-C(O)OH$, $-C(O)OCH_3$, $-C(O)OC(CH_3)_3$, $-N(CH_3)_2$, $-P(O)(CH_3)_2$, $-S(O)_2CH_3$, $-OCH_2$(ciclopropilo), $-OCH_2CH_2$(ciclopropilo), $-OCH_2CH_2$(morfolinilo), ciclopropilo, cianociclopropilo, metilazetidinilo, acetilazetidinilo, (*terc*-butoxicarbonilo)azetidinilo, triazolilo, tetrahidropiranilo, morfolinilo, fenilo, fluorofenilo, cianofenilo, tiofenilo, fluorofenilo, y metilpiperidinilo; o R_{4a} y R_{4b} junto con el átomo de carbono al cual están unidos forman oxotetrahidrofuranilo o ciclopropilo sustituido por fluorofenilo; cada R_5 es independientemente $-CN$, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-CH_2F$, $-C(CH_3)_2F$, $-CF(CH_3)CH(CH_3)_2$, $-CH_2CN$, $-CH_2OH$, $-C(CH_3)_2OH$, $-C(CH_3)(OH)CH(CH_3)_2$, $-CH_2OCH_3$, $-CH_2OCH_2CH_3$, $-CH_2OCHF_2$, $-CH_2OCH_2CH_2OCH_3$, $-CH_2N(CH_3)_2$, $-CH_2NHC(O)CH_3$, $-CH_2NHC(O)OCH_3$, $-CH_2NHS(O)_2CH_3$, $-C(O)C(CH_3)_2$, $-CH_2$(hidroxiazetidinilo), $-CH_2$(morfolinilo), $-CH_2$(metilpiperazinilo), $-C(O)OH$, $-C(O)OCH_3$, $-C(O)OC(CH_3)_2$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NH$(ciclopropilo), $-C(O)O$(ciclopropilo), ciclopropilo, fenilo, metiloxadiazolilo, o metilpiridinilo; y m es 1 o 2.

En una modalidad, se proporciona un compuesto de la Fórmula (I) o una sal del mismo en donde: R_1 es H, Br, $-CN$, o $-OCH_3$; R_2 es $-CH_3$; R_3 es H, F, Cl, Br, $-CN$, $-CH_3$, ciclopropilo, o $-NO_2$; R_4 es $-CH_2R_{4a}$, $-CH_2CH_2R_{4a}$, $-CH_2CHR_{4a}R_{4d}$, o $-CHR_{4a}R_{4b}$; R_{4a} es fenilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, pirazolilo, imidazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, oxadiazolilo, tetrazolilo, tiadiazolilo, tiazolilo, triazolilo, tetrahidropiranilo, dihidrobenzo[b][1,4]dioxinilo, dihidrobenzo[b][1,4]dioxepinilo, dihidrobenzofuranilo, benzoxazinilo, benzoxazinonilo, indazolilo, indolilo, benzo[d][1,3]dioxolilo, pirazolo[1,5-a]piridinilo, quinolinilo, o naftiridinilo, cada uno sustituido por cero a 3 sustituyentes independientemente seleccionados de F, Cl, Br, $-CN$, $-OH$, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-C(CH_3)_3$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-OCH(CH_3)_2$, $-OCHF_2$, $-OCF_3$, $-C(O)CH_3$, $-C(O)OH$, $-C(O)OCH_3$, $-C(O)OC(CH_3)_3$, $-N(CH_3)_2$, $-S(O)_2CH_3$, ciclopropilo, cianociclopropilo, (*terc*-

butoxicarbonilo)azetidinilo, tetrahidropiranilo, morfolinilo, fenilo, fluorofenilo, y metilpiperidinilo; R_{4b} es: (i) $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2CH_3$, $-C(CH_3)_3$, $-CH_2F$, $-CF_3$, $-CH_2OH$, $-CH_2OCH_3$, $-CH_2OCHF_2$, $-CH_2$(ciclohexilo), o ciclopropilo; o (ii) fenilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, pirazolilo, imidazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, oxadiazolilo, tetrazolilo, tiadiazolilo, tiazolilo, triazolilo, tetrahidropiranilo, dihidrobenzo[b][1,4]dioxinilo, dihidrobenzo[b][1,4]dioxepinilo, dihidrobenzofuranilo, benzoxazinilo, benzoxazinonilo, indazolilo, indolilo, benzo[d][1,3]dioxolilo, pirazolo[1,5-a]piridinilo, quinolinilo, o naftiridinilo, cada uno sustituido por cero a 3 sustituyentes independientemente seleccionados de F, Cl, Br, $-CN$, $-OH$, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-C(CH_3)_3$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-OCH(CH_3)_2$, $-OCHF_2$, $-OCF_3$, $-C(O)CH_3$, $-C(O)OH$, $-C(O)OCH_3$, $-C(O)OC(CH_3)_3$, $-N(CH_3)_2$, $-S(O)_2CH_3$, ciclopropilo, cianociclopropilo, (*terc*-butoxicarbonilo)azetidinilo, tetrahidropiranilo, morfolinilo, fenilo, fluorofenilo, y metilpiperidinilo; R_{4d} es $-OCH_3$; cada R_5 es independientemente $-CN$, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-CHC(CH_3)_2$, $-CH_2F$, $-C(CH_3)_2F$, $-CF(CH_3)CH(CH_3)_2$, $-CH_2OH$, $-C(CH_3)_2OH$, $-C(CH_3)(OH)CH(CH_3)_2$, $-CH_2OCH_3$, $-C(O)C(CH_3)_2$, $-C(O)OH$, $-C(O)OCH_3$, $-C(O)OC(CH_3)_2$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NH$(ciclopropilo), $-C(O)O$(ciclopropilo), ciclopropilo, fenilo, metiloxadiazolilo, o metilpiridinilo; y m es 1 o 2.

En una modalidad, un compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo es previsto en donde: R_1 es H, Br, $-CN$, o $-OCH_3$; R_2 es $-CH_3$; R_3 es H, F, Cl, Br, $-CN$, $-CH_3$, ciclopropilo, o $-NO_2$; R_4 es $-CH_2R_{4a}$ o $-CHR_{4a}R_{4b}$; R_{4a} es fenilo o piridinilo, cada uno sustituido por cero a 3 sustituyentes independientemente seleccionados de F, Cl, $-CN$, $-OH$, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-CH_2OH$, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-OCH(CH_3)_2$, y $-OCF_3$; R_{4b} es $-CH_3$, $-C(CH_3)_3$, o fenilo sustituido por cero a 1 sustituyente seleccionado de F, Cl, $-CH_3$, y $-CH_2OH$; cada R_5 es independientemente $-CN$, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-CHC(CH_3)_2$, $-CH_2F$, $-C(CH_3)_2F$, $-CF(CH_3)CH(CH_3)_2$, $-CH_2OH$, $-C(CH_3)_2OH$, $-C(CH_3)(OH)CH(CH_3)_2$, $-CH_2OCH_3$, $-C(O)C(CH_3)_2$, $-C(O)OH$, $-C(O)OCH_3$, $-C(O)OC(CH_3)_2$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NH$(ciclopropilo), $-C(O)O$(ciclopropilo),

ciclopropilo, fenilo, metiloxadiazolilo, o metilpiridinilo; y m es 1 o 2. Incluidos en esta modalidad están los compuestos en los cuales cada R_5 es independientemente $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-CHC(CH_3)_2$, $-CH_2F$, $-C(CH_3)_2F$, $-CF(CH_3)CH(CH_3)_2$, $-CH_2OH$, $-C(CH_3)_2OH$, $-C(CH_3)(OH)CH(CH_3)_2$, $-CH_2OCH_3$, $-C(O)C(CH_3)_2$, $-C(O)OCH_3$, $-C(O)OC(CH_3)_2$, $-C(O)O$(ciclopropilo), ciclopropilo, fenilo, metiloxadiazolilo, o metilpiridinilo.

En una modalidad, se proporciona un compuesto de la Fórmula (I) o una sal del mismo en donde R_4 es $-CH_2R_{4a}$, $-CD_2R_{4a}$, o $-CH_2CH_2R_{4a}$. Incluidos en esta modalidad están los compuestos en los cuales R_4 es $-CH_2R_{4a}$ o $-CD_2R_{4a}$. También se incluyen en esta modalidad los compuestos son en los cuales R_{4a} es fenilo, piridinilo, tetrahidropiranilo, benzoxazinilo, benzo[d][1,3]dioxolilo, benzoxazinonilo, indazolilo, indolilo, o quinolinilo, cada uno sustituido por cero a 3 sustituyentes independientemente seleccionados de F, Cl, Br, $-CN$, $-OH$, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-C(CH_3)_3$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-OCH(CH_3)_2$, $-OCHF_2$, $-OCF_3$, $-C(O)CH_3$, $-C(O)OC(CH_3)_3$, $-N(CH_3)_2$, cianociclopropilo, y fenilo.

En una modalidad, se proporciona un compuesto de la Fórmula (I) o una sal del mismo en donde R_4 es $-CHR_{4a}R_{4b}$, $-CDR_{4a}R_{4b}$, o $-CH_2CHR_{4a}R_{4d}$. En esta modalidad se incluyen los compuestos en los que R_4 es $-CHR_{4a}R_{4b}$ o $-CDR_{4a}R_{4b}$. También en esta modalidad se incluyen los compuestos en los que R_{4a} es fenilo, piridinilo, dihidrobenzofuranilo, benzodioxolilo, isoxazolilo, naftiridinilo, quinolinilo, o tiazolilo, cada uno sustituido por cero a 3 sustituyentes independientemente seleccionados de F, Cl, Br, $-CN$, $-OH$, $-CH_3$, $-CF_3$, $-OCH_3$, $-OCHF_2$, $-OCF_3$, $-C(O)OH$, $-C(O)OCH_3$, y ciclopropilo; R_{4b} es $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2CH_3$, $-C(CH_3)_3$, $-CH_2F$, $-CF_3$, $-CH_2OH$, $-C(CH_3)_2OH$, $-CH_2OCH_3$, $-CH_2OCHF_2$, $-CF_2CH_2OH$, $-CF_2CH_2OCH_3$, $-CH_2SCH_3$, ciclopropilo, $-CH_2$(ciclohexilo), o $-CH_2$(ciclopropilo-oxadiazolilo); y R_{4d} es $-OCH_3$.

En una modalidad, se proporcona un compuesto de la Fórmula (I) o una sal del mismo en donde R_4 es $-CHR_{4a}R_{4b}$ o $-CHR_{4b}CH_2R_{4a}$. En esta modalidad se incluyen los compuestos en los que R_4 es $-CHR_{4a}R_{4b}$. También en esta

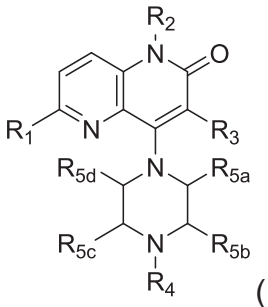
modalidad se incluyen los compuestos en los que R_{4a} y R_{4b} son independientemente fenilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, pirazolilo, imidazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, oxadiazolilo, tetrazolilo, tiadiazolilo, tiazolilo, triazolilo, tiofenilo, tetrahidropiranilo, dihidrobenzo[b][1,4]dioxinilo, dihidrobenzo[b][1,4]dioxepinilo, dihidrobenzofuranilo, benzo[d]isoxazolilo, benzoxazinilo, benzoxazinonilo, indazolilo, indolilo, benzo[d][1,3]dioxolilo, pirazolo[1,5-a]piridinilo, dioxidotetrahidrotiopiranilo, quinolinilo, o naftiridinilo, cada uno sustituido por cero a 3 sustituyentes independientemente seleccionados de F, Cl, Br, –CN, –OH, $–CH_3$, $–CH_2CH_3$, $–CH(CH_3)_2$, $–C(CH_3)_3$, $–CHF_2$, $–CF_3$, $–CH_2OH$, $–CH_2OCH_3$, $–OCH_3$, $–OCH_2CH_3$, $–OCH(CH_3)_2$, $–OC(CH_3)_3$, $–OCH_2C(CH_3)_2OH$, $–OCH_2CH_2OCH_3$, $–OCHF_2$, $–OCF_3$, $–OCH_2CH_2N(CH_3)_2$, $–C(O)CH_3$, $–C(O)C(CH_3)_3$, –C(O)OH, $–C(O)OCH_3$, $–C(O)OC(CH_3)_3$, $–N(CH_3)_2$, $–P(O)(CH_3)_2$, $–S(O)_2CH_3$, $–OCH_2$(ciclopropilo), $–OCH_2CH_2$(ciclopropilo), $–OCH_2CH_2$(morfolinilo), ciclopropilo, cianociclopropilo, metilazetidinilo, acetilazetidinilo, (*terc*-butoxicarbonilo)azetidinilo, triazolilo, tetrahidropiranilo, morfolinilo, fenilo, fluorofenilo, cianofenilo, tiofenilo, fluorofenilo, y metilpiperidinilo.

En una modalidad, se proporciona un compuesto de la Fórmula (I) o una sal del mismo en donde R_4 es $–CH_2R_{4a}$, $–CD_2R_{4a}$, $–CHR_{4a}R_{4b}$, o $–CDR_{4a}R_{4b}$. En esta modalidad se incluyen los compuestos en los que R_4 es $–CH_2R_{4a}$, o $–CHR_{4a}R_{4b}$. También en esta modalidad se incluyen los compuestos en los que R_4 es $–CH_2R_{4a}$, $–CD_2R_{4a}$, $–CHR_{4a}R_{4b}$, o $–CDR_{4a}R_{4b}$.

En una modalidad, se proporciona un compuesto de la Fórmula (I) o una sal del mismo en donde R_4 es $–CHR_{4a}R_{4b}$: R_{4a} es fenilo o piridinilo, cada uno sustituido por cero a 2 sustituyentes independientemente seleccionados de F, Cl, Br, –CN, $–CH_3$, y $–OCF_3$; y R_{4b} es fenilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, pirazolilo, imidazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, oxadiazolilo, tetrazolilo, tiadiazolilo, tiazolilo, triazolilo, tiofenilo, tetrahidropiranilo, dihidrobenzo[b][1,4]dioxinilo, dihidrobenzo[b][1,4]dioxepinilo, dihidrobenzofuranilo, benzo[d]isoxazolilo, benzoxazinilo, benzoxazinonilo,

indazolilo, indolilo, benzo[d][1,3]dioxolilo, pirazolo[1,5-a]piridinilo, dioxidotetrahidrotiopiranilo, quinolinilo, o naftiridinilo, cada uno sustituido por cero a 3 sustituyentes independientemente seleccionados de F, Cl, Br, –CN, –OH, $–CH_3$, $–CH_2CH_3$, $–CH(CH_3)_2$, $–C(CH_3)_3$, $–CHF_2$, $–CF_3$, $–CH_2OH$, $–CH_2OCH_3$, $–OCH_3$, $–OCH_2CH_3$, $–OCH(CH_3)_2$, $–OC(CH_3)_3$, $–OCH_2C(CH_3)_2OH$, $–OCH_2CH_2OCH_3$, $–OCHF_2$, $–OCF_3$, $–OCH_2CH_2N(CH_3)_2$, $–C(O)CH_3$, $–C(O)C(CH_3)_3$, –C(O)OH, $–C(O)OCH_3$, $–C(O)OC(CH_3)_3$, $–N(CH_3)_2$, $–P(O)(CH_3)_2$, $–S(O)_2CH_3$, $–OCH_2$(ciclopropilo), $–OCH_2CH_2$(ciclopropilo), $–OCH_2CH_2$(morfolinilo), ciclopropilo, cianociclopropilo, metilazetidinilo, acetilazetidinilo, (*terc*-butoxicarbonilo)azetidinilo, triazolilo, tetrahidropiranilo, morfolinilo, fenilo, fluorofenilo, cianofenilo, tiofenilo, fluorofenilo, y metilpiperidinilo.

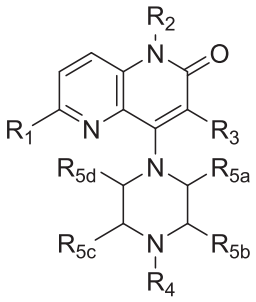
En una modalidad, se proporciona un compuesto de la Fórmula (I) o una sal del mismo que tiene la estructura de la Fórmula (II):



(II)

en donde uno, dos, o tres de R_{5a}, R_{5b}, R_{5c}, y R_{5d} son cada uno R_5 y el resto entre R_{5a}, R_{5b}, R_{5c}, y R_{5d} son cada uno hidrógeno. En esta modalidad se incluyen los compuestos en los que cada R_5 es independientemente –CN, $–CH_3$, $–CH_2CH_3$, $–CH(CH_3)_2$, $–CHC(CH_3)_2$, $–CH_2F$, $–C(CH_3)_2F$, $–CF(CH_3)CH(CH_3)_2$, $–CH_2OH$, $–C(CH_3)_2OH$, $–C(CH_3)(OH)CH(CH_3)_2$, $–CH_2OCH_3$, $–C(O)C(CH_3)_2$, –C(O)OH, $–C(O)OCH_3$, $–C(O)OC(CH_3)_2$, $–C(O)NH_2$, –C(O)NH(ciclopropilo), –C(O)O(ciclopropilo), ciclopropilo, fenilo, metiloxadiazolilo, o metilpiridinilo.

En una modalidad, se proporciona un compuesto de la Fórmula (I) o una sal del mismo que tiene la estructura de la Fórmula (II):



(II)

en donde:

(i) R_{5a} es –CN, $–CH_3$, $–CH_2CH_3$, $–CH(CH_3)_2$, $–CH_2F$, $–CH_2OH$, –C(O)OH, $–C(O)OCH_3$, $–C(O)NH_2$, ciclopropilo, –C(O)NH(ciclopropilo), o fenilo, y R_{5b}, R_{5c}, y R_{5d} son cada uno H;

(ii) R_{5a} es ciclopropilo, R_{5b} es H, R_{5c} es ciclopropilo, y R_{5d} es H;

(iii) R_{5b} es –CN, $–CH_3$, $–CH_2CH_3$, $–CH(CH_3)_2$, $–CH_2F$, $–C(CH_3)_2F$, $–CF(CH_3)CH(CH_3)_2$, $–CH_2OH$, $–C(CH_3)_2OH$, $–CH_2OCH_3$, –C(O)OH, $–C(O)OCH_3$, $–C(O)C(CH_3)_2$, $–C(O)OCH_3$, $–C(O)OC(CH_3)_2$, $–C(O)NH_2$, $–C(CH_3)(OH)CH(CH_3)_2$, –C(O)NH(ciclopropilo), –C(O)O(ciclopropilo), o metiloxadiazolilo, y R_{5a}, R_{5c}, y R_{5d} son cada uno H;

(iv) R_{5b} es $–CH_3$ o metil-piridinilo, R_{5c} es $–CH_3$, y R_{5a} y R_{5d} son cada uno H;

(v) R_{5a} es $–CH_3$, $–CH_2CH_3$, $–CH(CH_3)_2$, $–CH_2OH$, o $–CH_2OCH_3$, R_{5c} es $–CH_3$, y R_{5b} y R_{5d} son cada uno H; o

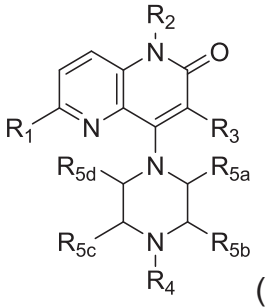
(vi) R_{5a} es $–CH_3$, R_{5b} es $–CH_3$ o $–CH_2OCF_2$, y R_{5c} y R_{5d} son cada uno H;

(vii) R_{5a} es $–CH_3$, R_{5c} es $–CH_2CH_3$, $–CH_2CN$, $–CH_2OH$, $–CH_2OCH_3$, $–CH_2OCH_2CH_3$, $–CH_2OCH_2CH_2OH_3$, $–CH_2N(CH_3)_2$, $–CH_2NHC(O)CH_3$, $–CH_2NHC(O)OCH_3$, $–CH_2NHS(O)_2CH_3$, $–CH_2$(morfolinilo), $–CH_2$(hidroxiazetidinilo), o $–CH_2$(metilpiperazinilo), y R_{5b} y R_{5d} son cada uno H; o

(viii) R_{5a} es $–CH_2CH_3$, R_{5c} es $–CH_2CH_3$ o $–CH_2OCH_3$, y R_{5b} y R_{5d} son cada uno H;

y R_1, R_2, R_3, y R_4 se definen en el primer aspecto, el segundo aspecto, o el tercer aspecto. En esta modalidad se incluyen los compuestos en los que R_1 es Cl, –CN, o $–OCH_3$; R_2 es $–CH_3$; y R_3 es H, F, Cl, o –CN.

En una modalidad, se proporciona un compuesto de la Fórmula (I) o una sal del mismo que tiene la estructura de la Fórmula (II):



(II)

en donde:

(i) R_{5a} es –CN, $–CH_2CH_3$, $–CH(CH_3)_2$, $–CH_2F$, $–CH_2OH$, –C(O)OH, $–C(O)OCH_3$, $–C(O)NH_2$, ciclopropilo, –C(O)NH(ciclopropilo), o fenilo, y R_{5b}, R_{5c}, y R_{5d} son cada uno H;

(ii) R_{5a} es ciclopropilo, R_{5b} es H, R_{5c} es ciclopropilo, y R_{5d} es H;

(iii) R_{5b} es –CN, $–CH_3$, $–CH_2CH_3$, $–CH(CH_3)_2$, $–CH_2F$, $–C(CH_3)_2F$, $–CF(CH_3)CH(CH_3)_2$, $–CH_2OH$, $–C(CH_3)_2OH$, $–CH_2OCH_3$, $–C(O)CH_3$, –C(O)OH, $–C(O)OCH_3$, $–C(O)OC(CH_3)_2$, $–C(O)NH_2$, $–C(CH_3)(OH)CH(CH_3)_2$, –C(O)NH(ciclopropilo), –C(O)O(ciclopropilo), o metiloxadiazolilo, y R_{5a}, R_{5c}, y R_{5d} son cada uno H;

(iv) R_{5b} es $–CH_3$, R_{5c} es $–CH_3$, y R_{5a} y R_{5d} son cada uno H;

(v) R_{5a} es $–CH_3$, $–CH_2CH_3$, o $–CH(CH_3)_2$, R_{5c} es $–CH_3$, y R_{5b} y R_{5d} son cada uno H;

(v) R_{5a} es $–CH_3$, R_{5c} es $–CH_2OH$, y R_{5b} y R_{5d} son cada uno H;

(vii) R_{5a} es $–CH_3$ o $–CH_2CH_3$, R_{5c} es $–CH_2CH_3$ o $–CH_2OCH_3$ y R_{5b} y R_{5d} son cada uno H; o

(viii) R_{5a} es $–CH_3$, R_{5b} es $–CH_3$, y R_{5c} y R_{5d} son cada uno H;

y R_1, R_2, R_3, y R_4 se definen en el primer aspecto, el segundo aspecto, o el tercer aspecto.

En una modalidad, se proporciona un compuesto de la Fórmula (I) o una sal del mismo que tiene la estructura de la Fórmula (II) en donde:

(i) R_{5a} es –CN, $–CH_2CH_3$, $–CH(CH_3)_2$, $–CH_2F$, $–CH_2OH$, –C(O)OH, $–C(O)OCH_3$,

–C(O)NH_2, ciclopropilo, –C(O)NH(ciclopropilo), o fenilo, y R_{5b}, R_{5c}, y R_{5d} son cada uno H;

(ii) R_{5a} es ciclopropilo, R_{5b} es H, R_{5c} es ciclopropilo, y R_{5d} es H;

(iii) R_{5b} es –CN, $–CH_3$, $–CH_2CH_3$, $–CH(CH_3)_2$, $–CH_2F$, $–C(CH_3)_2F$, $–CF(CH_3)CH(CH_3)_2$, $–CH_2OH$, $–C(CH_3)_2OH$, $–CH_2OCH_3$, –C(O)OH, $–C(O)OCH_3$, $–C(O)OC(CH_3)_2$, $–C(O)NH_2$, $–C(CH_3)(OH)CH(CH_3)_2$, –C(O)NH(ciclopropilo), –C(O)O(ciclopropilo), o metiloxadiazolilo, y R_{5a}, R_{5c}, y R_{5d} son cada uno H;

(iv) R_{5b} es $–CH_3$ o metil-piridinilo, R_{5c} es $–CH_3$, y R_{5a} y R_{5d} son cada uno H;

(v) R_{5a} es $–CH_3$ o $–CH(CH_3)_2$, R_{5c} es $–CH_3$, y R_{5b} y R_{5d} son cada uno H; o

(vi) R_{5a} es $–CH_3$, R_{5b} es $–CH_3$, y R_{5c} y R_{5d} son cada uno H;

y R_1, R_2, R_3, y R_4 se definen en el primer aspecto, el segundo aspecto, o el tercer aspecto. En esta modalidad se incluyen los compuestos en los que:

(i) R_{5a} es $–CH_2CH_3$, $–CH(CH_3)_2$, $–CH_2F$, $–CH_2OH$, $–C(O)OCH_3$, ciclopropilo, o fenilo, y R_{5b}, R_{5c}, y R_{5d} son cada uno H;

(ii) R_{5a} es ciclopropilo, R_{5b} es H, R_{5c} es ciclopropilo, y R_{5d} es H;

(iii) R_{5b} es –CN, $–CH_3$, $–CH_2CH_3$, $–CH(CH_3)_2$, $–CH_2F$, $–C(CH_3)_2F$, $–CF(CH_3)CH(CH_3)_2$, $–CH_2OH$, $–C(CH_3)_2OH$, $–CH_2OCH_3$, $–C(O)OCH_3$, $–C(O)OC(CH_3)_2$, $–C(CH_3)(OH)CH(CH_3)_2$, –C(O)O(ciclopropilo), o metiloxadiazolilo, y R_{5a}, R_{5c}, y R_{5d} son cada uno H;

(iv) R_{5b} es $–CH_3$ o metil-piridinilo, R_{5c} es $–CH_3$, y R_{5a} y R_{5d} son cada uno H;

(v) R_{5a} es $–CH_3$ o $–CH(CH_3)_2$, R_{5c} es $–CH_3$, y R_{5b} y R_{5d} son cada uno H; o

(vi) R_{5a} es $–CH_3$, R_{5b} es $–CH_3$, y R_{5c} y R_{5d} son cada uno H.

En una modalidad, se proporciona un compuesto de la Fórmula (I) o una sal del mismo que tiene la estructura de la Fórmula (II) en donde R_{5a} es $–CH_3$, R_{5c} es $–CH_3$, y R_{5b} y R_{5d} son cada uno H; y R_1, R_2, R_3, y R_4 se definen en el primer aspecto, el segundo aspecto, o el tercer aspecto.

En una modalidad, se proporciona un compuesto de la Fórmula (I) o una sal del mismo que tiene la estructura de la Fórmula (II) en donde R_{5a} es $–CH_2CH_3$, R_{5c} es $–CH_2CH_3$, y R_{5b} y R_{5d} son cada uno H; y R_1, R_2, R_3, y R_4 se

definen en el primer aspecto, el segundo aspecto, o el tercer aspecto.

En una modalidad, se proporciona un compuesto de la Fórmula (I) o una sal del mismo que tiene la estructura de la Fórmula (II) en donde R_{5b} es $-CH_3$, R_{5c} es $-CH_2CH_3$, y R_{5b} y R_{5d} son cada uno H; y R_1, R_2, R_3, y R_4 se definen en el primer aspecto, el segundo aspecto, o el tercer aspecto.

En una modalidad, se proporciona un compuesto de la Fórmula (I) o una sal del mismo que tiene la estructura de la Fórmula (II) en donde R_{5b} es $-CH_2CH_3$, R_{5c} es $-CH_3$, y R_{5b} y R_{5d} son cada uno H; y R_1, R_2, R_3, y R_4 se definen en el primer aspecto, el segundo aspecto, o el tercer aspecto.

En una modalidad, se proporciona un compuesto de la Fórmula (I) o una sal del mismo que tiene la estructura de la Fórmula (II) en donde R_{5a} es $-CH_3$, y R_{5b}, R_{5c}, y R_{5d} son cada uno H; y R_1, R_2, R_3, y R_4 se definen en el primer aspecto, el segundo aspecto, o el tercer aspecto.

En una modalidad, se proporciona un compuesto de la Fórmula (I) o una sal del mismo en donde: R_1 es H, F, Cl, Br, $-CN$,alquilo C_{1-3} sustituido por cero a 4 R_{1a}, ciclopropilo sustituido por cero a 3 R_{1a},alcoxi C_{1-3} sustituido por cero a 3 R_{1a}, $-NR_aR_a$, $-S(O)_nCH_3$, o $-P(O)(CH_3)_2$; y R_{1a}, R_a, R_2, R_3, R_4, R_5, m, y n se definen en el primer aspecto, el segundo aspecto, o el tercer aspecto. En esta modalidad se incluyen los compuestos en los que R_1 es H, F, Cl, Br, $-CN$, alquilo C_{1-3} sustituido por cero a 4 R_{1a}, ciclopropilo sustituido por cero a 3 R_{1a}, alcoxi C_{1-3} sustituido por cero a 3 R_{1a}, o $-NR_aR_a$. También en esta modalidad se incluyen los compuestos en los que R_1 es H, F, Cl, Br, $-CN$, $-CH_3$, ciclopropilo, o $-NR_aR_a$; y cada R_{1a} es independientemente H o $-CH_3$. Adicionalmente, en esta modalidad se incluyen los compuestos en los que R_1 es H, Br, $-CN$, o $-OCH_3$.

En una modalidad, se proporciona un compuesto de la Fórmula (I) o una sal del mismo en donde: R_2 es H, alquilo C_{1-3} sustituido por cero a 3 R_{2a}, o cicloalquilo C_{3-4} sustituido por cero a 3 R_{2a}; y R_1, R_{2a}, R_3, R_4, R_5 y m se definen en el primer aspecto, el segundo aspecto, o el tercer aspecto. En esta modalidad se incluyen los compuestos en los que R_2 es H, alquilo C_{1-2} sustituido por cero a 2 R_{2a}, o ciclopropilo sustituido por cero a 2 R_{2a}. También en esta

modalidad se incluyen los compuestos en los que R_2 es H o C_{1-2} alquilo sustituido por cero a 2 R_{2a}. Adicionalmente, en esta modalidad se incluyen los compuestos en los que R_2 es $-CH_3$.

En una modalidad, se proporciona un compuesto de la Fórmula (I) o una sal del mismo en donde: R_3 es H, F, Cl, Br, $-CN$,alquilo C_{1-3}, fluoroalquilo C_{1-2},cicloalquilo C_{3-4}, o $-NO_2$; y R_1, R_2, R_4, R_5 y m se definen en el primer aspecto, el segundo aspecto, o el tercer aspecto. En esta modalidad se incluyen los compuestos en los que R_3 es H, F, Cl, Br, $-CN$, alquilo C_{1-2}, $-CF_3$, ciclopropilo, o $-NO_2$. También en esta modalidad se incluyen los compuestos en los que R_3 es H, F, Cl, Br, $-CN$, $-CH_3$, ciclopropilo, o $-NO_2$. Adicionalmente, en esta modalidad se incluyen los compuestos en los que R_3 es H, F, Cl, o $-CN$.

En una modalidad, se proporciona un compuesto de la Fórmula (I) o una sal del mismo en donde: R_4 es $-CH_2R_{4a}$, $-CHR_{4a}R_{4b}$, o $-CR_{4a}R_{4b}R_{4c}$; R_{4a} y R_{4b} son independientemente: (i) alquilo C_{1-4} sustituido por cero a 4 sustituyentes independientemente seleccionados de F, Cl, $-CN$, $-OH$, $-OCH_3$, fluoroalcoxi C_{1-3}, y $-NR_aR_a$; (ii) cicloalquilo C_{3-6}, heterociclilo, fenilo, o heteroarilo, cada uno sustituido por cero a 4 sustituyentes independientemente seleccionados de F, Cl, Br, $-OH$, $-CN$, alquilo C_{1-6}, fluoroalquilo C_{1-3}, $-CH_2OH$, alcoxi C_{1-3}, fluoroalcoxi C_{1-3}, $-OCH_2CH{=}CH_2$, $-OCH_2C{\equiv}CH$, $-NR_cR_c$, $-NR_aS(O)_2$(alquilo C_{1-3}), $-NR_aC(O)$(alquilo C_{1-3}), $-NR_aC(O)O$(alquilo C_{1-4}), y R_d; o (iii) alquilo C_{1-3} sustituido por un grupo cíclico seleccionado de cicloalquilo C_{3-6}, heterociclilo, fenilo, y heteroarilo, dicho grupo cíclico sustituido por cero a 3 sustituyentes independientemente seleccionados de F, Cl, Br, $-OH$, $-CN$, alquilo C_{1-3}, fluoroalquilo C_{1-2}, alcoxi C_{1-3}, fluoroalcoxi C_{1-2}, $-OCH_2CH{=}CH_2$, $-OCH_2C{\equiv}CH$, $-NR_cR_c$, $-NR_aS(O)_2$(alquilo C_{1-3}), $-NR_aC(O)$(alquilo C_{1-3}), y $-NR_aC(O)O$(alquilo C_{1-4}); o R_{4a} y R_{4b} junto con el átomo de carbono al cual están unidos, forman un cicloalquilo C_{3-6} o un heterociclilo de 3 a 6 miembros, cada uno sustituido por cero a 3 R_f; y R_1, R_2, R_3, R_5, R_a, R_c, R_d, R_f, y m se definen en el primer aspecto, el segundo aspecto, o el tercer aspecto. En esta modalidad se incluyen los compuestos en los que R_{4a} es fenilo o heteroarilo, cada uno sustituido por cero a

3 sustituyentes independientemente seleccionados de F, Cl, –CN, –OH, $–CH_3$, $–CH_2CH_3$, $–CH(CH_3)_2$, $–CHF_2$, $–CF_3$, $–CH_2OH$, $–OCH_3$, $–OCH_2CH_3$, $–OCH(CH_3)_2$, y $–OCF_3$; y R_{4b} es alquilo $C_{1–3}$, o fenilo sustituido por cero a 1 sustituyente seleccionado de F, Cl, $–CH_3$, y $–CH_2OH$.

En una modalidad, se proporciona un compuesto de la Fórmula (I) o una sal del mismo en donde: R_{4a} y R_{4b} son independientemente: (i) alquilo $C_{1–6}$ sustituido por cero a 4 sustituyentes independientemente seleccionados de F, Cl, –CN, –OH, $–OCH_3$, fluoroalcoxi $C_{1–3}$ y $–NR_aR_a$; (ii) cicloalquilo $C_{3–6}$, heterociclilo de 5 a 14 miembros, arilo de 5 a 10 miembros, o heteroarilo de 5 a 10 miembros, cada uno sustituido por cero a 4 sustituyentes independientemente seleccionados de F, Cl, Br, –OH, –CN, alquilo $C_{1–6}$, fluoroalquilo $C_{1–3}$, $–CH_2OH$, alcoxi $C_{1–3}$, fluoroalcoxi $C_{1–3}$, $–OCH_2CH{=}CH_2$, $–OCH_2C{\equiv}CH$, $–NR_cR_c$, $–NR_aS(O)_2$(alquilo $C_{1–3}$), $–NR_aC(O)$(alquilo $C_{1–3}$), $–NR_aC(O)O$(alquilo $C_{1–4}$), y R_d; o (iii) alquilo $C_{1–4}$ sustituido por un grupo cíclico seleccionado de cicloalquilo $C_{3–6}$, heterociclilo de 5 a 14 miembros, arilo de 5 a 10 miembros, o heteroarilo de 5 a 10 miembros, dicho grupo cíclico sustituido por cero a 3 sustituyentes independientemente seleccionados de F, Cl, Br, –OH, –CN, alquilo $C_{1–6}$, fluoroalquilo $C_{1–3}$,alcoxi $C_{1–3}$, fluoroalcoxi $C_{1–3}$, $–OCH_2CH{=}CH_2$, $–OCH_2C{\equiv}CH$, $–NR_cR_c$, $–NR_aS(O)_2$(alquilo $C_{1–3}$), $–NR_aC(O)$(alquilo $C_{1–3}$), y $–NR_aC(O)O$(alquilo $C_{1–4}$); o R_{4a} y R_{4b} junto con el átomo de carbono al cual están unidos, forman un cicloalquilo $C_{3–6}$ o un heterociclilo de 3 a 6 miembros, cada uno sustituido por cero a 3 R_f; y R_1, R_2, R_3, R_5, R_a, R_c, R_d, R_f, y m se definen en el primer aspecto, el segundo aspecto, o el tercer aspecto. En esta modalidad se incluyen los compuestos en los que R_{4a} y R_{4b} son independientemente: (i) alquilo $C_{1–6}$ sustituido por cero a 4 sustituyentes independientemente seleccionados de F, Cl, –CN, –OH, $–OCH_3$, fluoroalcoxi $C_{1–3}$ y $–NR_aR_a$; (ii) cicloalquilo $C_{3–6}$, heterociclilo de 5 a 6 miembros, fenilo, nafthalenilo, heteroarilo de 5 a 6 miembros, cada uno sustituido por cero a 4 sustituyentes independientemente seleccionados de F, Cl, Br, –OH, –CN, alquilo $C_{1–6}$, fluoroalquilo $C_{1–3}$, $–CH_2OH$, alcoxi $C_{1–3}$, fluoroalcoxi $C_{1–3}$, $–OCH_2CH{=}CH_2$, $–OCH_2C{\equiv}CH$, $–NR_cR_c$, $–NR_aS(O)_2$(alquilo $C_{1–3}$),

$-NR_aC(O)$(alquilo C_{1-3}), $-NR_aC(O)O$(alquilo C_{1-4}), y R_d; o (iii) alquilo C_{1-4} sustituido por un grupo cíclico seleccionado de cicloalquilo C_{3-6}, heterociclilo de 5 a 6 miembros, arilo de 5 a 10 miembros, o heteroarilo de 5 a 6 miembros, dicho grupo cíclico sustituido por cero a 3 sustituyentes independientemente seleccionados de F, Cl, Br, $-OH$, $-CN$, alquilo C_{1-6}, fluoroalquilo C_{1-3},alcoxi C_{1-3},fluoroalcoxi C_{1-3}, $-OCH_2CH=CH_2$, $-OCH_2C\equiv CH$, $-NR_cR_c$, $-NR_aS(O)_2$(alquilo C_{1-3}), $-NR_aC(O)$(alquilo C_{1-3}), y $-NR_aC(O)O$(alquilo C_{1-4}); o R_{4a} y R_{4b} junto con el átomo de carbono al cual están unidos, forman un cicloalquilo C_{3-6} o un heterociclilo de 3 a 6 miembros, cada uno sustituido por cero a 3 R_f.

En una modalidad, se proporciona un compuesto de la Fórmula (I) o una sal del mismo en donde: R_4 es $-CH_2R_{4a}$ o $-CHR_{4a}R_{4b}$; y R_1, R_2, R_3, R_{4a}, R_{4b}, R_5, y m se definen en el primer aspecto, el segundo aspecto, o el tercer aspecto. En esta modalidad se incluyen los compuestos en los que R_{4a} y R_{4b} son independientemente: (i) alquilo C_{1-4} sustituido por cero a 4 sustituyentes independientemente seleccionados de F, Cl, $-CN$, $-OH$, $-OCH_3$, fluoroalcoxi C_{1-3}, y $-NR_aR_a$; (ii) cicloalquilo C_{3-6}, heterociclilo, fenilo, o heteroarilo, cada uno sustituido por cero a 4 sustituyentes independientemente seleccionados de F, Cl, Br, $-OH$, $-CN$,alquilo C_{1-6}, fluoroalquilo C_{1-3}, $-CH_2OH$, alcoxi C_{1-3}, fluoroalcoxi C_{1-3}, $-OCH_2CH=CH_2$, $-OCH_2C\equiv CH$, $-NR_cR_c$, $-NR_aS(O)_2$(alquilo C_{1-3}), $-NR_aC(O)$(alquilo C_{1-3}), $-NR_aC(O)O$(alquilo $_{1-4}$), y R_d; o (iii) alquilo $_{1-3}$ sustituido por un grupo cíclico seleccionado de cicloalquilo C_{3-6}, heterociclilo, fenilo, y heteroarilo, dicho grupo cíclico sustituido por cero a 3 sustituyentes independientemente seleccionados de F, Cl, Br, $-OH$, $-CN$, alquilo C_{1-3}, fluoroalquilo C_{1-2}, alcoxi C_{1-}, fluoroalcoxi C_{1-2}, $-OCH_2CH=CH_2$, $-OCH_2C\equiv CH$, $-NR_cR_c$, $-NR_aS(O)_2$(alquilo C_{1-3}), $-NR_aC(O)$(alquilo C_{1-3}), y $-NR_aC(O)O$(alquilo C_{1-4}); y R_a, R_c, y R_d se definen en el primer aspecto, el segundo aspecto, o el tercer aspecto. En esta modalidad se incluyen los compuestos en los que R_{4a} y R_{4b} son independientemente: (i) alquilo C_{1-6} sustituido por cero a 4 sustituyentes independientemente seleccionados de F, Cl, $-CN$, $-OH$, $-OCH_3$,fluoroalcoxi C_{1-3} y $-NR_aR_a$; (ii) cicloalquilo C_{3-6}, 5 a 6 miembrosheterociclilo, fenilo, nafthalenilo, 5

a 6 miembrosheteroarilo, cada uno sustituido por cero a 4 sustituyentes independientemente seleccionados de F, Cl, Br, –OH, –CN, alquilo C_{1-6},fluoroalquilo C_{1-3}, $-CH_2OH$,alcoxi C_{1-3},fluoroalcoxi C_{1-3}, $-OCH_2CH=CH_2$, $-OCH_2C\equiv CH$, $-NR_cR_c$, y R_d; o (iii) alquilo C_{1-4} sustituido por un grupo cíclico seleccionado de cicloalquilo C_{3-6}, heterociclilo de 5 a 6 miembros, arilo de 5 a 10 miembros, o heteroarilo de 5 a 6 miembros, dicho grupo cíclico sustituido por cero a 3 sustituyentes independientemente seleccionados de F, Cl, Br, –OH, –CN, alquilo C_{1-6}, fluoroalquilo C_{1-3}, alcoxi C_{1-3}, fluoroalcoxi C_{1-3}, $-OCH_2CH=CH_2$, $-OCH_2C\equiv CH$, y $-NR_cR_c$,; y R_a, R_c, y R_d se definen en el primer aspecto, el segundo aspecto, o el tercer aspecto. También en esta modalidad se incluyen los compuestos en los que R_{4a} es fenilo o piridinilo, cada uno sustituido por cero a 3 sustituyentes independientemente seleccionados de F, Cl, –CN, –OH, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-CH_2OH$, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-OCH(CH_3)_2$, y $-OCF_3$; y R_{4b} es $-CH_3$, $-C(CH_3)_3$, o fenilo sustituido por cero a 1 sustituyente seleccionado de F, Cl, $-CH_3$, y $-CH_2OH$.

En una modalidad, se proporciona un compuesto de la Fórmula (I) o una sal del mismo en donde: R_4 es $-CH_2R_{4a}$; y R_1, R_2, R_3, R_{4a}, R_5, y m se definen en el primer aspecto, el segundo aspecto, o el tercer aspecto. En esta modalidad se incluyen los compuestos en los que R_{4a} es: (i) alquilo C_{1-4} sustituido por cero a 4 sustituyentes independientemente seleccionados de F, Cl, –CN, –OH, $-OCH_3$, fluoroalcoxi C_{1-3}, y $-NR_aR_a$; (ii) cicloalquilo C_{3-6}, heterociclilo, fenilo, o heteroarilo, cada uno sustituido por cero a 4 sustituyentes independientemente seleccionados de F, Cl, Br, –OH, –CN, alquilo C_{1-6}, fluoroalquilo C_{1-3}, alcoxi C_{1-3}, fluoroalcoxi C_{1-3}, $-OCH_2CH=CH_2$, $-OCH_2C\equiv CH$, $-NR_cR_c$, y R_d; o (iii) alquilo C_{1-3} sustituido por un grupo cíclico seleccionado de cicloalquilo C_{3-6}, heterociclilo, fenilo, y heteroarilo, dicho grupo cíclico sustituido por cero a 3 sustituyentes independientemente seleccionados de F, Cl, Br, –OH, –CN, alquilo C_{1-3}, fluoroalquilo C_{1-2}, alcoxi C_{1-3}, fluoroalcoxi C_{1-2}, $-OCH_2CH=CH_2$, $-OCH_2C\equiv CH$, y $-NR_cR_c$; y R_a, R_c, y R_d se definen en el primer aspecto, el segundo aspecto, o el tercer aspecto. También en esta modalidad se incluyen los compuestos en los

que R_{4a} es fenilo o piridinilo, cada uno sustituido por cero a 3 sustituyentes independientemente seleccionados de F, Cl, –CN, –OH, $–CH_3$, $–CH_2CH_3$, $–CH(CH_3)_2$, $–CHF_2$, $–CF_3$, $–CH_2OH$, $–OCH_3$, $–OCH_2CH_3$, $–OCH(CH_3)_2$, y $–OCF_3$.

En una modalidad, se proporciona un compuesto de la Fórmula (I) o una sal del mismo en donde: R_4 es $–CH_2R_{4a}$, $–CD_2R_{4a}$, o $–CH_2CH_2R_{4a}$; y R_1, R_2, R_3, R_{4a}, R_5, y m se definen en el primer aspecto, el segundo aspecto, o el tercer aspecto. Incluidos en esta modalidad están los compuestos en los cuales R_4 es $–CH_2R_{4a}$ o $–CD_2R_{4a}$. También, en esta modalidad se incluyen los compuestos en los que R_{4a} es fenilo, piridinilo, tetrahidropiranilo, benzoxazinilo, benzo[d][1,3]dioxolilo, benzoxazinonilo, indazolilo, indolilo, o quinolinilo, cada uno sustituido por cero a 3 sustituyentes independientemente seleccionados de F, Cl, Br, –CN, –OH, $–CH_3$, $–CH_2CH_3$, $–CH(CH_3)_2$, $–C(CH_3)_3$, $–CHF_2$, $–CF_3$, $–OCH_3$, $–OCH_2CH_3$, $–OCH(CH_3)_2$, $–OCHF_2$, $–OCF_3$, $–C(O)CH_3$, $–C(O)OC(CH_3)_3$, $–N(CH_3)_2$, cianociclopropilo, y fenilo.

En una modalidad, se proporciona un compuesto de la Fórmula (I) o una sal del mismo en donde: R_4 es $–CHR_{4a}R_{4b}$; y R_1, R_2, R_3, R_{4a}, R_{4b}, R_5, y m se definen en el primer aspecto, el segundo aspecto, o el tercer aspecto. En esta modalidad se incluyen los compuestos en los que R_{4a} y R_{4b} son independientemente (i) alquilo $C_{1–4}$ sustituido por cero a 4 sustituyentes independientemente seleccionados de F, Cl, –CN, –OH, $–OCH_3$, fluoroalcoxi $C_{1–3}$, y $–NR_aR_a$; (ii) cicloalquilo $C_{3–6}$, heterociclilo, fenilo, o heteroarilo, cada uno sustituido por cero a 4 sustituyentes independientemente seleccionados de F, Cl, Br, –OH, –CN, alquilo $C_{1–6}$, fluoroalquilo $C_{1–3}$, $–CH_2OH$,alcoxi $C_{1–3}$, fluoroalcoxi $C_{1–3}$, $–OCH_2CH{=}CH_2$, $–OCH_2C{\equiv}CH$, $–NR_cR_c$, y R_d; o (iii) alquilo $C_{1\ –3}$ sustituido por un grupo cíclico seleccionado de cicloalquilo $C_{3–6}$, heterociclilo, fenilo, y heteroarilo, dicho grupo cíclico sustituido por cero a 3 sustituyentes independientemente seleccionados de F, Cl, Br, –OH, –CN, alquilo $C_{1–3}$, fluoroalquilo $C_{1–2}$, alcoxi $C_{1–3}$, fluoroalcoxi $C_{1–2}$, $–OCH_2CH{=}CH_2$, $–OCH_2C{\equiv}CH$, y $–NR_cR_c$; y R_a, R_c, y R_d se definen en el primer aspecto, el segundo aspecto, o el tercer aspecto. También en esta modalidad se incluyen los compuestos en los

que R_{4a} es fenilo o piridinilo, cada uno sustituido por cero a 3 sustituyentes independientemente seleccionados de F, Cl, –CN, –OH, $–CH_3$, $–CH_2CH_3$, $–CH(CH_3)_2$, $–CHF_2$, $–CF_3$, $–CH_2OH$, $–OCH_3$, $–OCH_2CH_3$, $–OCH(CH_3)_2$, y $–OCF_3$; y R_{4b} es alquilo $C_{1–3}$, o fenilo sustituido por cero a 1 sustituyente seleccionado de F, Cl, $–CH_3$, y $–CH_2OH$. Adicionalmente, en esta modalidad se incluyen los compuestos en los que R_{4a} es fenilo o piridinilo, cada uno sustituido por cero a 3 sustituyentes independientemente seleccionados de F, Cl, –CN, –OH, $–CH_3$, $–CH_2CH_3$, $–CH(CH_3)_2$, $–CHF_2$, $–CF_3$, $–CH_2OH$, OCH_3, $–OCH_2CH_3$, $–OCH(CH_3)_2$, y $–OCF_3$; y R_{4b} es $–CH_3$ o $–C(CH_3)_3$.

En una modalidad, se proporciona un compuesto de la Fórmula (I) o una sal del mismo en donde: R_4 es $–CHR_{4a}R_{4b}$; R_{4a} es: (i) alquilo $C_{1–4}$ sustituido por cero a 4 sustituyentes independientemente seleccionados de F, Cl, –CN, –OH, $–OCH_3$, fluoroalcoxi $C_{1–3}$, y $–NR_aR_a$; (ii) cicloalquilo $C_{3–6}$, heterociclilo, fenilo, o heteroarilo, cada uno sustituido por cero a 4 sustituyentes independientemente seleccionados de F, Cl, Br, –OH, –CN, alquilo $C_{1–6}$, fluoroalquilo $C_{1–3}$, $–CH_2OH$, alcoxi $C_{1–3}$, fluoroalcoxi $C_{1–3}$, $–OCH_2CH=CH_2$, $–OCH_2C≡CH$, $–NR_cR_c$, y R_d; o (iii) alquilo $C_{1–3}$ sustituido por un grupo cíclico seleccionado de cicloalquilo $C_{3–6}$, heterociclilo, fenilo, y heteroarilo, dicho grupo cíclico sustituido por cero a 3 sustituyentes independientemente seleccionados de F, Cl, Br, –OH, –CN,alquilo $C_{1–3}$,fluoroalquilo $C_{1–2}$, alcoxi $C_{1–3}$, fluoroalcoxi $C_{1–2}$, $–OCH_2CH=CH_2$, $–OCH_2C≡CH$, y $–NR_cR_c$; R_{4b} es alquilo $C_{1–4}$ sustituido por cero a 4 sustituyentes independientemente seleccionados de F, Cl, –CN, –OH, $–OCH_3$, fluoroalcoxi $C_{1–3}$, y $–NR_aR_a$; y R_1, R_2, R_3, R_5, R_a, R_c, R_d, y m se definen en el primer aspecto, el segundo aspecto, o el tercer aspecto. En esta modalidad se incluyen los compuestos en los que R_{4a} es (i) cicloalquilo $C_{3–6}$, heterociclilo de 5 a 14 miembros , arilo de 5 a 10 miembros , o heteroarilo de 5 a 10 miembros, cada uno sustituido por cero a 3 sustituyentes independientemente seleccionados de F, Cl, Br, –OH, –CN, alquilo $C_{1–6}$, fluoroalquilo $C_{1–3}$, $–CH_2OH$, alcoxi $C_{1–3}$, fluoroalcoxi $C_{1–3}$, $–OCH_2CH=CH_2$, $–OCH_2C≡CH$, $–NR_cR_c$, y R_d; o (ii) alquilo $C_{1–4}$ sustituido por un grupo cíclico seleccionado de cicloalquilo $C_{3–6}$, heterociclilo de

5 a 14 miembros, arilo de 5 a 10 miembros, o heteroarilo de 5 a 10 miembros, dicho grupo cíclico sustituido por cero a 4 sustituyentes independientemente seleccionados de F, Cl, Br, –OH, –CN, alquilo C_{1-6}, fluoroalquilo C_{1-3},alcoxi C_{1-3}, fluoroalcoxi C_{1-3}, $-OCH_2CH=CH_2$, $-OCH_2C\equiv CH$, $-NR_cR_c$, $-NR_aS(O)_2$(alquilo C_{1-3}), $-NR_aC(O)$(alquilo C_{1-3}), y $-NR_aC(O)O$(alquilo C_{1-4}). También en esta modalidad se incluyen los compuestos en los que R_{4a} es cicloalquilo $_{3-6}$, heterociclilo de 5 a 14 miembros, arilo de 5 a 10 miembros, o heteroarilo de 5 a 10 miembros, cada uno sustituido por cero a 3 sustituyentes independientemente seleccionados de F, Cl, Br, –OH, –CN, alquilo C_{1-6}, fluoroalquilo C_{1-3}, $-CH_2OH$,alcoxi C_{1-3}, fluoroalcoxi C_{1-3}, $-OCH_2CH=CH_2$, $-OCH_2C\equiv CH$, $-NR_cR_c$, $-NR_aS(O)_2$(alquilo C_{1-3}), $-NR_aC(O)$(alquilo C_{1-3}), $-NR_aC(O)O$(alquilo C_{1-4}), y R_d. Adicionalmente, en esta modalidad se incluyen los compuestos en los que R_{4a} es fenilo o piridinilo, cada uno sustituido por cero a 3 sustituyentes independientemente seleccionados de F, Cl, –CN, –OH, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-CH_2OH$, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-OCH(CH_3)_2$, y $-OCF_3$.

En una modalidad, se proporciona un compuesto de la Fórmula (I) o una sal del mismo en donde: R_4 es $-CHR_{4a}R_{4b}$, $-CDR_{4a}R_{4b}$, o $-CH_2CHR_{4a}R_{4d}$; R_{4a} es fenilo, piridinilo, dihidrobenzofuranilo, benzodioxolilo, isoxazolilo, naftiridinilo, quinolinilo, o tiazolilo, cada uno sustituido por cero a 3 sustituyentes independientemente seleccionados de F, Cl, Br, –CN, –OH, $-CH_3$, $-CF_3$, $-OCH_3$, $-OCHF_2$, $-OCF_3$, $-C(O)OH$, $-C(O)OCH_3$, y ciclopropilo; R_{4b} es $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2CH_3$, $-C(CH_3)_3$, $-CH_2F$, $-CF_3$, $-CH_2OH$, $-CH_2OCH_3$, $-CH_2OCHF_2$, $-CH_2$(ciclohexilo), o ciclopropilo; R_{4d} es $-OCH_3$; y R_1, R_2, R_3, R_5, y m se definen en el primer aspecto, el segundo aspecto, o el tercer aspecto.

En una modalidad, se proporciona un compuesto de la Fórmula (I) o una sal del mismo en donde: R_4 es $-CHR_{4a}R_{4b}$ o $-CDR_{4a}R_{4b}$; R_{4a} es fenilo, piridinilo, dihidrobenzofuranilo, benzodioxolilo, isoxazolilo, naftiridinilo, quinolinilo, o tiazolilo, cada uno sustituido por cero a 3 sustituyentes independientemente seleccionados de F, Cl, Br, –CN, –OH, $-CH_3$, $-CF_3$, $-OCH_3$, $-OCHF_2$, $-OCF_3$, $-C(O)OH$, $-C(O)OCH_3$, y ciclopropilo; R_{4b} es $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2CH_3$,

$-C(CH_3)_3$, $-CH_2F$, $-CF_3$, $-CH_2OH$, $-CH_2OCH_3$, $-CH_2OCHF_2$, $-CH_2$(ciclohexilo), o ciclopropilo; y R_1, R_2, R_3, R_5, y m se definen en el primer aspecto, el segundo aspecto, o el tercer aspecto.

En una modalidad, se proporciona un compuesto de la Fórmula (I) o una sal del mismo en donde: R_4 es $-CH_2R_{4a}$, $-CD_2R_{4a}$, o $-CH_2CH_2R_{4a}$, $-CHR_{4a}R_{4b}$, $-CDR_{4a}R_{4b}$, o $-CH_2CHR_{4a}R_{4d}$; R_{4a} es fenilo, piridinilo, tetrahidropiranilo, benzoxazinilo, benzo[d][1,3]dioxolilo, dihidrobenzofuranilo, benzodioxolilo, benzoxazinonilo, indazolilo, indolilo, isoxazolilo, tiazolilo, quinolinilo, o naftiridinilo, cada uno sustituido por cero a 3 sustituyentes independientemente seleccionados de F, Cl, Br, $-CN$, $-OH$, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-C(CH_3)_3$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-OCH(CH_3)_2$, $-OCHF_2$, $-OCF_3$, $-C(O)CH_3$, $-C(O)OH$, $-C(O)OCH_3$, $-C(O)OC(CH_3)_3$, $-N(CH_3)_2$, ciclopropilo, cianociclopropilo, y fenilo; R_{4b} es $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2CH_3$, $-C(CH_3)_3$, $-CH_2F$, $-CF_3$, $-CH_2OH$, $-CH_2OCH_3$, $-CH_2OCHF_2$, $-CH_2$(ciclohexilo), o ciclopropilo; R_{4d} es $-OCH_3$; y R_1, R_2, R_3, R_5, y m se definen en el primer aspecto, el segundo aspecto, o el tercer aspecto. En esta modalidad se incluyen los compuestos en los que R_4 es $-CH_2R_{4a}$, $-CD_2R_{4a}$, o $-CH_2CH_2R_{4a}$, $-CHR_{4a}R_{4b}$, o $-CDR_{4a}R_{4b}$. También en esta modalidad se incluyen los compuestos en los que R_4 es $-CH_2R_{4a}$, $-CH_2CH_2R_{4a}$, o $-CHR_{4a}R_{4b}$.

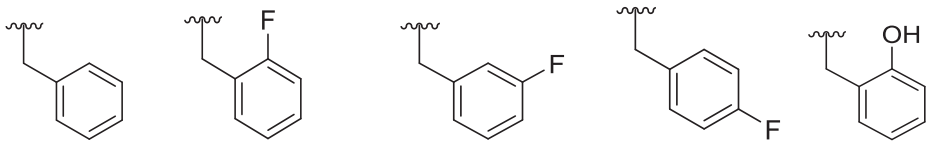
En una modalidad, se proporciona un compuesto de la Fórmula (I) o una sal del mismo en donde: R_4 es $-CHR_{4a}R_{4b}$; R_{4a} y R_{4b} son independientemente fenilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, pirazolilo, imidazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, oxadiazolilo, tetrazolilo, tiadiazolilo, tiazolilo, triazolilo, dihidrobenzo[b][1,4]dioxinilo, dihidrobenzo[b][1,4]dioxepinilo, dihidrobenzofuranilo, benzo[d][1,3]dioxolilo, o pirazolo[1,5-a]piridinilo, cada uno sustituido por cero a 3 sustituyentes independientemente seleccionados de F, Cl, Br, $-CN$, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-C(CH_3)_3$, $-CHF_2$, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-OCH(CH_3)_2$, $-OCF_3$, $-CF_3$, $-S(O)_2CH_3$, ciclopropilo, (*terc*-butoxicarbonilo)azetidinilo, tetrahidropiranilo, morfolinilo, fluorofenilo, y metilpiperidinilo; y R_1, R_2, R_3, R_5, y m se definen en el primer aspecto, el

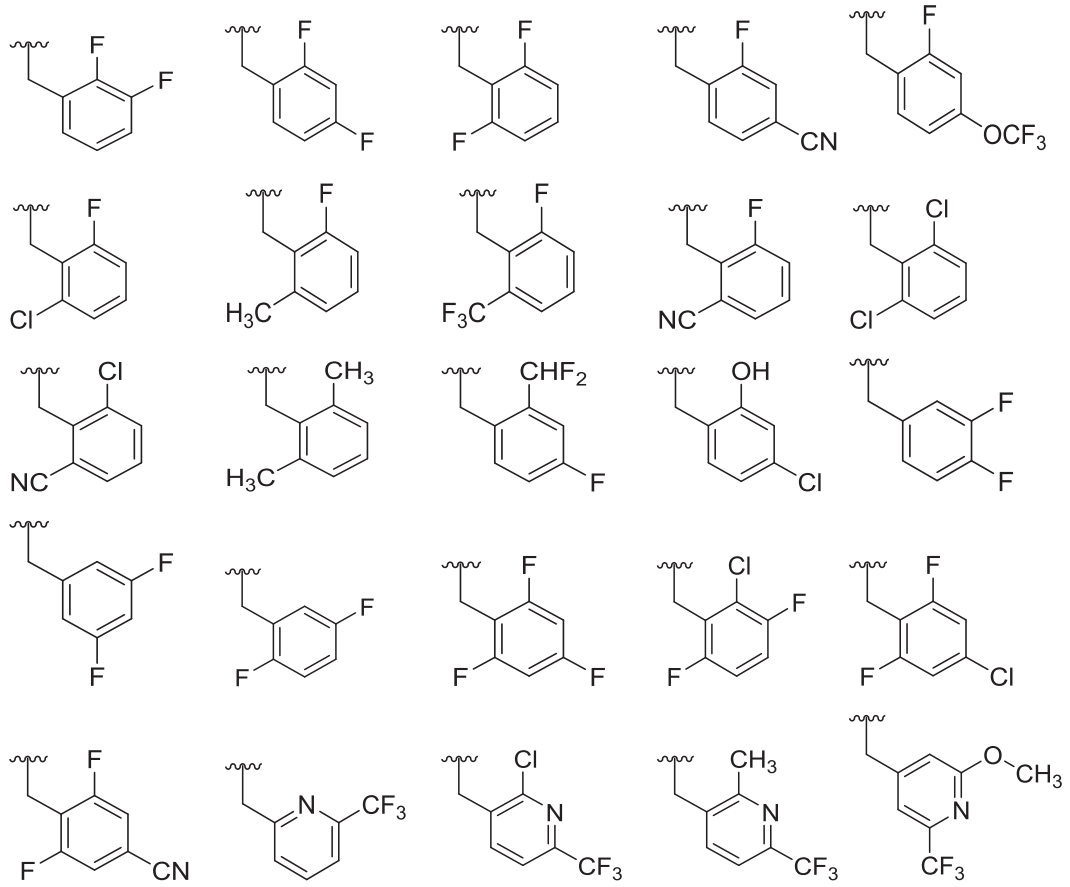
segundo aspecto, o el tercer aspecto.

En una modalidad, se proporciona un compuesto de la Fórmula (I) o una sal del mismo en donde: R_4 es $-CHR_{4a}R_{4b}$: R_{4a} es fenilo o piridinilo, cada uno sustituido por cero a 2 sustituyentes independientemente seleccionados de F, Cl, Br, –CN, $-CH_3$, y $-OCF_3$; R_{4b} es fenilo, piridinilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirazinilo, imidazolilo, isotiazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, oxazolilo, pirazolilo, tetrazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, triazolilo, tetrahidropiranilo, pirazolo[1,5-a]piridinilo, benzodioxolilo, dihidrobenzofuranilo, benzo[d][1,3]dioxolilo, o dihidrobenzo[b][1,4]dioxepinilo, cada uno sustituido por cero a 3 sustituyentes independientemente seleccionados de F, Cl, –CN, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-C(CH_3)_3$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-OCH(CH_3)_2$, $-OCF_3$, $-S(O)_2CH_3$, ciclopropilo, (*terc*-butoxicarbonilo)azetidinilo, tetrahidropiranilo, morfolinilo, y metilpiperidinilo; y R_1, R_2, R_3, R_5, y m se definen en el primer aspecto, el segundo aspecto, o el tercer aspecto.

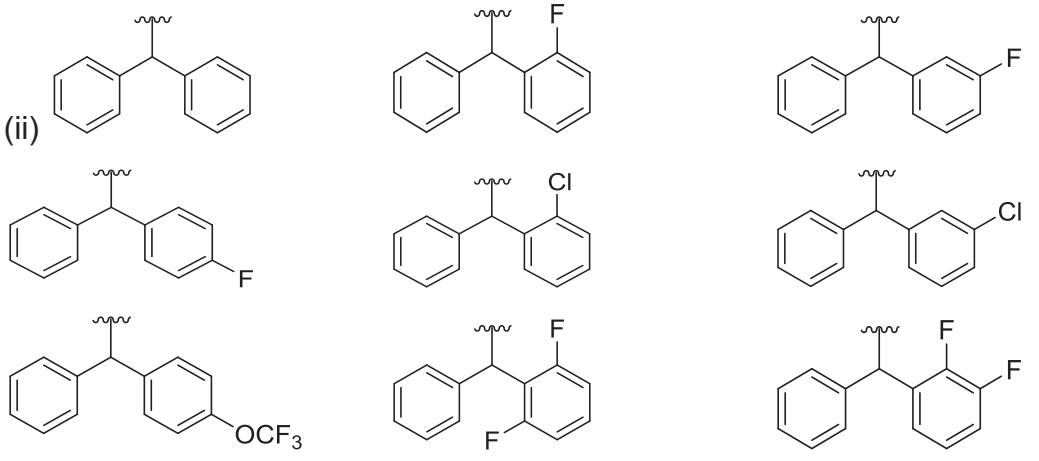
En una modalidad, se proporciona un compuesto de la Fórmula (I) o una sal del mismo en donde: R_4 es $-CHR_{4a}R_{4b}$; R_{4a} y R_{4b} junto con el átomo de carbono al cual están unidos, forman un cicloalquilo C_{3-6} o un heterociclilo de 3 a 6 miembros, cada uno sustituido por cero a 3 R_f; y R_1, R_2, R_3, R_5, R_f, y m se definen en el primer aspecto, el segundo aspecto, o el tercer aspecto. En esta modalidad se incluyen los compuestos en los que R_{4a} y R_{4b} junto con el átomo de carbono al cual están unidos, forman un cicloalquilo C_{3-6} sustituido por cero a 3 R_f. También en esta modalidad se incluyen los compuestos en los que R_{4a} y R_{4b} junto con el átomo de carbono al cual están unidos, forman un heterociclilo 3 a 6 miembros sustituido por cero a 3 R_f.

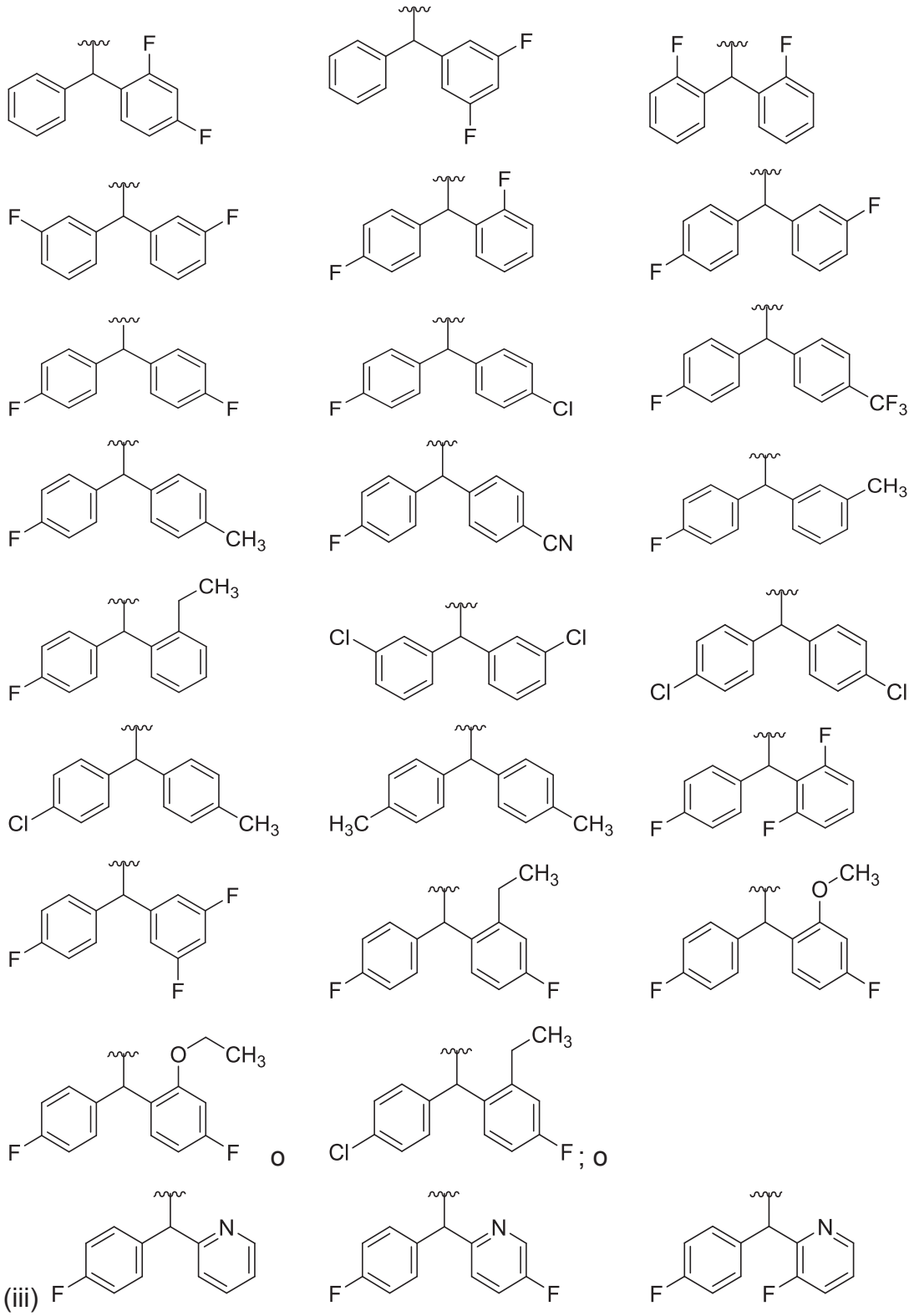
En una modalidad, se proporciona un compuesto de la Fórmula (I) o una sal del mismo en donde R_4 es:

(i) 

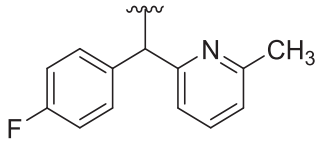
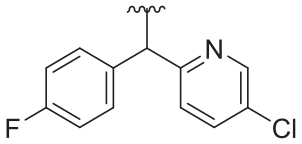
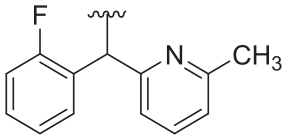
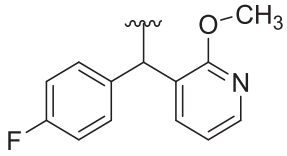
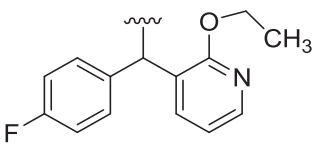
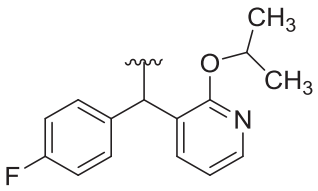
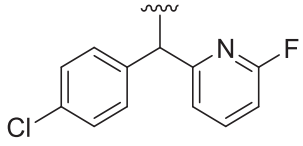
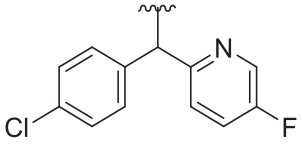
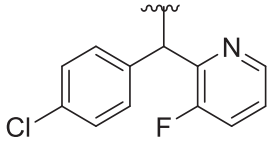
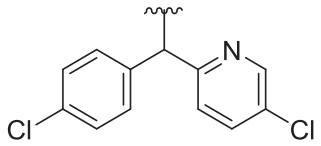
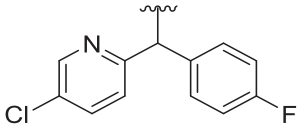
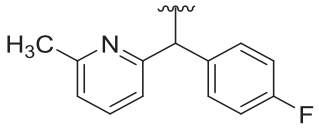
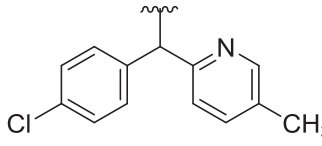
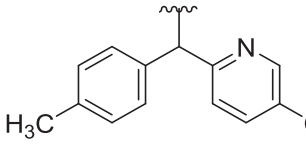


(ii)



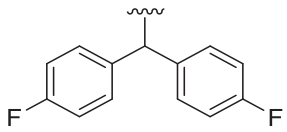
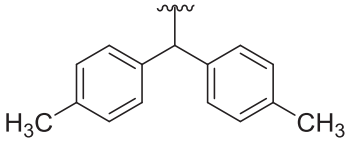
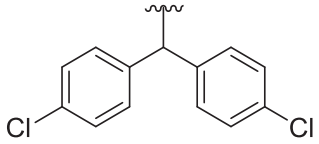
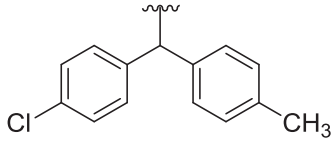
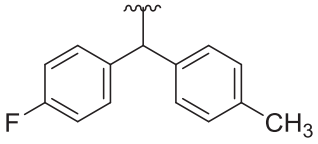
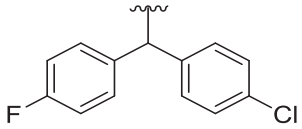
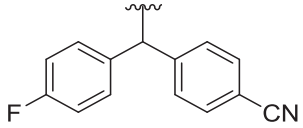
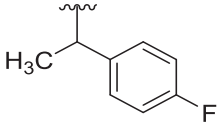
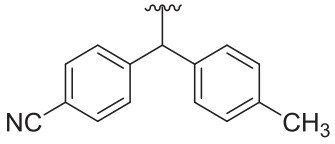


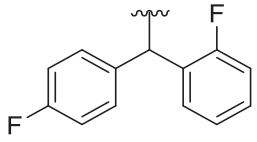
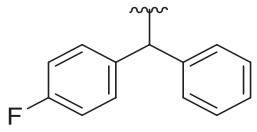
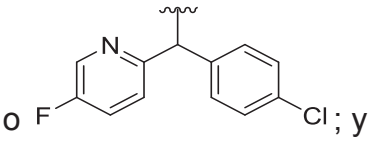
(iii)

5 ; y R_1, R_2, R_3, R_5 y m se definen en el primer aspecto, el segundo aspecto, o el tercer aspecto. En esta modalidad se incluyen los compuestos en los que R_1 es H, Br, –CN, o $–OCH_3$; R_2 es $–CH_3$; y R_3 es H, F, Cl, o –CN.

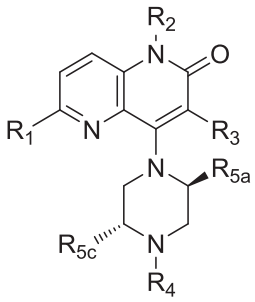
En una modalidad, se proporciona un compuesto de la Fórmula (I) o una 10 sal del mismo en donde R_4 es:

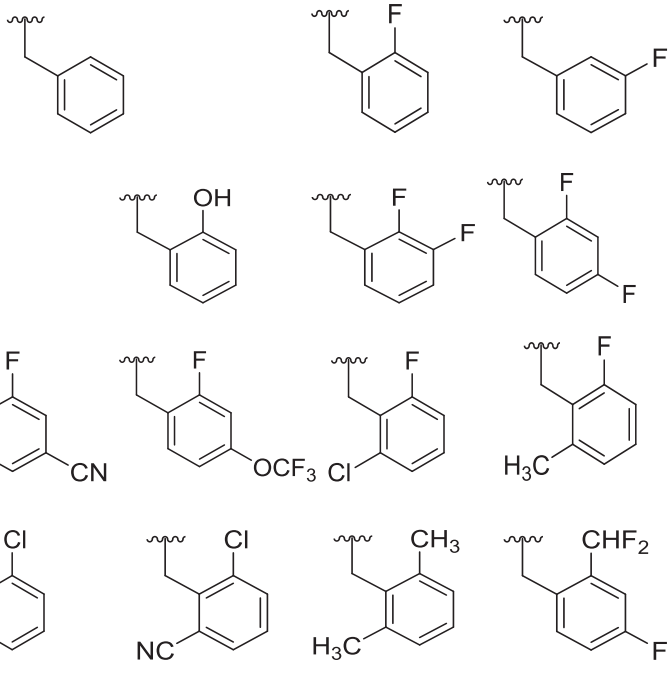
R_1, R_2, R_3, R_5, y m se definen en el primer aspecto, el segundo aspecto, o el tercer aspecto. En esta modalidad se incluyen los compuestos en los que R_1 es H, Br, –CN, o $-OCH_3$; R_2 es $-CH_3$; y R_3 es H, F, Cl, o –CN. También en esta modalidad se incluyen los compuestos en los que R_1 es –CN; R_2 es $-CH_3$; y R_3 es H, F, o –CN.

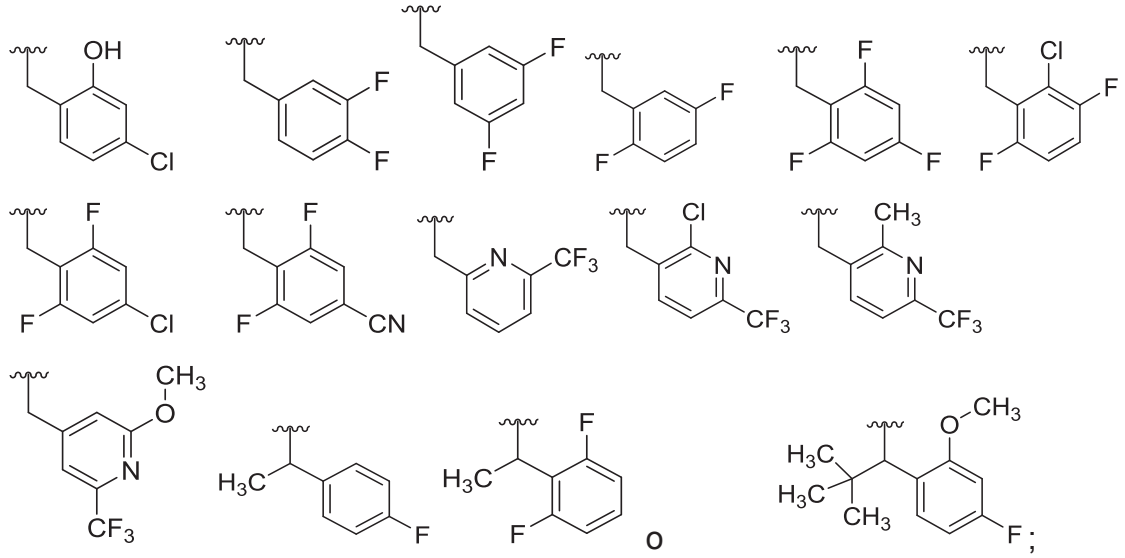
En una modalidad, se proporciona un compuesto de la Fórmula (I) o una sal del mismo en donde dicho compuesto tiene la estructura de la Fórmula (III):



(III)

en donde R_1 es –CN; R_2 es $-CH_3$; R_3 es H, F, o –CN; R_{5a} y R_{5c} son independientemente H, $-CH_3$, o $-CH_2CH_3$, en donde al menos uno de R_{5a} y R_{5c} es $-CH_3$ o $-CH_2CH_3$; y R_4 es: (i)

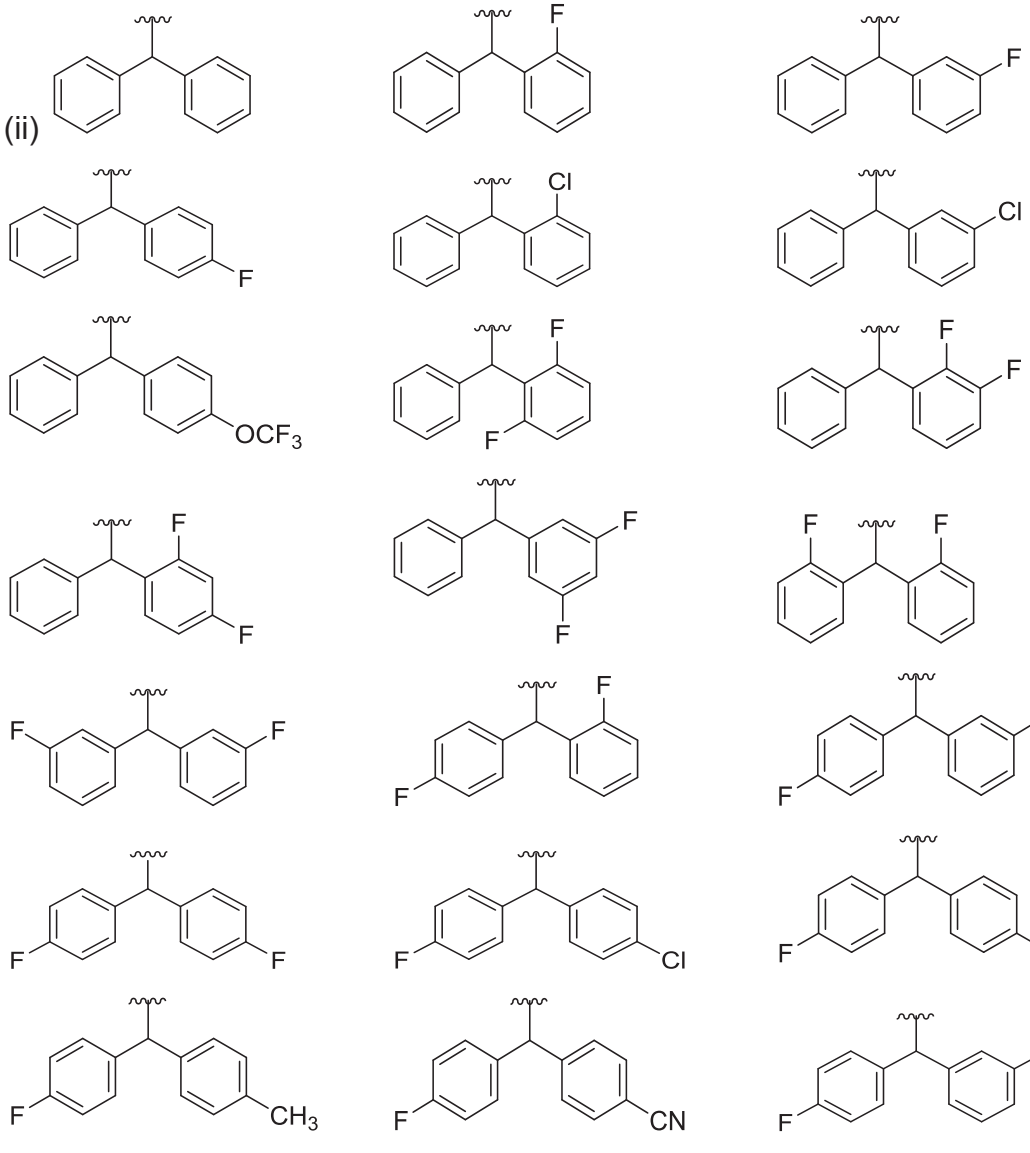


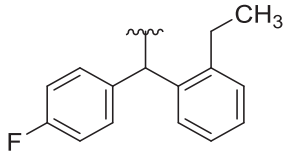
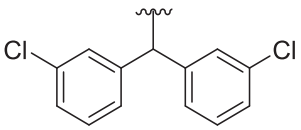
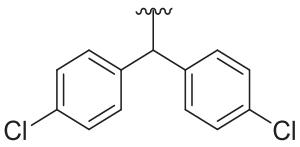
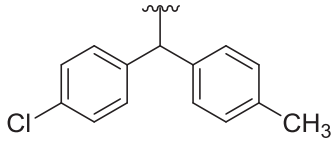
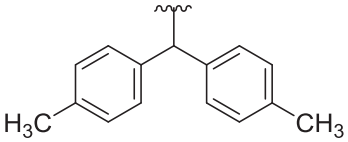
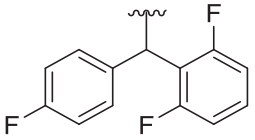
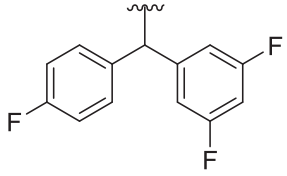
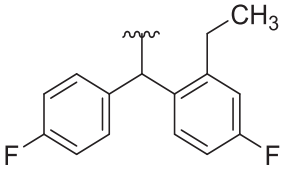
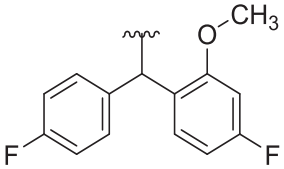
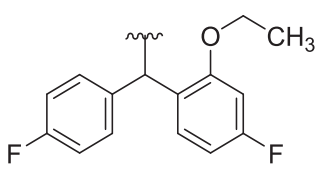
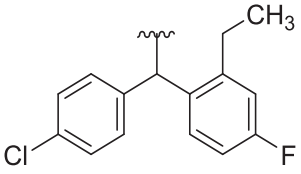
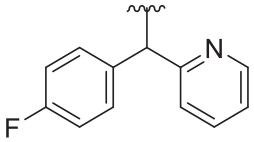
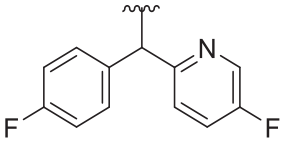
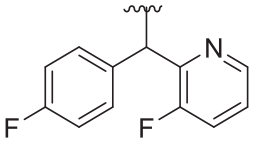
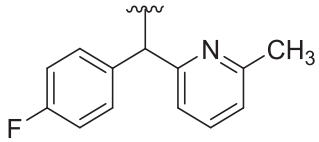
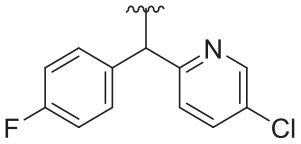
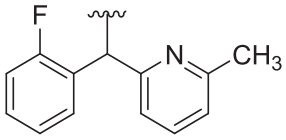
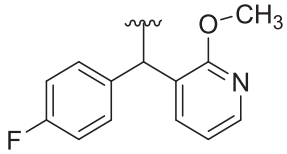
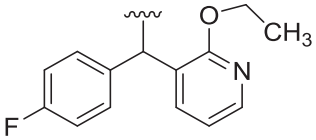
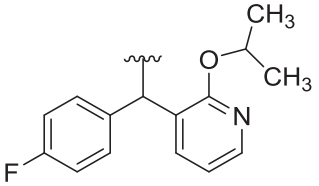
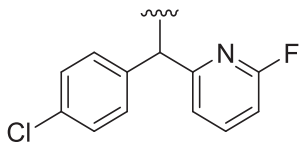
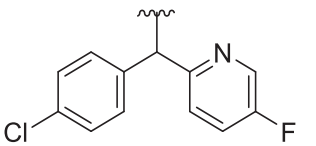
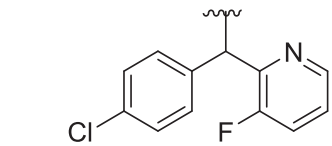
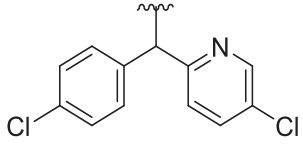
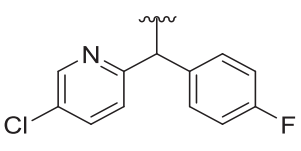
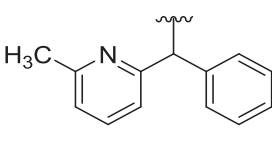


o

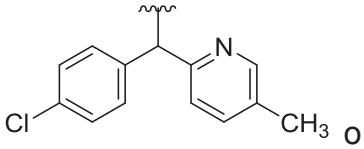
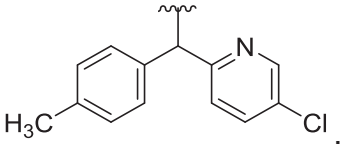
;

(ii)

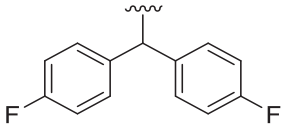
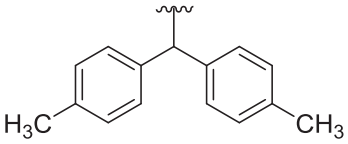
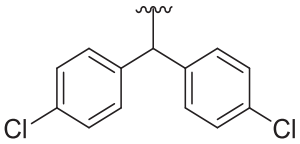
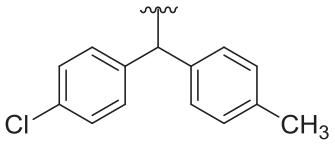
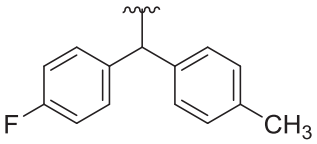
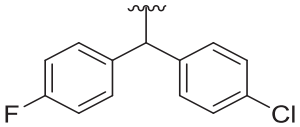
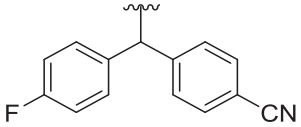
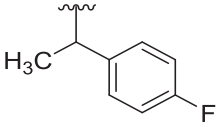
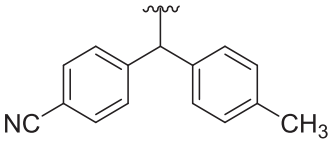
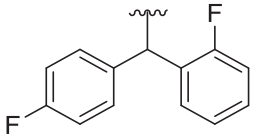
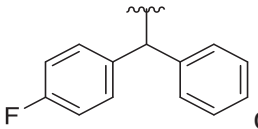
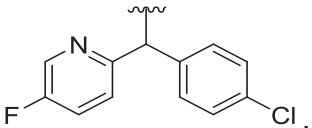













o
; o
(iii)
















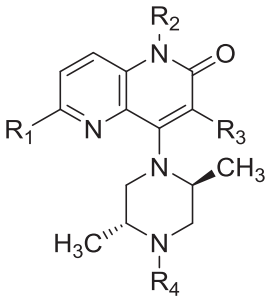
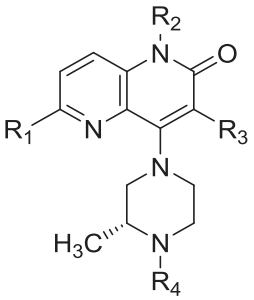
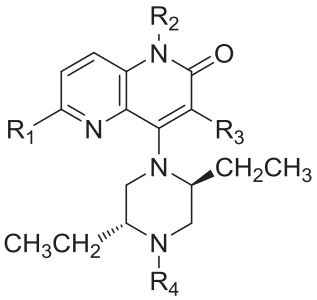
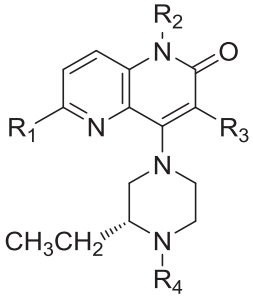
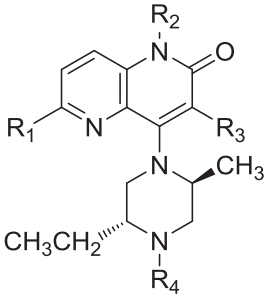
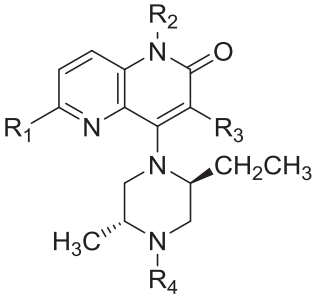


En esta modalidad se incluyen los compuestos en los que R_4 es:

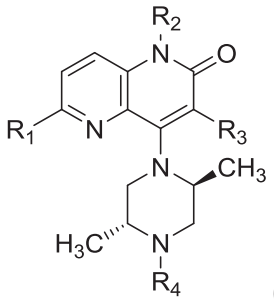













En una modalidad, se proporiona un compuesto de la Fórmula (I) o una sal del mismo en donde dicho compuesto es:

En una modalidad, se proporciona un compuesto de la Fórmula (I) o una

sal del mismo en donde dicho compuesto tiene la estructura de la Fórmula (III):



(III)

y R_1, R_2, R_3, y R_4 se definen en el primer aspecto, el segundo aspecto, o el tercer aspecto. En esta modalidad se incluyen los compuestos en los que R_1 es H, F, Cl, Br, –CN,alquilo C_{1-3} sustituido por cero a 4 R_{1a}, ciclopropilo sustituido por cero a 3 R_{1a},alcoxi C_{1-3} sustituido por cero a 3 R_{1a}, $-NR_aR_a$, $-S(O)_nCH_3$, o $-P(O)(CH_3)_2$; cada R_{1a} es independientemente F, Cl, o –CN; cada R_a es independientemente H o alquilo C_{1-3}; R_2 es H o alquilo C_{1-2} sustituido por cero a 2 R_{2a}; cada R_{2a} es independientemente F, Cl, –CN, –OH, –O(alquilo C_{1-2}), ciclopropilo, alquenilo C_{3-4}, o alquinilo C_{3-4}; R_3 es H, F, Cl, Br, –CN, alquilo C_{1-2}, $-CF_3$, ciclopropilo, o $-NO_2$; R_4 es $-CH_2R_{4a}$, $-CHR_{4a}R_{4b}$, o $-CR_{4a}R_{4b}R_{4c}$; R_{4a} y R_{4b} son independientemente: (i) alquilo C_{1-4} sustituido por cero a 4 sustituyentes independientemente seleccionados de F, Cl, –CN, –OH, $-OCH_3$, fluoroalcoxi C_{1-3}, y $-NR_aR_a$; (ii) cicloalquilo C_{3-6}, heterociclilo, fenilo, o heteroarilo, cada uno sustituido por cero a 4 sustituyentes independientemente seleccionados de F, Cl, Br, –OH, –CN, alquilo C_{1-6}, fluoroalquilo C_{1-3}, $-CH_2OH$, alcoxi C_{1-3},fluoroalcoxi C_{1-3}, $-OCH_2CH{=}CH_2$, $-OCH_2C{\equiv}CH$, $-NR_cR_c$, $-NR_aS(O)_2$(alquilo C_{1-3}), $-NR_aC(O)$(alquilo C_{1-3}), $-NR_aC(O)O$(alquilo C_{1-4}), y R_d; o (iii) alquilo C_{1-3} sustituido por un grupo cíclico seleccionado de cicloalquilo C_{3-6}, heterociclilo, fenilo, y heteroarilo, dicho grupo cíclico sustituido por cero a 3 sustituyentes independientemente seleccionados de F, Cl, Br, –OH, –CN,alquilo C_{1-3}, fluoroalquilo C_{1-2},alcoxi C_{1-3}, fluoroalcoxi C_{1-2}, $-OCH_2CH{=}CH_2$, $-OCH_2C{\equiv}CH$, $-NR_cR_c$, $-NR_aS(O)_2$(alquilo C_{1-3}), $-NR_aC(O)$(alquilo C_{1-3}), y $-NR_aC(O)O$(alquilo C_{1-4}); o R_{4a} y R_{4b} junto con el átomo de carbono al cual están unidos, forman un cicloalquilo C_{3-6} o un heterociclilo de 3 a 6 miembros, cada uno sustituido por

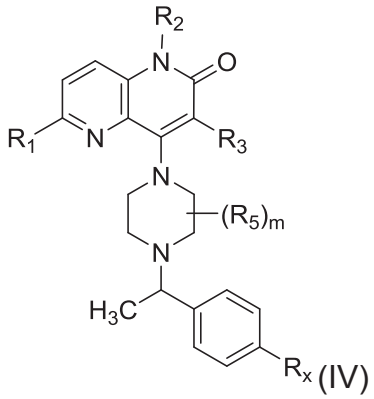
cero a 3 R_f; cada R_f es independientemente F, Cl, Br, –OH, –CN, alquilo C_{1-4}, fluoroalquilo C_{1-32}, alcoxi C_{1-3}, fluoroalcoxi C_{1-2}, $-OCH_2CH=CH_2$, $-OCH_2C\equiv CH$, $-NR_cR_c$, o un grupo cíclico seleccionado de cicloalquilo C_{3-6}, heterociclilo de 3 a 6 miembros, fenilo, heteroarilo monocíclico, y heteroarilo bicíclico, cada grupo cíclico sustituido por cero a 3 sustituyentes independientemente seleccionados de F, Cl, Br, –OH, –CN, alquilo C_{1-4},fluoroalquilo C_{1-2},alcoxi C_{1-3}, fluoroalcoxi C_{1-2}, y $-NR_cR_c$; R_{4c} es alquilo C_{1-4} o cicloalquilo C_{3-6}, cada uno sustituido por cero a 4 sustituyentes independientemente seleccionados de F, Cl, –OH, alcoxi C_{1-2}, fluoroalcoxi C_{1-2}, y –CN; cada R_c es independientemente H o alquilo C_{1-2}; R_d es fenilo sustituido por cero a 1 sustituyente seleccionado de F, Cl, $-CH_3$, y $-OCH_3$; y n es zero, 1, o 2.

En una modalidad, se proporciona un compuesto de la Fórmula (I) o una sal del mismo en donde R_4 es $-C(CH_3)R_{4a}$; y R_1, R_2, R_3, R_{4a}, R_5, y m se definen en el primer aspecto, el segundo aspecto, o el tercer aspecto. En esta modalidad se incluyen los compuestos en los que R_{4a} es fenilo o piridinilo, cada uno sustituido por cero a 3 sustituyentes independientemente seleccionados de F, Cl, –CN, $-CH_3$, $-CF_3$, $-OCH_3$, $-OCHF_2$, y $-OCF_3$. También en esta modalidad se incluyen los compuestos en los que R_{4a} es fenilo o piridinilo, cada uno sustituido por cero a 3 sustituyentes independientemente seleccionados de F, Cl, –CN, $-CH_3$, $-CF_3$, $-OCH_3$, $-OCHF_2$, y $-OCF_3$; R_1 es –CN; R_2 es $-CH_3$; y R_3 es hidrógeno o –CN. Adicionalmente, en esta modalidad se incluyen los compuestos en los que R_{4a} es fenilo o piridinilo, cada uno sustituido por cero a 3 sustituyentes independientemente seleccionados de F, Cl, –CN, $-CH_3$, $-CF_3$, $-OCH_3$, $-OCHF_2$, y $-OCF_3$. También en esta modalidad se incluyen los compuestos en los que R_{4a} es fenilo sustituido por 1 a 2 sustituyentes independientemente seleccionados de F, Cl, –CN, $-CH_3$, $-CF_3$, $-OCH_3$, $-OCHF_2$, y $-OCF_3$; R_1 es –CN; R_2 es $-CH_3$; R_3 es hidrógeno o –CN; m es 1 o 2; y cada R_5 es independientemente –CN, $-CH_3$, o $-CH_2CH_3$.

En una modalidad, se proporciona un compuesto de la Fórmula (I) o una sal del mismo en donde R_4 es $-C(CH_3)R_{4a}$; R_{4a} es fenilo sustituido por 1 a 2

sustituyentes independientemente seleccionados de F, Cl, –CN, $–CH_3$, $–CF_3$, $–OCH_3$, $–OCHF_2$, y $–OCF_3$; y R_1, R_2, R_3, R_5, y m se definen en el primer aspecto, el segundo aspecto, o el tercer aspecto. En esta modalidad se incluyen los compuestos en los que R_{4a} es fenilo sustituido por 1 a 2 sustituyentes independientemente seleccionados de F, $–CF_3$, $–OCHF_2$, y $–OCF_3$. También en esta modalidad se incluyen los compuestos en los que R_{4a} es fenilo sustituido por $–CF_3$, $–OCHF_2$, y $–OCF_3$; R_1 es –CN; R_2 es $–CH_3$; y R_3 es hidrógeno o –CN. Adicionalmente, en esta modalidad se incluyen los compuestos en los que R_{4a} es fenilo sustituido por $–CF_3$, $–OCHF_2$, y $–OCF_3$; R_1 es –CN; R_2 es $–CH_3$; R_3 es hidrógeno o –CN; m es 1 o 2; y cada R_5 es independientemente –CN, $–CH_3$, o $–CH_2CH_3$.

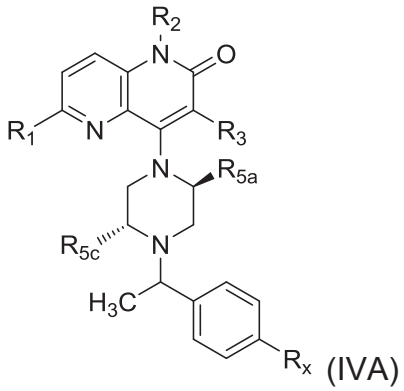
En una modalidad, se proporciona un compuesto de la Fórmula (I) o una sal del mismo en donde dicho compuesto tiene la estructura de la Fórmula (IV):



(IV)

en donde R_x es $–CF_3$, $–OCHF_2$, o $–OCF_3$; y R_1, R_2, R_3, R_5, y m se definen en el primer aspecto, el segundo aspecto, o el tercer aspecto. En esta modalidad se incluyen los compuestos en los que R_1 es –CN; R_2 es $–CH_3$; R_3 es hidrógeno o –CN; m es 1 o 2; y cada R_5 es independientemente $–CH_3$ o $–CH_2CH_3$.

En una modalidad, se proporciona un compuesto de la Fórmula (I) o una sal del mismo en donde dicho compuesto tiene la estructura de la Fórmula (IVA):



(IVA)

en donde R_x es $-CF_3$, $-OCHF_2$, o $-OCF_3$; y R_1, R_2, R_3, R_{5a}, y R_{5c} se definen en el primer aspecto, el segundo aspecto, o el tercer aspecto. En esta modalidad se incluyen los compuestos en los que R_1 es $-CN$; R_2 es $-CH_3$; R_3 es hidrógeno o $-CN$; y R_{5a} y R_{5c} son independientemente $-CH_3$ o $-CH_2CH_3$. También en esta modalidad se incluyen los compuestos en los que R_x es $-CF_3$ o $-OCF_3$. Adicionalmente, en esta modalidad se incluyen los compuestos en los que R_{5a} es $-CH_3$ y R_{5c} es $-CH_3$; o R_{5a} es $-CH_2CH_3$ y R_{5c} es $-CH_2CH_3$.

En una modalidad, se proporciona un compuesto de la Fórmula (I) o una sal del mismo en donde dicho compuesto es: 8- (4- (bis(4- fluorofenil)metil)- 3- (hidroximetil) piperazin- 1- il)- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2- carbonitrilo (1- 2); 8- ((2S,5R)- 4- (bis(4- fluorofenil)metil)- 2,5- dimetilpiperazin- 1- il)- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2- carbonitrilo (3); 8- ((2R,5S)- 4- (bis(4- fluorofenil)metil)- 2,5- dimetilpiperazin- 1- il)- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2- carbonitrilo (4); 4- ((2R,5S)- 4- (bis(4- fluorofenil)metil)- 2,5- dimetilpiperazin- 1- il)- 6- bromo- 1- metil- 2- oxo- 1,2- dihidro- 1,5- naftiridina- 3- carbonitrilo (5); 8- ((2R,5S)- 4- (bis(4- fluorofenil)metil)- 2,5- dimetilpiperazin- 1- il)- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2,7- dicarbonitrilo (6); 4- ((2R,5S)- 4- (bis(4- fluorofenil)metil)- 2,5- dimetilpiperazin- 1- il)- 6- bromo- 1- metil- 2- oxo- 1,2- dihidro- 1,5- naftiridina- 3- carbonitrilo (7); 8- (4- (bis(4- fluorofenil)metil)- 3- (fluorometil)piperazin- 1- il)- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2- carbonitrilo (8); 4- (4- (bis(4- fluorofenil)metil)- 3- (fluorometil)piperazin- 1- il)- 6- bromo- 1- metil- 2- oxo- 1,2- dihidro- 1,5- naftiridina- 3- carbonitrilo (9); (S)- 8- (4- (bis(4- fluorofenil)metil)- 3-

isopropilpiperazin- 1- il)- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2- carbonitrilo (10); (S)- 4- (4- (bis(4- fluorofenil)metil)- 3- isopropilpiperazin- 1- il)- 6- bromo- 1- metil- 2- oxo- 1,2- dihidro- 1,5- naftiridina- 3- carbonitrilo (11); (S)- 8- (4- (bis(4- fluorofenil)metil)- 3- isopropilpiperazin- 1- il)- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2,7- dicarbonitrilo (12); (S)- 4- (4- (bis(4- fluorofenil)metil)- 3- isopropilpiperazin- 1- il)- 6- bromo- 1- metil- 2- oxo- 1,2- dihidro- 1,5- naftiridina- 3- carbonitrilo (13); 4- (4- (bis(4- fluorofenil)metil)- 3- (hidroximetil)piperazin- 1- il)- 6- bromo- 1- metil- 2- oxo- 1,2- dihidro- 1,5- naftiridina- 3- carbonitrilo (14); 4- (4- (bis(4- fluorofenil)metil)- 3- (hidroximetil)piperazin- 1- il)- 6- bromo- 1- metil- 2- oxo- 1,2- dihidro- 1,5- naftiridina- 3- carbonitrilo (15- 16); 4- (4- (bis(4- fluorofenil)metil)- 3- (hidroximetil)piperazin- 1- il)- 6- bromo- 1- metil- 2- oxo- 1,2- dihidro- 1,5- naftiridina- 3- carbonitrilo (17); 8- ((2S,5R)- 4- (bis(4- fluorofenil)metil)- 2,5- dimetilpiperazin- 1- il)- 7- cloro- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2- carbonitrilo (18); 8- ((2S,5R)- 4- (bis(4- fluorofenil)metil)- 2,5- dimetilpiperazin- 1- il)- 7- bromo- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2- carbonitrilo (19); 8- ((2S,5R)- 4- (bis(4- fluorofenil)metil)- 2,5- dimetilpiperazin- 1- il)- 7- ciclopropil- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2- carbonitrilo (20); 8- ((2S,5R)- 4- (bis(4- fluorofenil)metil)- 2,5- dimetilpiperazin- 1- il)- 7- bromo- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2- carbonitrilo (21); 8- ((2S,5R)- 4- (bis(4- fluorofenil)metil)- 2,5- dimetilpiperazin- 1- il)- 5,7- dimetil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2- carbonitrilo (22); 8- (4- (bis(4- fluorofenil)metil)- 2- ciclopropilpiperazin- 1- il)- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2- carbonitrilo (23- 24); 8- ((2S,5R)- 4- (bis(4- clorofenil)metil)- 2,5- dimetilpiperazin- 1- il)- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2- carbonitrilo (25); 8- ((2S,5R)- 4- (bis(4- clorofenil)metil)- 2,5- dimetilpiperazin- 1- il)- 7- cloro- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2- carbonitrilo (26); 1- (bis(4- fluorofenil)metil)- 4- (6- ciano- 1- metil- 2- oxo- 1,2- dihidro- 1,5- naftiridin- 4- il)piperazina- 2- carboxilato de metilo (27); (R)- 8- (4- (bis(4- fluorofenil)metil)- 3- metilpiperazin- 1- il)- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2- carbonitrilo (28); (R)- 8- (4- (bis(4- fluorofenil)metil)- 3- metilpiperazin- 1- il)- 7- cloro- 5- metil-

6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2- carbonitrilo (29); (R)- 8- (4- (bis(4- fluorofenil)metil)- 3- metilpiperazin- 1- il)- 7- fluoro- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2- carbonitrilo (30); (R)- 4- (4- (bis(4- fluorofenil)metil)- 3- metilpiperazin- 1- il)- 6- bromo- 1- metil- 2- oxo- 1,2- dihidro- 1,5- naftiridina- 3- carbonitrilo (31); (R)- 8- (4- (bis(4- fluorofenil)metil)- 3- metilpiperazin- 1- il)- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2,7- dicarbonitrilo (32); (R)- 8- (4- (bis(4- clorofenil)metil)- 3- metilpiperazin- 1- il)- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2- carbonitrilo (33); (R)- 8- (4- (bis(4- clorofenil)metil)- 3- metilpiperazin- 1- il)- 7- fluoro- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2- carbonitrilo (34); (S)- 8- (4- (bis(4- fluorofenil)metil)- 3- metilpiperazin- 1- il)- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2- carbonitrilo (35); (S)- 8- (4- (bis(4- fluorofenil)metil)- 3- metilpiperazin- 1- il)- 7- cloro- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2- carbonitrilo (36); (S)- 4- (4- (bis(4- fluorofenil)metil)- 3- metilpiperazin- 1- il)- 6- bromo- 1- metil- 2- oxo- 1,2- dihidro- 1,5- naftiridina- 3- carbonitrilo (37); (S)- 8- (4- (bis(4- fluorofenil)metil)- 3- metilpiperazin- 1- il)- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2,7- dicarbonitrilo (38); 1- (bis(4- fluorofenil)metil)- 4- (6- ciano- 1- metil- 2- oxo- 1,2- dihidro- 1,5- naftiridin- 4- il)piperazina- 2- carboxilato de metilo (39- 40); 1- (bis(4- fluorofenil)metil)- 4- (6- ciano- 1- metil- 2- oxo- 1,2- dihidro- 1,5- naftiridin- 4- il)piperazina- 2- carboxamida (41- 42); 8- (4- (bis(4- fluorofenil)metil)- 3- cianopiperazin- 1- il)- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2- carbonitrilo (43); 8- (4- (bis(4- fluorofenil)metil)- 3- cianopiperazin- 1- il)- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2- carbonitrilo (44- 45); 1- (bis(4- fluorofenil)metil)- 4- (6- ciano- 1- metil- 2- oxo- 1,2- dihidro- 1,5- naftiridin- 4- il)- N- ciclopropilpiperazina- 2- carboxamida (46- 48); 1- (bis(4- fluorofenil)metil)- 4- (6- bromo- 3- ciano- 1- metil- 2- oxo- 1,2- dihidro- 1,5- naftiridin- 4- il)piperazina- 2- carboxilato de metilo (49); 1- (bis(4- fluorofenil)metil)- 4- (3,6- diciano- 1- metil- 2- oxo- 1,2- dihidro- 1,5- naftiridin- 4- il)piperazina- 2- carboxilato de metilo (50- 51); ácido 1- (bis(4- fluorofenil)metil)- 4- (6- bromo- 3- ciano- 1- metil- 2- oxo- 1,2- dihidro- 1,5- naftiridin- 4- il)piperazina- 2- carboxílico (52); ácido 1- (bis(4- fluorofenil)metil)- 4- (3,6- diciano- 1- metil- 2- oxo- 1,2- dihidro- 1,5- naftiridin- 4- il)piperazina- 2-

carboxílico(53- 54); ácido 1- (bis(4- fluorofenil)metil)- 4- (6- ciano- 1- metil- 2- oxo- 1,2- dihidro- 1,5- naftiridin- 4- il)piperazina- 2- carboxílico(55); 1- (bis(4- fluorofenil)metil)- 4- (6- bromo- 3- ciano- 1- metil- 2- oxo- 1,2- dihidro- 1,5- naftiridin- 4- il)piperazina- 2- carboxamida (56); 1- (bis (4- fluorofenil)metil)- 4- (3,6- diciano- 1- metil- 2- oxo- 1,2- dihidro- 1,5- naftiridin- 4- il)piperazina- 2- carboxamida (57- 58); 1- (bis(4- fluorofenil)metil)- 4- (6- bromo- 3- ciano- 1- metil- 2- oxo- 1,2- dihidro- 1,5- naftiridin- 4- il)- N- ciclopropilpiperazina- 2- carboxamida (59); 1- (bis(4- fluorofenil)metil)- N- ciclopropil- 4- (3,6- diciano- 1- metil- 2- oxo- 1,2- dihidro- 1,5- naftiridin- 4- il)piperazina- 2- carboxamida (60- 61); 1- (bis(4- fluorofenil)metil)- 4- (6- ciano- 1- metil- 2- oxo- 1,2- dihidro- 1,5- naftiridin- 4- il)piperazina- 2- carboxilato de isopropilo (62- 63); 1- (bis(4- fluorofenil)metil)- 4- (3,6- diciano- 1- metil- 2- oxo- 1,2- dihidro- 1,5- naftiridin- 4- il)piperazina- 2- carboxilato de isopropilo (64- 65); (S)- 1- (bis(4- fluorofenil)metil)- 4- (6- ciano- 1- metil- 2- oxo- 1,2- dihidro- 1,5- naftiridin- 4- il)piperazina- 2- carboxilato de metilo (66); 4- (6- ciano- 1- metil- 2- oxo- 1,2- dihidro- 1,5- naftiridin- 4- il)- 1- ((4- fluoro- 2- metoxifenil)(4- fluorofenil)metil)piperazina- 2- carboxilato de metilo (67- 68); 4- (6- ciano- 1- metil- 2- oxo- 1,2- dihidro- 1,5- naftiridin- 4- il)- 1- ((4- fluoro- 2- metoxifenil)(4- fluorofenil)metil)piperazina- 2- carboxilato de metilo (69- 70); 4- (6- ciano- 1- metil- 2- oxo- 1,2- dihidro- 1,5- naftiridin- 4- il)- 1- ((4- fluoro- 2- metoxifenil)(4- fluorofenil)metil)piperazina- 2- carboxilato de metilo (71- 72); 1- (bis(4- fluorofenil)metil)- 4- (6- ciano- 1- metil- 3- nitro- 2- oxo- 1,2- dihidro- 1,5- naftiridin- 4- il)piperazina- 2- carboxilato de metilo (73); 1- (bis(4- fluorofenil)metil)- 4- (6- ciano- 3- fluoro- 1- metil- 2- oxo- 1,2- dihidro- 1,5- naftiridin- 4- il)piperazina- 2- carboxilato de metilo (74- 75); 1- (bis(4- fluorofenil)metil)- 4- (3- cloro- 6- ciano- 1- metil- 2- oxo- 1,2- dihidro- 1,5- naftiridin- 4- il)piperazina- 2- carboxilato de metilo (76- 77); 8- (4- (bis(4- fluorofenil)metil)- 3- (2- hidroxipropan- 2- il)piperazin- 1- il)- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2- carbonitrilo (78- 79); 8- (4- (bis(4- fluorofenil)metil)- 3- (2- fluoropropan- 2- il)piperazin- 1- il)- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2- carbonitrilo (80- 81); 8- (4- (bis(4- fluorofenil)metil)- 3- metil- 5- (2- metilpiridin- 4- il)piperazin- 1- il)- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2-

carbonitrilo (84); 8- (4- (bis(4- fluorofenil)metil)- 3- isobutirilpiperazin- 1- il)- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2- carbonitrilo (86- 87); 8- (4- (bis(4- fluorofenil)metil)- 3- (2- hidroxi- 3- metilbutan- 2- il)piperazin- 1- il)- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2- carbonitrilo (88- 89); 8- (4- (bis(4- fluorofenil)metil)- 3- (2- fluoro- 3- metilbutan- 2- il)piperazin- 1- il)- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2- carbonitrilo, TFA (90- 91); 8- (4- (bis(4- fluorofenil)metil)- 3- (metoximetil)piperazin- 1- il)- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2- carbonitrilo (92- 93); 1- (bis(4- clorofenil)metil)- 4- (6- ciano- 3- fluoro- 1- metil- 2- oxo- 1,2- dihidro- 1,5- naftiridin- 4- il)piperazina- 2- carboxilato de metilo (94- 95); 1- (bis(4- clorofenil)metil)- 4- (6- ciano- 1- metil- 2- oxo- 1,2- dihidro- 1,5- naftiridin- 4- il)piperazina- 2- carboxilato de metilo (96- 97); (R)- 8- (4- (bis(4- fluorofenil)metil)- 3- metilpiperazin- 1- il)- 7- bromo- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2- carbonitrilo (98); (R)- 8- (4- (bis(4- fluorofenil)metil)- 3- metilpiperazin- 1- il)- 5,7- dimetil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2- carbonitrilo (99); 8- (4- (bis (4- fluorofenil)metil)- 3- (hidroximetil)piperazin- 1- il)- 7- cloro- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2- carbonitrilo (100- 101); (R)- 4- (4- (bis(4- clorofenil)metil)- 3- metilpiperazin- 1- il)- 6- bromo- 1- metil- 2- oxo- 1,2- dihidro- 1,5- naftiridina- 3- carbonitrilo (102); (R)- 8- (4- (bis(4- clorofenil)metil)- 3- metilpiperazin- 1- il)- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2,7- dicarbonitrilo (103); (R)- 8- (4- (bis(4- clorofenil)metil)- 3- metilpiperazin- 1- il)- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2- carbonitrilo, dimetilformamida (104); (R)- 8- (4- (bis(4- clorofenil)metil)- 3- metilpiperazin- 1- il)- 7- cloro- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2- carbonitrilo, dimetilformamida (105); 1- (bis(4- fluorofenil)metil)- 4- (6- ciano- 1- metil- 2- oxo- 1,2- dihidro- 1,5- naftiridin- 4- il)piperazina- 2- carboxilato de ciclopropilo (106- 107); 8- ((2S,5R)- 4- ((4- fluoro- 2- metoxifenil)(4- fluorofenil)metil)- 2,5- dimetilpiperazin- 1- il)- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2- carbonitrilo (108- 109); 6- bromo- 4- ((2S,5R)- 4- ((4- fluoro- 2- metoxifenil)(4- fluorofenil)metil)- 2,5- dimetilpiperazin- 1- il)- 1- metil- 2- oxo- 1,2- dihidro- 1,5- naftiridina- 3- carbonitrilo (110); 8- ((2S,5R)- 4- ((4- fluoro- 2- metoxifenil)(4- fluorofenil)metil)- 2,5- dimetilpiperazin- 1- il)- 5-

metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2,7- dicarbonitrilo (111- 112); 4- (bis(4-fluorofenil)metil)- 1- (6- bromo- 3- ciano- 1- metil- 2- oxo- 1,2- dihidro- 1,5-naftiridin- 4- il)piperazina- 2- carboxilato de metilo (113); 4- (bis(4-fluorofenil)metil)- 1- (3,6- diciano- 1- metil- 2- oxo- 1,2- dihidro- 1,5- naftiridin- 4-il)piperazina- 2- carboxilato de metilo (114); 4- (bis(4- fluorofenil)metil)- 1- (6-bromo- 3- ciano- 1- metil- 2- oxo- 1,2- dihidro- 1,5- naftiridin- 4- il)piperazina- 2-carboxilato de metilo (115); 4- (bis(4- fluorofenil)metil)- 1- (3,6- diciano- 1- metil-2- oxo- 1,2- dihidro- 1,5- naftiridin- 4- il)piperazina- 2- carboxilato de metilo (116-117); 4- (4- (bis(4- fluorofenil)metil)- 2- (hidroximetil)piperazin- 1- il)- 6- bromo- 1-metil- 2- oxo- 1,2- dihidro- 1,5- naftiridina- 3- carbonitrilo (118); 8- ((2R,5S)- 4-((4- fluoro- 2- metoxifenil)(4- fluorofenil)metil)- 2,5- dimetilpiperazin- 1- il)- 5-metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2- carbonitrilo (119); 8- ((2R,5S)- 4-((4- fluoro- 2- metoxifenil)(4- fluorofenil)metil)- 2,5- dimetilpiperazin- 1- il)- 5-metil- 7- nitro- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2- carbonitrilo (120); 8-((2S,5R)- 4- ((4- fluoro- 2- metoxifenil)(4- fluorofenil)metil)- 2,5- dimetilpiperazin-1- il)- 5- metil- 7- nitro- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2- carbonitrilo (121-122); 8- (4- (bis(4- fluorofenil)metil)- 2,3- dimetilpiperazin- 1- il)- 5- metil- 6- oxo-5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2- carbonitrilo (123- 124); 8- ((2S,5S)- 4- (bis(4-fluorofenil)metil)- 2- isopropil- 5- metilpiperazin- 1- il)- 5- metil- 6- oxo- 5,6-dihidro- 1,5- naftiridina- 2- carbonitrilo (125); 8- (4- (bis(4- fluorofenil)metil)- 3- (5-metil- 1,3,4- oxadiazol- 2- il)piperazin- 1- il)- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5-naftiridina- 2- carbonitrilo (126); (S)- 8- (4- (bis(4- fluorofenil) metil)- 2-etilpiperazin- 1- il)- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2- carbonitrilo (127); (S)- 8- (4- (bis(4- fluorofenil)metil)- 3- etilpiperazin- 1- il)- 5- metil- 6- oxo-5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2- carbonitrilo (128); 8- ((2S)- 4- ((4- fluoro- 2-metoxifenil)(4- fluorofenil)metil)- 2- metilpiperazin- 1- il)- 5- metil- 6- oxo- 5,6-dihidro- 1,5- naftiridina- 2- carbonitrilo (129- 130); 8- ((2R,5R)- 4- (bis(4-fluorofenil) metil)- 2,5- dimetilpiperazin- 1- il)- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5-naftiridina- 2- carbonitrilo (131); 8- ((2R,5R)- 4- (bis(4- fluorofenil)metil)- 2,5-dimetilpiperazin- 1- il)- 7- cloro- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2-carbonitrilo (132); 8- ((2S,5S)- 4- (bis(4- fluorofenil)metil)- 2,5- dimetilpiperazin- 1-

il)- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2- carbonitrilo (133); (S)- 8- (4- (bis(4- fluorofenil)metil)- 2- metilpiperazin- 1- il)- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2- carbonitrilo (134); (R)- 8- (4- (bis(4- fluorofenil)metil)- 2- metilpiperazin- 1- il)- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2- carbonitrilo (135); 4- (bis(4- fluorofenil) metil)- 1- (6- ciano- 1- metil- 2- oxo- 1,2- dihidro- 1,5- naftiridin- 4- il)piperazina- 2- carboxilato de metilo (136- 137); ácido 4- (bis(4- fluorofenil)metil)- 1- (6- ciano- 1- metil- 2- oxo- 1,2- dihidro- 1,5- naftiridin- 4- il)piperazina- 2- carboxílico (138); 4- (bis(4- fluorofenil)metil)- 1- (6- ciano- 1- metil- 2- oxo- 1,2- dihidro- 1,5- naftiridin- 4- il)- N- ciclopropilpiperazina- 2- carboxamida (139- 140); 4- (bis(4- fluorofenil)metil)- 1- (6- ciano- 1- metil- 2- oxo- 1,2- dihidro- 1,5- naftiridin- 4- il)piperazina- 2- carboxamida (141- 142); 8- (4- (bis(4- fluorofenil)metil)- 2- cianopiperazin- 1- il)- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2- carbonitrilo (143- 144); 8- (4- (bis(4- fluorofenil)metil)- 2- cianopiperazin- 1- il)- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2- carbonitrilo (145); 8- (4- (bis(4- fluorofenil)metil)- 2- (hidroximetil)piperazin- 1- il)- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2- carbonitrilo (146- 148); 8- (4- (bis(4- fluorofenil)metil)- 2- (fluorometil)piperazin- 1- il)- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2- carbonitrilo (149- 151); 8- (4- (bis(4- fluorofenil)metil)- 2,5- diciclopropilpiperazin- 1- il)- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2- carbonitrilo (152- 153); 8- (4- (bis(4- fluorofenil)metil)- 2- fenilpiperazin- 1- il)- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2- carbonitrilo (154- 156); 8- ((2S,5R)- 4- (bis(4- fluorofenil)metil)- 2,5- dimetilpiperazin- 1- il)- 7- fluoro- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2- carbonitrilo (157); 4- ((2S,5R)- 4- (bis(4- fluorofenil)metil)- 2,5- dimetilpiperazin- 1- il)- 6- bromo- 1- metil- 2- oxo- 1,2- dihidro- 1,5- naftiridina- 3- carbonitrilo (158); 8- ((2S,5R)- 4- (bis(4- fluorofenil)metil)- 2,5- dimetilpiperazin- 1- il)- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2,7- dicarbonitrilo (159); 4- ((2S,5R)- 4- (bis(4- fluorofenil)metil)- 2,5- dimetilpiperazin- 1- il)- 1- metil- 2- oxo- 1,2- dihidro- 1,5- naftiridina- 3- carbonitrilo (160); 8- ((2S,5R)- 4- (bis(4- fluorofenil)metil)- 2,5- dimetilpiperazin- 1- il)- 5- metil- 7- nitro- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2- carbonitrilo (161); 4- (bis(4- fluorofenil)metil)- 1- (3- bromo- 6- ciano- 1- metil- 2- oxo- 1,2- dihidro- 1,5-

naftiridin- 4- il)piperazina- 2- carboxilato de metilo (162); 8- (4- (bis(4- fluorofenil)metil)- 3,5- dimetilpiperazin- 1- il)- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2- carbonitrilo (163); (R)- 8- (4- (bis(4- clorofenil)metil)- 3- isopropilpiperazin- 1- il)- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2- carbonitrilo (167); (R)- 8- (4- (bis(4- fluorofenil)metil)- 3- isopropilpiperazin- 1- il)- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2- carbonitrilo (168); (R)- 8- (4- (bis(4- fluorofenil)metil)- 3- isopropilpiperazin- 1- il)- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2,7- dicarbonitrilo (169); (R)- 8- (4- (bis(4- fluorofenil)metil)- 2- etilpiperazin- 1- il)- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2- carbonitrilo (170); 8- (4- (bis(4- fluorofenil)metil)- 3,3- dimetilpiperazin- 1- il)- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2- carbonitrilo (171); (R)- 8- (4- (bis(4- fluorofenil)metil)- 3- etilpiperazin- 1- il)- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2- carbonitrilo (172); (R)- 8- (4- (bis(4- fluorofenil)metil)- 3- etilpiperazin- 1- il)- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2,7- dicarbonitrilo (173); (R)- 8- (4- (bis(4- fluorofenil)metil)- 3- etilpiperazin- 1- il)- 7- fluoro- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2- carbonitrilo (174); (R)- 8- (4- (bis(4- fluorofenil)metil)- 3- etilpiperazin- 1- il)- 7- cloro- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2- carbonitrilo (175); (R)- 8- (4- (bis(4- clorofenil)metil)- 3- etilpiperazin- 1- il)- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2- carbonitrilo (176); (R)- 8- (4- (bis(4- clorofenil)metil)- 3- etilpiperazin- 1- il)- 7- cloro- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2- carbonitrilo (177); (R)- 8- (4- (bis(4- clorofenil)metil)- 3- etilpiperazin- 1- il)- 7- fluoro- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2- carbonitrilo (178); (R)- 8- (4- (bis(4- clorofenil)metil)- 3- etilpiperazin- 1- il)- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2,7- dicarbonitrilo (179); (R)- 8- (4- (bis(4- clorofenil)metil)- 3- etilpiperazin- 1- il)- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2- carbonitrilo (180); (R)- 8- (4- (bis(4- fluorofenil)metil)- 2- isopropilpiperazin- 1- il)- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2- carbonitrilo (181); 8- [(2S,5R)- 4- [(4- fluorofenil)(fenil)metil]- 2,5- dimetilpiperazin- 1- il]- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2- carbonitrilo (182); 8- [(2S,5R)- 4- [(4- fluorofenil)(fenil)metil]- 2,5- dimetilpiperazin- 1- il]- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2- carbonitrilo (183- 184); 8- [(2S,5R)-

4- [1- (4- fluoro- 2- metoxifenil)- 2,2- dimetilpropil]- 2,5- dimetilpiperazin- 1- il]- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2- carbonitrilo (185- 186); 8- [(2S,5R)- 4- [(4- fluorofenil)(3- fluoropiridin- 2- il)metil]- 2,5- dimetilpiperazin- 1- il]- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2- carbonitrilo (187); 8- [(2S,5R)- 4- [(4- fluorofenil)(3- fluoropiridin- 2- il)metil]- 2,5- dimetilpiperazin- 1- il]- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2- carbonitrilo (188); 8- [(2S,5R)- 4- [(4- clorofenil)(3- fluoropiridin- 2- il)metil]- 2,5- dimetilpiperazin- 1- il]- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2- carbonitrilo (189- 190); 8- [(2S,5R)- 4- [(4- clorofenil)(5- fluoropiridin- 2- il)metil]- 2,5- dimetilpiperazin- 1- il]- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2- carbonitrilo (191- 192); 8- [(2S,5R)- 4- [(4- fluorofenil)(5- fluoropiridin- 2- il)metil]- 2,5- dimetilpiperazin- 1- il]- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2- carbonitrilo (193- 194); 8- [(2S,5R)- 4- [(4- clorofenil)(6- fluoropiridin- 2- il)metil]- 2,5- dimetilpiperazin- 1- il]- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2- carbonitrilo (197- 198); 8- [(2S,5R)- 4- [(4- fluorofenil)(piridin- 2- il)metil]- 2,5- dimetilpiperazin- 1- il]- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2- carbonitrilo (197- 198); 8- [(2S,5R)- 4- [(5- cloropiridin- 2- il)(4- metilfenil)metil]- 2,5- dimetilpiperazin- 1- il]- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2- carbonitrilo (201- 202); 8- [(2S,5R)- 4- [(4- clorofenil)(5- cloropiridin- 2- il)metil]- 2,5- dimetilpiperazin- 1- il]- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2- carbonitrilo (201- 202); 8- [(2S,5R)- 4- [(4- fluorofenil)(6- metilpiridin- 2- il)metil]- 2,5- dimetilpiperazin- 1- il]- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2- carbonitrilo (203- 204); 8- [(2S,5R)- 4- [(2- etoxipiridin- 3- il)(4- fluorofenil)metil]- 2,5- dimetilpiperazin- 1- il]- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2- carbonitrilo (205- 206); 8- [(2S,5R)- 4- [(4- fluorofenil)[2- (propan- 2- iloxi)piridin- 3- il]metil]- 2,5- dimetilpiperazin- 1- il]- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2- carbonitrilo (207- 208); 8- [(2S,5R)- 4- [(4- fluorofenil)(2- metoxipiridin- 3- il)metil]- 2,5- dimetilpiperazin- 1- il]- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2- carbonitrilo (209- 210); 8- [(2S,5R)- 4- [(5- cloropiridin- 2- il)(4- fluorofenil)metil]- 2,5- dimetilpiperazin- 1- il]- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2- carbonitrilo (211- 212); 8- [(2S,5R)- 4- [(4- clorofenil)(5- metilpiridin- 2- il)metil]- 2,5- dimetilpiperazin- 1- il]- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5-

naftiridina- 2- carbonitrilo (213- 214); 8- [(2S,5R)- 4- [(3- fluorofenil)(5-metilpiridin- 2- il)metil]- 2,5- dimetilpiperazin- 1- il]- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro-1,5- naftiridina- 2- carbonitrilo (215- 216); 7- cloro- 8- [(2S,5R)- 4- [(4-fluorofenil)(fenil)metil]- 2,5- dimetilpiperazin- 1- il]- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro-1,5- naftiridina- 2- carbonitrilo (217- 218); 3- cloro- 4- {4- [(4-fluorofenil)(fenil)metil]piperazin- 1- il}- 6- metoxi- 1- metil- 1,2- dihidro- 1,5-naftiridin- 2- ona (219- 220); 8- [(2S,5R)- 2,5- dimetil- 4- {fenil[4-(trifluorometoxi)fenil]metil}piperazin- 1- il]- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5-naftiridina- 2- carbonitrilo (221- 222); 8- [(2S,5R)- 4- [(4- fluorofenil)(3-metilfenil)metil]- 2,5- dimetilpiperazin- 1- il]- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5-naftiridina- 2- carbonitrilo (223- 224); 8- [(2S,5R)- 4- [(4- clorofenil)(2- etil- 4-fluorofenil)metil]- 2,5- dimetilpiperazin- 1- il]- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5-naftiridina- 2- carbonitrilo (225- 226); 8- [(2S,5R)- 4- [(2- etil- 4- fluorofenil)(4-fluorofenil)metil]- 2,5- dimetilpiperazin- 1- il]- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5-naftiridina- 2- carbonitrilo (227- 228); 8- [(2S,5R)- 4- [(2- etoxi- 4- fluorofenil)(4-fluorofenil)metil]- 2,5- dimetilpiperazin- 1- il]- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5-naftiridina- 2- carbonitrilo (229- 230); 4- [(2S,5R)- 4- [(4- clorofenil)(2- etil- 4-fluorofenil)metil]- 2,5- dimetilpiperazin- 1- il]- 6- metoxi- 1- metil- 1,2- dihidro- 1,5-naftiridin- 2- ona (231- 232); 4- [(2S,5R)- 4- [(2- etil- 4- fluorofenil)(4-fluorofenil)metil]- 2,5- dimetilpiperazin- 1- il]- 6- metoxi- 1- metil- 1,2- dihidro- 1,5-naftiridin- 2- ona (233- 234); 4- [(2S,5R)- 4- [(2- etilfenil)(4- fluorofenil)metil]- 2,5-dimetilpiperazin- 1- il]- 6- metoxi- 1- metil- 1,2- dihidro- 1,5- naftiridin- 2- ona (235- 236); 8- [(2S,5R)- 4- (difenilmetil)- 2,5- dimetilpiperazin- 1- il]- 5- metil- 6-oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2- carbonitrilo (237); 4- [(2S,5R)- 4- [(4-fluorofenil)(fenil)metil]- 2,5- dimetilpiperazin- 1- il]- 6- metoxi- 1- metil- 1,2-dihidro- 1,5- naftiridin- 2- ona (238- 239); 4- [(2S,5R)- 4- [(4- clorofenil)(4-fluorofenil)metil]- 2,5- dimetilpiperazin- 1- il]- 6- metoxi- 1- metil- 1,2- dihidro- 1,5-naftiridin- 2- ona (240); 4- [(2S,5R)- 4- [bis(4- fluorofenil)metil]- 2,5-dimetilpiperazin- 1- il]- 6- metoxi- 1- metil- 1,2- dihidro- 1,5- naftiridin- 2- ona (241); 8- [(2S,5R)- 4- {[2- (difluorometil)- 4- fluorofenil]metil}- 2,5-dimetilpiperazin- 1- il]- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2- carbonitrilo

(242); 8- [(2S,5R)- 4- {[2- fluoro- 4- (trifluorometoxi)fenil]metil}- 2,5- dimetilpiperazin- 1- il]- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2- carbonitrilo (243); 8- [(2S,5R)- 4- [(4- cloro- 2- hidroxifenil)metil]- 2,5- dimetilpiperazin- 1- il]- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2- carbonitrilo (244); 8- [(2S,5R)- 4- [(2- hidroxifenil)metil]- 2,5- dimetilpiperazin- 1- il]- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2- carbonitrilo (245); 8- [(2S,5R)- 2,5- dimetil- 4- [(2,4,6- trifluorofenil)metil]piperazin- 1- il]- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2- carbonitrilo (246); 8- [(2S,5R)- 4- [(4- clorofenil)(4- metilfenil)metil]- 2,5- dimetilpiperazin- 1- il]- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2- carbonitrilo (247); 8- [(2S,5R)- 4- [(3- fluorofenil)(4- fluorofenil)metil]- 2,5- dimetilpiperazin- 1- il]- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2- carbonitrilo (248); 8- [(2S,5R)- 4- [(3- fluorofenil)(4- fluorofenil)metil]- 2,5- dimetilpiperazin- 1- il]- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2- carbonitrilo (249); 8- [(2S,5R)- 4- [(4- clorofenil)(4- metilfenil)metil]- 2,5- dimetilpiperazin- 1- il]- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2- carbonitrilo (250); 8- [(2S,5R)- 4- [(4- fluorofenil)(4- metilfenil)metil]- 2,5- dimetilpiperazin- 1- il]- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2- carbonitrilo (251); 8- [(2S,5R)- 4- [(4- fluorofenil)(4- metilfenil)metil]- 2,5- dimetilpiperazin- 1- il]- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2- carbonitrilo (252); 8- [(2S,5R)- 4- [(4- ciano- 2- fluorofenil)metil]- 2,5- dimetilpiperazin- 1- il]- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2- carbonitrilo (253); 8- [(2S,5R)- 4- {[2- fluoro- 6- (trifluorometil)fenil]metil}- 2,5- dimetilpiperazin- 1- il]- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2- carbonitrilo (254); 8- [(2S,5R)- 4- [(2- fluoro- 6- metilfenil)metil]- 2,5- dimetilpiperazin- 1- il]- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2- carbonitrilo (255); 8- [(2S,5R)- 4- [1- (2,6- difluorofenil)etil]- 2,5- dimetilpiperazin- 1- il]- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2- carbonitrilo (256); 8- [(2S,5R)- 4- [bis(3- clorofenil)metil]- 2,5- dimetilpiperazin- 1- il]- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2- carbonitrilo (257); 8- [(2S,5R)- 4- [bis(2- fluorofenil)metil]- 2,5- dimetilpiperazin- 1- il]- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2- carbonitrilo (258); 8- [(2S,5R)- 4- [(2- clorofenil)(fenil)metil]- 2,5- dimetilpiperazin- 1- il]- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2- carbonitrilo (259); 8- [(2S,5R)- 4- [(2- cloro- 6- cianofenil)metil]- 2,5- dimetilpiperazin- 1- il]- 5-

metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2- carbonitrilo (260); 8- [(2S,5R)- 4- [(2- cloro- 6- fluorofenil)metil]- 2,5- dimetilpiperazin- 1- il]- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2- carbonitrilo (261); 8- [(2S,5R)- 4- [(2,5- difluorofenil)metil]- 2,5- dimetilpiperazin- 1- il]- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2- carbonitrilo (262); 8- [(2S,5R)- 4- [(2,6- diclorofenil)metil]- 2,5- dimetilpiperazin- 1- il]- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2- carbonitrilo (263); 8- [(2S,5R)- 4- benzil- 2,5- dimetilpiperazin- 1- il]- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2- carbonitrilo (264); 8- [(2S,5R)- 4- [(2,6- dimetilfenil)metil]- 2,5- dimetilpiperazin- 1- il]- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2- carbonitrilo (265); 8- [(2S,5R)- 4- [(2- cloro- 3,6- difluorofenil)metil]- 2,5- dimetilpiperazin- 1- il]- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2- carbonitrilo (266); 8- [(2S,5R)- 4- [(4- ciano- 2,6- difluorofenil)metil]- 2,5- dimetilpiperazin- 1- il]- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2- carbonitrilo (267); 8- [(2S,5R)- 4- [(4- cloro- 2,6- difluorofenil)metil]- 2,5- dimetilpiperazin- 1- il]- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2- carbonitrilo (268); 8- [(2S,5R)- 4- [(2- ciano- 6- fluorofenil)metil]- 2,5- dimetilpiperazin- 1- il]- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2- carbonitrilo (269); 8- [(2S,5R)- 4- [bis(3- fluorofenil)metil]- 2,5- dimetilpiperazin- 1- il]- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2- carbonitrilo (270); 8- [(2S,5R)- 4- [(2,6- difluorofenil)metil]- 2,5- dimetilpiperazin- 1- il]- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2- carbonitrilo (271); 8- [(2S,5R)- 4- [(2,6- difluorofenil)(fenil)metil]- 2,5- dimetilpiperazin- 1- il]- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2- carbonitrilo (272); 8- [(2S,5R)- 4- [(2,6- difluorofenil)(fenil)metil]- 2,5- dimetilpiperazin- 1- il]- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2- carbonitrilo, TFA (273); 8- [(2S,5R)- 4- [(2,6- difluorofenil)(4- fluorofenil)metil]- 2,5- dimetilpiperazin- 1- il]- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2- carbonitrilo (274); 8- [(2S,5R)- 4- [(2,6- difluorofenil)(4- fluorofenil)metil]- 2,5- dimetilpiperazin- 1- il]- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2- carbonitrilo (275); 8- [(2S,5R)- 4- [(2,3- difluorofenil)(fenil)metil]- 2,5- dimetilpiperazin- 1- il]- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2- carbonitrilo (276); 8- [(2S,5R)- 4- [(2,4- difluorofenil)metil]- 2,5- dimetilpiperazin- 1- il]- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2- carbonitrilo (277); 8-

[(2S,5R)- 2,5- dimetil- 4- {[6- (trifluorometil)piridin- 2- il]metil}piperazin- 1- il]- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2- carbonitrilo (278); 8- [(2S,5R)- 2,5- dimetil- 4- {[2- metil- 6- (trifluorometil)piridin- 3- il]metil}piperazin- 1- il]- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2- carbonitrilo (279); 8- [(2S,5R)- 4- {[2- metoxi- 6- (trifluorometil)piridin- 4- il]metil}- 2,5- dimetilpiperazin- 1- il]- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2- carbonitrilo (280); 8- [(2S,5R)- 4- {[2- cloro- 6- (trifluorometil)piridin- 3- il]metil}- 2,5- dimetilpiperazin- 1- il]- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2- carbonitrilo (281); 8- [(2S,5R)- 4- [(3- clorofenil)(fenil)metil]- 2,5- dimetilpiperazin- 1- il]- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2- carbonitrilo (282); 8- [(2S,5R)- 4- [(2,4- difluorofenil)(fenil)metil]- 2,5- dimetilpiperazin- 1- il]- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2- carbonitrilo (283); 8- [(2S,5R)- 4- [(2- fluorofenil)(4- fluorofenil)metil]- 2,5- dimetilpiperazin- 1- il]- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2- carbonitrilo (284); 8- [(2S,5R)- 4- [(2- fluorofenil)(fenil)metil]- 2,5- dimetilpiperazin- 1- il]- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2- carbonitrilo (285); 8- [(2S,5R)- 4- [(2,3- difluorofenil)metil]- 2,5- dimetilpiperazin- 1- il]- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2- carbonitrilo (286); 8- [(2S,5R)- 4- [(2- fluorofenil)metil]- 2,5- dimetilpiperazin- 1- il]- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2- carbonitrilo (287); 8- [(2S,5R)- 4- [(3,5- difluorofenil)(fenil)metil]- 2,5- dimetilpiperazin- 1- il]- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2- carbonitrilo (288); 8- [(2S,5R)- 4- [(3,5- difluorofenil)(4- fluorofenil)metil]- 2,5- dimetilpiperazin- 1- il]- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2- carbonitrilo (289); 8- [(2S,5R)- 4- [(3,5- difluorofenil)metil]- 2,5- dimetilpiperazin- 1- il]- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2- carbonitrilo (290); 8- [(2S,5R)- 4- [(3,4- difluorofenil)metil]- 2,5- dimetilpiperazin- 1- il]- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2- carbonitrilo (291); 8- [(2S,5R)- 4- [(3- fluorofenil)metil]- 2,5- dimetilpiperazin- 1- il]- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2- carbonitrilo (292); 8- [(2S,5R)- 4- [(3- fluorofenil)(4- fluorofenil)metil]- 2,5- dimetilpiperazin- 1- il]- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2- carbonitrilo (293); 8- [(2S,5R)- 4- [(4- fluorofenil)[4- (trifluorometil)fenil]metil]- 2,5- dimetilpiperazin- 1- il]- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro-

1,5- naftiridina- 2- carbonitrilo (294); 8- [(2S,5R)- 4- [(4- fluorofenil)(4-metilfenil)metil]- 2,5- dimetilpiperazin- 1- il]- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5-naftiridina- 2- carbonitrilo (295); 8- [(2S,5R)- 4- [(3- fluorofenil)(fenil)metil]- 2,5-dimetilpiperazin- 1- il]- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2- carbonitrilo (296); 8- [(2S,5R)- 4- [(4- fluorofenil)metil]- 2,5- dimetilpiperazin- 1- il]- 5- metil- 6-oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2- carbonitrilo (297); 8- ((2S,5R)- 4- ((4-clorofenil)(4- cianofenil)metil)- 2,5- dimetilpiperazin- 1- il)- 5- metil- 6- oxo- 5,6-dihidro- 1,5- naftiridina- 2- carbonitrilo (298); 8- [(2S,5R)- 4- [(4- clorofenil)(4-metilfenil)metil]- 2,5- dimetilpiperazin- 1- il]- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5-naftiridina- 2- carbonitrilo (299); 8- [(2S,5R)- 4- [(4- clorofenil)(4- fluorofenil)metil]-2,5- dimetilpiperazin- 1- il]- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2-carbonitrilo (300); 8- [(2S,5R)- 4- [bis(4- metilfenil)metil]- 2,5- dimetilpiperazin- 1-il]- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2- carbonitrilo (301); 8- ((2S,5R)-4- ((4- clorofenil)(4- fluorofenil)metil)- 2,5- dimetilpiperazin- 1- il)- 5- metil- 6- oxo-5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2- carbonitrilo (302); 8- ((2S,5R)- 4- ((4- clorofenil)(4-fluorofenil)metil)- 2,5- dimetilpiperazin- 1- il)- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5-naftiridina- 2- carbonitrilo (303); 8- ((2S,5R)- 4- ((2- fluorofenil)(4-fluorofenil)metil)- 2,5- dimetilpiperazin- 1- il)- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5-naftiridina- 2- carbonitrilo (304); 8- ((2S,5R)- 4- ((2- fluorofenil)(4-fluorofenil)metil)- 2,5- dimetilpiperazin- 1- il)- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5-naftiridina- 2- carbonitrilo (305); 8- ((2S,5R)- 4- ((4- cianofenil)(4-fluorofenil)metil)- 2,5- dimetilpiperazin- 1- il)- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5-naftiridina- 2- carbonitrilo (306); 8- ((2S,5R)- 4- ((4- cianofenil)(4-fluorofenil)metil)- 2,5- dimetilpiperazin- 1- il)- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5-naftiridina- 2- carbonitrilo (307); 8- ((2S,5R)- 4- (1- (4- fluorofenil)etil)- 2,5-dimetilpiperazin- 1- il)- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2- carbonitrilo (308- 309); 8- ((2S,5R)- 4- ((4- cianofenil)(p- tolil)metil)- 2,5- dimetilpiperazin- 1-il)- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2- carbonitrilo, sal de TFA (310-311); 8- ((3R)- 4- ((4- fluorofenil)(pirimidin- 4- il)metil)- 3- metilpiperazin- 1- il)- 5-metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2,7- dicarbonitrilo (312- 313); 8- ((3R)-4- ((4- clorofenil)(2- metilpirimidin- 5- il)metil)- 3- metilpiperazin- 1- il)- 5- metil- 6-

oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2,7- dicarbonitrilo (314); 8- ((3R)- 4- ((4-fluorofenil)(2- metilpirimidin- 4- il)metil)- 3- metilpiperazin- 1- il)- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2,7- dicarbonitrilo (315- 316); 8- ((3R)- 4- ((4-fluorofenil)(pirimidin- 5- il)metil)- 3- metilpiperazin- 1- il)- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2,7- dicarbonitrilo (317- 318); 8- ((3R)- 4- ((4-clorofenil)(pirimidin- 4- il)metil)- 3- metilpiperazin- 1- il)- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2,7- dicarbonitrilo (319- 320); 8- ((3R)- 4- ((2- (terc-butil)pirimidin- 4- il)(4- fluorofenil)metil)- 3- metilpiperazin- 1- il)- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2,7- dicarbonitrilo (321); 8- ((2S,5R)- 4- ((4-cianofenil)(p- tolil)metil)- 2,5- dimetilpiperazin- 1- il)- 7- fluoro- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2- carbonitrilo (322); 8- ((2S,5R)- 4- ((4- clorofenil)(4-(trifluorometoxi)fenil)metil)- 2,5- dimetilpiperazin- 1- il)- 7- fluoro- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2- carbonitrilo (323- 324); 7- fluoro- 8- ((2S,5R)- 4- ((4- fluorofenil)(4- (trifluorometil)fenil)metil)- 2,5- dimetilpiperazin- 1- il)- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2- carbonitrilo (325- 326); 8- ((2S,5R)- 4- ((4-cianofenil)(4- fluorofenil)metil)- 2,5- dimetilpiperazin- 1- il)- 7- fluoro- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2- carbonitrilo (327- 328); 8- ((2S,5R)- 4- ((2,6-difluorofenil)(4- fluorofenil)metil)- 2,5- dimetilpiperazin- 1- il)- 7- fluoro- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2- carbonitrilo (329 y 336); 7- fluoro- 8- ((2S,5R)- 4- ((3- fluorofenil)(4- fluorofenil)metil)- 2,5- dimetilpiperazin- 1- il)- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2- carbonitrilo (330- 331); 7- fluoro- 8- ((2S,5R)- 4- ((4- fluorofenil)(p- tolil)metil)- 2,5- dimetilpiperazin- 1- il)- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2- carbonitrilo (332); 7- fluoro- 8- ((2S,5R)- 4- ((2- fluorofenil)(4- fluorofenil)metil)- 2,5- dimetilpiperazin- 1- il)- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2- carbonitrilo (333- 334); 7- fluoro- 8- ((2S,5R)- 4- ((4- fluorofenil)(p- tolil)metil)- 2,5- dimetilpiperazin- 1- il)- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2- carbonitrilo (335); 8- ((2S,5R)- 4- (1- (2,4-difluorofenil)propil)- 2,5- dimetilpiperazin- 1- il)- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2- carbonitrilo (337- 339); 8- [(2S,5R)- 5- etil- 2- metil- 4- [(piridin- 2- il)[4- (trifluorometoxi)fenil] metil]piperazin- 1- il]- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2- carbonitrilo (340- 341); 8- ((2S,5R)- 5- etil- 2- metil- 4- (piridin- 2-

il(4- (trifluorometoxi)fenil)metil)piperazin- 1- il)- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2- carbonitrilo (342- 343); 8- ((2S,5R)- 4- (1- (3,4- difluorofenil)propil)- 2,5- dimetilpiperazin- 1- il)- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2- carbonitrilo (344); 8- ((2R,5S)- 2,5- dimetil- 4- (1- (4- (trifluorometil)fenil)etil)piperazin- 1- il)- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2- carbonitrilo (345- 346); 8- ((2S,5R)- 4- (1- (2,4- difluorofenil)propil)- 2,5- dimetilpiperazin- 1- il)- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2- carbonitrilo (347- 349); 8- ((2S,5R)- 4- ((5- etilpiridin- 2- il)(3- fluorofenil)metil)- 2,5- dimetilpiperazin- 1- il)- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2- carbonitrilo (350- 351); 8- ((2S,5R)- 4- (2- metoxi- 4- (trifluorometoxi)benzil)- 2,5- dimetilpiperazin- 1- il)- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2- carbonitrilo (352); 8- ((2S,5R)- 4- (1- (5- cloro- 2,3- dihidrobenzofuran- 7- il)propil)- 2,5- dimetilpiperazin- 1- il)- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2- carbonitrilo (353 y 356- 357); 8- ((2S,5R)- 4- ((5- etilpiridin- 2- il)(3- fluorofenil) metil)- 2,5- dimetilpiperazin- 1- il)- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2- carbonitrilo (354); 8- ((2S,5R)- 4- ((3- clorofenil)(5- etilpiridin- 2- il)metil)- 2,5- dimetilpiperazin- 1- il)- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2- carbonitrilo (354- 355); 8- ((2S,5R)- 4- ((4- fluorofenil)(tetrahidro- 2H- piran- 2- il)metil)- 2,5- dimetilpiperazin- 1- il)- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2- carbonitrilo (358- 359); 8- ((2S,5R)- 4- ((4- cianofenil)(5- metilpiridin- 2- il)metil)- 2,5- dimetilpiperazin- 1- il)- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2- carbonitrilo (360- 361); 8- ((2S,5R)- 4- ((4- clorofenil)(4- metilpiridin- 2- il)metil)- 2,5- dimetilpiperazin- 1- il)- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2- carbonitrilo (362 y 364); 8- ((2S,5R)- 4- ((4- clorofenil)(5- metilpiridin- 2- il)metil)- 2,5- dimetilpiperazin- 1- il)- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2- carbonitrilo (363- 365); 8- ((2S,5R)- 4- ((3,4- difluorofenil)(piridin- 2- il)metil)- 2,5- dimetilpiperazin- 1- il)- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2- carbonitrilo (366); 8- ((2S,5R)- 4- ((6- fluoropiridin- 2- il)(4- (trifluorometoxi)fenil)metil)- 2,5- dimetilpiperazin- 1- il)- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2- carbonitrilo (367- 368); 8- ((2S,5R)- 4- ((3- clorofenil)(5- metilpiridin- 2- il)metil)- 2,5- dimetilpiperazin- 1- il)- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2- carbonitrilo

(369); 8- ((2S,5R)- 4- ((3- fluorofenil)(5- (trifluorometil)piridin- 2- il)metil)- 2,5-dimetilpiperazin- 1- il)- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2- carbonitrilo (370- 371); 8- ((2S,5R)- 4- ((3- clorofenil)(5- metilpiridin- 2- il)metil)- 2,5-dimetilpiperazin- 1- il)- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2- carbonitrilo (372); 8- ((2S,5R)- 4- ((3- cloro- 4- metilfenil)(5- metilpiridin- 2- il)metil)- 2,5-dimetilpiperazin- 1- il)- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2- carbonitrilo (373 y 380); 8- ((2S,5R)- 4- ((3- fluorofenil)(piridin- 2- il)metil)- 2,5-dimetilpiperazin- 1- il)- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2- carbonitrilo (374 y 379); 8- ((2S,5R)- 4- ((3,4- difluorofenil)(piridin- 2- il)metil)- 2,5-dimetilpiperazin- 1- il)- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2- carbonitrilo (375- 376); 8- ((2S,5R)- 2,5- dimetil- 4- (piridin- 2- il(4- (trifluorometoxi)fenil)metil) piperazin- 1- il)- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2- carbonitrilo (377-378); 8- ((2S,5R)- 4- ((4- clorofenil)(piridin- 2- il)metil)- 2,5- dimetilpiperazin- 1- il)-5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2- carbonitrilo (381 y 382); 8-((2S,5R)- 4- ((4- fluorofenil)(piridazin- 3- il)metil)- 2,5- dimetilpiperazin- 1- il)- 5-metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2- carbonitrilo (383- 384); 8- ((2S,5R)-4- ((4- clorofenil) (2- metilpirimidin- 5- il)metil)- 2,5- dimetilpiperazin- 1- il)- 5-metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2- carbonitrilo (385); 8- ((2S,5R)- 4-((4- fluorofenil)(5- fluoropiridin- 3- il)metil)- 2,5- dimetilpiperazin- 1- il)- 5- metil- 6-oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2- carbonitrilo (386); 8- ((2S,5R)- 4- ((4-fluorofenil)(tetrahidro- 2H- piran- 4- il)metil)- 2,5- dimetilpiperazin- 1- il)- 5- metil-6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2- carbonitrilo (387- 388); 8- ((2S,5R)- 4- ((4-fluorofenil)(2- metilpirimidin- 4- il) metil)- 2,5- dimetilpiperazin- 1- il)- 5- metil- 6-oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2- carbonitrilo (389); 8- ((2S,5R)- 4- ((3-fluorofenil)(6- metilpiridin- 3- il)metil)- 2,5- dimetilpiperazin- 1- il)- 5- metil- 6- oxo-5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2- carbonitrilo (390); 8- ((2S,5R)- 4- ((5- fluoropiridin-3- il)(p- tolil)metil)- 2,5- dimetilpiperazin- 1- il)- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5-naftiridina- 2- carbonitrilo (391); 8- ((2S,5R)- 4- ((4- fluorofenil)(pirimidin- 4-il)metil)- 2,5- dimetilpiperazin- 1- il)- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina-2- carbonitrilo (392); 8- ((2S,5R)- 4- ((4- fluorofenil) (pirimidin- 5- il)metil)- 2,5-dimetilpiperazin- 1- il)- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2- carbonitrilo

(393- 394); 8- ((2S,5R)- 4- ((3- fluorofenil)(6- metilpiridin- 3- il)metil)- 2,5- dimetilpiperazin- 1- il)- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2- carbonitrilo (395); 8- ((2S,5R)- 4- ((4- clorofenil)(pirimidin- 4- il)metil)- 2,5- dimetilpiperazin- 1- il)- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2- carbonitrilo (396- 397); 8- ((2S,5R)- 4- ((3- clorofenil)(5- metilpiridin- 2- il)metil)- 2,5- dimetilpiperazin- 1- il)- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2- carbonitrilo (398); 8- ((2S,5R)- 4- ((3- cloro- 4- metilfenil)(5- metilpiridin- 2- il)metil)- 2,5- dimetilpiperazin- 1- il)- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2- carbonitrilo (399); 8- ((2S,5R)- 4- ((4- fluorofenil)(5- fluoropiridin- 3- il)metil)- 2,5- dimetilpiperazin- 1- il)- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2- carbonitrilo (400); 8- ((2S,5R)- 4- ((4- fluorofenil)(2- metilpirimidin- 4- il)metil)- 2,5- dimetilpiperazin- 1- il)- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2- carbonitrilo (401); 8- ((2S,5R)- 4- ((4- fluorofenil)(pirimidin- 4- il)metil)- 2,5- dimetilpiperazin- 1- il)- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2- carbonitrilo (402); 8- ((2S,5R)- 4- ((4- clorofenil)(piridin- 2- il)metil)- 2,5- dimetilpiperazin- 1- il)- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2- carbonitrilo (403); 8- ((2S,5R)- 4- ((3- fluorofenil)(piridin- 2- il)metil)- 2,5- dimetilpiperazin- 1- il)- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2- carbonitrilo (404); 8- ((2S,5R)- 2,5- dimetil- 4- (piridin- 2- il(4- (trifluorometoxi) fenil)metil)piperazin- 1- il)- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2- carbonitrilo (405); 8- ((2S,5R)- 4- ((4- fluorofenil)(2- metilpirimidin- 5- il)metil)- 2,5- dimetilpiperazin- 1- il)- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2- carbonitrilo (406); 8- ((2S,5R)- 4- (bis(5- fluoropiridin- 2- il)metil)- 2,5- dimetilpiperazin- 1- il)- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2- carbonitrilo (407); 8- ((2S,5R)- 4- ((2- (terc- butil)pirimidin- 4- il)(4- fluorofenil)metil)- 2,5- dimetilpiperazin- 1- il)- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2- carbonitrilo (408- 409); 8- ((2S,5R)- 4- ((4- fluorofenil)(2- metilpirimidin- 5- il)metil)- 2,5- dimetilpiperazin- 1- il)- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2- carbonitrilo (410); 8- ((2S,5R)- 4- (1- (3,4- difluorofenil)propil)- 2,5- dimetilpiperazin- 1- il)- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2- carbonitrilo (411); 8- ((2S,5R)- 4- (1- (2- fluoro- 4- (trifluorometil)fenil) etil)- 2,5- dimetilpiperazin- 1- il)- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2- carbonitrilo (412); 8- ((3R)- 4- ((4- clorofenil)(2- metilpirimidin-

5- il)metil)- 3- metilpiperazin- 1- il)- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2,7- dicarbonitrilo (413- 414); 8- ((2S,5R)- 4- ((4- fluorofenil)(5- fluoropiridin- 3- il)metil)- 2,5- dimetilpiperazin- 1- il)- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2- carbonitrilo (415); 8- ((2S,5R)- 4- ((5- fluoropiridin- 3- il)(p- tolil)metil)- 2,5- dimetilpiperazin- 1- il)- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2- carbonitrilo (416); 8- ((2S,5R)- 4- ((3- fluorofenil)(6- metilpiridin- 3- il)metil)- 2,5- dimetilpiperazin- 1- il)- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2- carbonitrilo (417); 8- ((2S,5R)- 5- etil- 4- ((4- fluorofenil)(2- metilpirimidin- 4- il)metil)- 2- metilpiperazin- 1- il)- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2- carbonitrilo (418- 419); 8- ((2S,5R)- 5- etil- 4- (1- (2- fluoro- 4- (trifluorometoxi)fenil)propil)- 2- metilpiperazin- 1- il)- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2- carbonitrilo (420- 421); 8- ((2S,5R)- 4- ((4- clorofenil) (piridin- 2- il)metil)- 5- etil- 2- metilpiperazin- 1- il)- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2- carbonitrilo (422- 423); 7- fluoro- 8- ((2S,5R)- 4- (1- (4- fluorofenil)etil- 1- d)- 2,5- dimetilpiperazin- 1- il)- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2- carbonitrilo y 7- fluoro- 8- ((2S,5R)- 4- (1- (4- fluorofenil)etil- 1- d)- 2,5- dimetilpiperazin- 1- il)- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2- carbonitrilo (424- 425); 7- fluoro- 8- ((2S,5R)- 4- (1- (4- fluorofenil)etil- 1- d)- 2,5- dimetilpiperazin- 1- il)- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2- carbonitrilo (426- 427); 8- ((2S,5R)- 4- (1- (4- fluorofenil)etil- 1- d)- 2,5- dimetilpiperazin- 1- il)- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2- carbonitrilo (428- 429); 8- ((2S,5R)- 2,5- dimetil- 4- ((2,4,6- trifluorofenil)metil- d2)piperazin- 1- il)- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2- carbonitrilo (430); 8- ((2S,5R)- 4- (1- (2- fluoro- 4- (trifluorometil)fenil) etil)- 2,5- dimetilpiperazin- 1- il)- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2- carbonitrilo (431); 8- ((2S,5R)- 2,5- dimetil- 4- (1- (2,4,6- trifluorofenil)etil)piperazin- 1- il)- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2- carbonitrilo (432); 8- ((2S,5R)- 4- (1- (2- cloro- 4- fluoro- 3- metilfenil)etil)- 2,5- dimetilpiperazin- 1- il)- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2- carbonitrilo (433); 8- ((2S,5R)- 4- (1- (2- fluoro- 4- (trifluorometil)fenil)etil)- 2,5- dimetilpiperazin- 1- il)- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2- carbonitrilo (434); 8- ((2S,5R)- 2,5- dimetil- 4- (1- (4- (trifluorometoxi)fenil)etil)piperazin- 1- il)-

5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2- carbonitrilo (435- 436); 8- ((2S,5R)- 4- (1- (2- fluoro- 4- (trifluorometoxi) fenil)etil)- 2,5- dimetilpiperazin- 1- il)- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2- carbonitrilo (437, 439, y 442); 8- ((2S,5R)- 4- (1- (2- fluoro- 4- (trifluorometoxi)fenil)propil)- 2,5- dimetilpiperazin- 1- il)- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2- carbonitrilo (438 y 440- 441); 8- ((2S,5R)- 4- ((4- clorofenil)(6- metilpiridin- 2- il)metil)- 2,5- dimetilpiperazin- 1- il)- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2- carbonitrilo (443); 8- ((2S,5R)- 4- ((5- fluoropiridin- 2- il)(p- tolil)metil)- 2,5- dimetilpiperazin- 1- il)- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2- carbonitrilo (444); 8- ((2S,5R)- 4- ((3,4- dihidro- 2H- benzo[b][1,4]dioxepin- 6- il)(3- fluorofenil)metil)- 2,5- dimetilpiperazin- 1- il)- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2- carbonitrilo (445); 8- ((2S,5R)- 4- ((4- clorofenil)(4- fluoropiridin- 2- il)metil)- 2,5- dimetilpiperazin- 1- il)- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2- carbonitrilo (446); 8- ((2S,5R)- 4- ((4- clorofenil)(2,3- dihidrobenzo[b][1,4]dioxin- 5- il)metil)- 2,5- dimetilpiperazin- 1- il)- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2- carbonitrilo (447); 8- ((2S,5R)- 4- ((4- clorofenil)(4- metilpiridin- 2- il)metil)- 2,5- dimetilpiperazin- 1- il)- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2- carbonitrilo (448); 8- ((2S,5R)- 4- ((4- fluorofenil)(5- metilpiridin- 2- il)metil)- 2,5- dimetilpiperazin- 1- il)- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2- carbonitrilo (449); 8- ((2S,5R)- 2,5- dimetil- 4- ((6- metilpiridin- 2- il)(p- tolil)metil) piperazin- 1- il)- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2- carbonitrilo (450); 8- ((2S,5R)- 4- ((3,4- dihidro- 2H- benzo[b][1,4]dioxepin- 6- il)(5- metilpiridin- 2- il)metil)- 2,5- dimetilpiperazin- 1- il)- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2- carbonitrilo (451); 8- ((2S,5R)- 4- ((4- cianofenil)(5- metilpiridin- 2- il)metil)- 2,5- dimetilpiperazin- 1- il)- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2- carbonitrilo (452- 453); 8- ((2S,5R)- 2,5- dimetil- 4- ((5- metilpiridin- 2- il)(p- tolil)metil)piperazin- 1- il)- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2- carbonitrilo (454, 457); 8- ((2S,5R)- 4- ((4- fluorofenil)(4- metilpiridin- 2- il)metil)- 2,5- dimetilpiperazin- 1- il)- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2- carbonitrilo (455- 456); 8- ((2S,5R)- 4- ((4- clorofenil)(4- fluoro- 2,2- dimetil- 2,3- dihidrobenzofuran- 7- il)metil)- 2,5- dimetilpiperazin- 1- il)- 5- metil- 6- oxo- 5,6-

dihidro- 1,5- naftiridina- 2- carbonitrilo (458- 459); 8- ((2S,5R)- 2,5- dimetil- 4- ((4-metilpiridin- 2- il)(p- tolil)metil)piperazin- 1- il)- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5-naftiridina- 2- carbonitrilo (460- 461); 8- ((2S,5R)- 4- ((5- fluoropiridin- 2- il)(4-(trifluorometoxi)fenil)metil)- 2,5- dimetilpiperazin- 1- il)- 5- metil- 6- oxo- 5,6-dihidro- 1,5- naftiridina- 2- carbonitrilo (462, 466, 468); 8- ((2S,5R)- 4- ((4-cianofenil)(5- fluoropiridin- 2- il)metil)- 2,5- dimetilpiperazin- 1- il)- 5- metil- 6- oxo-5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2- carbonitrilo (463- 464); 8- ((2S,5R)- 4- ((2,2-dimetil- 2,3- dihidrobenzofuran- 7- il)(5- fluoropiridin- 2- il)metil)- 2,5-dimetilpiperazin- 1- il)- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2- carbonitrilo (465, 467); 8- ((2S,5R)- 4- ((3,4- dihidro- 2H- benzo[b][1,4]dioxepin- 6- il)(5-metilpiridin- 2- il)metil)- 2,5- dimetilpiperazin- 1- il)- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro-1,5- naftiridina- 2- carbonitrilo (469); 8- ((2S,5R)- 4- ((3- fluorofenil)(6- metilpiridin-2- il)metil)- 2,5- dimetilpiperazin- 1- il)- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5-naftiridina- 2- carbonitrilo (470); 8- ((2S,5R)- 4- ((4- fluorofenil)(6- fluoropiridin- 2-il)metil)- 2,5- dimetilpiperazin- 1- il)- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina-2- carbonitrilo (471); 8- ((2S,5R)- 4- ((4- fluorofenil)(4- fluoropiridin- 2- il)metil)-2,5- dimetilpiperazin- 1- il)- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2-carbonitrilo (472- 474); 8- ((2S,5R)- 2,5- dimetil- 4- ((1- metil- 1H- indazol- 4-il)metil)piperazin- 1- il)- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2-carbonitrilo (475); 8- ((2S,5R)- 4- ((6- fluoropiridin- 2- il)(p- tolil)metil)- 2,5-dimetilpiperazin- 1- il)- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2- carbonitrilo (476, 478- 479); 8- ((2S,5R)- 4- (ciclopropil(2- fluoro- 4-(trifluorometoxi)fenil)metil)- 2,5- dimetilpiperazin- 1- il)- 5- metil- 6- oxo- 5,6-dihidro- 1,5- naftiridina- 2- carbonitrilo (480- 481); 8- ((2S,5R)- 5- etil- 4- (1- (4-metoxifenil)etil)- 2- metilpiperazin- 1- il)- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5-naftiridina- 2- carbonitrilo (482- 483); 8- ((2S,5R)- 4- ((4- fluorofenil)(4-metilpiridin- 2- il)metil)- 2,5- dimetilpiperazin- 1- il)- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro-1,5- naftiridina- 2- carbonitrilo (484); 8- ((2S,5R)- 2,5- dimetil- 4- ((4- metilpiridin-2- il)(p- tolil)metil) piperazin- 1- il)- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2-carbonitrilo (485); 8- ((2S,5R)- 4- (1- (2- cloro- 4,5- difluorofenil)etil)- 2,5-dimetilpiperazin- 1- il)- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2- carbonitrilo

(486); 8- ((2S,5R)- 4- (1- (2- cloro- 4- fluoro- 3- metilfenil)etil)- 2,5- dimetilpiperazin- 1- il)- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2- carbonitrilo (487); 8- ((2S,5R)- 2,5- dimetil- 4- (1- (2,4,6- trifluorofenil)etil)piperazin- 1- il)- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2- carbonitrilo (488- 489, 555); 8- [(2S,5R)- 4- [2- fluoro- 1- (4- fluorofenil)etil]- 2,5- dimetilpiperazin- 1- il]- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2- carbonitrilo (556); 8- ((2S,5R)- 4- (1- (4- fluorofenil)- 2- hidroxietil)- 2,5- dimetilpiperazin- 1- il)- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2- carbonitrilo (557- 558); 8- ((2S,5R)- 4- (1- (4- fluorofenil)- 2- metoxietil)- 2,5- dimetilpiperazin- 1- il)- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2- carbonitrilo (559- 560); 8- ((2S,5R)- 4- (2- (4- fluorofenil)- 2- metoxietil)- 2,5- dimetilpiperazin- 1- il)- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2- carbonitrilo (561); 8- ((2S,5R)- 4- (4- (1- cianociclopropil)benzil)- 2,5- dimetilpiperazin- 1- il)- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2- carbonitrilo (567); 8- ((2S,5R)- 4- ((1- etil- 1H- benzo[d]imidazol- 7- il)metil)- 2,5- dimetilpiperazin- 1- il)- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2- carbonitrilo (568- 569); 7- (difluorometil)- 8- ((2S,5R)- 4- (2- fluoro- 4- (trifluorometoxi)benzil)- 2,5- dimetilpiperazin- 1- il)- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2- carbonitrilo (570); 8- ((2S,5R)- 4- (3- (dimetilamino)benzil)- 2,5- dimetilpiperazin- 1- il)- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2- carbonitrilo (573); 8- ((2S,5R)- 4- (1- (4- fluorofenil)propil- 1- d)- 2,5- dimetilpiperazin- 1- il)- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2- carbonitrilo (574- 575); 8- ((2S,5R)- 4- (2- ciano- 4- (trifluorometoxi) benzil)- 2,5- dimetilpiperazin- 1- il)- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2- carbonitrilo (581); 8- ((2S,5R)- 2,5- dimetil- 4- (2,2,2- trifluoro- 1- (4- fluorofenil)etil) piperazin- 1- il)- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2- carbonitrilo (582- 583); 8- ((2S,5R)- 4- (3- ciano- 4- (trifluorometoxi)benzil)- 2,5- dimetilpiperazin- 1- il)- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2- carbonitrilo (584); 8- ((2S,5R)- 4- (4- fluoro- 3- (trifluorometoxi)benzil)- 2,5- dimetilpiperazin- 1- il)- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2- carbonitrilo (585); 8- ((2S,5R)- 2,5- dimetil- 4- (3- (trifluorometoxi)benzil)piperazin- 1- il)- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2- carbonitrilo (586); 8- ((2S,5R)- 4- (4- (terc- butil)benzil)- 2,5-

dimetilpiperazin- 1- il)- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2- carbonitrilo (587); 8- ((2S,5R)- 4- (4- (difluorometoxi)benzil)- 2,5- dimetilpiperazin- 1- il)- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2- carbonitrilo (588); 8- ((2S,5R)- 4- ((2,2- difluorobenzo[d][1,3]dioxol- 5- il)metil)- 2,5- dimetilpiperazin- 1- il)- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2- carbonitrilo (589); 8- ((2S,5R)- 4- (4- (difluorometoxi)- 2- fluorobenzil)- 2,5- dimetilpiperazin- 1- il)- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2- carbonitrilo (590); 8- ((2S,5R)- 4- (2- fluoro- 4- (trifluorometoxi)benzil)- 2,5- dimetilpiperazin- 1- il)- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2- carbonitrilo (591); 8- ((2S,5R)- 4- (1- (2,6- difluoro- 4- hidroxifenil)- 2,2,2- trifluoroetil)- 2,5- dimetilpiperazin- 1- il)- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2- carbonitrilo (592); 8- ((2S,5R)- 4- (2- bromo- 4- (trifluorometoxi)benzil)- 2,5- dimetilpiperazin- 1- il)- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2- carbonitrilo (593); 8- ((2S,5R)- 4- (3- isopropoxibenzil)- 2,5- dimetilpiperazin- 1- il)- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2- carbonitrilo (594); 8- ((2S,5R)- 4- (2- isopropoxibenzil)- 2,5- dimetilpiperazin- 1- il)- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2- carbonitrilo (595); 8- ((2S,5R)- 4- ((1- etil- 3- fluoro- 1H- indol- 4- il)metil)- 2,5- dimetilpiperazin- 1- il)- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2- carbonitrilo (596); 8- ((2S,5R)- 4- (4- fluoro- 2- isopropoxibenzil)- 2,5- dimetilpiperazin- 1- il)- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2- carbonitrilo (598); 8- ((2S,5R)- 4- (3- etoxibenzil)- 2,5- dimetilpiperazin- 1- il)- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2- carbonitrilo (599); 8- ((2S,5R)- 4- (2- metoxi- 5- (trifluorometoxi)benzil)- 2,5- dimetilpiperazin- 1- il)- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2- carbonitrilo (601); 8- ((2S,5R)- 4- (4- isopropilbenzil)- 2,5- dimetilpiperazin- 1- il)- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2- carbonitrilo (602); 8- ((2S,5R)- 4- (4- clorobenzil)- 2,5- dimetilpiperazin- 1- il)- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2- carbonitrilo (603); 8- ((2S,5R)- 2,5- dimetil- 4- ((1- metil- 1H- indol- 4- il)metil)piperazin- 1- il)- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2- carbonitrilo (606); 8- ((2S,5R)- 4- (2- cloro- 4- (trifluorometoxi)benzil)- 2,5- dimetilpiperazin- 1- il)- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2- carbonitrilo (607); 8- ((2S,5R)- 2,5- dimetil- 4- (2- metil- 4- (trifluorometoxi)benzil)piperazin- 1- il)- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5-

naftiridina- 2- carbonitrilo (608); 8- ((2S,5R)- 2,5- dimetil- 4- (4- (trifluorometoxi)benzil)piperazin- 1- il)- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2- carbonitrilo (609); 8- ((2S,5R)- 4- (3- fluoro- 4- (trifluorometoxi)benzil)- 2,5- dimetilpiperazin- 1- il)- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2- carbonitrilo (610); 8- ((2S,5R)- 4- (3- cloro- 4- (trifluorometoxi)benzil)- 2,5- dimetilpiperazin- 1- il)- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2- carbonitrilo (611); 8- ((2S,5R)- 2,5- dimetil- 4- ((tetrahidro- 2H- piran- 4- il)metil)piperazin- 1- il)- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2- carbonitrilo (623); 8- ((2S,5R)- 4- (2- fluoro- 4- (trifluorometoxi)benzil)- 2,5- dimetilpiperazin- 1- il)- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2- carbonitrilo (624); 8- ((2S,5R)- 2,5- dimetil- 4- (2,2,2- trifluoro- 1- (2- fluoro- 4- hidroxifenil)etil)piperazin- 1- il)- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2- carbonitrilo (625); 8- ((2S,5R)- 2,5- dimetil- 4- (2,2,2- trifluoro- 1- (4- hidroxifenil)etil)piperazin- 1- il)- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2- carbonitrilo (626); 8- ((2S,5R)- 4- (1- (2,6- difluoro- 4- hidroxifenil)- 2,2,2- trifluoroetil)- 2,5- dimetilpiperazin- 1- il)- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2- carbonitrilo (627- 628); 8- ((2S,5R)- 4- (3- bromo- 4- (trifluorometoxi)benzil)- 2,5- dimetilpiperazin- 1- il)- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2- carbonitrilo (629); 8- {[(2R,5S)- 4- (6- ciano- 1- metil- 2- oxo- 1,2- dihidro- 1,5- naftiridin- 4- il)- 2,5- dimetilpiperazin- 1- il]metil}- 3,4- dihidro- 2H- 1,4- benzoxazina- 4- carboxilato de terc- butilo (630); 8- [(2S,5R)- 4- [(4- acetil- 3,4- dihidro- 2H- 1,4- benzoxazin- 8- il)metil]- 2,5- dimetilpiperazin- 1- il]- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2- carbonitrilo (631); 8- [(2S,5R)- 2,5- dimetil- 4- (2- feniletil)piperazin- 1- il]- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2- carbonitrilo (632); 8- [(2S,5R)- 2,5- dimetil- 4- [2- (4- metilfenil)etil]piperazin- 1- il]- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2- carbonitrilo (633); 8- [(2S,5R)- 4- [(3,4- dihidro- 2H- 1,4- benzoxazin- 8- il)metil]- 2,5- dimetilpiperazin- 1- il]- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2- carbonitrilo (634); 8- [(2S,5R)- 2,5- dimetil- 4- [(4- metil- 3- oxo- 3,4- dihidro- 2H- 1,4- benzoxazin- 5- il)metil]piperazin- 1- il]- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2- carbonitrilo (635); 8- [(2S,5R)- 2,5- dimetil- 4- {1- [6-

(trifluorometil)piridin- 2- il]etil}piperazin- 1- il]- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2- carbonitrilo (636- 637); 8- [(2S,5R)- 2,5- dimetil- 4- [1- (quinolin- 5- il)etil]piperazin- 1- il]- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2- carbonitrilo (638- 639); 8- [(2S,5R)- 4- [1- (5- fluoropiridin- 2- il)etil]- 2,5- dimetilpiperazin- 1- il]- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2- carbonitrilo (640- 641); 8- [(2S,5R)- 2,5- dimetil- 4- {1- [5- (trifluorometil)piridin- 2- il]etil} piperazin- 1- il]- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2- carbonitrilo (642- 643); 8- [(2S,5R)- 4- [1- (5- metoxipiridin- 2- il)etil]- 2,5- dimetilpiperazin- 1- il]- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2- carbonitrilo (644- 645); 8- [(2S,5R)- 4- [1- (4- ciclopropil- 1,3- tiazol- 2- il)etil]- 2,5- dimetilpiperazin- 1- il]- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2- carbonitrilo (646- 647);8- [(2S,5R)- 2,5- dimetil- 4- [1- (5- metil- 1,2- oxazol- 3- il)etil]piperazin- 1- il]- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2- carbonitrilo (648- 649); 8- [(2S,5R)- 2,5- dimetil- 4- [1- (quinoxalin- 6- il) etil]piperazin- 1- il]- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2- carbonitrilo (650- 651); 8- [(2S,5R)- 4- {1- [4- (difluorometoxi)fenil]etil}- 2,5- dimetilpiperazin- 1- il]- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2- carbonitrilo (652- 653); 8- [(2S,5R)- 4- [1- (2,2- difluoro- 2H- 1,3- benzodioxol- 5- il)etil]- 2,5- dimetilpiperazin- 1- il]- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2- carbonitrilo (654- 655); 8- [(2S,5R)- 4- [(4- clorofenil)(2,2- difluoro- 2H- 1,3- benzodioxol- 5- il)metil]- 2,5- dimetilpiperazin- 1- il]- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2- carbonitrilo (656- 657); 8- [(2S,5R)- 4- [(4- fluorofenil)(4- metoxifenil)metil]- 2,5- dimetilpiperazin- 1- il]- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2- carbonitrilo (658- 659); 8- [(2S,5R)- 4- [(4- fluorofenil)(3- metoxifenil)metil]- 2,5- dimetilpiperazin- 1- il]- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2- carbonitrilo (660- 661); 8- [(2S,5R)- 4- [(4- fluorofenil) [4- (morfolin- 4- il)fenil]metil]- 2,5- dimetilpiperazin- 1- il]- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2- carbonitrilo (662- 663); 8- [(2S,5R)- 4- [(4- fluorofenil)[2- (morfolin- 4- il)fenil]metil]- 2,5- dimetilpiperazin- 1- il]- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2- carbonitrilo (664- 665); 8- [(2S,5R)- 4- {[4- (difluorometil) fenil](4- fluorofenil)metil}- 2,5- dimetilpiperazin- 1- il]- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2- carbonitrilo (666- 667); 8- [(2S,5R)- 4- [(2,2- difluoro- 2H- 1,3- benzodioxol- 4- il)(4-

fluorofenil)metil]- 2,5- dimetilpiperazin- 1- il]- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2- carbonitrilo (668- 669); 8- [(2S,5R)- 4- [(4- clorofenil) (fenil)metil]- 2,5- dimetilpiperazin- 1- il]- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2- carbonitrilo (670- 671); 8- [(2S,5R)- 4- [(4- fluorofenil)[3- (morfolin- 4- il)fenil]metil]- 2,5- dimetilpiperazin- 1- il]- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2- carbonitrilo (672- 673); 8- [(2S,5R)- 4- [(4- fluorofenil)(pirazin- 2- il) metil]- 2,5- dimetilpiperazin- 1- il]- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2- carbonitrilo (674- 675); 8- [(2S,5R)- 4- [(4- fluorofenil)(pirimidin- 2- il)metil]- 2,5- dimetilpiperazin- 1- il]- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2- carbonitrilo (676- 677); 8- [(2S,5R)- 4- [(4- fluorofenil)[6- (trifluorometil)piridin- 2- il]metil]- 2,5- dimetilpiperazin- 1- il]- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2- carbonitrilo (678- 679); 8- [(2S,5R)- 4- [(4- fluorofenil)[5- (trifluorometil)piridin- 2- il]metil]- 2,5- dimetilpiperazin- 1- il]- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2- carbonitrilo (680- 681); 8- [(2S,5R)- 4- [(2,4- difluorofenil)(piridin- 2- il)metil]- 2,5- dimetilpiperazin- 1- il]- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2- carbonitrilo (682- 683); 8- [(2S,5R)- 4- [(2,4- difluorofenil)(5- fluoropiridin- 2- il)metil]- 2,5- dimetilpiperazin- 1- il]- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2- carbonitrilo (684- 685); 8- [(2S,5R)- 4- [(3- fluorofenil)(5- metoxipiridin- 2- il)metil]- 2,5- dimetilpiperazin- 1- il]- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2- carbonitrilo (686- 687); 8- [(2S,5R)- 4- [(4- fluorofenil)(3- metanosulfonilfenil)metil]- 2,5- dimetilpiperazin- 1- il]- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2- carbonitrilo (688- 689); 8- [(2S,5R)- 4- [(3- fluorofenil)[5- (propan- 2- iloxi)piridin- 2- il]metil]- 2,5- dimetilpiperazin- 1- il]- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2- carbonitrilo (690- 691); 8- [(2S,5R)- 4- [(4- fluorofenil)(2,4,6- trifluorofenil)metil]- 2,5- dimetilpiperazin- 1- il]- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2- carbonitrilo (692- 693); 8- [(2S,5R)- 4- [(4- fluorofenil)({pirazolo[1,5- a]piridin- 7- il})metil]- 2,5- dimetilpiperazin- 1- il]- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2- carbonitrilo (694- 695); 8- [(2S,5R)- 4- {[6- (difluorometil)piridin- 2- il](4- fluorofenil)metil}- 2,5- dimetilpiperazin- 1- il]- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2- carbonitrilo (696- 697); 8- [(2S,5R)- 4- [(4- fluorofenil)({pirazolo[1,5- a]piridin- 3- il})metil]- 2,5- dimetilpiperazin- 1- il]- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro-

1,5- naftiridina- 2- carbonitrilo (698- 699); 8- ((2S,5R)- 4- ((4- ciclopropiltiazol- 2- il)(4- fluorofenil)metil)- 2,5- dimetilpiperazin- 1- il)- 5- metil- 6- oxo- 5, 6- dihidro- 1, 5- naftiridina- 2- carbonitrilo (700- 701); 8- [(2S,5R)- 4- [(4- fluorofenil)(1- metil- 1H- pirazol- 4- il)metil]- 2,5- dimetilpiperazin- 1- il]- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2- carbonitrilo (702- 703); 8- [(2S,5R)- 4- [(4- fluorofenil)(1- metil- 1H- imidazol- 5- il)metil]- 2,5- dimetilpiperazin- 1- il]- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2- carbonitrilo (704- 705); 8- [(2S,5R)- 4- [(4- fluorofenil)(1,2- oxazol- 3- il)metil]- 2,5- dimetilpiperazin- 1- il]- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2- carbonitrilo (706- 707); 8- [(2S,5R)- 4- [(4- fluorofenil)(1- metil- 1H- imidazol- 4- il)metil]- 2,5- dimetilpiperazin- 1- il]- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2- carbonitrilo (708); 8- [(2S,5R)- 4- [(4- fluorofenil)(1,3- oxazol- 4- il)metil]- 2,5- dimetilpiperazin- 1- il]- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2- carbonitrilo (709- 710); 8- [(2S,5R)- 4- [(4- fluorofenil)(1,3- tiazol- 2- il)metil]- 2,5- dimetilpiperazin- 1- il]- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2- carbonitrilo (711- 712); 8- [(2S,5R)- 4- [(4- fluorofenil)(1- metil- 1H- imidazol- 2- il)metil]- 2,5- dimetilpiperazin- 1- il]- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2- carbonitrilo (713- 714); 8- [(2S,5R)- 4- [(4- fluorofenil)(1,2- tiazol- 4- il)metil]- 2,5- dimetilpiperazin- 1- il]- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2- carbonitrilo (715- 716); 8- [(2S,5R)- 4- [(4- fluorofenil)(1,3- oxazol- 2- il)metil]- 2,5- dimetilpiperazin- 1- il]- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2- carbonitrilo (717- 718); 8- [(2S,5R)- 4- [(4- fluorofenil)(1,2- tiazol- 5- il)metil]- 2,5- dimetilpiperazin- 1- il]- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2- carbonitrilo (719- 720); 8- [(2S,5R)- 4- [(4- fluorofenil)(1,3- tiazol- 4- il)metil]- 2,5- dimetilpiperazin- 1- il]- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2- carbonitrilo (721- 722); 8- [(2S,5R)- 4- [(2- ciclopropil- 1,3- tiazol- 4- il)(4- fluorofenil)metil]- 2,5- dimetilpiperazin- 1- il]- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2- carbonitrilo (723- 724); 8- [(2S,5R)- 4- [(1- ciclopropil- 1H- pirazol- 4- il)(4- fluorofenil)metil]- 2,5- dimetilpiperazin- 1- il]- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2- carbonitrilo (725- 726); 8- [(2S,5R)- 4- [(2- ciclopropil- 1,3- tiazol- 5- il)(4- fluorofenil)metil]- 2,5- dimetilpiperazin- 1- il]- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2- carbonitrilo (727- 728); 8- ((2S,5R)- 4- ((5- ciclopropilisoxazol-

3- il)(4- fluorofenil)metil)- 2,5- dimetilpiperazin- 1- il)- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2- carbonitrilo (729- 730); 8- ((2S,5R)- 4- ((5- (terc- butil)isoxazol- 3- il)(4- fluorofenil)metil)- 2,5- dimetilpiperazin- 1- il)- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2- carbonitrilo (731- 732); 8- ((2S,5R)- 4- ((4- fluorofenil)(5- metilisoxazol- 3- il)metil)- 2,5- dimetilpiperazin- 1- il)- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2- carbonitrilo (733- 734); 8- ((2S,5R)- 4- ((3- ciclopropil- 1,2,4- oxadiazol- 5- il)(4- fluorofenil)metil)- 2,5- dimetilpiperazin- 1- il)- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2- carbonitrilo (735- 736); 8- [(2S,5R)- 4- [(3- terc- butil- 1,2,4- oxadiazol- 5- il)(4- fluorofenil)metil]- 2,5- dimetilpiperazin- 1- il]- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2- carbonitrilo (737- 738); 8- [(2S,5R)- 4- [(4- fluorofenil)[3- (oxan- 4- il)- 1,2,4- oxadiazol- 5- il]metil]- 2,5- dimetilpiperazin- 1- il]- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2- carbonitrilo (739- 740); 8- [(2S,5R)- 4- [(4- fluorofenil)[3- (4- fluorofenil)- 1,2,4- oxadiazol- 5- il]metil]- 2,5- dimetilpiperazin- 1- il]- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2- carbonitrilo (741- 742); 8- [(2S,5R)- 4- {[3- (difluorometil)- 1,2,4- oxadiazol- 5- il](4- fluorofenil)metil}- 2,5- dimetilpiperazin- 1- il]- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2- carbonitrilo (743- 744); 8- [(2S,5R)- 4- [(4- fluorofenil)(3- metil- 1,2,4- oxadiazol- 5- il)metil]- 2,5- dimetilpiperazin- 1- il]- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2- carbonitrilo (745- 746); 8- [(2S,5R)- 4- [(4- fluorofenil)[3- (propan- 2- il)- 1,2,4- oxadiazol- 5- il]metil]- 2,5- dimetilpiperazin- 1- il]- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2- carbonitrilo (747- 748); 8- [(2S,5R)- 4- [(4- fluorofenil)[3- (morfolin- 4- il)- 1,2,4- oxadiazol- 5- il]metil]- 2,5- dimetilpiperazin- 1- il]- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2- carbonitrilo (749- 750); 8- [(2S,5R)- 4- [(4- fluorofenil)[3- (1- metilpiperidin- 4- il)- 1,2,4- oxadiazol- 5- il]metil]- 2,5- dimetilpiperazin- 1- il]- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2- carbonitrilo (751- 752); 8- [(2S,5R)- 4- [(3- etil- 1,2,4- oxadiazol- 5- il)(4- fluorofenil) metil]- 2,5- dimetilpiperazin- 1- il]- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2- carbonitrilo (753- 754); 8- [(2S,5R)- 4- [(4- fluorofenil)(1,2,4- oxadiazol- 5- il)metil]- 2,5- dimetilpiperazin- 1- il]- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2- carbonitrilo (755); 3- (5- {[(2R,5S)- 4- (6- ciano- 1- metil- 2- oxo- 1,2- dihidro- 1,5- naftiridin- 4- il)- 2,5- dimetilpiperazin- 1-

il](4- fluorofenil)metil}- 1,2,4- oxadiazol- 3- il)azetidina- 1- carboxilato de terc-butilo (756- 757); 8- [(2S,5R)- 4- [(3- ciclopropil- 1,2,4- oxadiazol- 5- il)[4-(trifluorometoxi)fenil]metil]- 2,5- dimetilpiperazin- 1- il]- 5- metil- 6- oxo- 5,6-dihidro- 1,5- naftiridina- 2- carbonitrilo (758- 759); 8- [(2S,5R)- 4- [(4-bromofenil)(3- ciclopropil- 1,2,4- oxadiazol- 5- il)metil]- 2,5- dimetilpiperazin- 1- il]-5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2- carbonitrilo (760- 761); 8-((2S,5R)- 4- ((5- ciclopropil- 1,3,4- oxadiazol- 2- il)(4- fluorofenil)metil)- 2,5-dimetilpiperazin- 1- il)- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2- carbonitrilo (762- 763); 8- ((2S,5R)- 4- ((5- (terc- butil)- 1,2,4- oxadiazol- 3- il)(4-fluorofenil)metil)- 2,5- dimetilpiperazin- 1- il)- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5-naftiridina- 2- carbonitrilo (764- 765); 8- ((2S,5R)- 4- ((5- ciclopropil- 4H- 1,2,4-triazol- 3- il)(4- fluorofenil)metil)- 2,5- dimetilpiperazin- 1- il)- 5- metil- 6- oxo- 5,6-dihidro- 1,5- naftiridina- 2- carbonitrilo (766- 767); 8- ((2S,5R)- 4- ((3- ciclopropil-1- metil- 1H- 1,2,4- triazol- 5- il)(4- fluorofenil)metil)- 2,5- dimetilpiperazin- 1- il)-5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2- carbonitrilo (768- 769); 8-((2S,5R)- 4- ((1- (terc- butil)- 1H- tetrazol- 5- il)(4- fluorofenil)metil)- 2,5-dimetilpiperazin- 1- il)- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2- carbonitrilo (770- 771); 8- ((2S,5R)- 4- ((4- fluorofenil)(5- isopropil- 1,3,4- tiadiazol- 2-il)metil)- 2,5- dimetilpiperazin- 1- il)- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina-2- carbonitrilo (772- 773); 8- ((2S,5R)- 4- ((5- ciclopropil- 1,3,4- tiadiazol- 2- il)(4-fluorofenil)metil)- 2,5- dimetilpiperazin- 1- il)- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5-naftiridina- 2- carbonitrilo (774- 775); 8- ((2S,5R)- 4- ((4- ciclopropiloxazol- 2-il)(4- fluorofenil) metil)- 2,5- dimetilpiperazin- 1- il)- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro-1,5- naftiridina- 2- carbonitrilo (776- 777); 8- [(2S,5R)- 4- [(4- terc- butil- 1,3-oxazol- 2- il)(4- fluorofenil) metil]- 2,5- dimetilpiperazin- 1- il]- 5- metil- 6- oxo- 5,6-dihidro- 1,5- naftiridina- 2- carbonitrilo (778- 779); 8- ((2S,5R)- 4- (1- (2,6-difluorofenil)etil)- 2,5- dimetilpiperazin- 1- il)- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5-naftiridina- 2,7- dicarbonitrilo (780- 781); 8- [(2S,5R)- 4- [1- (4- fluorofenil)etil]-2,5- dimetilpiperazin- 1- il]- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2,7-dicarbonitrilo (782- 783); 8- [(2S,5R)- 2,5- dimetil- 4- [1- (4-metilfenil)etil]piperazin- 1- il]- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2,7-

dicarbonitrilo (784- 785); ácido 4- {1- [(2R,5S)- 4- (3,6- diciano- 1- metil- 2- oxo- 1,2- dihidro- 1,5- naftiridin- 4- il)- 2,5- dimetilpiperazin- 1- il]etil}benzoico (786- 787); 8- [(2S,5R)- 2,5- dimetil- 4- {1- [4- (trifluorometil)fenil]etil}piperazin- 1- il]- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2,7- dicarbonitrilo (788); 8- [(2S,5R)- 4- [1- (4- bromofenil)etil]- 2,5- dimetilpiperazin- 1- il]- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2,7- dicarbonitrilo (789- 790); 8- [(2S,5R)- 4- [1- (4- clorofenil)etil]- 2,5- dimetilpiperazin- 1- il]- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2,7- dicarbonitrilo (791- 792); 4- {1- [(2R,5S)- 4- (3,6- diciano- 1- metil- 2- oxo- 1,2- dihidro- 1,5- naftiridin- 4- il)- 2,5- dimetilpiperazin- 1- il]etil}benzoato de metilo (793- 794); 3- {1- [(2R,5S)- 4- (3,6- diciano- 1- metil- 2- oxo- 1,2- dihidro- 1,5- naftiridin- 4- il)- 2,5- dimetilpiperazin- 1- il]etil}benzoato de metilo (795- 796); 8- [(2S,5R)- 4- [1- (2- fluorofenil) etil]- 2,5- dimetilpiperazin- 1- il]- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2,7- dicarbonitrilo (797- 798); 8- [(2S,5R)- 4- [1- (5- metoxipiridin- 2- il)etil]- 2,5- dimetilpiperazin- 1- il]- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2,7- dicarbonitrilo (799- 800); 8- [(2S,5R)- 2,5- dimetil- 4- {1- [4- (trifluorometoxi)fenil]etil}piperazin- 1- il]- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2,7- dicarbonitrilo (801- 802); 8- [(2S,5R)- 2,5- dimetil- 4- [1- (5- metil- 1,2- oxazol- 3- il)etil]piperazin- 1- il]- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2,7- dicarbonitrilo (803- 804); 8- [(2S,5R)- 4- [bis(4- clorofenil)metil]- 2,5- dimetilpiperazin- 1- il]- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2,7- dicarbonitrilo (805); 8- [(2S,5R)- 4- [bis(4- metilfenil)metil]- 2,5- dimetilpiperazin- 1- il]- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2,7- dicarbonitrilo (806); 8- [(2S,5R)- 4- [(4- fluorofenil)(fenil)metil]- 2,5- dimetilpiperazin- 1- il]- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2,7- dicarbonitrilo (807- 808); 8- [(2S,5R)- 4- [(2- etilfenil)(4- fluorofenil)metil]- 2,5- dimetilpiperazin- 1- il]- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2,7- dicarbonitrilo (809- 810); 8- [(2S,5R)- 4- [(4- etilfenil)(4- fluorofenil)metil]- 2,5- dimetilpiperazin- 1- il]- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2,7- dicarbonitrilo (811- 812); 8- [(2S,5R)- 4- [(3,5- difluorofenil)(fenil)metil]- 2,5- dimetilpiperazin- 1- il]- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2,7- dicarbonitrilo (813- 814); 8- [(2S,5R)- 4- [(4- fluorofenil) (6- metilpiridin- 2- il)metil]- 2,5- dimetilpiperazin- 1- il]- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro-

1,5- naftiridina- 2,7- dicarbonitrilo (815- 816); 8- [(2S,5R)- 4- [(4- fluorofenil)(4-metilfenil)metil]- 2,5- dimetilpiperazin- 1- il]- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5-naftiridina- 2,7- dicarbonitrilo (817- 818); 8- [(2S,5R)- 4- [(4- clorofenil)(3-fluoropiridin- 2- il)metil]- 2,5- dimetilpiperazin- 1- il]- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro-1,5- naftiridina- 2,7- dicarbonitrilo (819 y 822); 8- [(2S,5R)- 4- [(4- fluorofenil)(3-fluoropiridin- 2- il)metil]- 2,5- dimetilpiperazin- 1- il]- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro-1,5- naftiridina- 2,7- dicarbonitrilo (820- 821); 8- [(2S,5R)- 4- [(4- cianofenil)(4-fluorofenil)metil]- 2,5- dimetilpiperazin- 1- il]- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5-naftiridina- 2,7- dicarbonitrilo (823- 824); 8- [(2S,5R)- 4- [(4- clorofenil)(4-metilfenil)metil]- 2,5- dimetilpiperazin- 1- il]- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5-naftiridina- 2,7- dicarbonitrilo (825- 826); 8- [(2S,5R)- 4- [(4- fluorofenil)(5-fluoropiridin- 2- il)metil]- 2,5- dimetilpiperazin- 1- il]- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro-1,5- naftiridina- 2,7- dicarbonitrilo (827- 828); 8- [(2S,5R)- 4- [(4- clorofenil)(5-fluoropiridin- 2- il)metil]- 2,5- dimetilpiperazin- 1- il]- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro-1,5- naftiridina- 2,7- dicarbonitrilo (829- 830); 8- [(2S,5R)- 4- [(2- cloro- 4-fluorofenil)(5- metilpiridin- 2- il)metil]- 2,5- dimetilpiperazin- 1- il]- 5- metil- 6- oxo-5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2,7- dicarbonitrilo (831- 832); 8- [(2S,5R)- 4- [(5-fluoropiridin- 2- il)(4- metilfenil)metil]- 2,5- dimetilpiperazin- 1- il]- 5- metil- 6- oxo-5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2,7- dicarbonitrilo (833); 8- [(2S,5R)- 4- [(4-clorofenil)(fenil)metil]- 2,5- dimetilpiperazin- 1- il]- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro-1,5- naftiridina- 2,7- dicarbonitrilo (834- 835); 8- [(2S,5R)- 4- [(4- fluorofenil)[5-(trifluorometil)piridin- 2- il] metil]- 2,5- dimetilpiperazin- 1- il]- 5- metil- 6- oxo- 5,6-dihidro- 1,5- naftiridina- 2,7- dicarbonitrilo (836- 837); 8- [(2S,5R)- 4- [(4-fluorofenil)(4- metoxifenil)metil]- 2,5- dimetilpiperazin- 1- il]- 5- metil- 6- oxo- 5,6-dihidro- 1,5- naftiridina- 2,7- dicarbonitrilo (838- 839); 8- [(2S,5R)- 4- [(3-fluorofenil)[5- (trifluorometil)piridin- 2- il]metil]- 2,5- dimetilpiperazin- 1- il]- 5-metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2,7- dicarbonitrilo (840- 841); 8-[(2S,5R)- 4- [(4- fluorofenil)(piridin- 2- il)metil]- 2,5- dimetilpiperazin- 1- il]- 5-metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2,7- dicarbonitrilo (842- 843); 8-[(2S,5R)- 4- [(4- fluorofenil)[6- (trifluorometil)piridin- 2- il]metil]- 2,5-dimetilpiperazin- 1- il]- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2,7-

dicarbonitrilo (844- 845); 8- [(2S,5R)- 4- [(4- fluorofenil)(1- metil- 1H- pirazol- 4- il)metil]- 2,5- dimetilpiperazin- 1- il]- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2,7- dicarbonitrilo (846- 847); 8- [(2S,5R)- 4- [(4- fluorofenil)(1- metil- 1H- imidazol- 5- il)metil]- 2,5- dimetilpiperazin- 1- il]- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2,7- dicarbonitrilo (848- 849); 8- [(2S,5R)- 4- [(4- fluorofenil)(1,2- oxazol- 3- il)metil]- 2,5- dimetilpiperazin- 1- il]- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2,7- dicarbonitrilo (850- 851); 8- [(2S,5R)- 4- [(4- fluorofenil)(1- metil- 1H- imidazol- 4- il)metil]- 2,5- dimetilpiperazin- 1- il]- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2,7- dicarbonitrilo (852- 853); 8- [(2S,5R)- 4- [(4- fluorofenil)(1,2- tiazol- 5- il)metil]- 2,5- dimetilpiperazin- 1- il]- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2,7- dicarbonitrilo (854- 855); 8- [(2S,5R)- 4- [(4- fluorofenil)(1,3- tiazol- 4- il)metil]- 2,5- dimetilpiperazin- 1- il]- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2,7- dicarbonitrilo (856- 857); 8- [(2S,5R)- 4- [(2- ciclopropil- 1,3- tiazol- 4- il)(4- fluorofenil)metil]- 2,5- dimetilpiperazin- 1- il]- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2,7- dicarbonitrilo (858- 859); 8- [(2S,5R)- 4- [(3- ciclopropil- 1,2,4- oxadiazol- 5- il)(4- fluorofenil)metil]- 2,5- dimetilpiperazin- 1- il]- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2,7- dicarbonitrilo (860- 861); 8- [(2S,5R)- 4- [(3- terc- butil- 1,2,4- oxadiazol- 5- il)(4- fluorofenil)metil]- 2,5- dimetilpiperazin- 1- il]- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2,7- dicarbonitrilo (862- 863); 8- [(2S,5R)- 4- [(4- fluorofenil)(5- metil- 1,2- oxazol- 3- il)metil]- 2,5- dimetilpiperazin- 1- il]- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2,7- dicarbonitrilo (864- 865); 8- [(2S,5R)- 4- [(5- terc- butil- 1,2- oxazol- 3- il) (4- fluorofenil)metil]- 2,5- dimetilpiperazin- 1- il]- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2,7- dicarbonitrilo (866- 867); 8- [(2S,5R)- 4- [(5- ciclopropil- 1,2- oxazol- 3- il)(4- fluorofenil)metil]- 2,5- dimetilpiperazin- 1- il]- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2,7- dicarbonitrilo (868- 869); 8- [(3R)- 4- [bis(4- metilfenil)metil]- 3- metilpiperazin- 1- il]- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2,7- dicarbonitrilo (870); 8- [(3R)- 4- [(4- cianofenil)(4- fluorofenil)metil]- 3- metilpiperazin- 1- il]- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2,7- dicarbonitrilo (871); 8- [(3R)- 4- [(4- clorofenil)(4- cianofenil)metil]- 3- metilpiperazin- 1- il]- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2,7-

dicarbonitrilo (872- 873); 8- [(3R)- 4- [(3,5- difluorofenil) (fenil)metil]- 3- metilpiperazin- 1- il]- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2,7- dicarbonitrilo (874- 875); 8- [(3R)- 4- [(2- etilfenil)(4- fluorofenil)metil]- 3- metilpiperazin- 1- il]- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2,7- dicarbonitrilo (876- 877); 8- [(3R)- 4- [(4- fluorofenil)(fenil)metil]- 3- metilpiperazin- 1- il]- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2,7- dicarbonitrilo (878- 879); 8- [(3R)- 4- [(3- fluorofenil)(4- fluorofenil)metil]- 3- metilpiperazin- 1- il]- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2,7- dicarbonitrilo (880- 881); 8- [(3R)- 4- [(2- fluorofenil)(4- fluorofenil)metil]- 3- metilpiperazin- 1- il]- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2,7- dicarbonitrilo (882- 883); 8- [(3R)- 4- [(4- etilfenil)(4- fluorofenil) metil]- 3- metilpiperazin- 1- il]- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2,7- dicarbonitrilo (884- 885); 8- [(3R)- 4- [(4- clorofenil)(fenil)metil]- 3- metilpiperazin- 1- il]- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2,7- dicarbonitrilo (886- 887); 8- [(3R)- 4- [(4- fluorofenil)(4- metilfenil)metil]- 3- metilpiperazin- 1- il]- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2,7- dicarbonitrilo (888- 889); 8- [(3R)- 4- [(3- fluoropiridin- 2- il)(4- metilfenil)metil]- 3- metilpiperazin- 1- il]- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2,7- dicarbonitrilo (890 y 892); 8- [(3R)- 4- [(4- fluorofenil)(3- fluoropiridin- 2- il)metil]- 3- metilpiperazin- 1- il]- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2,7- dicarbonitrilo (891 y 893); 8- [(3R)- 4- [(4- fluorofenil) (2- metoxipiridin- 3- il)metil]- 3- metilpiperazin- 1- il]- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2,7- dicarbonitrilo (894- 895); 8- [(3R)- 4- [(4- fluorofenil)[5- (trifluorometil)piridin- 2- il]metil]- 3- metilpiperazin- 1- il]- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2,7- dicarbonitrilo (896- 897); 8- [(3R)- 4- [(5- fluoropiridin- 2- il)(4- metilfenil)metil]- 3- metilpiperazin- 1- il]- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2,7- dicarbonitrilo (898- 899); 8- [(3R)- 4- [(4- clorofenil)(5- fluoropiridin- 2- il)metil]- 3- metilpiperazin- 1- il]- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2,7- dicarbonitrilo (900- 901); 8- [(3R)- 4- [(4- fluorofenil)(5- fluoropiridin- 2- il)metil]- 3- metilpiperazin- 1- il]- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2,7- dicarbonitrilo (902- 903); 8- [(3R)- 4- [(4- fluorofenil)(5- metilpiridin- 2- il)metil]- 3- metilpiperazin- 1- il]- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2,7-

dicarbonitrilo (904); 8- [(3R)- 4- [(4- fluorofenil)(6- metilpiridin- 2- il)metil]- 3- metilpiperazin- 1- il]- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2,7- dicarbonitrilo (905- 906); 8- [(3R)- 4- [(4- clorofenil)(4- metilfenil)metil]- 3- metilpiperazin- 1- il]- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2,7- dicarbonitrilo (907); 8- [(3R)- 4- [(5- cianopiridin- 2- il)(4- fluorofenil)metil]- 3- metilpiperazin- 1- il]- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2,7- dicarbonitrilo (908); 8- [(3R)- 4- [(4- clorofenil)(3- fluoropiridin- 2- il)metil]- 3- metilpiperazin- 1- il]- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2,7- dicarbonitrilo (909); 8- [(3R)- 4- [(4- fluorofenil)[4- (trifluorometil)fenil]metil]- 3- metilpiperazin- 1- il]- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2,7- dicarbonitrilo (910); 8- [(3R)- 4- [(3- fluorofenil)(5- fluoropiridin- 2- il)metil]- 3- metilpiperazin- 1- il]- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2,7- dicarbonitrilo (911); 8- [(3R)- 4- [(3- fluorofenil)(5- metilpiridin- 2- il)metil]- 3- metilpiperazin- 1- il]- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2,7- dicarbonitrilo (912); 8- [(3R)- 4- [(4- clorofenil) (3- fluoropiridin- 2- il)metil]- 3- metilpiperazin- 1- il]- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2,7- dicarbonitrilo (913); 8- [(3R)- 4- [(4- fluorofenil)[4- (trifluorometil) fenil]metil]- 3- metilpiperazin- 1- il]- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2,7- dicarbonitrilo (914); 8- [(3R)- 4- [(4- fluorofenil)(5- metilpiridin- 2- il)metil]- 3- metilpiperazin- 1- il]- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2,7- dicarbonitrilo (915); 8- [(3R)- 4- [(4- fluorofenil)(3- metilfenil)metil]- 3- metilpiperazin- 1- il]- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2,7- dicarbonitrilo (916- 917); 8- [(3R)- 4- [(4- fluorofenil)(piridin- 2- il)metil]- 3- metilpiperazin- 1- il]- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2,7- dicarbonitrilo (918- 919); 8- [(3R)- 4- [(4- cianofenil)(4- fluorofenil)metil]- 3- metilpiperazin- 1- il]- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2,7- dicarbonitrilo (920); 8- [(3R)- 4- [(4- fluorofenil)[6- (trifluorometil) piridin- 2- il]metil]- 3- metilpiperazin- 1- il]- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2,7- dicarbonitrilo (921- 922); 8- [(3R)- 4- [(3- fluorofenil)(5- metilpiridin- 2- il)metil]- 3- metilpiperazin- 1- il]- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2,7- dicarbonitrilo (923); 8- [(3R)- 4- [(5- cianopiridin- 2- il)(4- fluorofenil)metil]- 3-

metilpiperazin- 1- il]- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2,7- dicarbonitrilo (924); 8- [(3R)- 4- [(3- fluorofenil)(5- fluoropiridin- 2- il)metil]- 3- metilpiperazin- 1- il]- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2,7- dicarbonitrilo (925); 8- [(3R)- 4- [(3- clorofenil)(5- fluoropiridin- 2- il)metil]- 3- metilpiperazin- 1- il]- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2,7- dicarbonitrilo (926- 927); 8- [(3R)- 4- [(3- clorofenil) (5- metilpiridin- 2- il)metil]- 3- metilpiperazin- 1- il]- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2,7- dicarbonitrilo (928- 929); 8- [(3R)- 4- [(4- clorofenil)(5- cloropiridin- 2- il)metil]- 3- metilpiperazin- 1- il]- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2,7- dicarbonitrilo (930- 931); 8- [(3R)- 4- [(5- cloropiridin- 2- il)(4- fluorofenil)metil]- 3- metilpiperazin- 1- il]- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2,7- dicarbonitrilo (932- 933); 8- [(3R)- 4- [(2,2- dimetil- 2,3- dihidro- 1- benzofuran- 7- il)(4- fluorofenil)metil]- 3- metilpiperazin- 1- il]- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2,7- dicarbonitrilo (934- 935); 8- [(3R)- 4- [(5- cloropiridin- 2- il)(4- metilfenil)metil]- 3- metilpiperazin- 1- il]- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2,7- dicarbonitrilo (936- 937); 8- [(3R)- 4- [(2- cloro- 4- fluorofenil)(5- metilpiridin- 2- il)metil]- 3- metilpiperazin- 1- il]- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2,7- dicarbonitrilo (938); 8- [(3R)- 4- [(2,2- difluoro- 2H- 1,3- benzodioxol- 4- il)(4- fluorofenil)metil]- 3- metilpiperazin- 1- il]- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2,7- dicarbonitrilo (939- 940); 8- [(3R)- 4- [(4- clorofenil)(2,2- difluoro- 2H- 1,3- benzodioxol- 5- il)metil]- 3- metilpiperazin- 1- il]- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2,7- dicarbonitrilo (941- 942); 8- [(3R)- 4- [(4- fluorofenil)(pirazin- 2- il)metil]- 3- metilpiperazin- 1- il]- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2,7- dicarbonitrilo (943); 8- [(3R)- 4- [(4- clorofenil)(4- metilfenil)metil]- 3- metilpiperazin- 1- il]- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2,7- dicarbonitrilo (944- 945); 8- [(3R)- 4- [(2,4- difluorofenil)(4- fluorofenil)metil]- 3- metilpiperazin- 1- il]- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2,7- dicarbonitrilo (946- 947); 8- [(3R)- 4- [(3- fluorofenil)[5- (trifluorometil)piridin- 2- il]metil]- 3- metilpiperazin- 1- il]- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2,7- dicarbonitrilo (948- 949); 8- [(3R)- 4- [1- (2,6- difluorofenil)etil]- 3- metilpiperazin- 1- il]- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5-

naftiridina- 2,7- dicarbonitrilo (950- 951); 5- metil- 8- [(3R)- 3- metil- 4- [1- (4- metilfenil)etil]piperazin- 1- il]- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2,7- dicarbonitrilo (952- 953); 8- [(3R)- 4- [1- (4- cianofenil)etil]- 3- metilpiperazin- 1- il]- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2,7- dicarbonitrilo (954- 955); 8- [(3R)- 4- [1- (3,4- difluorofenil)etil]- 3- metilpiperazin- 1- il]- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2,7- dicarbonitrilo (956); 8- [(3R)- 4- [1- (4- fluorofenil)etil]- 3- metilpiperazin- 1- il]- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2,7- dicarbonitrilo (957 y 959); 5- metil- 8- [(3R)- 3- metil- 4- {1- [4- (trifluorometoxi)fenil]etil} piperazin- 1- il]- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2,7- dicarbonitrilo (958 y 962); 5- metil- 8- [(3R)- 3- metil- 4- {1- [4- (trifluorometil)fenil]etil}piperazin- 1- il]- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2,7- dicarbonitrilo (960- 961); 5- metil- 8- [(3R)- 3- metil- 4- [1- (piridin- 2- il)etil]piperazin- 1- il]- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2,7- dicarbonitrilo (963 y 965); 5- metil- 8- [(3R)- 3- metil- 4- [1- (6- metilpiridin- 2- il)etil]piperazin- 1- il]- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2,7- dicarbonitrilo (964); 5- metil- 8- [(3R)- 3- metil- 4- {1- [2- (trifluorometil)fenil]etil}piperazin- 1- il]- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2,7- dicarbonitrilo (966 y 968); 5- metil- 8- [(3R)- 3- metil- 4- [1- (6- metilpiridin- 2- il)etil]piperazin- 1- il]- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2,7- dicarbonitrilo (967); 8- [(3R)- 4- [1- (2,4- difluorofenil)etil]- 3- metilpiperazin- 1- il]- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2,7- dicarbonitrilo (969- 970); 5- metil- 8- [(3R)- 3- metil- 4- {1- [3- (trifluorometil)fenil]etil}piperazin- 1- il]- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2,7- dicarbonitrilo (971- 972); ácido 4- {1- [(2R)- 4- (3,6- diciano- 1- metil- 2- oxo- 1,2- dihidro- 1,5- naftiridin- 4- il)- 2- metilpiperazin- 1- il]etil}benzoico (973- 974); 8- [(3R)- 4- [1- (4- bromofenil)etil]- 3- metilpiperazin- 1- il]- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2,7- dicarbonitrilo (974- 975); 8- [(3R)- 4- [1- (2,5- dimetilfenil)etil]- 3- metilpiperazin- 1- il]- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2,7- dicarbonitrilo (976- 977); 8- [(3R)- 4- [1- (4- clorofenil) etil]- 3- metilpiperazin- 1- il]- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2,7- dicarbonitrilo (978- 979); 4- {1- [(2R)- 4- (3,6- diciano- 1- metil- 2- oxo- 1,2- dihidro- 1,5- naftiridin- 4- il)- 2- metilpiperazin- 1- il]etil}benzoato de metilo (980- 981); 3- {1- [(2R)- 4- (3,6- diciano- 1- metil- 2- oxo- 1,2- dihidro- 1,5-

naftiridin- 4- il)- 2- metilpiperazin- 1- il]etil}benzoato de metilo (982- 983); 8- [(3R)- 4- [(2- cloro- 6- fluorofenil) metil]- 3- metilpiperazin- 1- il]- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2,7- dicarbonitrilo (984); 8- [(3R)- 4- [(2,4- difluorofenil)metil]- 3- metilpiperazin- 1- il]- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2,7- dicarbonitrilo (985); 5- metil- 8- [(3R)- 3- metil- 4- [(2,4,6- trifluorofenil)metil]piperazin- 1- il]- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2,7- dicarbonitrilo (986); 8- [(3R)- 4- [(3,4- difluorofenil)metil]- 3- metilpiperazin- 1- il]- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2,7- dicarbonitrilo (987); 5- metil- 8- [(3R)- 3- metil- 4- [(6- metilpiridin- 2- il)metil]piperazin- 1- il]- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2,7- dicarbonitrilo (988); 8- [(3R)- 4- [(6- cianopiridin- 2- il)metil]- 3- metilpiperazin- 1- il]- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2,7- dicarbonitrilo (989); 5- metil- 8- [(3R)- 3- metil- 4- [(piridin- 2- il)metil]piperazin- 1- il]- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2,7- dicarbonitrilo (990); 5- metil- 8- [(3R)- 3- metil- 4- {[6- (trifluorometil)piridin- 2- il]metil}piperazin- 1- il]- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2,7- dicarbonitrilo (991); 5- metil- 8- [(3R)- 3- metil- 4- [(quinolin- 2- il) metil]piperazin- 1- il]- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2,7- dicarbonitrilo (992); 8- [(3R)- 4- [(2- cloro- 4- fluorofenil)metil]- 3- metilpiperazin- 1- il]- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2,7- dicarbonitrilo (993); 8- [(3R)- 4- ({[1,1'- bifenil]- 4- il} metil)- 3- metilpiperazin- 1- il]- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2,7- dicarbonitrilo (994); 8- [(3R)- 4- [(4- fluoro- 3- metilfenil)metil]- 3- metilpiperazin- 1- il]- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2,7- dicarbonitrilo (995); 8- [(3R)- 4- [(3,4- diclorofenil)metil]- 3- metilpiperazin- 1- il]- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2,7- dicarbonitrilo (996); 8- [(3R)- 4- [(2- clorofenil)metil]- 3- metilpiperazin- 1- il]- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2,7- dicarbonitrilo (997); 5- metil- 8- [(3R)- 3- metil- 4- [(piridin- 3- il)metil]piperazin- 1- il]- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2,7- dicarbonitrilo (998); 5- metil- 8- [(3R)- 3- metil- 4- {[2- (trifluorometoxi)fenil]metil}piperazin- 1- il]- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2,7- dicarbonitrilo (999); 8- [(3R)- 4- [(3,5- dimetilfenil)metil]- 3- metilpiperazin- 1- il]- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2,7- dicarbonitrilo (1000); 8- [(3R)- 4- [(5- fluoro- 2- metilfenil)metil]- 3- metilpiperazin- 1- il]- 5- metil- 6- oxo-

5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2,7- dicarbonitrilo (1001); 8- [(3R)- 4- [(3- fluoro- 4- metilfenil) metil]- 3- metilpiperazin- 1- il]- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2,7- dicarbonitrilo (1002); 5- metil- 8- [(3R)- 3- metil- 4- {[3- (trifluorometil)fenil]metil} piperazin- 1- il]- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2,7- dicarbonitrilo (1003); 8- [(3R)- 4- ({[1,1'- bifenil]- 3- il}metil)- 3- metilpiperazin- 1- il]- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2,7- dicarbonitrilo (1004); 8- [(3R)- 4- [(3- fluorofenil)metil]- 3- metilpiperazin- 1- il]- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2,7- dicarbonitrilo (1005); 8- [(3R)- 4- [(2- fluoro- 5- metilfenil)metil]- 3- metilpiperazin- 1- il]- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2,7- dicarbonitrilo (1006); 5- metil- 8- [(3R)- 3- metil- 4- [(4- metilfenil)metil]piperazin- 1- il]- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2,7- dicarbonitrilo (1007); 5- metil- 8- [(3R)- 3- metil- 4- {[3- (trifluorometoxi)fenil] metil}piperazin- 1- il]- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2,7- dicarbonitrilo (1008); 8- [(3R)- 4- [(2- cianofenil)metil]- 3- metilpiperazin- 1- il]- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2,7- dicarbonitrilo (1009); 8- [(3R)- 4- [(3- fluoro- 2- metilfenil) metil]- 3- metilpiperazin- 1- il]- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2,7- dicarbonitrilo (1010); 8- [(3R)- 4- [(4- clorofenil)metil]- 3- metilpiperazin- 1- il]- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2,7- dicarbonitrilo (1011); 5- metil- 8- [(3R)- 3- metil- 4- [(3- metilfenil)metil]piperazin- 1- il]- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2,7- dicarbonitrilo (1012); 8- [(3R)- 4- [(4- terc- butilfenil)metil]- 3- metilpiperazin- 1- il]- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2,7- dicarbonitrilo (1013); 5- metil- 8- [(3R)- 3- metil- 4- {[2- (trifluorometil)fenil]metil}piperazin- 1- il]- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2,7- dicarbonitrilo (1014); 8- [(3R)- 4- [(4- cloro- 3- fluorofenil)metil]- 3- metilpiperazin- 1- il]- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2,7- dicarbonitrilo (1015); 8- [(3R)- 4- [(4- fluorofenil)(1- metil- 1H- pirazol- 4- il)metil]- 3- metilpiperazin- 1- il]- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2,7- dicarbonitrilo (1016- 1017); 8- [(3R)- 4- [(4- fluorofenil)(1- metil- 1H- imidazol- 5- il)metil]- 3- metilpiperazin- 1- il]- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2,7- dicarbonitrilo (1018- 1019); 8- [(3R)- 4- [(4- fluorofenil)(1,3- oxazol- 4- il)metil]- 3- metilpiperazin- 1- il]- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2,7- dicarbonitrilo (1022- 1023); 8- [(3R)- 4-

[(4- fluorofenil)(1,3- tiazol- 2- il)metil]- 3- metilpiperazin- 1- il]- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2,7- dicarbonitrilo (1024- 1025); 8- [(3R)- 4- [(4- fluorofenil)(1- metil- 1H- imidazol- 4- il)metil]- 3- metilpiperazin- 1- il]- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2,7- dicarbonitrilo (1026- 1027); 8- [(3R)- 4- [(4- fluorofenil)(1,2- tiazol- 4- il)metil]- 3- metilpiperazin- 1- il]- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2,7- dicarbonitrilo (1028); 8- [(3R)- 4- [(3- ciclopropil- 1,2,4- oxadiazol- 5- il)(4- fluorofenil)metil]- 3- metilpiperazin- 1- il]- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2,7- dicarbonitrilo (1029- 1030); 8- [(2S,5R)- 4- [(4- clorofenil)(4- fluorofenil)metil]- 2,5- dietilpiperazin- 1- il]- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2- carbonitrilo (1031); 8- [(2S,5R)- 4- [bis(4- clorofenil) metil]- 2,5- dietilpiperazin- 1- il]- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2- carbonitrilo (1032); 8- [(2S,5R)- 4- [(4- clorofenil)(5- fluoropiridin- 2- il)metil]- 2,5- dietilpiperazin- 1- il]- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2- carbonitrilo (1033- 1034); 8- [(2S,5R)- 4- [(4- cianofenil)(4- fluorofenil)metil]- 2,5- dietilpiperazin- 1- il]- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2- carbonitrilo (1035- 1036); 8- [(2S,5R)- 2,5- dietil- 4- [(4- fluorofenil)(3- fluoropiridin- 2- il)metil] piperazin- 1- il]- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2- carbonitrilo (1037- 1038); 8- [(2S,5R)- 2,5- dietil- 4- [(4- fluorofenil)[5- (trifluorometil)piridin- 2- il] metil]piperazin- 1- il]- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2- carbonitrilo (1039- 1040); 8- [(2S,5R)- 2,5- dietil- 4- [(3- fluorofenil)(5- fluoropiridin- 2- il)metil] piperazin- 1- il]- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2- carbonitrilo (1041- 1042); 8- [(2S,5R)- 2,5- dietil- 4- [(4- fluorofenil)(piridin- 2- il)metil]piperazin- 1- il]- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2- carbonitrilo (1043- 1044); 8- [(2S,5R)- 2,5- dietil- 4- [(4- fluorofenil)[6- (trifluorometil)piridin- 2- il]metil]piperazin- 1- il]- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2- carbonitrilo (1045- 1046); 8- [(2S,5R)- 2,5- dietil- 4- [(3- fluorofenil)(5- metoxipiridin- 2- il)metil]piperazin- 1- il]- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2- carbonitrilo (1047- 1048); 8- [(2S,5R)- 2,5- dietil- 4- [1- (4- fluorofenil)etil]piperazin- 1- il]- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2- carbonitrilo (1049- 1050); 8- [(2S,5R)- 2,5- dietil- 4- {1- [4- (trifluorometil)fenil] etil}piperazin- 1- il]- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2- carbonitrilo

(1051- 1052); 8- [(2S,5R)- 2,5- dietil- 4- {1- [4- (trifluorometoxi)fenil]etil}piperazin- 1- il]- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2- carbonitrilo (1053- 1054); 8- [(2S,5R)- 4- [1- (2,4- difluorofenil)etil]- 2,5- dietilpiperazin- 1- il]- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2- carbonitrilo (1055- 1056); 8- [(2S,5R)- 2,5- dietil- 4- {1- [2- fluoro- 4- (trifluorometoxi)fenil]propil}piperazin- 1- il]- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2- carbonitrilo (1057- 1058); 8- [(2S,5R)- 2,5- dietil- 4- {1- [4- (trifluorometoxi)fenil]propil}piperazin- 1- il]- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2- carbonitrilo (1059- 1060); 8- [(2S,5R)- 2,5- dietil- 4- [(4- fluorofenil) metil]piperazin- 1- il]- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2- carbonitrilo (1061); 8- [(2S,5R)- 4- [(2,4- difluorofenil)metil]- 2,5- dietilpiperazin- 1- il]- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2- carbonitrilo (1062); 8- [(2S,5R)- 4- [(2,2- difluoro- 2H- 1,3- benzodioxol- 5- il)metil]- 2,5- dietilpiperazin- 1- il]- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2- carbonitrilo (1063); 8- [(2S,5R)- 4- [(3- ciclopropil- 1,2,4- oxadiazol- 5- il)(4- fluorofenil)metil]- 2,5- dietilpiperazin- 1- il]- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2- carbonitrilo (1064- 1065); 8- [(2S,5R)- 4- [(4- ciclopropil- 1,3- tiazol- 2- il)(4- fluorofenil)metil]- 2,5- dietilpiperazin- 1- il]- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2- carbonitrilo (1066- 1067); 8- [(2S,5R)- 2,5- dietil- 4- [(4- fluorofenil)(1,3- oxazol- 4- il)metil]piperazin- 1- il]- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2- carbonitrilo (1068- 1069); 8- [(2S,5R)- 2,5- dietil- 4- [(4- fluorofenil) (1,3- tiazol- 4- il)metil]piperazin- 1- il]- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2- carbonitrilo (1070- 1071); 8- [(2S,5R)- 2,5- dietil- 4- [(4- fluorofenil)(1,2- oxazol- 3- il)metil]piperazin- 1- il]- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2- carbonitrilo (1072- 1073); 8- [(2S,5R)- 4- [(5- ciclopropil- 1,2- oxazol- 3- il)(4- fluorofenil)metil]- 2,5- dietilpiperazin- 1- il]- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2- carbonitrilo (1074- 1075); 8- [(2S,5R)- 4- benzil- 5- etil- 2- metilpiperazin- 1- il]- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2- carbonitrilo (1076); 8- [(2S,5R)- 4- [(2,4- difluorofenil) metil]- 5- etil- 2- metilpiperazin- 1- il]- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2- carbonitrilo (1077); 8- [(2S,5R)- 4- [(2- cloro- 4- fluorofenil)metil]- 5- etil- 2- metilpiperazin- 1- il]- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2- carbonitrilo (1078); 8- [(2S,5R)- 5- etil- 4- [(4-

fluorofenil)metil]- 2- metilpiperazin- 1- il]- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2- carbonitrilo (1079); 8- [(2S,5R)- 5- etil- 2- metil- 4- [(2,4,6- trifluorofenil)metil]piperazin- 1- il]- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2- carbonitrilo (1080); 8- [(2S,5R)- 5- etil- 4- {[2- metoxi- 4- (trifluorometoxi)fenil]metil}- 2- metilpiperazin- 1- il]- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2- carbonitrilo (1081); 8- [(2S,5R)- 4- [(2,2- difluoro- 2H- 1,3- benzodioxol- 5- il)metil]- 5- etil- 2- metilpiperazin- 1- il]- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2- carbonitrilo (1082); 8- [(2S,5R)- 5- etil- 4- [1- (4- fluorofenil)etil]- 2- metilpiperazin- 1- il]- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2- carbonitrilo (1083- 1084); 8- [(2S,5R)- 5- etil- 4- {1- [2- fluoro- 4- (trifluorometil)fenil]etil}- 2- metilpiperazin- 1- il]- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2- carbonitrilo (1085- 1086); 8- [(2S,5R)- 4- [1- (2,4- difluorofenil)etil]- 5- etil- 2- metilpiperazin- 1- il]- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2- carbonitrilo (1087- 1088); 8- [(2S,5R)- 5- etil- 2- metil- 4- [1- (2,4,6- trifluorofenil)etil]piperazin- 1- il]- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2- carbonitrilo (1089- 1090); 8- [(2S,5R)- 4- [1- (3,4- difluorofenil)etil]- 5- etil- 2- metilpiperazin- 1- il]- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2- carbonitrilo (1091- 1092); 8- [(2S,5R)- 5- etil- 2- metil- 4- {1- [4- (trifluorometil)fenil]etil}piperazin- 1- il]- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2- carbonitrilo (1093- 1094); 8- [(2S,5R)- 5- etil- 4- {1- [2- fluoro- 4- (trifluorometoxi)fenil]etil}- 2- metilpiperazin- 1- il]- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2- carbonitrilo (1095- 1096); 8- [(2S,5R)- 4- [bis(4- fluorofenil)metil]- 5- etil- 2- metilpiperazin- 1- il]- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2- carbonitrilo (1097); 8- [(2S,5R)- 4- [bis(4- metilfenil)metil]- 5- etil- 2- metilpiperazin- 1- il]- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2- carbonitrilo (1098); 8- [(2S,5R)- 4- [bis(4- clorofenil)metil]- 5- etil- 2- metilpiperazin- 1- il]- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2- carbonitrilo (1099); 8- [(2S,5R)- 4- [(4- clorofenil)(4- fluorofenil)metil]- 5- etil- 2- metilpiperazin- 1- il]- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2- carbonitrilo (1100- 1101); 8- [(2S,5R)- 4- [(4- cianofenil)(4- fluorofenil)metil]- 5- etil- 2- metilpiperazin- 1- il]- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2- carbonitrilo (1102- 1103); 8- [(2S,5R)- 5- etil- 4-

[(4- fluorofenil)(3- fluoropiridin- 2- il)metil]- 2- metilpiperazin- 1- il]- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2- carbonitrilo (1104- 1105); 8- [(2S,5R)- 5- etil- 4- [(4- fluorofenil)[5- (trifluorometil)piridin- 2- il]metil]- 2- metilpiperazin- 1- il]- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2- carbonitrilo (1106- 1107); 8- [(2S,5R)- 5- etil- 4- [(3- fluorofenil)(5- fluoropiridin- 2- il)metil]- 2- metilpiperazin- 1- il]- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2- carbonitrilo (1108- 1109); 8- [(2S,5R)- 4- [(4- clorofenil)(5- fluoropiridin- 2- il)metil]- 5- etil- 2- metilpiperazin- 1- il]- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2- carbonitrilo (1110- 1111); 8- [(2S,5R)- 5- etil- 4- [(4- fluorofenil)[6- (trifluorometil)piridin- 2- il]metil]- 2- metilpiperazin- 1- il]- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2- carbonitrilo (1112- 1113); 8- [(2S,5R)- 5- etil- 4- [(4- fluorofenil)(1,2- oxazol- 3- il)metil]- 2- metilpiperazin- 1- il]- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2- carbonitrilo (1114- 1115); 8- [(2S,5R)- 4- [(3- ciclopropil- 1,2,4- oxadiazol- 5- il)(4- fluorofenil)metil]- 5- etil- 2- metilpiperazin- 1- il]- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2- carbonitrilo (1116- 1117); 8- [(2S,5R)- 4- [bis(4- fluorofenil)metil]- 2- etil- 5- metilpiperazin- 1- il]- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2- carbonitrilo (1118); 8- [(2S,5R)- 4- [bis(4- metilfenil)metil]- 2- etil- 5- metilpiperazin- 1- il]- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2- carbonitrilo (1119); 8- [(2S,5R)- 4- [bis(4- clorofenil)metil]- 2- etil- 5- metilpiperazin- 1- il]- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2- carbonitrilo (1120); 8- [(2S,5R)- 4- [(4- clorofenil)(4- metilfenil)metil]- 2- etil- 5- metilpiperazin- 1- il]- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2- carbonitrilo (1121- 1122); 8- [(2S,5R)- 4- [(4- cianofenil)(4- fluorofenil)metil]- 2- etil- 5- metilpiperazin- 1- il]- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2- carbonitrilo (1123- 1124); 8- [(2S,5R)- 2- etil- 4- [(3- fluorofenil)(5- metilpiridin- 2- il)metil]- 5- metilpiperazin- 1- il]- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2- carbonitrilo (1125- 1126); 8- [(2S,5R)- 4- [(4- clorofenil)(4- fluorofenil)metil]- 2- etil- 5- metilpiperazin- 1- il]- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2- carbonitrilo (1127- 1128); 8- [(2S,5R)- 4- [(4- clorofenil)(5- fluoropiridin- 2- il)metil]- 2- etil- 5- metilpiperazin- 1- il]- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2- carbonitrilo (1129- 1130); 8- [(2S,5R)- 2- etil- 4- [(4- fluorofenil)[5- (trifluorometil)piridin- 2- il]metil]- 5- metilpiperazin- 1- il]- 5-

metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2- carbonitrilo (1131- 1132); 8- [(2S,5R)- 2- etil- 4- [(4- fluorofenil)[6- (trifluorometil)piridin- 2- il]metil]- 5- metilpiperazin- 1- il]- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2- carbonitrilo (1133- 1134); 8- [(2S,5R)- 2- etil- 4- [1- (4- fluorofenil)etil]- 5- metilpiperazin- 1- il]- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2- carbonitrilo (1135- 1136); 8- [(2S,5R)- 4- [1- (2,4- difluorofenil) etil]- 2- etil- 5- metilpiperazin- 1- il]- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2- carbonitrilo (1137- 1138); 8- [(2S,5R)- 4- [1- (3,4- difluorofenil)etil]- 2- etil- 5- metilpiperazin- 1- il]- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2- carbonitrilo (1139- 1140); 8- [(2S,5R)- 2- etil- 5- metil- 4- {1- [4- (trifluorometoxi)fenil]etil} piperazin- 1- il]- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2- carbonitrilo (1141- 1142); 8- [(2S,5R)- 2- etil- 5- metil- 4- {1- [4- (trifluorometil)fenil]etil}piperazin- 1- il]- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2- carbonitrilo (1143- 1144); 8- [(2S,5R)- 4- {1- [4- (difluorometoxi)fenil]etil}- 2- etil- 5- metilpiperazin- 1- il]- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2- carbonitrilo (1145); 8- [(2S,5R)- 2- etil- 5- metil- 4- {1- [4- (trifluorometoxi)fenil]propil}piperazin- 1- il]- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2- carbonitrilo (1146- 1147); 8- [(2S,5R)- 2- etil- 5- metil- 4- [(2,4,6- trifluorofenil)metil]piperazin- 1- il]- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2- carbonitrilo (1148); 8- [(2S,5R)- 2- etil- 5- metil- 4- [(3,4,5- trifluorofenil)metil]piperazin- 1- il]- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2- carbonitrilo (1149); 8- (4- (bis(4- fluorofenil)metil)- 3- (hidroximetil)piperazin- 1- il)- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2- carbonitrilo (1150); 8- [(2S,5S)- 4- [bis(4- fluorofenil)metil]- 5- (hidroximetil)- 2- metilpiperazin- 1- il]- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2- carbonitrilo (1151); 8- [(2S,5S)- 4- [bis(4- clorofenil)metil]- 5- (hidroximetil)- 2- metilpiperazin- 1- il]- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2- carbonitrilo (1152); 8- [(2S,5S)- 4- [(3- fluorofenil)(5- metilpiridin- 2- il)metil]- 5- (hidroximetil)- 2- metilpiperazin- 1- il]- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2- carbonitrilo (1153- 1154); 8- ((2S,5S)- 4- (bis(4- fluorofenil)metil)- 5- (metoximetil)- 2- metilpiperazin- 1- il)- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2- carbonitrilo (1155); 8- [(2S,5S)- 4- [bis(4- metilfenil) metil]- 5- (metoximetil)- 2- metilpiperazin- 1- il]- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5-

naftiridina- 2- carbonitrilo (1156); 8- ((2S,5S)- 4- ((4- cianofenil)(4- fluorofenil) metil)- 5- (metoximetil)- 2- metilpiperazin- 1- il)- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2- carbonitrilo (1157- 1158); 8- ((2S,5S)- 4- (1- (4- fluorofenil)etil)- 5- (metoximetil)- 2- metilpiperazin- 1- il)- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2- carbonitrilo (1159- 1160); 8- [(2S,5S)- 5- (metoximetil)- 2- metil- 4- [(3,4,5- trifluorofenil)metil]piperazin- 1- il]- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2- carbonitrilo (1161); 8- [(2S,5S)- 5- (metoximetil)- 2- metil- 4- {1- [4- (trifluorometoxi)fenil]etil}piperazin- 1- il]- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2- carbonitrilo (1162- 1163); 8- ((2S,5S)- 4- (bis(4- fluorofenil)metil)- 5- (etoximetil)- 2- metilpiperazin- 1- il)- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2- carbonitrilo (1164); N- (((2R,5S)- 1- (bis(4- fluorofenil)metil)- 4- (6- ciano- 1- metil- 2- oxo- 1,2- dihidro- 1,5- naftiridin- 4- il)- 5- metilpiperazin- 2- il)metil)acetamida (1165); (((2R,5S)- 1- (bis(4- fluorofenil)metil)- 4- (6- ciano- 1- metil- 2- oxo- 1,2- dihidro- 1,5- naftiridin- 4- il)- 5- metilpiperazin- 2- il)metil)carbamato de metilo (1166); 8- ((2S,5R)- 4- (bis(4- fluorofenil)metil)- 2- metil- 5- (morfolinometil)piperazin- 1- il)- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2- carbonitrilo (1167); 8- [(2S,5R)- 4- [bis(4- fluorofenil)metil]- 5- [(3- hidroxiazetidin- 1- il)metil]- 2- metilpiperazin- 1- il]- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2- carbonitrilo (1168); 8- [(2S,5R)- 4- [bis(4- fluorofenil)metil]- 5- [(dimetilamino)metil]- 2- metilpiperazin- 1- il]- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2- carbonitrilo (1169); 8- ((2S,5S)- 4- ((4- cianofenil) (4- fluorofenil) metil)- 2- etil- 5- (metoximetil) piperazin- 1- il)- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2- carbonitrilo (1170- 1171); 8- ((2R,5R)- 4- (bis(4- fluorofenil) metil)- 5- (hidroximetil)- 2- metilpiperazin- 1- il)- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2- carbonitrilo (1172); 8- [(2R,5R)- 4- [bis(4- metilfenil)metil]- 5- (hidroximetil)- 2- metilpiperazin- 1- il]- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2- carbonitrilo (1173); 8- [(2R,5R)- 4- [(4- clorofenil)(4- fluorofenil)metil]- 5- (hidroximetil)- 2- metilpiperazin- 1- il]- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2- carbonitrilo (1174- 1175); 8- [(2R,5R)- 4- [(4- cianofenil)(4- fluorofenil)metil]- 5- (hidroximetil)- 2- metilpiperazin- 1- il]- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2- carbonitrilo (1176- 1177); 8- [(2R,5R)- 4-

[1- (4- fluorofenil) etil]- 5- (hidroximetil)- 2- metilpiperazin- 1- il]- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2- carbonitrilo (1178- 1179); 8- [(2R,5R)- 5- (hidroximetil)- 2- metil- 4- {1- [4- (trifluorometoxi)fenil]etil}piperazin- 1- il]- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2- carbonitrilo (1180- 1181); 8- [(2R,5R)- 5- (hidroximetil)- 2- metil- 4- [(2,4,6- trifluorofenil)metil]piperazin- 1- il]- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2- carbonitrilo (1182); 8- ((2R,5R)- 4- (bis(4- fluorofenil) metil)- 5- (metoximetil)- 2- metilpiperazin- 1- il)- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2- carbonitrilo (1183); 8- (4- (2- cloro- 4- fluorobenzil)- 3- ((difluorometoxi) metil)piperazin- 1- il)- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2- carbonitrilo (1184- 1185); 8- {4- [bis(4- fluorofenil)metil]- 3- [(difluorometoxi)metil]piperazin- 1- il}- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2- carbonitrilo (1186- 1187); 8- ((2S,5R)- 4- (2- (difluorometoxi)- 1- (4- fluorofenil)etil)- 2,5- dimetilpiperazin- 1- il)- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2- carbonitrilo (1188- 1189); 8- [(2S,5R)- 4- {ciclopropil[4- (trifluorometoxi)fenil]metil}- 5- etil- 2- metilpiperazin- 1- il]- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2- carbonitrilo (1190); 4- [(2S,5R)- 2,5- dimetil- 4- {1- [4- (trifluorometoxi)fenil]etil}piperazin- 1- il]- 1,6- dimetil- 2- oxo- 1,2- dihidro- 1,5- naftiridina- 3- carbonitrilo (1191- 1192); 8- [(2S,5R)- 5- etil- 2- metil- 4- (1- fenilbutil)piperazin- 1- il]- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2- carbonitrilo (1193- 1194); 8- [(2S,5R)- 4- {2- ciclohexil- 1- [4- (trifluorometoxi)fenil] etil}- 5- etil- 2- metilpiperazin- 1- il]- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2- carbonitrilo (1195- 1196); 8- [(2S,5R)- 4- {[2,4- bis(trifluorometil)fenil]metil}- 5- etil- 2- metilpiperazin- 1- il]- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2- carbonitrilo (1197); 8- [(2S,5R)- 5- etil- 2- metil- 4- {1- [4- (trifluorometoxi)fenil] propil}piperazin- 1- il]- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2- carbonitrilo (1198- 1199); 8- ((2S,5R)- 4- (1- (4- ciclopropil- 2- fluorofenil)etil)- 2,5- dimetilpiperazin- 1- il)- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2- carbonitrilo (1200- 1201); 8- ((2S,5R)- 4- (1- (2- fluoro- 5- (trifluorometoxi)fenil)etil)- 2,5- dimetilpiperazin- 1- il)- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2- carbonitrilo (1202- 1203); 8- ((2S,5R)- 4- (1- (3- fluoro- 4- (trifluorometoxi)fenil)etil)- 2,5- dimetilpiperazin- 1- il)- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2- carbonitrilo

(1204- 1205); 8- ((2S,5R)- 4- (1- (2- fluoro- 5- (trifluorometoxi)fenil)propil)- 2,5-dimetilpiperazin- 1- il)- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2- carbonitrilo (1206- 1207); 8- ((2S,5R)- 4- (1- (2- fluoro- 3- (trifluorometoxi)fenil)etil)- 2,5-dimetilpiperazin- 1- il)- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2- carbonitrilo (1208- 1209); 8- ((2S,5R)- 4- (1- (3- fluoro- 5- (trifluorometoxi)fenil)etil)- 2,5-dimetilpiperazin- 1- il)- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2- carbonitrilo (1210- 1211); 8- ((2S,5R)- 2,5- dimetil- 4- (1- (2-(trifluorometoxi)fenil)etil)piperazin- 1- il)- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5-naftiridina- 2- carbonitrilo (1212- 1213); 8- ((2S,5R)- 4- (1- (4- ciclopropilfenil)etil)-2,5- dimetilpiperazin- 1- il)- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2-carbonitrilo (1214- 1215); 8- ((2S,5R)- 4- (1- (2,2- difluorobenzo[d][1,3]dioxol- 4-il)etil)- 2,5- dimetilpiperazin- 1- il)- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2-carbonitrilo (1216- 1217); 8- ((2S,5R)- 4- (1- (4- ciclopropil- 2- fluorofenil)propil)-2,5- dimetilpiperazin- 1- il)- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2-carbonitrilo (1218- 1219); 8- ((2S,5R)- 4- (1- (4- ciclopropilfenil) propil)- 2,5-dimetilpiperazin- 1- il)- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2- carbonitrilo (1220- 1221); 8- ((2S,5R)- 4- (1- (6- (difluorometil)piridin- 2- il)etil)- 2,5-dimetilpiperazin- 1- il)- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2- carbonitrilo (1222- 1223); 8- ((2S,5R)- 4- (1- (5- (difluorometoxi)piridin- 2- il)etil)- 2,5-dimetilpiperazin- 1- il)- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2- carbonitrilo (1224- 1225); 8- ((2S,5R)- 4- (1- (4- ciano- 2- fluorofenil)etil)- 2,5-dimetilpiperazin- 1- il)- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2- carbonitrilo (1226- 1227); 8- ((2S,5R)- 4- (1- (5- (difluorometoxi)- 2- fluorofenil)etil)- 2,5-dimetilpiperazin- 1- il)- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2- carbonitrilo (1228- 1229); 8- ((2S,5R)- 4- (1- (4- cloro- 2- fluorofenil)etil)- 2,5-dimetilpiperazin- 1- il)- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2- carbonitrilo (1230); 8- ((2S,5R)- 4- (1- (4- fluoro- 3- metoxifenil)etil)- 2,5- dimetilpiperazin- 1-il)- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2- carbonitrilo (1231- 1232); 8-((2S,5R)- 4- (1- (4- isopropilfenil)etil)- 2,5- dimetilpiperazin- 1- il)- 5- metil- 6- oxo-5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2- carbonitrilo (1233- 1234); 8- ((2S,5R)- 2,5- dimetil-4- (3,4,5- trifluorobenzil)piperazin- 1- il)- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5-

naftiridina- 2- carbonitrilo (1235); 8- ((2S,5R)- 4- (1- (4- fluoro- 2- metoxifenil)etil)- 2,5- dimetilpiperazin- 1- il)- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2- carbonitrilo (1236- 1237); 8- ((2S,5R)- 4- (1- (4- (1H- 1,2,4- triazol- 1- il) fenil)etil)- 2,5- dimetilpiperazin- 1- il)- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2- carbonitrilo (1238- 1239); 8- ((2S,5R)- 2,5- dimetil- 4- (1- (3,4,5- trifluorofenil)etil)piperazin- 1- il)- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2- carbonitrilo (1240- 1241); 8- ((2S,5R)- 4- (1- (2,6- difluoro- 4- metoxifenil)etil)- 2,5- dimetilpiperazin- 1- il)- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2- carbonitrilo (1242- 1243); 8- ((2S,5R)- 4- (1- (2,5- difluoro- 4- metoxifenil)etil)- 2,5- dimetilpiperazin- 1- il)- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2- carbonitrilo (1244- 1245); 8- ((2S,5R)- 4- (1- (2- fluoro- 4,5- dimetoxifenil)etil)- 2,5- dimetilpiperazin- 1- il)- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2- carbonitrilo (1246- 1247); 8- ((2S,5R)- 4- (1- (4- metoxi- 3- (trifluorometil)fenil)etil)- 2,5- dimetilpiperazin- 1- il)- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2- carbonitrilo (1248- 1249); 8- ((2S,5R)- 4- (1- (4- (1- cianociclopropil)- 2- fluorofenil)etil)- 2,5- dimetilpiperazin- 1- il)- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2- carbonitrilo (1250- 1251); 8- ((2S,5R)- 4- (1- (4- (1- cianociclopropil)fenil)etil)- 2,5- dimetilpiperazin- 1- il)- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2- carbonitrilo (1253- 1254); 8- ((2S,5R)- 4- (1- (4- fluoro- 3- metilfenil)etil)- 2,5- dimetilpiperazin- 1- il)- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2- carbonitrilo (1255); 8- ((2S,5R)- 4- (1- (3- cloro- 4- fluorofenil)etil)- 2,5- dimetilpiperazin- 1- il)- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2- carbonitrilo (1256- 1257); 8- ((2S,5R)- 4- (1- (2,3- dihidrobenzo[b][1,4]dioxin- 6- il)etil)- 2,5- dimetilpiperazin- 1- il)- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2- carbonitrilo (1258- 1259); 8- ((2S,5R)- 2,5- dimetil- 4- (1- (2- metilbenzo[d]oxazol- 4- il)etil)piperazin- 1- il)- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2- carbonitrilo (1260- 1261); 8- ((2S,5R)- 4- (1- (3- ciano- 4- fluorofenil) etil)- 2,5- dimetilpiperazin- 1- il)- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2- carbonitrilo (1262); 8- ((2S,5R)- 2,5- dimetil- 4- (1- (2- metilbenzo[d]tiazol- 6- il)etil) piperazin- 1- il)- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2- carbonitrilo (1263- 1264); 8- ((2S,5R)- 4- (1- (4- (metoximetil)fenil)etil)- 2,5- dimetilpiperazin- 1- il)- 5- metil- 6-

oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2- carbonitrilo (1265- 1266); 8- ((2S,5R)- 2,5- dimetil- 4- (1- (3- (trifluorometoxi)fenil)etil)piperazin- 1- il)- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2- carbonitrilo (1267- 1268); 8- ((2S,5R)- 4- (1- (3- fluoro- 4- (trifluorometoxi)fenil)etil)- 2,5- dimetilpiperazin- 1- il)- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2- carbonitrilo (1269- 1270); 8- ((2S,5R)- 4- (1- (3- (difluorometoxi)fenil)etil)- 2,5- dimetilpiperazin- 1- il)- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2- carbonitrilo (1271- 1272); 8- ((2S,5R)- 2,5- dimetil- 4- (1- (2- (trifluorometil)tiazol- 4- il)etil)piperazin- 1- il)- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2- carbonitrilo (1273- 1274); 8- ((2S,5R)- 4- (4- etoxi- 2,6- difluorobenzil)- 2,5- dimetilpiperazin- 1- il)- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2- carbonitrilo (1275- 1276); 8- ((2S,5R)- 4- (2- metoxi- 1- (5- (trifluorometil)piridin- 2- il) etil)- 2,5- dimetilpiperazin- 1- il)- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2- carbonitrilo (1277- 1278); 8- ((2S,5R)- 4- (2- hidroxi- 1- (5- (trifluorometil)piridin- 2- il) etil)- 2,5- dimetilpiperazin- 1- il)- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2- carbonitrilo (1279- 1280); 8- ((2S,5R)- 4- (1- (5- ciclopropilisoxazol- 3- il)etil)- 2,5- dimetilpiperazin- 1- il)- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2- carbonitrilo (1281- 1282); 8- ((2S,5R)- 4- (1- (5- (terc- butil)isoxazol- 3- il)etil)- 2,5- dimetilpiperazin- 1- il)- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2- carbonitrilo (1283- 1284); 8- ((2S,5R)- 4- ((4- clorofenil)(3- ciclopropil- 1,2,4- oxadiazol- 5- il)metil)- 2,5- dimetilpiperazin- 1- il)- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2- carbonitrilo (1285- 1286); 8- ((2S,5R)- 4- ((2- (dimetilfosforil)fenil)(4- fluorofenil)metil)- 2,5- dimetilpiperazin- 1- il)- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2- carbonitrilo (1287- 1288); 8- ((2S,5R)- 4- (4- (dimetilfosforil)benzil)- 2,5- dimetilpiperazin- 1- il)- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2- carbonitrilo (1289); 8- ((2S,5R)- 4- (1- (4- (dimetilfosforil)fenil)etil)- 2,5- dimetilpiperazin- 1- il)- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2- carbonitrilo (1290- 1291); 8- ((2S,5R)- 4- ((4- (dimetilfosforil)fenil)(4- fluorofenil)metil)- 2,5- dimetilpiperazin- 1- il)- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2- carbonitrilo (1292- 1293); 8- ((2S,5R)- 4- (1- (4- (dimetilfosforil)fenil)etil)- 2,5- dimetilpiperazin- 1- il)- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2,7- dicarbonitrilo (1294- 1295); 8- ((2S,5R)- 4- ((3- (1-

acetilazetidin- 3- il)- 1,2,4- oxadiazol- 5- il)(4- fluorofenil)metil)- 2,5- dimetilpiperazin- 1- il)- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2- carbonitrilo (1296- 1297); 8- ((2S,5R)- 4- ((4- fluorofenil)(3- (1- metilazetidin- 3- il)- 1,2,4- oxadiazol- 5- il)metil)- 2,5- dimetilpiperazin- 1- il)- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2- carbonitrilo (1298- 1299); 8- ((2S,5R)- 4- ((1,1- dioxidotetrahidro- 2H- tiopiran- 4- il)(4- fluorofenil)metil)- 2,5- dimetilpiperazin- 1- il)- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2- carbonitrilo (1300- 1301); 8- ((2S,5R)- 4- (1- (4- metoxi- 3- (2- metoxietoxi)fenil)etil)- 2,5- dimetilpiperazin- 1- il)- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2- carbonitrilo (1302- 1303); 8- ((2S,5R)- 4- (1- (4- metoxi- 3- (2- morfolinoetoxi)fenil)etil)- 2,5- dimetilpiperazin- 1- il)- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2- carbonitrilo (1304- 1305); 8- ((2S,5R)- 4- (1- (3- ciclopropil- 1,2,4- oxadiazol- 5- il)etil)- 2,5- dimetilpiperazin- 1- il)- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2,7- dicarbonitrilo (1306- 1307); 8- ((2S,5R)- 4- (1- (4- fluorofenil)- 2- hidroxi- 2- metilpropil)- 2,5- dimetilpiperazin- 1- il)- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2- carbonitrilo (1308- 1309); 8- ((2S,5R)- 4- (2,2- difluoro- 1- (4- fluorofenil)- 3- hidroxipropil)- 2,5- dimetilpiperazin- 1- il)- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2- carbonitrilo (1310- 1311); 8- ((2S,5R)- 4- (2,2- difluoro- 1- (4- fluorofenil)- 3- metoxipropil)- 2,5- dimetilpiperazin- 1- il)- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2- carbonitrilo (1312- 1313); 8- ((2S,5R)- 4- (1- (4- fluoro- 2- (metoximetil) fenil)etil)- 2,5- dimetilpiperazin- 1- il)- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2- carbonitrilo (1314- 1315); 8- ((2S,5R)- 4- (1- (4- fluoro- 3- (metoximetil) fenil)etil)- 2,5- dimetilpiperazin- 1- il)- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2- carbonitrilo (1316- 1317); 8- ((2S,5R)- 4- (1- (4- fluorofenil)- 2- (metiltio)etil)- 2,5- dimetilpiperazin- 1- il)- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2- carbonitrilo (1318- 1319); 8- ((2S,5R)- 4- (1- (4- ciano- 3- (2- metoxietoxi)fenil)etil)- 2,5- dimetilpiperazin- 1- il)- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2- carbonitrilo (1320- 1321); 8- ((2S,5R)- 4- (1- (4- ciano- 3- (2- (dimetilamino)etoxi)fenil)etil)- 2,5- dimetilpiperazin- 1- il)- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2- carbonitrilo (1322- 1323); 8- ((2S,5R)- 4- (1- (6- isopropoxipiridin- 3- il)etil)- 2,5- dimetilpiperazin- 1- il)- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2- carbonitrilo

(1324- 1325); 8- ((2S,5R)- 4- (2- (3- ciclopropil- 1,2,4- oxadiazol- 5- il)- 1- (4- fluorofenil)etil)- 2,5- dimetilpiperazin- 1- il)- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2- carbonitrilo (1326- 1327); 8- ((2S,5R)- 5- etil- 2- metil- 4- (1- (4- (trifluorometoxi)fenil)etil)piperazin- 1- il)- 7- fluoro- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2- carbonitrilo (1328- 1329); 8- ((2S,5R)- 4- (4- (difluorometoxi)benzil)- 5- etil- 2- metilpiperazin- 1- il)- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2- carbonitrilo (1330); 8- ((2S,5R)- 4- (4- cloro- 2- fluorobenzil)- 5- etil- 2- metilpiperazin- 1- il)- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2- carbonitrilo (1331); 8- ((2S,5R)- 5- etil- 4- (3- fluoro- 4- (trifluorometoxi)benzil)- 2- metilpiperazin- 1- il)- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2- carbonitrilo (1332); 8- ((2S,5R)- 4- ((4- fluorofenil)(2- (trifluorometil)tiazol- 4- il)metil)- 2,5- dimetilpiperazin- 1- il)- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2- carbonitrilo (1333- 1334); 8- ((2S,5R)- 4- (bis(4- (hidroximetil)fenil)metil)- 2,5- dimetilpiperazin- 1- il)- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2- carbonitrilo (1335); 8- ((2S,5R)- 4- ((4- cianofenil)(4- fluorofenil)metil)- 2,5- dimetilpiperazin- 1- il)- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2- carbonitrilo (1336- 1337); 8- ((2S,5R)- 4- ((4- ciclopropiltiazol- 2- il)(4- fluorofenil) metil)- 5- etil- 2- metilpiperazin- 1- il)- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2- carbonitrilo (1338- 1339); 8- ((2S,5R)- 4- (1- (4- ciclopropil- 2- fluorofenil)etil)- 5- etil- 2- metilpiperazin- 1- il)- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2- carbonitrilo (1340- 1341); 8- ((2S,5R)- 4- (4- (difluorometoxi)benzil)- 5- etil- 2- metilpiperazin- 1- il)- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2- carbonitrilo (1342); 8- ((2S,5R)- 4- (1- (4- (difluorometoxi)fenil)etil)- 5- etil- 2- metilpiperazin- 1- il)- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2- carbonitrilo (1343- 1344); 8- ((2S,5R)- 4- (1- (4- cianofenil)etil)- 5- etil- 2- metilpiperazin- 1- il)- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2- carbonitrilo (1345- 1346); 8- ((2S,5R)- 5- etil- 4- (2- fluoro- 4- (trifluorometoxi)benzil)- 2- metilpiperazin- 1- il)- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2- carbonitrilo (1347); 8- ((2S,5R)- 5- etil- 4- (1- (4- isopropoxifenil)etil)- 2- metilpiperazin- 1- il)- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2- carbonitrilo (1348- 1349); 8- ((2S,5R)- 5- etil- 4- (1- (4- metoxifenil) etil)- 2- metilpiperazin- 1- il)- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5-

naftiridina- 2- carbonitrilo (1350- 1351); 8- ((2S,5R)- 4- (1- (4- cloro- 2- fluorofenil)etil)- 5- etil- 2- metilpiperazin- 1- il)- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2- carbonitrilo (1352- 1353); 8- ((2S,5R)- 2,5- dietil- 4- (3,4,5- trifluorobenzil)piperazin- 1- il)- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2- carbonitrilo (1354); 8- ((2S,5R)- 4- (1- (4- ciclopropilfenil)etil)- 2,5- dietilpiperazin- 1- il)- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2- carbonitrilo (1355- 1356); 8- ((2S,5R)- 4- (1- (4- ciclopropil- 2- fluorofenil)etil)- 2,5- dietilpiperazin- 1- il)- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2- carbonitrilo (1357- 1358); 8- ((2S,5R)- 4- (1- (4- ciclopropil- 2- fluorofenil)propil)- 2,5- dietilpiperazin- 1- il)- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2- carbonitrilo (1359- 1360); 8- ((2S,5R)- 2,5- dietil- 4- ((4- fluorofenil)(2- (trifluorometil)tiazol- 4- il)metil)piperazin- 1- il)- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2- carbonitrilo (1361- 1362); 8- ((2S,5R)- 2,5- dietil- 4- (4- (trifluorometoxi) benzil)piperazin- 1- il)- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2- carbonitrilo (1363); 8- ((2S,5R)- 2,5- dietil- 4- (1- (2- fluoro- 4- (trifluorometil)fenil)etil)piperazin- 1- il)- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2- carbonitrilo (1364- 1365); 8- ((2S,5R)- 2,5- dietil- 4- (1- (4- metoxifenil)etil)piperazin- 1- il)- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2- carbonitrilo (1366- 1367); 8- ((2S,5R)- 4- (1- (2,2- difluorobenzo[d][1,3]dioxol- 5- il)etil)- 2,5- dietilpiperazin- 1- il)- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2- carbonitrilo (1368- 1369); 8- ((2S,5R)- 2,5- dietil- 4- (2- fluoro- 4- (trifluorometoxi)benzil)piperazin- 1- il)- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2- carbonitrilo (1370); 8- ((2S,5R)- 2,5- dietil- 4- (1- (2- fluoro- 4- trifluorometoxi)fenil)etil)piperazin- 1- il)- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2- carbonitrilo (1371- 1372); 8- ((2S,5R)- 4- (1- (4- (difluorometoxi)fenil) etil)- 2,5- dietilpiperazin- 1- il)- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2- carbonitrilo (1373- 1374); 8- ((2S,5R)- 4- (1- (4- (difluorometoxi)fenil)etil)- 2,5- dimetilpiperazin- 1- il)- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2,7- dicarbonitrilo (1375- 1376); 8- ((2S,5R)- 2- etil- 4- (1- (2- fluoro- 4- (trifluorometoxi)fenil)propil)- 5- metilpiperazin- 1- il)- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2- carbonitrilo (1377- 1378); 8- ((2S,5R)- 4- (1- (4-

(difluorometoxi)fenil)etil)- 2- etil- 5- metilpiperazin- 1- il)- 5- metil- 6- oxo- 5,6-dihidro- 1,5- naftiridina- 2- carbonitrilo (1379); 8- ((2S,5R)- 2- etil- 4- (1- (2- fluoro-5- (trifluorometoxi)fenil)propil)- 5- metilpiperazin- 1- il)- 5- metil- 6- oxo- 5,6-dihidro- 1,5- naftiridina- 2- carbonitrilo (1380- 1381); 8- ((2S,5R)- 2- etil- 5- metil-4- (1- (3,4,5- trifluorofenil)etil)piperazin- 1- il)- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5-naftiridina- 2- carbonitrilo (1382- 1383); 8- ((2S,5R)- 2- etil- 4- (1- (3- fluoro- 5-(trifluorometoxi)fenil)etil)- 5- metilpiperazin- 1- il)- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro-1,5- naftiridina- 2- carbonitrilo (1384- 1385); 8- ((2S,5S)- 5- (hidroximetil)- 2-metil- 4- (1- (4- (trifluorometoxi)fenil)etil)piperazin- 1- il)- 5- metil- 6- oxo- 5,6-dihidro- 1,5- naftiridina- 2- carbonitrilo (1386- 1387); 8- ((2S,5S)- 4- ((4-fluorofenil)(5- (trifluorometil)piridin- 2- il)metil)- 5- (hidroximetil)- 2- metilpiperazin-1- il)- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2- carbonitrilo (1388- 1389); 8-((2S,5S)- 4- ((2,2- difluorobenzo[d][1,3]dioxol- 5- il)metil)- 5- (hidroximetil)- 2-metilpiperazin- 1- il)- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2- carbonitrilo (1390); 8- ((2S,5S)- 4- ((4- fluorofenil)(isoxazol- 3- il)metil)- 5- (hidroximetil)- 2-metilpiperazin- 1- il)- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2- carbonitrilo (1391- 1392); 8- ((2S,5S)- 4- ((3- ciclopropil- 1,2,4- oxadiazol- 5- il)(4-fluorofenil)metil)- 5- (metoximetil)- 2- metilpiperazin- 1- il)- 5- metil- 6- oxo- 5,6-dihidro- 1,5- naftiridina- 2- carbonitrilo (1393- 1394); 8- ((2S,5S)- 4- ((4-ciclopropiltiazol- 2- il)(4- fluorofenil)metil)- 5- (metoximetil)- 2- metilpiperazin- 1-il)- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2- carbonitrilo (1395- 1396); 8-((2S,5S)- 5- (etoximetil)- 2- metil- 4- (1- (4- (trifluorometoxi)fenil)etil)piperazin- 1-il)- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2- carbonitrilo (1397- 1398); 8-((2S,5S)- 4- ((4- fluorofenil)(isoxazol- 3- il)metil)- 5- (metoximetil)- 2-metilpiperazin- 1- il)- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2- carbonitrilo (1399- 1400); 8- ((2S,5S)- 4- ((4- fluorofenil)(5- (trifluorometil)piridin- 2- il)metil)-5- (metoximetil)- 2- metilpiperazin- 1- il)- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5-naftiridina- 2- carbonitrilo (1401- 1402); 8- ((2S,5S)- 5- (etoximetil)- 4- ((4-fluorofenil)(5- (trifluorometil)piridin- 2- il)metil)- 2- metilpiperazin- 1- il)- 5- metil- 6-oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2- carbonitrilo (1403- 1404); 8- ((2S,5S)- 5- ((2-metoxietoxi)metil)- 2- metil- 4- (1- (4- (trifluorometoxi)fenil) etil)piperazin- 1- il)- 5-

metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2- carbonitrilo (1405- 1406); 8- ((2S,5S)- 4- ((2,2- difluorobenzo[d][1,3]dioxol- 5- il)metil)- 2- etil- 5- (metoximetil)piperazin- 1- il)- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2- carbonitrilo (1407); 8- ((2S,5S)- 2- etil- 5- (metoximetil)- 4- (1- (4- (trifluorometoxi)fenil)etil)piperazin- 1- il)- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2- carbonitrilo (1408- 1409); N- (((2S,5S)- 1- (bis(4- fluorofenil)metil)- 4- (6- ciano- 1- metil- 2- oxo- 1,2- dihidro- 1,5- naftiridin- 4- il)- 5- metilpiperazin- 2- il)metil)metanosulfonamida (1410); 8- ((2S,5R)- 5- (cianometil)- 2- metil- 4- (1- (4- (trifluorometoxi)fenil)etil)piperazin- 1- il)- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2- carbonitrilo (1411- 1412); 8- ((2S,5R)- 5- ((dimetilamino) metil)- 2- metil- 4- (1- (4- (trifluorometoxi)fenil)etil) piperazin- 1- il)- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2- carbonitrilo (1413- 1414); 5- metil- 8- ((2S,5R)- 2- metil- 5- (morfolinometil)- 4- (1- (4- (trifluorometoxi)fenil)etil)piperazin- 1- il)- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2- carbonitrilo (1415- 1416); 5- metil- 8- ((2S,5R)- 2- metil- 5- ((4- metilpiperazin- 1- il)metil)- 4- (1- (4- (trifluorometoxi)fenil)etil) piperazin- 1- il)- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2- carbonitrilo (1417- 1418); 8- ((2R,5R)- 2- (hidroximetil)- 5- metil- 4- (1- (4- (trifluorometoxi)fenil)etil) piperazin- 1- il)- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2- carbonitrilo (1419- 1420); 8- ((2R,5R)- 4- (bis(4- fluorofenil)metil)- 2- (metoximetil)- 5- metilpiperazin- 1- il)- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2- carbonitrilo (1421); 8- ((2S,5R)- 4- ((4- cianotiofen- 2- il)metil)- 2,5- dimetilpiperazin- 1- il)- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2- carbonitrilo (1422); 8- ((2S,5R)- 4- ((1- ciclopropil- 1H- tetrazol- 5- il)metil)- 2,5- dimetilpiperazin- 1- il)- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2- carbonitrilo (1423); 8- ((2S,5R)- 2,5- dimetil- 4- ((5- metilisoxazol- 3- il)metil)piperazin- 1- il)- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2- carbonitrilo (1424); 8- ((2S,5R)- 2,5- dimetil- 4- ((3- fenilisoxazol- 5- il)metil)piperazin- 1- il)- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2- carbonitrilo (1425); 8- ((2S,5R)- 4- ((3,5- dimetilisoxazol- 4- il)metil)- 2,5- dimetilpiperazin- 1- il)- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2- carbonitrilo (1426); 8- ((2S,5R)- 4- ((3- (2- cianofenil)isoxazol- 5- il) metil)- 2,5- dimetilpiperazin- 1- il)- 5- metil- 6- oxo- 5,6-

dihidro- 1,5- naftiridina- 2- carbonitrilo (1427); 8- ((2S,5R)- 4- (isoxazol- 4- ilmetil)- 2,5- dimetilpiperazin- 1- il)- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2- carbonitrilo (1428); 8- ((2S,5R)- 4- ((2- (3- fluorofenil)- 5- metiloxazol- 4- il)metil)- 2,5- dimetilpiperazin- 1- il)- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2- carbonitrilo (1429- 1430); 8- ((2S,5R)- 2,5- dimetil- 4- ((5- metilisoxazol- 4- il)metil)piperazin- 1- il)- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2- carbonitrilo (1431); 8- ((2S,5R)- 4- ((5- isopropil- 1,2,4- oxadiazol- 3- il) metil)- 2,5- dimetilpiperazin- 1- il)- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2- carbonitrilo (1432); 8- ((2S,5R)- 4- (benzo[d]isoxazol- 3- ilmetil)- 2,5- dimetilpiperazin- 1- il)- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2- carbonitrilo (1433); 8- ((2S,5R)- 2,5- dimetil- 4- ((2- (tiofen- 2- il)oxazol- 4- il)metil)piperazin- 1- il)- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2- carbonitrilo (1434); 8- ((2S,5R)- 2,5- dimetil- 4- ((1- metil- 1H- 1,2,3- triazol- 4- il)metil)piperazin- 1- il)- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2- carbonitrilo (1435); 8- ((2S,5R)- 2,5- dimetil- 4- ((5- (trifluorometil)- 1,3,4- oxadiazol- 2- il)metil)piperazin- 1- il)- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2- carbonitrilo (1436); 8- ((2S,5R)- 2,5- dimetil- 4- (1- (5- metil- 1,3,4- oxadiazol- 2- il)etil)piperazin- 1- il)- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2- carbonitrilo (1437- 1438); 8- ((2S,5R)- 4- (1- (4- (ciclopropilmetoxi)fenil)propil)- 2,5- dimetilpiperazin- 1- il)- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2- carbonitrilo (1439- 1440); 8- ((2S,5R)- 4- (1- (4- (terc- butoxi)fenil)etil)- 2,5- dimetilpiperazin- 1- il)- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2- carbonitrilo (1441- 1442); 8- ((2S,5R)- 4- (1- (4- (terc- butoxi)fenil)propil)- 2,5- dimetilpiperazin- 1- il)- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2- carbonitrilo (1443- 1444); 8- ((2S,5R)- 4- (1- (4- (2- ciclopropiletoxi)fenil)propil)- 2,5- dimetilpiperazin- 1- il)- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2- carbonitrilo (1445- 1446); 8- ((2S,5R)- 5- etil- 4- (1- (4- isopropoxifenil)propil)- 2- metilpiperazin- 1- il)- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2- carbonitrilo (1447- 1448); 8- ((2S,5R)- 4- (1- (4- isopropoxifenil)propil)- 2,5- dimetilpiperazin- 1- il)- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2- carbonitrilo (1449- 1450); 8- ((2S,5R)- 4- (1- (4- (ciclopropilmetoxi)fenil)propil)- 5- etil- 2- metilpiperazin- 1- il)- 5- metil- 6- oxo-

5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2- carbonitrilo (1451); 8- ((2S,5R)- 4- (1- (4- (2-hidroxi- 2- metilpropoxi)fenil)propil)- 2,5- dimetilpiperazin- 1- il)- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2- carbonitrilo (1452); 8- ((2S,5R)- 4- (1- (4- (2-ciclopropiletoxi)fenil)propil)- 5- etil- 2- metilpiperazin- 1- il)- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2- carbonitrilo (1453); o 8- ((2S,5R)- 4- (1- (4-fluorofenil)ciclopropil)- 2,5- dimetilpiperazin- 1- il)- 5- metil- 6- oxo- 5,6- dihidro- 1,5- naftiridina- 2- carbonitrilo (1454).

La presente invención se puede realizar de otras formas específicas sin apartarse del espíritu o atributos esenciales de la misma. Esta invención abarca todas las combinaciones de los aspectos y/o modalidades de la invención indicados en este documento. Se entiende que cualquiera y todas las modalidades de la presente invención pueden tomarse junto con cualquier otra modalidad o modalidades para describir modalidades adicionales. También debe entenderse que cada elemento individual de las modalidades está destinado a combinarse con cualquiera y todos los demás elementos de cualquier modalidad para describir una modalidad adicional.

DEFINICIONES

Las características y ventajas de la invención pueden ser entendidas más fácilmente por los expertos en la técnica al leer la siguiente descripción detallada. Debe apreciarse que ciertas características de la invención que, por razones de claridad, se describen anteriormente y a continuación en el contexto de modalidades separadas, también pueden combinarse para formar una modalidad única. A la inversa, varias características de la invención que, por razones de brevedad, se describen en el contexto de una modalidad única, también pueden combinarse para formar sub-combinaciones de las mismas. Las modalidades identificadas en el presente documento a modo de ejemplo o preferidas pretenden ser ilustrativas y no limitantes.

A menos que se especifique lo contrario en este documento, las referencias hechas en singular también pueden incluir el plural. Por ejemplo,

"un" y "una" pueden referirse a uno, o una o más.

Como se usa en el presente documento, la frase "compuestos y/o sales de los mismos" se refiere a al menos un compuesto, al menos una sal de los compuestos, o una combinación de los mismos. Por ejemplo, los compuestos de la Fórmula (I) y/o sales de los mismos incluyen un compuesto de la Fórmula (I); dos compuestos de la Fórmula (I); una sal de un compuesto de la Fórmula (I); un compuesto de la Fórmula (I) y una o más sales del compuesto de la Fórmula (I); y dos o más sales de un compuesto de la Fórmula (I).

A menos que se indique lo contrario, se asume que cualquier átomo con valencias no satisfechas tiene átomos de hidrógeno suficientes para satisfacer las valencias.

Las definiciones establecidas en este documento tienen prioridad sobre las definiciones establecidas en cualquier patente, solicitud de patente y/o publicación de solicitud de patente incorporada en el presente documento por referencia.

Listadas a continuación estan las definiciones de varios términos utilizados para describir la presente invención. Estas definiciones se aplican a los términos a medida que se usan a lo largo de la especificación (a menos que estén limitados en casos específicos) ya sea individualmente o como parte de un grupo más grande.

A lo largo de la especificación, un experto en el campo puede elegir grupos y sustituyentes de los mismos para proporcionar fracciones y compuestos estables.

De acuerdo con una convención utilizada en la técnica,



se usa en las fórmulas estructurales del presente documento para representar el enlace que es el punto de unión de la fracción o sustituyente a la estructura del núcleo o del esqueleto.

Los términos "halo" y "halógeno", como se usan en este documento, se refieren a F, Cl, Br y I.

Él término “ciano” se refiere al grupo -CN.

Él término "amino" se refiere al grupo -NH_2.

Él término "oxo" se refiere al grupo =O.

El término "alquilo", como se usa en el presente documento, se refiere a grupos de hidrocarburos alifáticos saturados tanto de cadena lineal como ramificada que contienen, por ejemplo, de 1 a 12 átomos de carbono, de 1 a 6 átomos de carbono y de 1 a 4 átomos de carbono. Ejemplos de grupos alquilo incluyen, pero no se limitan a metilo (Me), etilo (Et), propilo (*ej.*, n-propilo y i-propilo), butilo (*ej.*, n-butilo, i-butilo, sec-butilo, y *t*-butilo), y pentilo (*ej.*, n-pentilo, isopentilo, neopentilo), n-hexilo, 2-metilpentilo, 2-etilbutilo, 3-metilpentilo, y 4-metilpentilo. Cuando los números aparecen en un subíndice después del símbolo "C", el subíndice define con más especificidad la cantidad de átomos de carbono que puede contener un grupo en particular. Por ejemplo, “alquilo $C_{1–4}$” denota grupos alquilo de cadena lineal y ramificada con uno a cuatro átomos de carbono.

El término "fluoroalquilo" como se usa en el presente documento pretende incluir grupos de hidrocarburos alifáticos saturados tanto de cadena ramificada como lineal sustituidos con uno o más átomos de flúor. Por ejemplo, "fluoroalquilo $C_{1–4}$" pretende incluir grupos alquilo C_1, C_2, C_3 y C_4 sustituidos por uno o más átomos de flúor. Ejemplos representativos de grupos fluoroalquilo incluyen, pero no se limitan a, -CF_3 y -CH_2CF_3.

El término "hidroxialquilo" incluye grupos alquilo saturados tanto de cadena ramificada como lineal sustituidos con uno o más grupos hidroxilo. Por ejemplo, "hidroxialquilo" incluye -CH_2OH, -CH_2CH_2OH, y hidroxialquilo C_{1-4}.

El término "alquenilo" se refiere a un radical hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que contiene de 2 a 12 átomos de carbono y al menos un enlace doble carbono-carbono. Ejemplos de tales grupos incluyen etenilo o alilo. Por ejemplo, "alquenilo C_{2-6}" denota grupos alquenilo de cadena lineal y ramificada con dos a seis átomos de carbono.

El término "alquinilo" se refiere a un radical hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que contiene de 2 a 12 átomos de carbono y al menos un enlace

triple carbono a carbono. Ejemplos de tales grupos incluyen etinilo. Por ejemplo, "alquinilo C_{2-6}" denota grupos alquinilo de cadena lineal y ramificada con dos a seis átomos de carbono.

El término "cicloalquilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo derivado de una molécula de hidrocarburo monocíclico o policíclico no aromático mediante la eliminación de un átomo de hidrógeno de un átomo de carbono del anillo saturado. Ejemplos representativos de grupos cicloalquilo incluyen, pero no se limitan a, ciclopropilo, ciclopentilo y ciclohexilo. Cuando los números aparecen en un subíndice después del símbolo "C", el subíndice define con más especificidad la cantidad de átomos de carbono que puede contener un grupo cicloalquilo en particular. Por ejemplo, “cicloalquilo $C_{3–6}$” significa grupos cicloalquilo con tres a seis átomos de carbono.

El término "fluorocicloalquilo" como se usa en este documento pretende incluir un grupo cicloalquilo sustituido con uno o más átomos de flúor.

El término “alcoxilo”, como se usa en la presente, se refiere a un grupo alquilo unido a la fracción molecular precursora a través de un átomo de oxígeno, por ejemplo, un grupo metoxilo (-OCH3). Por ejemplo, "alcoxilo $C_{1–3}$" denota grupos alcoxilo con uno a tres átomos de carbono.

Los términos "fluoroalcoxilo" y "-O(fluoroalquilo)" representan un grupo fluoroalquilo como se definió anteriormente unido a través de un enlace de oxígeno (-O-). Por ejemplo, "fluoroalcoxilo $C_{1–4}$” pretende incluir grupos fluoroalcoxilo C_1, C_2, C_3 y C_4.

Los términos "carbociclo", "carbocíclico" o "carbociclilo" se pueden usar de manera intercambiable y se refieren a grupos cíclicos que tienen al menos un anillo no aromático saturado o parcialmente saturado en donde todos los átomos de todos los anillos son carbono. El anillo carbociclilo puede estar sin sustituir o puede contener uno o más sustituyentes según lo permita la valencia. Así, el término incluye anillos no aromáticos tales como, por ejemplo, anillos de cicloalquilo, cicloalquenilo y cicloalquinilo. Grupos carbociclilo bicíclicos de ejemplo incluyen, indanilo, indenilo, dihidronaftalenilo, tetrahidronaftenilo, hexahidronaftalenilo, octahidronaftalenilo, decahidronaftalenilo, biciclohеptanilo,

biciclohaltanilllinas, y biciclononanilo.

El término "arilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo de átomos derivados de una molécula que contiene uno o varios anillos aromáticos mediante la eliminación de hidrógeno que está unida al anillo(s) aromático(s). Ejemplos representativos de grupos arilo incluyen, pero no se limitan a, fenilo y naftilo. El anillo arilo puede estar sin sustituir o puede contener uno o más sustituyentes según lo permita la valencia.

El término "bencilo", como se utiliza en la presente, se refiere a un grupo metilo en el cual uno de los átomos de hidrógeno se sustituye por un grupo fenilo. El anillo fenilo puede estar sin sustituir o puede contener uno o más sustituyentes según lo permita la valencia.

El término "heteroátomo" se refiere a oxígeno (O), azufre (S) y nitrógeno (N).

Los términos "heterociclo", "heterocíclico" o "heterociclilo" se pueden usar de manera intercambiable y se refieren a grupos cíclicos que tienen al menos un anillo no aromático saturado o parcialmente saturado y en donde uno o más de los anillos tienen al menos un heteroátomo (O , S o N), dicho anillo que contiene heteroátomos tiene preferiblemente de 1 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente de O, S y/o N. El anillo de tal grupo que contiene un heteroátomo puede contener uno o dos átomos de oxígeno o azufre y/o de uno a cuatro átomos de nitrógeno siempre que el número total de heteroátomos en cada anillo sea cuatro o menos, y además que el anillo contenga al menos un átomo de carbono. Los átomos de nitrógeno y azufre pueden estar oxidados opcionalmente y los átomos de nitrógeno pueden estar opcionalmente cuaternizados. El grupo heterociclo puede estar unido a cualquier átomo de nitrógeno o carbono disponible. El anillo heterociclo puede estar sin sustituir o puede contener uno o más sustituyentes según lo permita la valencia.

Grupos heterociclilo monocíclicos de ejemplo incluyen pirrolidinilo, imidazolinilo, oxazolidinilo, isoxazolinilo, tiazolidinilo, isotiazolidinilo, tetrahidrofuranilo, piperidinilo, piperazinilo, 2-oxopiperazinilo, 2-oxopiperidinilo, 2-oxopirrolodinilo, 2-oxoazepinilo, azepinilo, 4-piperidonilo, tetrahidropiranilo,

morfolinilo, tiamorfolinilo, sulfoxido de tiamorfolinilo, sulfona de tiamorfolinilo, 1,3-dioxolano, tetrahidro-1,1-dioxotienilo, dihidroisoindolilo, y tetrahidroquinolinilo.

El término "heteroarilo" se refiere a grupos monocíclicos de 5-6 miembros aromáticos sustituidos y no sustituidos y grupos bicíclicos de 9- o 10- miembros que tienen al menos un heteroátomo (O, S o N) en al menos uno de los anillos, dicho anillo que contiene heteroátomo preferiblemente con 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados independientemente de O, S y/o N. Cada anillo del grupo heteroarilo que contiene un heteroátomo puede contener uno o dos átomos de oxígeno o azufre y/o de uno a cuatro átomos de nitrógeno siempre que el número total de heteroátomos en cada anillo sea cuatro o menos y cada anillo tiene al menos un átomo de carbono. Los anillos fusionados que completan el grupo bicíclico son aromáticos y pueden contener solo átomos de carbono. Los átomos de nitrógeno y azufre pueden estar oxidados opcionalmente y los átomos de nitrógeno pueden estar opcionalmente cuaternizados. Los grupos heteroarilo bicíclicos deben incluir solo anillos aromáticos. El grupo heteroarilo puede unirse a cualquier átomo de nitrógeno o carbono disponible de cualquier anillo. El sistema de anillo heteroarilo puede estar no sustituido o puede contener uno o más sustituyentes.

Grupos heteroarilo monocíclicos de ejemplo incluyen pirrolilo, pirazolilo, pirazolinilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, isotiazolilo, furanilo, tiofenilo, oxadiazolilo, piradinilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, y triazinilo.

Grupos heteroarilo bicíclicos de ejemplo incluyen indolilo, benzotiazolilo, benzodioxolilo, benzoxazolilo, benzotienilo, quinolinilo, tetrahidroisoquinolinilo, isoquinolinilo, benzimidazolilo, benzopiranilo, indolizinilo, benzofuranilo, cromonilo, coumarinilo, benzopiranilo, cinnolinilo, quinoxalinilo, indazolilo, y pirrolopiridilo.

La frase "farmacéuticamente aceptable" se emplea aquí para referirse a aquellos compuestos, materiales, composiciones, y/o formas de dosificación que están, dentro del alcance del juicio médico, adecuadas para uso en contacto con

los tejidos de seres humanos y animales sin excesiva toxicidad, irritación, respuesta alérgica, u otro problema o complicación, acorde con una relación razonable beneficio / riesgo.

Los compuestos de la fórmula (I) pueden formar sales que también están dentro del alcance de esta invención. A menos que se indique lo contrario, se entiende que la referencia a un compuesto de la invención incluye una referencia a una o más sales del mismo. El término "sal(es)" denota sales ácidas y/o básicas formadas con ácidos y bases inorgánicos y/u orgánicos. Además, el término "sal(es)" puede incluir zwitteriones (sales internas), *ej.,* cuando un compuesto de la Fórmula (I) contiene una fracción básica, tal como una amina o un anillo de piridina o imidazol, y una fracción ácida, tal como un ácido carboxílico. Se prefieren sales farmacéuticamente aceptables (*es decir,* no tóxicas, fisiológicamente aceptables), tales como, por ejemplo, sales de aminas y metálicas aceptables en las que el catión no contribuye significativamente a la toxicidad o actividad biológica de la sal. Sin embargo, otras sales pueden ser útiles*,* por ejemplo, en pasos de aislamiento o purificación que pueden emplearse durante la preparación, y por lo tanto, se contemplan dentro del alcance de la invención. Las sales de los compuestos de la fórmula (I) pueden formarse, por ejemplo, haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula (I) con una cantidad de ácido o base, tal como una cantidad equivalente, en un medio tal como uno en el que la sal se precipita o en un medio acuoso seguido de liofilización.

Sales de adición ácida de ejemplo incluyen acetatos (tales como los formados con ácido acético o ácido trihaloacético, por ejemplo, ácido trifluoroacético), adipatos, alginatos, ascorbatos, aspartatos, benzoatos, bencenosulfonatos, bisulfatos, boratos, butiratos, citratos, camforatos, camforsulfonatos, ciclopentanopropionatos, digluconatos, dodecilsulfatos, etanosulfonatos, fumaratos, glucoheptanoatos, glicerofosfatos, hemisulfatos, heptanoatos, hexanoatos, clorhidratos (formados con ácido hidroclórico), hidrobromuro (formado con bromuro de hidrógeno), hidroyoduro, maleatos (formados con ácido maleico), 2-hidroxietanosulfonatos, lactatos, metanosulfonatos (formados con ácido metanosulfónico), 2-naftalenosulfonatos,

nicotinatos, nitratos, oxalatos, pectinatos, persulfatos, 3-fenilpropionatos, fosfatos, picratos, pivalatos, propionatos, salicilatos, succinatos, sulfatos (tales como los formados con ácido sulfúrico), sulfonatos (tales como los mencionados en la presente), tartratos, tiocianatos, toluenosulfonatos tales como tosilatos, undecanoatos, y similares.

Sales básicas de ejemplo incluyen sales de amonio, sales de metales alcalinos tales como sales de sodio, litio y potasio; sales de metales alcalinotérreos tales como sales de calcio y magnesio; sales de bario, zinc y aluminio; sales con bases orgánicas (por ejemplo, aminas orgánicas) tales como trialquilaminas tales como trietilamina, procaína, dibencilamina, N-bencilo-β-fenetilamina, 1-efenamina, N, N'-dibenciletileno-diamina, deshidroabietilamina, N-etilpiperidina, bencilamina, diciclohexilamina o aminas y sales farmacéuticamente aceptables similares con aminoácidos tales como arginina, lisina y similares. Los grupos que contienen nitrógeno básico pueden cuaternizarse con agentes tales como haluros de alquilo inferior (*ej.,* cloruros, bromuros y yoduros de metilo, etilo, propilo y butilo), sulfatos de dialquilo (*ej.,* sulfatos de dimetilo, dietilo, dibutilo y diamilo), haluros de cadena larga (*ej.,* cloruros, bromuros y yoduros de decilo, laurilo, miristilo y estearilo), haluros de aralquilo (*ej.,* bromuros de bencilo y fenetilo) y otros. Sales preferidas incluyen monohidrocloruro, hidrogenosulfato, metanosulfonato, fosfato o sales de nitrato.

Los compuestos de la Fórmula (I) se pueden proporcionar como sólidos amorfos o sólidos cristalinos. La liofilización se puede emplear para proporcionar los compuestos de la Fórmula (I) como un sólido.

Además, debe entenderse que los solvatos (*ej.,* hidratos) de los Compuestos de la Fórmula (I) también están dentro del alcance de la presente invención. El término "solvato" significa una asociación física de un compuesto de la Fórmula (I) con una o más moléculas de disolvente, ya sean orgánicas o inorgánicas. Esta asociación física incluye enlaces de hidrógeno. En ciertos casos el solvato será capaz de aislarse, por ejemplo cuando una o más moléculas de disolvente se incorporan en la estructura cristalina del sólido cristalino. El “Solvato" comprende tanto a la fase en solución y a los solvatos que

se pueden aislar. Solvatos de ejemplo incluyen hidratos, etanolatos, metanolatos, isopropanolatos, solvatos de acetonitrilo y solvatos de acetato de etilo. Los métodos de solvatación son conocidos en la técnica.

Varias formas de profármacos son bien conocidas en la técnica y se describen en:

a) *The Practice of Medicinal Chemistry*, Camille G. Wermuth, Ch 31, (Academic Press, 1996);

b) *Design of Prodrugs*, editado por H. Bundgaard, (Elsevier, 1985);

c) *A Textbook of Drug Design and Development*, P. Krogsgaard–Larson y H. Bundgaard, eds. Ch 5, pgs 113 – 191 (Harwood Academic Publishers, 1991); y

d) *Hydrolysis in Drug and Prodrug Metabolism*, Bernard Testa y Joachim M. Mayer, (Wiley-VCH, 2003).

Además, los compuestos de la Fórmula (I), subsiguientes a su preparación, se pueden aislar y purificar para obtener una composición que contenga una cantidad en peso igual o superior al 99% de un compuesto de la Fórmula (I) ("sustancialmente puro"), que luego se usa o formula como se describe en este documento. Tales compuestos "sustancialmente puros" de la Fórmula (I) también se contemplan en el presente documento como parte de la presente invención.

El término "compuesto estable" o "estructura estable" pretende indicar un compuesto que es suficientemente robusto para sobrevivir al aislamiento en un grado útil de pureza de una mezcla de reacción, y formulación en un agente terapéutico eficaz. La presente invención pretende incorporar compuestos estables.

“Cantidad terapéuticamente efectiva" pretende incluir una cantidad de un compuesto de la presente invención solo o una cantidad de la combinación de compuestos reivindicados o una cantidad de un compuesto de la presente invención en combinación con otros ingredientes activos efectivos para actuar como un inhibidor de DGKα y/o DGK ζ, o efectivo para tratar o prevenir infecciones virales y trastornos proliferativos, tales como el cáncer.

Como se usa en este documento, "tratar" o "tratamiento" cubren el tratamiento de un estado de enfermedad en un mamífero, particularmente en un ser humano, e incluye: (a) prevenir que el estado de enfermedad se produzca en un mamífero, en particular, cuando dicho mamífero está predispuesto al estado de enfermedad pero aún no se ha diagnosticado que lo tenga; (b) inhibir el estado de enfermedad, es decir, detener su desarrollo; y/o (c) aliviar el estado de enfermedad, es decir, provocar la regresión del estado de enfermedad.

Los compuestos de la presente invención pretenden incluir todos los isótopos de los átomos que aparecen en los presentes compuestos. Los isótopos incluyen aquellos átomos que tienen el mismo número atómico pero diferentes números de masa. A modo de ejemplo general y sin limitación, los isótopos de hidrógeno incluyen deuterio (D) y tritio (T). Los isótopos de carbono incluyen ^{13}C y ^{14}C. Los compuestos etiquetados con isótopos de la invención pueden prepararse generalmente mediante técnicas convencionales conocidas por los expertos en la técnica o mediante procedimientos análogos a los descritos en el presente documento, usando un reactivo etiquetado con isótopos apropiado en lugar del reactivo no etiquetado empleado de otra manera.

Los compuestos de acuerdo con la Fórmula (I) y/o sus sales farmacéuticamente aceptables pueden administrarse por cualquier medio adecuado para la condición a tratar, que puede depender de la necesidad de un tratamiento específico a sitio o de la cantidad de compuesto de la Fórmula (I) a ser entregada.

También se incluye dentro de esta invención una clase de composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la Fórmula (I) y/o sus sales farmacéuticamente aceptables del mismo; y uno o más vehículos y/o diluyentes y/o adyuvantes farmacéuticamente aceptables no tóxicos (conocidos colectivamente en este documento como materiales "portadores") y, si se desea, otros ingredientes activos. Los compuestos de la Fórmula (I) pueden administrarse mediante cualquier vía adecuada, preferiblemente en la forma de una composición farmacéutica adaptada a tal vía, y en una dosis eficaz para el tratamiento previsto. Los compuestos y composiciones de la presente invención

pueden, por ejemplo, administrarse por vía oral, mucosa o parenteral incluyendo intravascular, intravenosa, intraperitoneal, subcutánea, intramuscular e intraesternal en formulaciones de unidades de dosificación que contienen portadores, adyuvantes y vehículos farmacéuticamente aceptables convencionales. Por ejemplo, el vehículo farmacéutico puede contener una mezcla de manitol o lactosa y celulosa microcristalina. La mezcla puede contener componentes adicionales, tales como un agente lubricante, *ej.,* estearato de magnesio y un agente desintegrante, como la crospovidona. La mezcla portadora puede llenarse en una cápsula de gelatina o comprimirse como una tableta. La composición farmacéutica se puede administrar por ejemplo como una forma de dosificación oral o una infusión.

Para la administración oral, la composición farmacéutica puede estar en forma de, por ejemplo, una tableta, cápsula, cápsula líquida, suspensión o líquido. La composición farmacéutica se hace preferiblemente en forma de una unidad de dosificación que contiene una cantidad particular del ingrediente activo. Por ejemplo, la composición farmacéutica se puede proporcionar como una tableta o cápsula que comprende una cantidad de ingrediente activo en el intervalo de 0,1 a 1000 mg aproximadamente, preferiblemente de 0,25 a 250 mg aproximadamente, y más preferiblemente de 0,5 a 100 mg aproximadamente. Una dosis diaria adecuada para un ser humano u otro mamífero puede variar ampliamente dependiendo de la condición del paciente y otros factores, pero puede determinarse utilizando métodos de rutina.

Cualquier composición farmacéutica contemplada en este documento puede, por ejemplo, administrarse por vía oral a través de cualquier preparación oral aceptable y adecuada. Preparaciones orales de ejemplo incluyen, pero no se limitan a, por ejemplo, tabletas, trociscos, pastillas, suspensiones acuosas y aceitosas, polvos o gránulos dispersables, emulsiones, cápsulas duras y blandas, cápsulas líquidas, jarabes y elixires. Las composiciones farmacéuticas destinadas a la administración oral se pueden preparar de acuerdo con cualquier método conocido en la técnica para la fabricación de composiciones farmacéuticas destinadas a la administración oral. Con el fin de proporcionar

preparaciones farmacéuticamente agradables al paladar, una composición farmacéutica de acuerdo con la invención puede contener al menos un agente seleccionado entre agentes edulcorantes, agentes aromatizantes, agentes colorantes, demulcentes, antioxidantes y agentes conservantes.

Una tableta puede prepararse, por ejemplo, mezclando al menos un compuesto de la Fórmula (I) y/o al menos una sal farmacéuticamente aceptables del mismo con al menos un excipiente no tóxico farmacéuticamente adecuado para la fabricación de tabletas. Excipientes de ejemplo incluyen, pero no se limitan a, por ejemplo, diluyentes inertes, tales como, por ejemplo, carbonato de calcio, carbonato de sodio, lactosa, fosfato de calcio y fosfato de sodio; agentes de granulación y desintegración, tales como, por ejemplo, celulosa microcristalina, croscarmelosa de sodio, almidón de maíz y ácido algínico; agentes aglutinantes, tales como, por ejemplo, almidón, gelatina, polivinilpirrolidona y acacia; y agentes lubricantes, tales como, por ejemplo, estearato de magnesio, ácido esteárico y talco. Además, una tableta puede no estar recubierta o recubierta mediante técnicas conocidas para enmascarar el mal sabor de un fármaco de sabor desagradable, o retrasar la desintegración y absorción del ingrediente activo en el tracto gastrointestinal, lo que mantiene los efectos del ingrediente activo durante un período de más tiempo. Materiales de enmascaramiento del sabor solubles en agua de ejemplo incluyen, pero no se limitan a, hidroxipropilmetilcelulosa e hidroxipropilcelulosa. Materiales de retardo de tiempo de ejemplo, incluyen, pero no se limitan a, etilcelulosa y acetato butirato de celulosa.

Las cápsulas de gelatina dura pueden prepararse, por ejemplo, mezclando al menos un compuesto de la Fórmula (I) y/o al menos una de sus sales con al menos un diluyente sólido inerte, tal como, por ejemplo, carbonato de calcio; fosfato de calcio; y caolín.

Las cápsulas de gelatina blanda pueden prepararse, por ejemplo, mezclando al menos un compuesto de la Fórmula (I) y/o al menos una sal farmacéuticamente aceptable del mismo con al menos un vehículo soluble en agua, tal como, por ejemplo, polietilenglicol; y al menos un medio de aceite, tal

como, por ejemplo, aceite de cacahuete, parafina líquida y aceite de oliva.

Se puede preparar una suspensión acuosa, por ejemplo, mezclando al menos un compuesto de la Fórmula (I) y/o al menos una sal farmacéuticamente aceptable del mismo con al menos un excipiente adecuado para la fabricación de una suspensión acuosa. Los excipientes de ejemplo adecuados para la fabricación de una suspensión acuosa incluyen, pero no se limitan a, por ejemplo, agentes de suspensión, tales como, por ejemplo, carboximetilcelulosa sódica, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, alginato de sodio, ácido algínico, polivinilpirrolidona, goma de tragacanto y goma arábiga; agentes dispersantes o humectantes, tales como, por ejemplo, un fosfátido de origen natural, *ej.,* lecitina; productos de condensación de óxido de alquileno con ácidos grasos, tales como, por ejemplo, estearato de polioxietileno; productos de condensación de óxido de etileno con alcoholes alifáticos de cadena larga, tales como, por ejemplo, heptadecaetileno-oxicetanol; productos de condensación de óxido de etileno con ésteres parciales derivados de ácidos grasos y hexitol, tales como, por ejemplo, monooleato de polioxietileno sorbitol; y productos de condensación de óxido de etileno con ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, tales como, por ejemplo, monooleato de polietileno sorbitán. Una suspensión acuosa también puede contener al menos un conservante, tal como, por ejemplo, p-hidroxibenzoato de etilo y n-propilo; al menos un agente colorante; al menos un agente saborizante; y/o al menos un agente edulcorante, que incluye, pero no se limita a, sacarosa, sacarina y aspartamo.

Las suspensiones oleosas se pueden preparar, por ejemplo, suspendiendo al menos un compuesto de la Fórmula (I) y/o al menos una de sal farmacéuticamente aceptable del mismo en un aceite vegetal, tal como, por ejemplo, aceite de cacahuete; aceite de oliva; aceite de sésamo; y aceite de coco; o en aceite mineral, tal como, por ejemplo, parafina líquida. Una suspensión aceitosa también puede contener al menos un agente espesante, tal como por ejemplo, cera de abeja; parafina dura y alcohol cetílico. Con el fin de proporcionar una suspensión aceitosa agradable al paladar, al menos uno de los agentes edulcorantes ya descritos anteriormente, y/o al menos un agente

saborizante se puede agregar a la suspensión aceitosa. Una suspensión oleosa puede contener además al menos un conservante, que incluye, pero no se limita a, un antioxidante, como por ejemplo, hidroxianisol butilado y alfa-tocoferol.

Los polvos y gránulos dispersables pueden prepararse, por ejemplo, mezclando al menos un compuesto de la Fórmula (I) y/o al menos una sal farmacéuticamente aceptable del mismo con al menos un agente dispersante y/o humectante; al menos un agente de suspensión; y/o al menos un conservante. Los agentes dispersantes, humectantes y agentes de suspensión adecuados son como ya se describió anteriormente. Conservantes de ejemplo incluyen, pero no se limitan a, por ejemplo, antioxidantes, *ej.,* ácido ascórbico. Además, polvos y gránulos dispersables también pueden contener al menos un excipiente, que incluye, pero no se limita a, agentes edulcorantes, por ejemplo; agentes aromatizantes; y agentes colorantes.

Una emulsión de al menos un compuesto de la Fórmula (I) y/o al menos una de sus sales farmacéuticamente aceptables puede, por ejemplo, prepararse como una emulsión de aceite en agua. La fase oleosa de las emulsiones que comprenden compuestos de la Fórmula (I) puede estar constituida por ingredientes conocidos de una manera conocida. La fase oleosa puede ser proporcionada por, pero no se limita a, por ejemplo, un aceite vegetal, tal como, por ejemplo, aceite de oliva y aceite de arachis; un aceite mineral, tal como, por ejemplo, parafina líquida; y mezclas de los mismos. Aunque la fase puede comprender simplemente un emulsionante, puede comprender una mezcla de al menos un emulsionante con una grasa o un aceite o con una grasa y un aceite. Los agentes emulsionantes adecuados incluyen, pero no se limitan a, por ejemplo, fosfátidos de origen natural, *ej.,* lecitina de soja; ésteres o ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, tales como, por ejemplo, monooleato de sorbitán; y productos de condensación de ésteres parciales con óxido de etileno, tales como, por ejemplo, monooleato de polioxietileno sorbitán. Preferiblemente, se incluye un emulsionante hidrófilo junto con un emulsionante lipófilo que actúa como un estabilizante. También se prefiere incluir tanto un aceite como una grasa. Juntos, el(los) emulsionante(s)

con o sin estabilizador(es) forman la llamada cera emulsionante, y la cera, junto con el aceite y la grasa, forman la llamada base de ungüento emulsionante que forma la fase oleosa dispersa de las formulaciones en crema. Una emulsión también puede contener un agente edulcorante, un agente saborizante, un conservante y/o un antioxidante. Emulsionantes y estabilizantes de emulsión adecuados para su uso en la formulación de la presente invención incluyen Tween 60, Span 80, alcohol cetoestearílico, alcohol miristílico, monoestearato de glicerilo, laurilsulfato de sodio, diestearato de glicerilo solo o con una cera, u otros materiales bien conocidos en la técnica.

Los compuestos de la Fórmula (I) y/o al menos una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos también pueden administrarse por vía intravenosa, subcutánea y/o intramuscular a través de cualquier forma inyectable farmacéuticamente aceptable y adecuada. Formas inyectables de ejemplo incluyen, pero no se limitan a, por ejemplo, soluciones acuosas estériles que comprenden vehículos y disolventes aceptables, tales como, por ejemplo, agua, solución de Ringer y solución de cloruro de sodio isotónica; microemulsiones estériles de aceite en agua; y suspensiones acuosas u oleaginosas.

Las formulaciones para administración precursora pueden estar en la forma de soluciones o suspensiones para inyección estéril isotónica acuosa o no acuosa. Estas soluciones y suspensiones pueden prepararse a partir de polvos o gránulos estériles usando uno o más de los vehículos o diluyentes mencionados para su uso en las formulaciones para administración oral o usando otros agentes dispersantes o humectantes adecuados y agentes de suspensión. Los compuestos pueden disolverse en agua, polietilenglicol, propilenglicol, etanol, aceite de maíz, aceite de semilla de algodón, aceite de cacahuete, aceite de sésamo, alcohol bencílico, cloruro de sodio, goma de tragacanto y/o varios tampones. Otros adyuvantes y modos de administración son bien conocidos en la técnica farmacéutica. El ingrediente activo también puede administrarse por inyección como una composición con vehículos adecuados que incluyen solución salina, dextrosa o agua, o con ciclodextrina (es

decir, Captisol), solubilización de cosolventes (es decir, propilenglicol) o solubilización micelar (es decir, Tween 80).

La preparación inyectable estéril también puede ser una solución o suspensión inyectable estéril en un diluyente no tóxico parenteralmente aceptable o disolvente, por ejemplo, como una solución en 1,3-butanodiol. Entre los vehículos y disolventes aceptables que pueden emplearse están el agua, solución de Ringer, y solución de cloruro sódico isotónica. Además, los aceites fijos estériles se emplean convencionalmente como un medio disolvente o de suspensión. Para este propósito cualquier aceite fijo blando puede emplearse incluyendo mono o di-glicéridos sintéticos. Además, los ácidos grasos tales como ácido oleico encuentran uso en la preparación de inyectables.

Una microemulsión de aceite en agua inyectable estéril puede prepararse, por ejemplo, 1) disolviendo al menos un compuesto de la Fórmula (I) en una fase oleosa, tal como, por ejemplo, una mezcla de aceite de soja y lecitina; 2) combinando la Fórmula (I) que contiene la fase oleosa con una mezcla de agua y glicerol; y 3) procesando la combinación para formar una microemulsión.

Se puede preparar una suspensión acuosa u oleaginosa estéril de acuerdo con métodos ya conocidos en la técnica. Por ejemplo, se puede preparar una solución o suspensión acuosa estéril con un diluyente o disolvente parenteralmente aceptable no tóxico, tal como, por ejemplo, diol de 1,3 butano; y se puede preparar una suspensión oleaginosa estéril con un disolvente o medio de suspensión aceptable estéril no tóxico, tal como, por ejemplo, aceites fijos estériles, *ej.,* mono o diglicéridos sintéticos; y ácidos grasos, tales como, por ejemplo, ácido oleico.

Los portadores, adyuvantes y vehículos farmacéuticamente aceptables que se pueden usar en las composiciones farmacéuticas de esta invención incluyen, pero no se limitan a, intercambiadores de iones, alúmina, estearato de aluminio, lecitina, sistemas de administración de fármacos autoemulsionantes (SEDDS) tales como Succinato de d- alfa-tocoferol polietilenglicol 1000, surfactantes utilizados en formas de dosificación farmacéutica como Tweens, aceite de ricino polietoxilado como surfactante CREMOPHOR (BASF) u otras

matrices de administración poliméricas similares, proteínas séricas, tales como albúmina sérica humana, sustancias tampón tales como fosfatos, glicina, ácido sórbico, sorbato de potasio, mezclas de glicéridos parciales de ácidos grasos vegetales saturados, agua, sales o electrolitos, como sulfato de protamina, fosfato de hidrógeno disódico, hidrogenofosfato de potasio, cloruro de sodio, sales de zinc, sílice coloidal, trisilicato de magnesio, polivinilpirrolidona, sustancias a base de celulosa, polietilenglicol, carboximetilcelulosa sódica, poliacrilatos, ceras, polímeros de bloque de polietileno-polioxipropileno, polietilenglicol y grasa de lana. Ciclodextrinas tales como alfa, beta y gamma-ciclodextrina, o derivados modificados químicamente tales como hidroxialquilciclodextrinas, que incluyen 2 y 3-hidroxipropil-ciclodextrinas, u otros derivados solubilizados también pueden usarse ventajosamente para mejorar la administración de compuestos de las fórmulas descritas en el presente documento.

Los compuestos farmacéuticamente activos de esta invención pueden procesarse de acuerdo con métodos convencionales de farmacia para producir agentes medicinales para la administración a pacientes, que incluye seres humanos y otros mamíferos. Las composiciones farmacéuticas pueden someterse a operaciones farmacéuticas convencionales tales como esterilización y/o pueden contener adyuvantes convencionales, tales como conservantes, estabilizantes, agentes humectantes, emulsionantes, tampones, etc. Las tabletas y píldoras pueden prepararse adicionalmente con recubrimientos entéricos. Dichas composiciones también pueden comprender adyuvantes, tales como agentes humectantes, edulcorantes, aromatizantes y perfumantes.

Las cantidades de compuestos que se administran y el régimen de dosificación para tratar una condición de enfermedad con los compuestos y/o composiciones de esta invención dependen de una variedad de factores, que incluyen la edad, peso, sexo, condición médica del sujeto, tipo de la enfermedad, gravedad de la enfermedad, ruta y frecuencia de administración, y compuesto particular empleado. Por lo tanto, el régimen de dosificación puede variar

ampliamente, pero puede determinarse de forma rutinaria utilizando métodos estándar. Puede ser apropiada una dosis diaria de 0,001 a 100 mg/kg de peso corporal aproximadamente, preferiblemente entre 0,0025 y 50 mg/kg de peso corporal aproximadamente y más preferiblemente entre 0,005 y 10 mg/kg de peso corporal aproximadamente. La dosis diaria se puede administrar en una a cuatro dosis por día. Otros programas de dosificación incluyen una dosis por semana y una dosis por ciclo de dos días.

Para fines terapéuticos, los compuestos activos de esta invención se combinan normalmente con uno o más adyuvantes apropiados para la vía de administración indicada. Si se administran por vía oral, los compuestos se pueden mezclar con lactosa, sacarosa, almidón en polvo, ésteres de celulosa de ácidos alcanoicos, alquilésteres de celulosa, talco, ácido esteárico, estearato de magnesio, óxido de magnesio, sales de sodio y calcio de ácidos fosfóricos y sulfúricos, gelatina. goma de acacia, alginato de sodio, polivinilpirrolidona y/o alcohol de polivinilo, y luego comprimidos o encapsulados para una administración conveniente. Dichas cápsulas o tabletas pueden contener una formulación de liberación controlada que se puede proporcionar en una dispersión de compuesto activo en hidroxipropilmetil celulosa.

Las composiciones farmacéuticas de esta invención comprenden al menos un compuesto de la Fórmula (I) y/o al menos una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y opcionalmente un agente adicional seleccionado de cualquier portador, adyuvante y vehículo farmacéuticamente aceptable. Las composiciones alternativas de esta invención comprenden un compuesto de la Fórmula (I) descrita en el presente documento, o un profármaco del mismo, y un portador, adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptable.

UTILIDAD

Los compuestos de la Fórmula (I) son útiles para el tratamiento contra el cáncer.

En otra modalidad, la presente invención proporciona una preparación combinada de un compuesto de la Fórmula (I) y/o una sal farmacéuticamente

aceptable del mismo, un estereoisómero del mismo o un tautómero del mismo, y agentes terapéuticos adicionales para su uso simultáneo, por separado o secuencial en el tratamiento y/o profilaxis de múltiples enfermedades o trastornos asociados con la inhibición de la diana DGK en células T.

En otro aspecto, la invención proporciona un método para tratar a un paciente que padece o es susceptible a una afección médica que está asociada con la inhibición de la diana DGK en las células T. Una serie de condiciones médicas pueden ser tratadas. El método comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición que comprende un compuesto de la Fórmula (I) y/o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, un estereoisómero del mismo o un tautómero del mismo. Por ejemplo, los compuestos descritos en el presente documento se pueden usar para tratar o prevenir infecciones virales y enfermedades proliferativas tales como el cáncer.

Los compuestos para la Fórmula (I) y las composiciones farmacéuticas que comprenden al menos un compuesto de la Fórmula (I) son útiles para tratar o prevenir cualquier enfermedad o afección que esté asociada con la inhibición de la diana DGK en las células T. Estas incluyen infecciones virales y de otro tipo (*ej.,* infecciones de la piel, infecciones GI, infecciones del tracto urinario, infecciones genitourinarias, infecciones sistémicas) y enfermedades proliferativas (*ej.,* cáncer). Los compuestos de la Fórmula (I) y las composiciones farmacéuticas que comprenden al menos un compuesto de la Fórmula (I) se pueden administrar a animales, preferiblemente mamíferos (*ej.,* animales domesticados, gatos, perros, ratones, ratas), y más preferiblemente seres humanos. Se puede usar cualquier método de administración para administrar el compuesto o la composición farmacéutica al paciente. En ciertas modalidades, el compuesto de la Fórmula (I) o la composición farmacéutica que comprende al menos el compuesto de la Fórmula (I) se administra por vía oral. En otras modalidades, la Fórmula (I) o la composición farmacéutica que comprende al menos el compuesto de la Fórmula (I) se administra por vía parenteral.

Los compuestos de la Fórmula (I) pueden inhibir la actividad de la

diacilglicerol quinasa alfa y zeta (DGKα/ζ). Por ejemplo, los compuestos de la Fórmula (I) se pueden usar para inhibir la actividad de DGKα y DGKζ en una célula o en un individuo que necesita la modulación de DGKα y DGKζ al administrar una cantidad inhibidora de un compuesto de la Fórmula (I) o una sal del mismo.

La presente invención proporciona además métodos para tratar enfermedades asociadas con la actividad o expresión, que incluye la actividad anormal y/o la sobreexpresión, de DGKα y DGKζ en un individuo (*ej.,* un paciente) administrando al individuo que necesita tal tratamiento una cantidad o dosis terapéuticamente eficaz de un compuesto de la Fórmula (I) o una composición farmacéutica del mismo. Enfermedades de ejemplo pueden incluir cualquier enfermedad, trastorno o afección que esté directa o indirectamente vinculada a la expresión o actividad de la enzima DGKα y DGKζ, como la sobreexpresión o actividad anormal. Una enfermedad asociada con DGKα y DGKζ también puede incluir cualquier enfermedad, trastorno o afección que se pueda prevenir, mejorar o curar mediante la modulación de la actividad enzimática de DGKα y DGKζ. Ejemplos de enfermedades asociadas con DGKα y DGKζ incluyen cáncer e infecciones virales, tales como la infección por VIH, hepatitis B y hepatitis C.

En un aspecto, el(los) compuesto(s) de la Fórmula (I) se administra secuencialmente antes de la administración del agente de inmuno-oncología. En otro aspecto, los compuestos de la Fórmula (I) se administran simultáneamente con el agente de inmunooncología. En otro aspecto más, los compuestos de la Fórmula (I) se administran secuencialmente después de la administración del agente de inmunooncología.

En otro aspecto, los compuestos de la Fórmula (I) se pueden co-formular con un agente de inmuno-oncología.

Los agentes de inmunooncología incluyen, por ejemplo, un fármaco de molécula pequeña, un anticuerpo u otra molécula biológica o pequeña. Ejemplos de agentes de inmunooncología biológicos incluyen, pero sin limitarse a, vacunas contra el cáncer, anticuerpos y citoquinas. En un aspecto, el

anticuerpo es un anticuerpo monoclonal. En otro aspecto, el anticuerpo monoclonal es humanizado o humano.

En un aspecto, el agente inmunooncológico es (i) un agonista de un receptor estimulante (incluyendo un coestimulador) o (ii) un antagonista de una señal inhibitoria (incluyendo un co-inhibidor) en células T, ambos de los cuales resultan en la amplificación de respuestas de células T específicas de antígeno (a menudo conocidas como reguladores del punto de comprobación inmunitario).

Algunos de los estimulantes y moléculas inhibitorias son miembros de la superfamilia de inmunoglobulinas (IgSF). Una familia importante de ligandos unidos a la membrana que se unen a receptores coestimulantes o coinhibidores es la familia B7, que incluye B7-1, B7-2, B7-H1 (PD-L1), B7-DC (PD-L2), B7-H2 (ICOS-L), B7-H3, B7-H4, B7-H5 (VISTA), y B7-H6. Otra familia de ligandos unidos a la membrana que se unen a receptores coestimulantes o coinhibidores es la familia TNF de moléculas que se unen a miembros de la familia de receptores de TNF afines, que incluyen CD40 y CD40L, OX-40, OX-40L, CD70, CD27L, CD30, CD30L, 4-1BBL, CD137 (4-1BB), TRAIL/Apo2-L, TRAILR1/DR4, TRAILR2/DR5, TRAILR3, TRAILR4, OPG, RANK, RANKL, TWEAKR/Fn14, TWEAK, BAFFR, EDAR, XEDAR, TACI, APRIL, BCMA, LTβR, LIGHT, DcR3, HVEM, VEGI/TL1A, TRAMP/DR3, EDAR, EDA1, XEDAR, EDA2, TNFR1, Linfotoxina α/TNFβ, TNFR2, TNFα, LTβR, Linfotoxina α 1β2, FAS, FASL, RELT, DR6, TROY, NGFR.

En un aspecto, las respuestas de las células T pueden ser estimuladas por una combinación de un compuesto de la Fórmula (I) y uno o más de (i) un antagonista de una proteína que inhibe la activación de las células T (*ej.,* inhibidores del punto de aprobación inmunitario) tales como CTLA 4, PD-1, PD-L1, PD-L2, LAG-3, TIM-3, Galectina 9, CEACAM-1, BTLA, CD69, Galectina-1, TIGIT, CD113, GPR56, VISTA, 2B4, CD48, GARP , PD1H, LAIR1, TIM-1 y TIM-4, y (ii) un agonista de una proteína que estimula la activación de las células T, tal como B7-1, B7-2, CD28, 4-1BB (CD137), 4-1BBL , ICOS, ICOS-L, OX40, OX40L, GITR, GITRL, CD70, CD27, CD40, DR3 y CD28H.

Otros agentes que pueden combinarse con compuestos de la Fórmula (I)

para el tratamiento del cáncer incluyen antagonistas de receptores inhibidores en células NK o agonistas de receptores de activación en células NK. Por ejemplo, los compuestos de la Fórmula (I) se pueden combinar con antagonistas de KIR, como lirilumab.

Aún otros agentes para terapias de combinación incluyen agentes que inhiben o agotan macrófagos o monocitos, que incluyen pero no se limitan a antagonistas de CSF-1R tales como anticuerpos antagonistas de CSF-1R que incluyen RG7155 (WO11/70024, WO11/107553, WO11/131407, WO13/87699, WO13/119716, WO13/132044) o FPA-008 (WO11/140249; WO13169264; WO14/036357).

En otro aspecto, los compuestos de la Fórmula (I) se pueden usar con uno o más agentes agonistas que ligan receptores coestimuladores positivos, agentes de bloqueo que atenúan la señalización a través de receptores inhibidores, antagonistas y uno o más agentes que aumentan sistémicamente la frecuencia de las células T anti-tumorales, agentes que superan las distintas vías inmunosupresoras dentro del microambiente tumoral (*ej.,* bloquean el compromiso del receptor inhibidor (*ej.,* las interacciones PD-L1/PD-1), agotan o inhiben Tregs (*ej.,* utilizando un anticuerpo monoclonal anti-CD25 (*ej.,* daclizumab) o por agotamiento de perlas anti-CD25 ex vivo), inhiben enzimas metabólicas como IDO, o revierten/previenen la anergia o agotamiento de células T y agentes que desencadenan la activación inmune innata y/o inflamación en los sitios tumoral.

En un aspecto, el agente inmunooncológico es un antagonista de CTLA-4, tal como un anticuerpo antagonista de CTLA-4. Los anticuerpos CTLA-4 adecuados incluyen, por ejemplo, YERVOY (ipilimumab) o tremelimumab.

En otro aspecto, el agente inmunooncológico es un antagonista de PD-1, tal como un anticuerpo antagonista de PD-1. Los anticuerpos PD-1 adecuados incluyen, por ejemplo, OPDIVO (nivolumab), KEYTRUDA (pembrolizumab), o MEDI-0680 (AMP-514; WO2012/145493). El agente de inmuno-oncología también puede incluir pidilizumab (CT-011), aunque se ha cuestionado su especificidad para la unión de PD-1. Otro enfoque para dirigirse al receptor PD-

1 es la proteína recombinante compuesta por el dominio extracelular de PD-L2 (B7-DC) fusionada a la porción Fc de IgG1, llamada AMP-224

En otro aspecto, el agente inmunooncológico es un antagonista de PD-L1, tal como un anticuerpo antagonista de PD-L1. Los anticuerpos PD-L1 adecuados incluyen, por ejemplo, MPDL3280A (RG7446; WO2010/077634), durvalumab (MEDI4736), BMS-936559 (WO2007/005874), y MSB0010718C (WO2013/79174).

En otro aspecto, el agente inmunooncológico es un antagonista de LAG-3, tal como un anticuerpo antagonista de LAG-3. Anticuerpos LAG3 adecuados incluyen, por ejemplo, BMS-986016 (WO10/19570, WO14/08218), o IMP-731 o IMP-321 (WO08/132601, WO09/44273).

En otro aspecto, el agente de inmunooncología es un agonista de CD137 (4-1BB), tal como un anticuerpo agonista CD137. Anticuerpos CD137 adecuados incluyen, por ejemplo, urelumab y PF-05082566 (WO12/32433).

En otro aspecto, el agente de inmunooncología es un agonista de GITR, tal como un anticuerpo agonista de GITR. Los anticuerpos GITR adecuados incluyen, por ejemplo, BMS-986153, BMS-986156, TRX-518 (WO06/105021, WO09/009116) y MK-4166 (WO11/028683).

En otro aspecto, el agente de inmuno-oncología es un antagonista de IDO. Los antagonistas IDO adecuados incluyen, por ejemplo, INCB-024360 (WO2006/122150, WO07/75598, WO08/36653, WO08/36642), indoximod, BMS-986205, o NLG-919 (WO09/73620, WO09/1156652, WO11/56652, WO12/142237).

En otro aspecto, el agente inmunooncológico es un agonista de OX40, tal como un anticuerpo OX40 agonista. Los anticuerpos OX40 adecuados incluyen, por ejemplo, MEDI-6383 o MEDI-6469.

En otro aspecto, el agente inmunooncológico es un antagonista de OX40L, tal como un anticuerpo antagonista de OX40. Los antagonistas de OX40L adecuados incluyen, por ejemplo, RG-7888 (WO06/029879).

En otro aspecto, el agente de inmunooncología es un agonista de CD40, tal como un anticuerpo agonista de CD40. En otra modalidad más, el agente de

inmunooncología es un antagonista CD40, tal como un anticuerpo de CD40 antagonista. Los anticuerpos CD40 adecuados incluyen, por ejemplo, lucatumumab o dacetuzumab.

En otro aspecto, el agente de inmunooncología es un agonista de CD27, tal como un anticuerpo agonista de CD27. Los anticuerpos CD27 adecuados incluyen, por ejemplo, varlilumab.

En otro aspecto, el agente de inmunooncología es MGA271 (a B7H3) (WO11/109400).

La terapia de combinación pretende abarcar la administración de estos agentes terapéuticos de manera secuencial, es decir, en donde cada agente terapéutico se administra en un momento diferente, así como también la administración de estos agentes terapéuticos, o al menos dos de los agentes terapéuticos, en una forma sustancialmente simultánea. La administración sustancialmente simultánea se puede lograr, por ejemplo, al administrar al sujeto una forma de dosificación única que tiene una proporción fija de cada agente terapéutico o en formas de dosificación única y múltiple para cada uno de los agentes terapéuticos. La administración secuencial o sustancialmente simultánea de cada agente terapéutico puede efectuarse mediante cualquier vía apropiada que incluye, pero no se limita a, vías orales, vías intravenosas, vías intramusculares y absorción directa a través de los tejidos de la membrana mucosa. Los agentes terapéuticos pueden administrarse mediante la misma ruta o por rutas diferentes. Por ejemplo, un primer agente terapéutico de la combinación seleccionada puede administrarse por inyección intravenosa, mientras que los otros agentes terapéuticos de la combinación pueden administrarse por vía oral. Alternativamente, por ejemplo, todos los agentes terapéuticos pueden administrarse por vía oral o todos los agentes terapéuticos pueden administrarse por inyección intravenosa. La terapia de combinación también puede abarcar la administración de los agentes terapéuticos como se describió anteriormente en combinación adicional con otros ingredientes biológicamente activos y terapias no farmacológicas (*ej.,* cirugía o tratamiento de radiación). Cuando la terapia de combinación comprende además un tratamiento

no farmacológico, el tratamiento no farmacológico puede llevarse a cabo en cualquier momento adecuado siempre que se logre un efecto beneficioso de la acción conjunta de la combinación de los agentes terapéuticos y el tratamiento no farmacológico. Por ejemplo, en casos apropiados, el efecto beneficioso se logra todavía cuando el tratamiento no farmacológico se retira temporalmente de la administración de los agentes terapéuticos, quizás por días o incluso semanas.

Como se usa en este documento, el término "célula" se refiere a una célula que está *in vitro*, *ex vivo* o *in vivo*. En algunas modalidades, una célula *ex vivo* puede ser parte de una muestra de tejido extirpada de un organismo tal como un mamífero. En algunas modalidades, una célula *in vitro* puede ser una célula en un cultivo celular. En algunas modalidades, una célula *in vivo* es una célula que vive en un organismo tal como un mamífero.

Como se usa en el presente documento, el término "poner en contacto" se refiere a la unión de fracciones indicadas en un sistema *in vitro* o un sistema *in vivo*. Por ejemplo, "poner en contacto" la enzima DGKα y DGKζ con un compuesto de la Fórmula (I) incluye la administración de un compuesto de la presente invención a un individuo o paciente, como un ser humano, que tiene DGKα y DGKζ, así como, por ejemplo, al introducir un compuesto de la Fórmula (I) en una muestra que contiene una preparación celular o purificada que contiene la enzima DGKα y DGKζ.

El término " inhibidor de DGKαy DGKζ" se refiere a un agente capaz de inhibir la actividad de diacilglicerol quinasa alfa y/o diacilglicerol quinasa zeta (DGKαy DGKζ) en células T dando como resultado la estimulación de células T. El inhibidor DGKαy DGKζpuede ser un inhibidor DGKα y DGK ζ reversible o irreversible. “Un inhibidor DGKα y DGKζ reversible" es un compuesto que inhibe reversiblemente la actividad enzimática de DGKαy DGKζ en el sitio catalítico o en un sitio no catalítico y "un inhibidor DGK αy DGKζ irreversible" es un compuesto que destruye irreversiblemente la actividad enzimática de DGKαy DGKζ formando un enlace covalente con la enzima.

Los tipos de cánceres que pueden tratarse con el compuesto de la Fórmula (I) incluyen, pero no se limitan a, cánceres cerebrales, cánceres de piel, cánceres de vejiga, cánceres de ovario, cánceres de mama, cánceres gástricos, cánceres pancreáticos, cánceres de próstata, cáncer de colon, cánceres de sangre, cáncer de pulmón y cáncer de hueso. Ejemplos de tales tipos de cáncer incluyen neuroblastoma, carcinoma de intestino, como carcinoma de recto, carcinoma de colon, carcinoma de poliposis adenomatosa familiar y cáncer colorrectal hereditario no polipósico, carcinoma de esófago, carcinoma labial, carcinoma de laringe, carcinoma de hipofaringe, carcinoma de lengua, carcinoma de la glándula salival, carcinoma gástrico, adenocarcinoma, carcinoma medular de tiroides, carcinoma papilar de tiroides, carcinoma renal, carcinoma de parénquima renal, carcinoma de ovario, carcinoma de cérvix, carcinoma de cuerpo uterino, carcinoma de endometrio, carcinoma de corion, carcinoma de páncreas, carcinoma de próstata, carcinoma de tórax, carcinoma de mama, carcinoma urinario, melanoma, tumores cerebrales tales como glioblastoma, astrocitoma, meningioma, meduloblastoma y tumores neuroectodérmicos periféricos, linfoma de Hodgkin, linfoma no Hodgkin, linfoma de Burkitt, leucemia linfática aguda (LLA), leucemia linfática crónica (CLL), leucemia mieloide aguda (LMA) leucemia mieloide crónica (LMC), linfoma/leucemia de células T del adulto, linfoma difuso de células B grandes (DLBCL), carcinoma hepatocelular, carcinoma de vesícula biliar, carcinoma bronquial, carcinoma de pulmón de células pequeñas, carcinoma de pulmón de células no pequeñas, mieloma múltiple, basalioma, teratoma, retinoblastoma, melanoma de la coroides, seminoma, rabdomioscopiosis, craneofaringioma, osteosarcoma, condrosarcoma, miosarcoma, liposarcoma, fibrosarcoma, sarcoma de Ewing y plasmocitoma.

Uno o más agentes farmacéuticos o métodos de tratamiento adicionales como, por ejemplo, agentes antivirales, quimioterapéuticos u otros agentes anticancerosos, potenciadores inmunológicos, inmunosupresores, radiación, vacunas antitumorales y antivíricas, terapia con citoquinas (*ej.,* IL2 y GM-CSF), y/o inhibidores de la tirosina quinasa pueden usarse opcionalmente en

combinación con los compuestos de la Fórmula (I) para el tratamiento de enfermedades, trastornos o afecciones asociadas con DGKαy DGKζ. Los agentes pueden combinarse con los presentes compuestos en una forma de dosificación única, o los agentes pueden administrarse simultánea o secuencialmente como formas de dosificación separadas.

Los agentes quimioterapéuticos adecuados u otros agentes anti-cancerígenos incluyen, por ejemplo, agentes alquilantes (que incluyen, sin limitación, mostazas nitrogenadas, derivados de etilenimina, alquilsulfonatos, nitrosoureas y triazenos) tales como uracilo mostaza, clormetina, ciclofosfamida (CYTOXAN®), ifosfamida, melfalano, clorambucilo, pipobromano, trietilen-melamina, trietilenotiofosforamina, busulfán, carmustina, lomustina, estreptozocina, dacarbazina y temozolomida.

En el tratamiento del melanoma, los agentes adecuados para su uso en combinación con los compuestos de la Fórmula (I) incluyen: dacarbazina (DTIC), opcionalmente, junto con otros fármacos de quimioterapia como carmustina (BCNU) y cisplatino; el "régimen de Dartmouth", que consiste en DTIC, BCNU, cisplatino y tamoxifeno; una combinación de cisplatino, vinblastina y DTIC, temozolomida o YERVOY™. Los compuestos de la Fórmula (I) también pueden combinarse con fármacos inmunoterapéuticos, que incluyen citoquinas como el interferón alfa, interleucina 2 y el factor de necrosis tumoral (TNF) en el tratamiento del melanoma.

Los compuestos de la Fórmula (I) también se pueden usar en combinación con la terapia de vacunas en el tratamiento del melanoma. Las vacunas de anti-melanoma son, en cierto modo, similares a las vacunas de antivirus que se usan para prevenir enfermedades causadas por virus como poliomielitis, sarampión y paperas. Se pueden inyectar células de melanoma debilitadas o partes de células de melanoma llamadas antígenos en un paciente para estimular el sistema inmunológico del cuerpo para destruir las células de melanoma.

Los melanomas que se limitan a los brazos o piernas también pueden tratarse con una combinación de agentes que incluyen uno o más compuestos

de la Fórmula (I), utilizando una técnica de perfusión de extremidades aisladas hipertérmicas. Este protocolo de tratamiento separa temporalmente la circulación de la extremidad afectada del resto del cuerpo e inyecta altas dosis de quimioterapia en la arteria que alimenta la extremidad, proporcionando así altas dosis al área del tumor sin exponer a los órganos internos a estas dosis que de otro modo podrían causar severos efectos secundarios. Por lo general, el fluido se calienta a 38.9º C a 40º C. El melfalán es el fármaco que se usa con más frecuencia en este procedimiento de quimioterapia. Esto se puede proporcionar con otro agente llamado factor de necrosis tumoral (TNF).

Agentes quimioterapéuticos adecuados u otros agentes anti-cancerígenos incluyen, por ejemplo, antimetabolitos (que incluyen, sin limitación, antagonistas del ácido fólico, análogos de pirimidina, análogos de purina e inhibidores de la adenosina desaminasa) tales como metotrexato, 5-fluorouracilo, floxuridina, citarabina, 6-mercaptopurina, 6-tioguanina, fosfato de fludarabina, pentostatina y gemcitabina.

Los agentes quimioterapéuticos adecuados u otros agentes anti-cancerígenos incluyen además, por ejemplo, ciertos productos naturales y sus derivados (por ejemplo, alcaloides de la vinca, antibióticos antitumorales, enzimas, linfocinas y epipodofilotoxinas) tales como vinblastina, vincristina, vindesina, bleomicina, dactinomicina, daunorubicina, doxorubicina, epirubicina, idarubicina, ara-C, paclitaxel (Taxol), mitramicina, desoxi-formicina, mitomicina-C, L-asparaginasa, interferones (especialmente IFN-a), etopósido y tenipósido.

Otros agentes citotóxicos incluyen navelbeno, CPT-11, anastrazol, letrazol, capecitabina, reloxafine y droloxafine.

También son adecuados los agentes citotóxicos tales como la epidofilotoxina; una enzima antineoplásica; un inhibidor de la topoisomerasa; procarbazina; mitoxantrona; complejos de coordinación de platino tales como cisplatino y carboplatino; modificadores de la respuesta biológica; inhibidores del crecimiento; agentes terapéuticos antihormonales; leucovorina; tegafur; y factores de crecimiento hematopoyético.

Otro(s) agente(s) contra el cáncer incluyen terapias de anticuerpos tales

como trastuzumab (HERCEPTIN®), anticuerpos contra moléculas coestimuladoras tales como CTLA-4, 4-1BB y PD-1, o anticuerpos contra citoquinas (IL-1O o TGF-β) .

Otros agentes anti-cancerígenos también incluyen aquellos que bloquean la migración de células inmunitarias, tales como antagonistas de los receptores de quimiocinas, que incluyen CCR2 y CCR4.

Otros agentes anti-cancerígenos también incluyen aquellos que aumentan el sistema inmunológico, tales como adyuvantes o transferencia de células T adoptivas.

Las vacunas anti-cancerígenas incluyen células dendríticas, péptidos sintéticos, vacunas de ADN y virus recombinantes.

La composición farmacéutica de la invención puede incluir opcionalmente al menos un inhibidor de transducción de señales (STI). Un "inhibidor de transducción de señales" es un agente que inhibe selectivamente uno o más pasos vitales en las vías de señalización, en la función normal de células cancerígenas, lo que lleva a la apoptosis. Los STI adecuados incluyen, pero no se limitan a: (i) inhibidores de la quinasa bcr/abl tales como, por ejemplo, STI 571 (GLEEVEC®); (ii) inhibidores del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGF) tales como, por ejemplo, inhibidores de la quinasa (IRESSA®, SSI-774) y anticuerpos (Imclone: C225 [Goldstein, *Clin. Cancer Res.*, 1:1311-1318 (1995)], y Abgenix: ABX-EGF); (iii) inhibidores del receptor her-2/neu, tales como inhibidores de la farnesil transferasa (FTI), como por ejemplo, L-744,832 (Kohl, *Nat. Med.* , 1 (8): 792-797(1995)); (iv) inhibidores de las quinasas de la familia Akt o la vía de Akt, como por ejemplo, la rapamicina (véase, por ejemplo, Sekulic, *Cancer Res.* , 60: 3504-3513 (2000)); (v) inhibidores de la quinasa del ciclo celular tales como, por ejemplo, flavopiridol y UCN-O1 (véase, por ejemplo, Sausville, *Curr. Med. Chem. Anti-Canc. Agents*, 3:47-56 (2003)); y (vi) inhibidores de fosfatidil inositol quinasa tales como, por ejemplo, LY294002 (véase, por ejemplo, Vlahos, *J. Biol. Chem.*, 269:5241-5248 (1994)). Alternativamente, al menos un STI y al menos un compuesto de la Fórmula (I) pueden estar en composiciones farmacéuticas separadas. En una modalidad

específica de la presente invención, al menos un compuesto de la Fórmula (I) y al menos un STI pueden administrarse al paciente de forma concurrente o secuencial. En otras palabras, al menos un compuesto de la Fórmula (I) puede administrarse primero, al menos un STI puede administrarse primero, o al menos un compuesto de la Fórmula (I) y al menos un STI puede administrarse al mismo tiempo. Además, cuando se usa más de un compuesto de la Fórmula (I) y/o STI, los compuestos pueden administrarse en cualquier orden.

La presente invención proporciona además una composición farmacéutica para el tratamiento de una infección viral crónica en un paciente que comprende al menos un compuesto de la Fórmula (I), opcionalmente, al menos un fármaco quimioterapéutico y, opcionalmente, al menos un agente antiviral, en una vehículo farmacéuticamente aceptable.

También se proporciona un método para tratar una infección viral crónica en un paciente administrando una cantidad eficaz de la composición farmacéutica anterior.

En una modalidad específica de la presente invención, al menos un compuesto de la Fórmula (I) y al menos un agente quimioterapéutico se administran al paciente de forma concurrente o secuencial. En otras palabras, al menos un compuesto de la Fórmula (I) puede administrarse primero, al menos un agente quimioterapéutico puede administrarse primero, o al menos un compuesto de la Fórmula (I) y al menos un STI puede administrarse al mismo tiempo. Además, cuando se usa más de un compuesto de la Fórmula (I) y/o agente quimioterapéutico, los compuestos pueden administrarse en cualquier orden. De manera similar, cualquier agente antiviral o STI también se puede administrar en cualquier punto en comparación con la administración del compuesto de la Fórmula (I).

Las infecciones virales crónicas que pueden tratarse con el presente tratamiento combinatorio incluyen, pero no se limitan a, enfermedades causadas por: virus de la hepatitis C (VHC), virus del papiloma humano (VPH), citomegalovirus (CMV), virus del herpes simple (HSV), Virus de Epstein-Barr (EBV), virus de la varicela zoster, virus coxsackie, virus de la inmunodeficiencia

humana (VIH). En particular, las infecciones parasitarias (ej., malaria) también pueden tratarse mediante los métodos anteriores en donde se agregan opcionalmente compuestos conocidos para tratar las afecciones parasitarias en lugar de los agentes antivirales.

Agentes antivíricos adecuados contemplados para su uso en combinación con el compuesto de la Fórmula (I) pueden comprender inhibidores de la transcriptasa inversa nucleósidos y nucleótidos (NRTIs), inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos (INNTR), inhibidores de la proteasa y otros fármacos antivirales.

Ejemplos de NRTIs adecuados incluyen zidovudina (AZT); didanosina (ddI); zalcitabina (ddC); estavudina (d4T); lamivudina (3TC); abacavir (1592U89); adefovir dipivoxil [bis (POM) -PMEA]; lobucavir; BCH-I0652; emitricitabina [(-) -FTC]; beta-L-FD4 (también llamado beta-L-D4C y denominado beta-L-2 ', 3'-dicleoxi-5-fluoro-citideno); DAPD, ((-)-beta-D-2,6-diamino-purina dioxolano); y lodenosina (FddA). Los NNRTI adecuados típicos incluyen nevirapina (BI-RG-587); delaviradina (BHAP, U-90152); efavirenz (DMP-266); PNU-142721; AG-1549; MKC-442 (1-(etoxi-metil) -5- (1-metiletil) -6- (fenilmetil) - (2,4 (1H, 3H) -pirimidindiona) y (+)-calanolida A (NSC-675451)) y B. Los inhibidores de proteasa adecuados típicos incluyen saquinavir (Ro 31-8959); ritonavir (ABT-538); indinavir (MK-639); nelfnavir (AG-1343); amprenavir (141W94); lasinavir; DMP-450; BMS -2322623; ABT-378 y AG-1549. Otros agentes antivirales incluyen hidroxiurea, ribavirina, IL-2, IL-12, pentafusida y Yissum Project No.11607.

La presente invención también incluye kits farmacéuticos útiles, por ejemplo, en el tratamiento o prevención de enfermedades o trastornos asociados con DGKα y DGKζ, y otras enfermedades mencionadas en el presente documento que incluyen uno o más recipientes que contienen una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la Fórmula (I). Tales kits pueden incluir además, si se desea, uno o más de varios componentes de kits farmacéuticos convencionales, tales como, por ejemplo, contenedores con uno o más vehículos farmacéuticamente

aceptables, contenedores adicionales, como será evidente fácilmente para los expertos en la técnica. Las instrucciones, ya sea como inserciones o como etiquetas, que indican las cantidades que se administrarán de los componentes, las pautas de administración y/o las pautas para mezclar los componentes, también se pueden incluir en el kit.

La terapia de combinación pretende abarcar la administración de estos agentes terapéuticos de manera secuencial, es decir, en donde cada agente terapéutico se administra en un momento diferente, así como también la administración de estos agentes terapéuticos, o al menos dos de los agentes terapéuticos, en una forma sustancialmente simultánea. La administración sustancialmente simultánea se puede lograr, por ejemplo, al administrar al sujeto una forma de dosificación única que tiene una proporción fija de cada agente terapéutico o en formas de dosificación única y múltiple para cada uno de los agentes terapéuticos. La administración secuencial o sustancialmente simultánea de cada agente terapéutico puede efectuarse mediante cualquier vía apropiada que incluye, pero no se limita a, vías orales, vías intravenosas, vías intramusculares y absorción directa a través de los tejidos de la membrana mucosa. Los agentes terapéuticos pueden administrarse mediante la misma ruta o por rutas diferentes. Por ejemplo, un primer agente terapéutico de la combinación seleccionada puede administrarse por inyección intravenosa, mientras que los otros agentes terapéuticos de la combinación pueden administrarse por vía oral. Alternativamente, por ejemplo, todos los agentes terapéuticos pueden administrarse por vía oral o todos los agentes terapéuticos pueden administrarse por inyección intravenosa. La terapia de combinación también puede abarcar la administración de los agentes terapéuticos como se describió anteriormente en combinación adicional con otros ingredientes biológicamente activos y terapias no farmacológicas (*ej.,* cirugía o tratamiento de radiación). Cuando la terapia de combinación comprende además un tratamiento no farmacológico, el tratamiento no farmacológico puede llevarse a cabo en cualquier momento adecuado siempre que se logre un efecto beneficioso de la acción conjunta de la combinación de los agentes terapéuticos

y el tratamiento no farmacológico. Por ejemplo, en casos apropiados, el efecto beneficioso se logra todavía cuando el tratamiento no farmacológico se retira temporalmente de la administración de los agentes terapéuticos, quizás por días o incluso semanas.

La invención también proporciona composiciones farmacéuticamente aceptables que comprenden una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más de los compuestos de la Fórmula (I), formulados junto con uno o más vehículos (aditivos) y/o diluyentes farmacéuticamente aceptables, y opcionalmente, uno o más agentes terapéuticos descritos anteriormente.

Los compuestos de esta descripción pueden administrarse para cualquiera de los usos descritos en la presente por cualquier medio adecuado, por ejemplo, por vía oral, tales como comprimidos, cápsulas (cada una de las cuales incluye liberación sostenida o formulaciones de liberación controlada), píldoras, polvos, gránulos, elixires, tinturas, suspensiones (incluyendo nanosuspensiones, microsuspensiones, dispersiones secadas por atomización), jarabes, y emulsiones; por vía sublingual; bucal; parenteral, tal como por inyección subcutánea, intravenosa, intramuscular, o inyección intraesternal, o técnicas de infusión *(ej.,* soluciones o suspensiones acuosas o noacuosas inyectables estériles); por vía nasal, incluyendo administración a las membranas nasales, tal como mediante pulverización para inhalación; por vía tópica, tal como en la forma de una crema o ungüento; o por vía rectal tal como en la forma de supositorios. Se pueden administrar solos, pero generalmente se administrarán con un vehículo farmacéutico seleccionado en base a la ruta de administración elegida y la práctica farmacéutica estándar.

La frase "vehículo farmacéuticamente aceptable" como se usa en la presente significa un material farmacéuticamente aceptable, composición o vehículo, tal como una carga líquida o sólida, diluyente, excipiente, auxilar de fabricación (*ej.,* lubricante, talco de magnesio, calcio o estearato de zinc, o ácido esteárico), o material de encapsulación disolvente, implicado en llevar o transportar el compuesto objeto desde un órgano, o porción del cuerpo, a otro órgano, o porción del cuerpo. Cada vehículo debe ser "aceptable" en el sentido

de ser compatible con los otros ingredientes de la formulación, que incluyen, *ej.,* adyuvante, excipiente o vehículo, como diluyentes, agentes conservantes, rellenos, agentes reguladores de flujo, agentes desintegrantes, agentes humectantes, agentes emulsionantes, agentes de suspensión, agentes edulcorantes, agentes aromatizantes, agentes perfumantes, agentes antibacterianos, agentes antifúngicos, agentes lubricantes y agentes dispensadores, dependiendo de la naturaleza del modo de administración y las formas de dosificación; y no perjudicial para el paciente.

El término "composición farmacéutica" significa una composición que comprende un compuesto de la invención en combinación con al menos un vehículo adicional farmacéuticamente aceptable.

Vehículos farmacéuticamente aceptables se formulan de acuerdo con una serie de factores que están dentro del alcance de los expertos en la técnica. Estos incluyen, sin limitación: el tipo y naturaleza del agente activo que se está formulando; el sujeto al que se va a administrar la composición que contiene el agente; la vía de administración prevista de la composición; y la indicación terapéutica a la que se dirige. Los vehículos farmacéuticamente aceptables incluyen medios líquidos tanto acuosos como no acuosos, así como una variedad de formas de dosificación sólidas y semisólidas. Tales vehículos pueden incluir varios ingredientes y aditivos diferentes además del agente activo, dichos ingredientes adicionales se incluyen en la formulación por una variedad de razones, *ej.,* la estabilización del agente activo, aglutinantes, etc., bien conocido por los expertos en la técnica. Descripciones de vehículos farmacéuticamente aceptables adecuados, y factores involucrados en su selección, se encuentran en una variedad de fuentes fácilmente disponibles tales como, por ejemplo, Allen, LV Jr. *Remington: The Science and Practice of Pharmacy (2 Volumes)*, 22da Edición (2012), Pharmaceutical Press.

El régimen de dosificación para los compuestos de la presente invención variará, por supuesto, dependiendo de factores conocidos, tales como las características farmacodinámicas del agente particular y su modo y vía de administración; la especie, edad, sexo, salud, condición médica, y peso del

receptor; la naturaleza y extensión de los síntomas; el tipo de tratamiento concurrente; la frecuencia del tratamiento; la vía de administración, la función renal y hepática del paciente, y el efecto deseado.

A modo de guía general, la dosis oral diaria de cada ingrediente activo, cuando se usa para los efectos indicados, oscilará entre 0,001 y 5000 mg por día aproximadamente, preferiblemente entre 0,01 y 1000 mg por día aproximadamente, y más preferiblemente entre 0,1 a 250 mg aproximadamente por día. Por vía intravenosa, las dosis más preferidas oscilarán entre 0,01 y 10 mg/kg/minuto aproximadamente durante una infusión a velocidad constante. Los compuestos de esta invención pueden administrarse en una sola dosis diaria, o la dosificación diaria total puede administrarse en dosis divididas de dos, tres, o cuatro veces al día.

Los compuestos se administran típicamente en mezcla con diluyentes, excipientes o vehículos farmacéuticos adecuados (conocidos colectivamente en la presente como vehículos farmacéuticos) adecuadamente seleccionados con respecto a la forma de administración pretendida, *ej.,* tabletas orales, cápsulas, elixires y jarabes, y consistentes con las prácticas farmacéuticas convencionales.

Las formas de dosificación adecuadas (composiciones farmacéuticas) para la administración pueden contener de 1 miligramo a 2000 miligramos aproximadamente de ingrediente activo por unidad de dosificación. En estas composiciones farmacéuticas, el ingrediente activo normalmente estará presente en una cantidad de aproximadamente 0,1-95% en peso basado en el peso total de la composición.

Una cápsula típica para la administración oral contiene al menos uno de los compuestos de la presente invención (250 mg), lactosa (75 mg) y estearato de magnesio (15 mg). La mezcla se pasa a través de un tamiz de malla 60 y se empaqueta en una cápsula de gelatina No. L.

Una preparación inyectable típica se produce colocando asépticamente al menos uno de los compuestos de la presente invención (250 mg) en un vial, liofilizando y sellado asépticamente . Para su uso, los contenidos del vial se mezclan con 2 mL de solución salina fisiológica, para producir una preparación

inyectable.

La presente invención incluye dentro de su alcance composiciones farmacéuticas que comprenden, como ingrediente activo, una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos uno de los compuestos de la presente invención, solo o en combinación con un vehículo farmacéutico. Opcionalmente, los compuestos de la presente invención se pueden usar solos, en combinación con otros compuestos de la invención, o en combinación con uno o más agentes terapéuticos distintos, *ej.,* un agente anti-canrígeno u otro material farmacéuticamente activo.

Independientemente de la vía de administración seleccionada, los compuestos de la presente invención, que pueden usarse en una forma hidratada adecuada, y/o las composiciones farmacéuticas de la presente invención, se formulan en formas de dosificación farmacéuticamente aceptables por métodos convencionales conocidos por los de expertos en la técnica.

Los niveles de dosificación reales de los ingredientes activos en las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden variarse para obtener una cantidad del ingrediente activo que sea eficaz para lograr la respuesta terapéutica para un paciente en particular, composición, y modo de administración, sin ser tóxica para el paciente.

El nivel de dosificación seleccionado dependerá de una variedad de factores que incluyen la actividad del compuesto particular empleado de la presente invención, o el éster, sal o amida de las mismas, la vía de administración, el tiempo de administración, la tasa de excreción o metabolismo del compuesto particular que se emplea, la tasa y medida de absorción, la duración del tratamiento, otros fármacos, compuestos y/o materiales utilizados en combinación con el compuesto particular empleado, la edad, sexo, peso, condición, salud general e historia médica anterior del paciente tratado, y factores de este tipo conocidos en las técnicas médicas.

Un médico o veterinario que tiene experiencia ordinaria en la técnica puede determinar fácilmente y prescribir la cantidad eficaz de la composición farmacéutica requerida. Por ejemplo, el médico o veterinario puede empezar

con dosis de los anticuerpos de la invención empleados en la composición farmacéutica a niveles más bajos que los requeridos para conseguir el efecto terapéutico y aumentar gradualmente la dosificación hasta que se logre el efecto.

En general, una dosis diaria adecuada de un compuesto de la invención será aquella cantidad del compuesto que es la dosis más baja eficaz para producir un efecto terapéutico. Tal dosis eficaz dependerá generalmente de los factores descritos anteriormente. En general, las dosis orales, intravenosas, intracerebroventriculares y subcutáneas de los compuestos de esta invención para un paciente oscilarán entre 0,01 y 50 mg por kilogramo de peso corporal por día aproximadamente.

Si se desea, la dosis diaria eficaz del compuesto activo puede administrarse como dos, tres, cuatro, cinco, seis o más sub-dosis administradas separadamente a intervalos apropiados durante todo el día, opcionalmente, en formas de dosificación unitarias. En ciertos aspectos de la invención, la dosificación es una administración por día.

Mientras que es posible que un compuesto de la presente invención se administre solo, es preferible administrar el compuesto como una formulación farmacéutica (composición).

Los otros agentes terapéuticos anteriores, cuando se emplean en combinación con los compuestos de la presente invención, pueden usarse, por ejemplo, en las cantidades indicadas en la Physicians' Desk Reference (PDR) o según lo determinado por un experto en la técnica. En los métodos de la presente invención, tales otros agentes terapéuticos pueden administrarse antes, simultáneamente o después de la administración de los compuestos de la invención.

MÉTODOS DE PREPARACIÓN

Los compuestos de la presente invención se puede sintetizar mediante muchos métodos disponibles para los expertos en la técnica de la química orgánica. Los esquemas sintéticos generales para preparar compuestos de la presente invención se describen a continuación. Estos esquemas son

ilustrativos y no pretenden limitar las posibles técnicas que un experto en la técnica puede usar para preparar los compuestos descritos en el presente documento. Diferentes métodos para preparar los compuestos de la presente invención serán evidentes para los expertos en la técnica. Ejemplos de compuestos de la presente invención preparados por métodos descritos en los esquemas generales se dan en la sección de Ejemplos que se expone a continuación. La preparación de ejemplos homoquirales se puede llevar a cabo mediante técnicas conocidas por los expertos en la técnica. Por ejemplo, compuestos homoquirales se pueden preparar por separación de productos racémicos o diastereómeros por HPLC preparativa de fase quiral. Alternativamente, los compuestos de ejemplo pueden prepararse por métodos conocidos para dar productos enantioméricamente o diastereoméricamente enriquecidos.

Las reacciones y técnicas descritas en esta sección se realizan en disolventes apropiados por los reactivos y materiales empleados y son adecuadas para las transformaciones que se efectúan. Además, en la descripción de los métodos sintéticos que se ofrecen a continuación, se debe entender que todas las condiciones de reacción propuestas, incluida la elección del disolvente, la atmósfera de reacción, temperatura de reacción, duración del experimento y procedimientos de elaboración, se eligen como condiciones estándar para esa reacción, que debe será reconocida fácilmente por un experto en la técnica. Un experto en la técnica de la síntesis orgánica entiende que la funcionalidad presente en varias porciones de la molécula debe ser compatible con los reactivos y reacciones propuestas. Tales restricciones a los sustituyentes que son compatibles con las condiciones de reacción serán fácilmente evidentes para un experto en la técnica, con alternativas requeridas cuando estén presentes sustituyentes incompatibles. Esto a veces requerirá un juicio para modificar el orden de las etapas sintéticas o para seleccionar un esquema de proceso particular sobre otro con el fin de obtener un compuesto de la invención. También se reconocerá que otra consideración importante en la planificación de cualquier ruta sintética en este campo es la elección juiciosa de

un grupo protector utilizado para la protección de grupos funcionales reactivos presentes en los compuestos descritos en esta invención. Una cuenta autorizada que describe las muchas alternativas al profesional capacitado es Wuts y Greene, *Greene's Protective Groups in Organic Synthesis*, Cuarta Edición, Wiley y Sons (2007).

EJEMPLOS

Los siguientes ejemplos ilustran las modalidades particulares y preferidas de la presente invención y no limitan el alcance de la presente invención. Las abreviaturas y símbolos químicos, así como las abreviaturas y los símbolos científicos, tienen sus significados usuales y habituales, a menos que se especifique lo contrario. A continuación se definen abreviaturas adicionales empleadas en los Ejemplos y en otras partes de esta aplicación. Los intermedios comunes son generalmente útiles para la preparación de más de un Ejemplo y se identifican secuencialmente (*ej.,* Intermedio 1, Intermedio 2, etc.) y se abrevian como Int. 1 o I1, Int. 2 o I2, etc. Los compuestos de los Ejemplos se identifican por el ejemplo y paso en el que se prepararon (*ej.,* "1-A" denota el Ejemplo 1, paso A), o solo por el ejemplo donde el compuesto es el título compuesto del ejemplo (por ejemplo, "1" denota el compuesto del título del Ejemplo 1). En algunos casos se describen preparaciones alternativas de productos intermedios o ejemplos. Con frecuencia, los químicos expertos en la técnica de la síntesis pueden idear preparaciones alternativas que pueden ser deseables en función de una o más consideraciones, tales como un tiempo de reacción más corto, materiales de partida menos costosos, facilidad de operación o aislamiento, rendimiento mejorado, susceptibles a catálisis, evitación de reactivos tóxicos, accesibilidad de instrumentación especializada, y disminución del número de pasos lineales, etc. La intención de describir preparaciones alternativas es permitir aún más la preparación de los ejemplos de esta invención. En algunos casos, algunos grupos funcionales en los ejemplos y reivindicaciones esbozados pueden reemplazarse por reemplazos bioisostéricos bien conocidos conocidos en la técnica, por ejemplo, reemplazo de un grupo

ácido carboxílico con una fracción de tetrazol o fosfato. Los datos de ^{1}H NMR recolectados en dimetil sulfóxido deuterado utilizaron la supresión de agua en el procesamiento de datos. Los espectros reportados no están corregidos por los efectos de la supresión del agua. Los protones adyacentes a la frecuencia de supresión del agua de 3.35 ppm muestran una intensidad de señal disminuida.

ABREVIATURAS

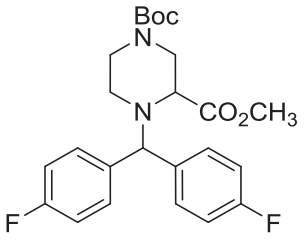
Ac	acetilo
ACN	acetonitrilo
AcOH	ácido ácético
Ac_2O	anhídrido acético
anhyd.	anhidro
aq.	acuoso
Bn	bencilo
BOC	*tert*-butoxicarbonilo
BOP	hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris(dimetilamino)fosfonio
Bu	butilo
CV	Volúmenes de columna
DAST	trifluoruro de dietilaminoazufre
DCM	diclorometano
DEA	dietilamina
DIEA o DIPEA	diisopropiletilamina
DMA	*N*,*N*-dimetilacetamida
DMAP	4-dimetilaminopiridina
DMF	dimetilformamida
DMSO	sulfóxido de dimetilo
dppf	1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno
Et	etilo
EtOAc	acetato de etilo
Et_2O	éter dietílico

EtOH	etanol
Et_3N	trietilamina
h, horas o hrs	hora(s)
HATU	(1-[bis(dimetilamino)metileno]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b] hexafluorofosfato de piridinio 3-óxido)
HCl	ácico clorhidrico
HPLC	cromatografía líquida de alta presión
KHMDS	bis(trimetilsilil)amida de potasio
KOAc	acetato de potasio
LAH	hidruro de litio y aluminio
LC	cromatografía líquida
LCMS	espectrometría de masas por cromatografía líquida
M	molar
mM	millimolar
Me	metilo
MeI	yoduro de metilo
MeOH	metanol
Mesyl-Cl	cloruro de metanosulfonilo
MHz	megahertz
mins	minutos(s)
M^{+1}	$(M+H)^+$
MS	espectrometria de masas
n o N	normal
NBS	N-bromosuccinimida
NCS	N-chlorosuccinimide
NH_4OAc	acetato de amonio
nM	nanomolar
NMP	*N* -metilpirrolidinona
$Pd_2(dba)_3$	tris-(dibencilidenacetona)dipaladio
$PdCl_2(dppf)$	[1,1′-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II)
$Pd(PPh_3)_4$	tetrakis(trifenilfosfina)paladio

pet ether	éter de petróleo
Ph	fenilo
$POCl_3$	oxicloruro de fósforo
rt o Ret time	tiempo de retención
sat.	saturado
Selectfluor®	1-clorometil-4-fluoro-1,4-diazoniabiciclo [2.2.2] octano bis(tetrafluoroborato)
t-BuOH	butanol terciario
TBAI	yoduro de tetrabutilamonio
TEA	trietilamina
TFA	ácido trifluoroacético
TFAA	anhídrido trifluoroacético
THF	tetrahidrofurano
TLC	cromatografia de capa delgada
TMS-OTf	trimetilsilil triflato
Xantphos	4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno

INTERMEDIO 1

1-(terc-butil) 3-metil 4-(bis(4-fluorofenil)metil)piperazina-1,3-dicarboxilato



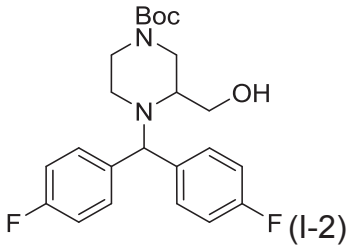
(I-1)

A una solución de 4,4'-(clorometileno)bis(fluorobenceno) (1.5 g, 6.29 mmol) en acetonitrilo (15 mL) se añadió 3-metilpiperazina-1,3-dicarboxilato de 1-(terc-butilo) (1.842). g, 7.54 mmol), seguido de DIPEA (3.29 ml, 18.86 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 85 °C durante la noche. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida para eliminar los compuestos volátiles y el residuo se disolvió en acetato de etilo (150 ml) y se lavó con agua. La capa

acuosa se extrajo de nuevo con acetato de etilo (100 mL x 2). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y el filtrado se concentró bajo presión reducida para proporcionar el producto bruto. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice en ISCO® (EtOAc al 5-10% /éter de petróleo; columna de 40 g) para proporcionar el 3-metil 4-(bis(4-fluorofenil)metilo)piperazina-1,3-dicarboxilato de 1-(terc-butilo) (2.15 g, 4.82 mmol, 77% de rendimiento). LCMS: *m/z* = 447.4 (M+H); rt 2.16 min. (LCMS Método: Columna: Waters Acquity UPLC BEH C18 (2.1 x 50 mm) 1.7 µm, Fase móvil A: Acetato de amonio 10 mM: acetonitrilo (95:5); Fase móvil B: Acetato de amonio 10 mM: acetonitrilo (5:95), Gradiente = 20-90% de B durante 1.1 minutos, luego una retención de 0.6 minutos a 90% de B; Temperatura 50° C; Tasa de flujo: 0.7 mL/min; Detección: UV a 220 nm).

INTERMEDIO 2

4-(bis(4-fluorofenil)metil)-3-(hidroximetil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo



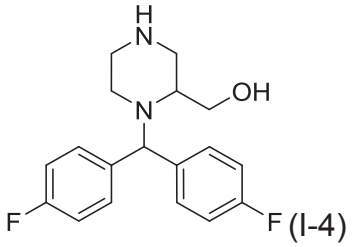
(I-2)

A una solución de 4-(bis(4-fluorofenil)metil) piperazina-1,3-dicarboxilato de 1-(terc-butilo)3-metilo (1.0 g, 2.24 mmol) en etanol (20 mL) a temperatura ambiente se agregó $NaBH_4$ (0.85 g, 22.4 mmol) y cloruro de calcio (1.24 g, 11.2 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de una capa de celite y el filtrado se concentró bajo presión reducida para proporcionar el producto crudo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice usando una columna *flash* 24g, eluyendo con EtOAc al 50-80% en éter de petróleo. Las fracciones se concentraron bajo presión reducida para proporcionar 4-(bis(4-fluorofenil)metil)-3-(hidroximetil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (535 mg, 57.1% de rendimiento). LCMS: *m/z* = 419.2 (M+H); rt 3.304

min. (LCMS Método: Columna: Kinetex XB-C18 (3 x 75 mm) 2.6 µm; Fase móvil A: Formiato de amonio 10 mM: acetonitrilo (98:2), fase móvil B: Formiato de amonio 10 mM: acetonitrilo (2:98), gradiente = 20-100% de B durante 4 minutos, luego una retención de 0.6 minutos a 100% de B; Temperatura: 27 °C; Tasa de flujo: 1.0 mL/min; Detección: UV a 220 nm).

INTERMEDIO 4

(1-(bis(4-fluorofenil)metil)piperazin-2-il)metanol, HCl

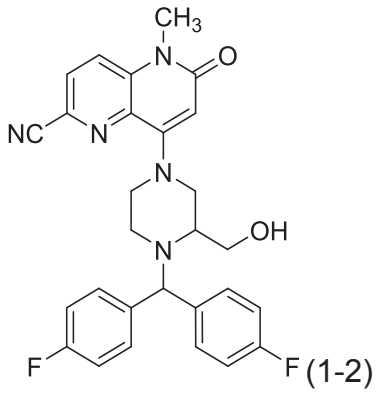


(I-4)

A una solución de 4-(bis(4-fluorofenil)metil)-3-(hidroximetil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (50 mg, 0.12 mmol) en DCM (1 mL) se añadió HCl (0.3 mL, 1.2 mmol, 4 M en dioxano) y la mezcla de reacción se agitó durante 3 horas. La mezcla de reacción se evaporó bajo presión reducida y el producto crudo se trituró con hexano. El sólido se filtró a través de un embudo sinterizado, se secó al vacío para proporcionar la sal HCl de (1(bis(4-fluorofenil)metil)piperazin-2-il)metanol (41 mg, 96% de rendimiento). LCMS: *m/z* = 319.2 (M+H); rt 2.28 min. (LCMS Método: Columna: Kinetex XB-C18 (3 x 75 mm) 2.6 µm; Fase móvil A: Formiato de amonio 10 mM: acetonitrilo (98:2), Fase móvil B: Formiato de amonio 10 mM: acetonitrilo (2:98), gradiente = 20-100% de B durante 4 minutos, luego una retención de 0.6 minutos a 100% de B; Temperatura: 27 °C; Tasa de flujo: 1.0 mL/min; Detección: UV a 220 nm).

EJEMPLOS 1 Y 2:

8-(4-(bis(4-fluorofenil)metil)-3-(hidroximetil)piperazin-1-il)-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo



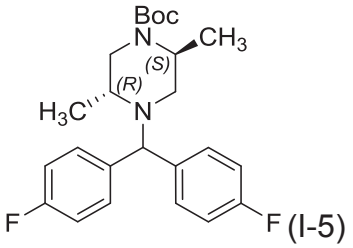
(1-2)

A una solución agitada de fluorometanosulfonato de 6-ciano-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-4-ilo (Intermedio 32) (100 mg, 0.300 mmol) en acetonitrilo (3 mL) se añadió DIPEA (0.157 ml, 0.900 mmol) y (1-(bis(4-fluorofenil)metil)piperazin-2-il)metanol (143 mg, 0.450 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 85 °C durante la noche. El disolvente se eliminó bajo presión reducida y el residuo se disolvió en acetato de etilo (100 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró bajo presión reducida para proporcionar el producto crudo, el cual se purificó mediante HPLC preparativa quiral (Método de HPLC: Columna: Sunfire C18, 150 x 19 mm ID, 5 µm; Fase móvil A: Acetato de amonio 10 mM en agua; Fase móvil B: acetonitrilo; Gradiente: 0-100% de B durante 18 minutos, luego una retención de 5 minutos a 100% de B; Flujo: 17 ml/min) para proporcionar el pico 1 (enantiómero 1) y el pico 2 (enantiómero 2). La fracción 1 (pico 1) se concentró bajo presión reducida y el residuo se diluyó con ($EtOH/H_2O$, 1:5) y se liofilizó para proporcionar el Ejemplo 1 (2.7 mg, 1.7% de rendimiento); LCMS: *m/z* = 502.2 (M+H); rt 1.977 min; (LCMS método: Columna: XBridge BEH XP C18 (50 x2.1 mm), 2.5µ; Fase móvil A: agua al 95%: Acetonitrilo al 5%; acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: Agual al 5% : acetonitrilo al 95%; acetato de amonio 10 mM; Flujo: 1.1 mL/min; Temperatura: 50° C; Tiempo (min): 0-3; %B: 0-100 %). ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm 8.15 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 8.07 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 7.53 (dd, *J*=8.7, 5.7 Hz, 4H), 7.15 (q, *J*=8.8 Hz, 4H), 6.11 (s, 1H), 5.24 (s, 1H), 4.40 (br. s., 2H), 3.88 (d, *J*=11.0 Hz, 1H), 3.83-3.70 (m, 3H), 3.53 (s, 3H), 3.34 (br. s., 1H), 3.23 (br. s., 1H), 2.89-2.79 (m, 2H). La fracción 2 (pico 2) se concentró bajo presión reducida y el residuo se diluyó con ($EtOH/H_2O$, 1:5) y se liofilizó para

proporcionar el Ejemplo 2 (3.4 mg, 2.2 % de rendimiento); LCMS: *m/z* = 502.2 (M+H); rt 1.978 min; (LCMS Método: Columna: XBridge BEH XP C18 (50 x2.1 mm), 2.5 µm; Fase móvil A: agua al 95%: Acetonitrilo al 5%; acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: Agual al 5% : acetonitrilo al 95%; acetato de amonio 10 mM; Flujo: 1.1 mL/min; Temperatura: 50° C; Tiempo (min): 0-3; %B: 0-100 %). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm 8.7, 5.7 Hz, 4H), 7.15 (q, *J*=8.8 Hz, 4H), 6.11 (s, 1H), 5.24 (s, 1H), 4.40 (t, *J*=5.1 Hz, 1H), 3.89 (d, *J*=9.8 Hz, 1H), 3.81-3.67 (m, 3H), 3.53 (s, 3H), 3.35 (d, *J*=2.4 Hz, 1H), 3.26-3.19 (m, 1H), 2.91-2.80 (m, 3H).

INTERMEDIO 5

(2S,5R)-4-(bis(4-fluorofenil)metil)-2,5-dimetilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo



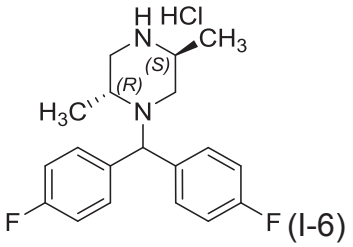
(I-5)

A una solución de 4,4'-(clorometileno)bis(fluorobenceno) (3.76 g, 15.75 mmol) en acetonitrilo (15 mL) se añadió (2S,5R)-2,5-dimetilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo (2.25 g, 10.50 mmol), seguido de DIPEA (5.50 ml, 31.5 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 85 °C durante la noche. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida para eliminar los compuestos volátiles, el residuo se disolvió en acetato de etilo (150 mL) y se lavó con agua. La capa acuosa se extrajo de nuevo con acetato de etilo (100 mL x 2). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró bajo presión reducida para proporcionar el producto crudo, el cual se purificó mediante cromatografía en gel de sílice en ISC® (EtOAc al 5-10% /éter de petróleo; columna 80 g) para proporcionar (2S,5R)-4- (bis(4-fluorofenil)metil)-2,5-dimetilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo (3.55 g, 81% de rendimiento). LCMS: *m/z* = 417.4 (M+H); rt 1.561 min. (LCMS Condición: Columna: Kinetex

XB-C18 (3 x 75 mm) 2.6 µm; Fase móvil A: Formiato de amonio 10 mM: acetonitrilo (98:2), Fase móvil B: Formiato de amonio 10 mM: acetonitrilo (2:98), gradiente = 20-100% de B durante 4 minutos, luego una retención de 0.6 minutos a 100% de B; Temperatura: 27 °C; Tasa de flujo: 1.0 mL/min; Detección: UV a 220 nm).

INTERMEDIO 6

Clorhidrato de (2R,5S)-1-(bis(4-fluorofenil)metil)-2,5-dimetilpiperazina

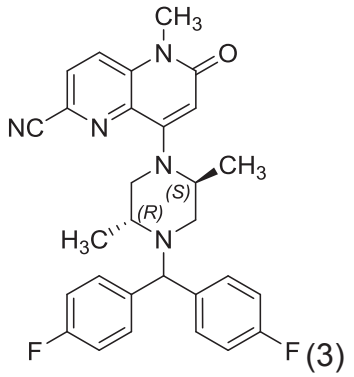


(I-6)

A una solución de (2S,5R)-4- (bis(4-fluorofenil)metil)-2,5-dimetilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo (600 mg, 1.441 mmol) en DCM (10 ml) 4 HCl M (1.801 mL, 7.20 mmol) en dioxano. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se evaporó bajo presión reducida y el material crudo se trituró con hexano. El sólido se filtró a través de un embudo sinterizado, se secó al vacío para proporcionar la sal HCl de (2R, 5S)-1-(bis(4-fluorofenil)metil)-2,5-dimetilpiperazina (437 mg, 86% de rendimiento). LCMS: *m/z* = 317.4 (M+H); rt 1.53 min. (LCMS Condition: Columna: Waters Acquity UPLC BEH C18 (2.1 x 50 mm) 1.7 µm, Fse móvil A: Acetato de amonio 10 mM: acetonitrilo (95:5); Fase móvil B: Acetato de amonio 10 mM: acetonitrilo (5:95), Gradiente = 20-90% de B durante 1.1 minutos, luego una retención de 0.6 minutos a 90% de B; Temperatura 50 ° C; Tasa de flujo: 0.7 mL/min; Detección: UV a 220 nm).

EJEMPLO 3

8-((2S,5R)-4-(bis(4-fluorofenil)metil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo



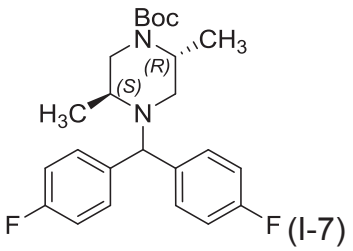
(3)

A una solución agitada de fluorometanosulfonato de 6-ciano-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-4-ilo (40 mg, 0.12 mmol) en acetonitrilo (5 ml) se añadió DIPEA (0.063 ml, 0.360 mmol) y (2R,5S)-1-(bis(4-fluorofenil)metil)-2,5-dimetilpiperazina (57.0 mg, 0.18 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante la noche. El disolvente se eliminó bajo presión reducida y el residuo se disolvió en acetato de etilo (15 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró bajo presión reducida para proporcionar el producto crudo, el cual se purificó mediante HPLC preparativa. (HPLC Método: Columna: DAD 1: Puente de fenilo (250 mm x 4.6 mm) 5 µm, DAD-2: Inersil ODS (250MMX 4.6MM) 5µm, Flujo: 2 ml/min; Fase móvil A: acetato de amonio 10 mM en agua pH: 4.5, fase móvil B: metanol:acetonitrilo: 50: 50, Gradiente = 60-100% B durante 15 minutos, luego una retención de 5 minutos a 100% B; Temperatura: 50° C; Tasa de flujo: 0.7 mL/min; Detección: UV a 220 nm. Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga para proporcionar 8-((2S,5R)-4-(bis(4-fluorofenil)metil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo (7.6 mg, rendimiento del 12.2%); LCMS: *m/z*, 500.3 (M+H); rt 2.47 min. (LCMS Método: Columna: XBridge BEH XP C18 (50 x 2.1) mm, 2.5 µm; Fase móvil A: agual al 95% : acetonitrilo al 5%; acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: agua al 5%: acetonitrilo al 95%; acetato de amonio 10 mM; Flujo: 1.1 mL/min; Temperatura: 50° C; Tiempo (min): 0-3; %B: 0-100 %). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) □ ppm 8.14 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 8.06 (d, *J*=9.0 Hz, 1H), 7.67-7.49 (m, 4H), 7.24-7.04 (m, 4H), 6.00 (s, 1H), 4.70 (s, 1H), 4.58 (br. s., 1H), 3.54-3.66 (m, 2H), 3.51 (s, 3H), 3.15-3.02 (m, 1H), 2.86 (dd, *J*=11.6, 3.5 Hz, 1H), 2.38-2.24 (m,

1H), 1.30 (d, *J*=6.4 Hz,, 3H), 1.06 (d, *J*=6.4 Hz, 3H).

INTERMEDIO 7

(2R,5S)-4-(bis(4-fluorofenil)metil)-2,5-dimetilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo

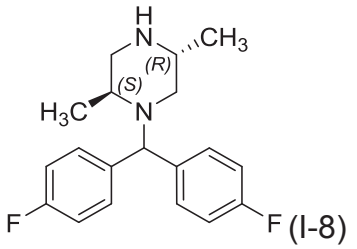


(I-7)

A una solución de trifluorometanosulfonato de bis(4-fluorofenil)metilo (500 mg, 1.419 mmol) en acetonitrilo (6 mL) se añadió (2R,5S)-2,5-dimetilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo (365 mg, 1.703 mmol), seguido de DIPEA (0.744 mL, 4.26 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 85 °C durante la noche. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida para eliminar los compuestos volátiles, el residuo se disolvió en acetato de etilo y se lavó con agua. La capa acuosa se extrajo de nuevo con acetato de etilo (50 mL x 2). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró bajo presión reducida. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice en ISCO® (EtOAc al 5-10% /éter de pet; columna 12 g) para proporcionar (2R, 5S)-4-(bis(4-fluorofenil)metil)-2 , 5-dimetilpiperazina-1-carboxilato de terc-burilo (195 mg, 33.0% de rendimiento); LCMS: m/z = 417.2 (M + H); rt 4.125 min. (Condición de LCMS: Columna: Kinetex XB-C18 (3 x 75 mm) 2.6 µm; Fase móvil A: Formiato de amonio 10 mM: acetonitrilo (98:2), Fase móvil B: Formiato de amonio 10 mM: acetonitrilo (2:98), gradiente = 20-100% de B durante 4 minutos, luego una retención de 0.6 minutos a 100% de B; Temperatura: 27 °C; Tasa de flujo: 1.0 mL/min; Detección: UV a 220 nm).

INTERMEDIO 8

(2S,5R)-1-(bis(4-fluorofenil)metil)-2,5-dimetilpiperazina, HCl

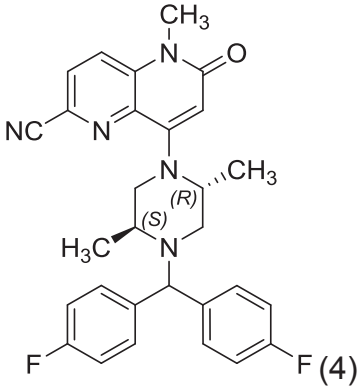


(I-8)

A una solución de (2R, 5S)-4-(bis(4-fluorofenil)metil)-2,5-dimetilpiperazina-1-carboxilato de tercbutilo (190 mg, 0.456 mmol) en DCM (10 mL) solución de HCl 4 M (0.570 mL, 2.281 mmol) en dioxano. La mezcla de reacción se agitó durante 3 horas. La mezcla de reacción se evaporó bajo presión reducida y el producto crudo se trituró con hexano. El sólido se filtró a través de un embudo sinterizado y se secó al vacío para proporcionar la sal HCl de (2S, 5R)-1-(bis(4-fluorofenil)metil)-2,5-dimetilpiperazina (142 mg, 88% de rendimiento); LCMS: *m/z* = 317.4 (M+H); rt 1.33 min. (LCMS Método: Columna: Waters Acquity UPLC BEH C18 (2.1 x 50 mm) 1.7 µm, Fse móvil A: Acetato de amonio 10 mM: acetonitrilo (95:5); Fase móvil B: Acetato de amonio 10 mM: acetonitrilo (5:95), Gradiente = 20-90% de B durante 1.1 minutos, luego una retención de 0.6 minutos a 90% de B; Temperatura 50 ° C; Tasa de flujo: 0.7 mL/min; Detección: UV a 220 nm).

EJEMPLO 4

8-((2R,5S)-4-(bis(4-fluorofenil)metil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo



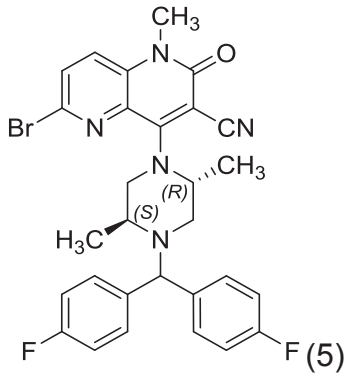
(4)

A una solución agitada de fluorometanosulfonato de 6-ciano-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-4-ilo (45.3 mg, 0.136 mmol) en acetonitrilo (5 mL)

se añadió DIPEA (0.06 mL, 0.34 mmol) y sal HCl de (2S, 5R)-1-(bis (4-fluorofenil)metil)-2,5-dimetilpiperazina (40 mg, 0.113 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 85 °C durante la noche. El disolvente se eliminó bajo presión reducida y el residuo se disolvió en acetato de etilo (15 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró bajo presión reducida. El material crudo se purificó mediante HPLC preparativa. (HPLC Método: column: DAD 1: Puente de fenilo (250 mm x 4.6 mm) 5µm; DAD-2: Inersil ODS (250 mm x 4.6 mm) 5 µm; Flujo: 2 mL/min; Fase móvil A: acetato de amonio 10 mM en agua pH: 4.5; Fase móvil B: metanol: acetonitrilo: 50: 50; Gradiente = 70-100% B durante 15 minutos, luego una retención de 5 minutos a 100% B; Temperatura: 50° C; Detección: UV a 220 nm). Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga para proporcionar 8-((2R,5S)-4-(bis(4-fluorofenil)metil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo (8.6 mg, rendimiento del 15.19 %); LCMS: *m/z* = 500.3 (M+H); rt 2.398 min. (LCMS Método: Columna: XBridge BEH XP C18 (50 x2.1 mm), 2.5µm; Fase móvil A: agual al 95% : acetonitrilo al 5%; acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: agua al 5%: acetonitrilo al 95%; acetato de amonio 10 mM; Flujo: 1.1 mL/min; Temperatura: 50° C; Tiempo (min): 0-3; %B: 0-100). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) □ ppm 8.14 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 8.06 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 7.69-7.49 (m, 4H), 7.15 (q, *J*=8.8 Hz, 4H), 6.00 (s, 1H), 4.70 (s, 1H), 4.59 (br. s., 1H), 3.69 (d, *J*=12.7 Hz, 1H), 3.60-3.45 (m, 4H), 3.07 (d, *J*=7.1 Hz, 1H), 2.86 (dd, *J*=11.9, 3.5 Hz, 1H), 2.33 (d, *J*=11.2 Hz, 1H), 1.30 (d, *J*=6.6 Hz, 3H), 1.06 (d, *J*=6.6 Hz, 3H).

EJEMPLO 5

4-((2R,5S)-4-(bis(4-fluorofenil)metil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-6-bromo-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrilo

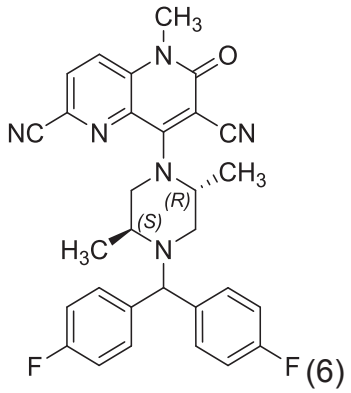


(5)

A una solución agitada de fluorometanosulfonato de 6-bromo-3-ciano-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-4-ilo (80 mg, 0.194 mmol) en acetonitrilo (5 ml) se añadió DIPEA (0.102 ml, 0.582 mmol) y sal HCl de (2S, 5R)-1-(bis (4-fluorofenil)metil)-2,5-dimetilpiperazina (75 mg, 0.214 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 85 °C durante la noche. El disolvente se eliminó bajo presión reducida y el residuo se disolvió en acetato de etilo (15 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice usando 24 g de columna *flash*, eluyendo con EtOAc al 50-80% en éter de petróleo. Las fracciones se concentraron bajo presión reducida para proporcionar 4-((2R, 5S)-4-(bis(4-fluorofenil)metil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-6-bromo-1-metil-2 -oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrilo (95 mg, 85% de rendimiento); LCMS: *m/z* = 578.2 (M+H); rt 3.916 min.

EJEMPLO 6

8-((2R,5S)-4-(bis(4-fluorofenil)metil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2,7-dicarbonitrilo

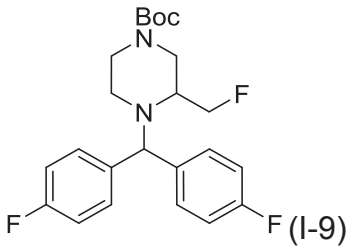


(6)

A una solución de 4-((2R,5S)-4-(bis(4-fluorofenil)metil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-6-bromo-1-metil-2-oxo-1, 2-dihidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrilo (80 mg, 0.138 mmol) en NMP (3 mL) se añadió zinc (1.81 mg, 0.028 mmol), dppf (4.60 mg, 8.30 µmol) y cianuro de zinc (32.5 mg, 0.277 mmol). La mezcla de reacción se desgasificó con N_2 seguido de la adición de $Pd_2(dba)_3$ (12.66 mg, 0.014 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 80 ºC durante 3 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo dos veces con acetato de etilo (20 mL). La capa orgánica combinada se secó sobre Na_2SO_4 y se evaporó a sequedad bajo presión reducida. El material crudo se purificó mediante HPLC preparativa usando las siguientes condiciones: Columna: Sunfire C18, 19 x 150 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: acetonitrilo; Gradiente: 40-100% de B durante 20 minutos, luego una retención de 5 minutos a 100% de B; Flujo: 19 mL/min. Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga para proporcionar 8-((2R,5S)-4-(bis(4-fluorofenil)metil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2,7-dicarbonitrilo (4.1 mg, rendimiento del 5.48 %); LCMS: *m/z* = 525.3 (M+H); rt 2.256 min. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) □□ppm□ 8.26 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 8.16 (d, *J*=9.0 Hz, 1H), 7.62 (dd, *J*=11.0, 8.6 Hz, 2H), 7.63 (dd, *J*=10.9, 8.7 Hz, 2H), 7.25-7.06 (m, 4H), 4.74 (s, 2H), 4.24 (d, *J*=10.5 Hz, 1H), 3.60-3.47 (m, 3H), 3.42 (d, *J*=12.0 Hz, 1H), 3.15-3.08 (m, 1H), 3.03 (br. s., 1H), 2.40 (d, *J*=11.5 Hz, 1H), 1.44 (d, *J*=6.6 Hz, 3H), 0.91 (d, *J*=6.4 Hz, 3H) ppm.

INTERMEDIO 9

4-(bis(4-fluorofenil)metil)-3-(fluorometil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo



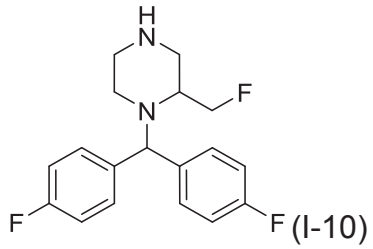
(I-9)

A una solución de 4-(bis(4-fluorofenil)metil)-3-(hidroximetil)piperazina-1-

carboxilato de terc-butilo (150 mg, 0.358 mmol) en DCM (5 mL) a 0 °C se añadió DAST (0.095 mL, 0.717 mmol) diluido por goteo con 2 mL de DCM. La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 5 horaa. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (20 mL) y se lavó con $NaHCO_3$ acuoso saturado. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró bajo presión reducida para proporcionar 4- (bis(4-fluorofenil)metil)-3-(fluorometil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo; LCMS: *m/z* = 421.2 (M+H); rt 4.114 min (LCMS Método: Columna: Kinetex XB-C18 (3 x 75 mm) 2.6 µm; Fase móvil A: Formiato de amonio 10 mM: acetonitrilo (98:2), Fase móvil B: Formiato de amonio 10 mM: acetonitrilo (2:98), gradiente = 20-100% de B durante 4 minutos, luego una retención de 0.6 minutos a 100% de B; Temperatura: 27 °C; Tasa de flujo: 1.0 mL/min; Detección: UV a 220 nm).

INTERMEDIO 10

1-(bis(4-fluorofenil)metil)-2-(fluorometil)piperazina, HCl



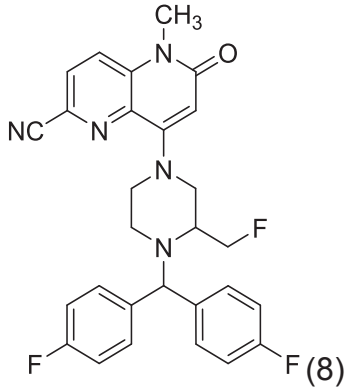
(I-10)

A una solución de 4-(bis(4-fluorofenil)metil)-3-(fluorometil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (180 mg, 0.428 mmol) en DCM (10 mL) se añadió HCl (2.14 mL, 4.28 mmol) como una solución 4 M en dioxano. La mezcla de reacción se agitó durante 3 horas, se evaporó bajo presión reducida y el material crudose trituró con hexano. El sólido se filtró a través de un embudo sinterizado, se secó al vacío para proporcionar 1-(bis(4-fluorofenil)metil)-2-(fluorometil)piperazina, HCl (115 mg, 75% de rendimiento); LCMS: *m/z* = 321.2 (M+H); rt 2.698 min (LCMS Método: Columna: Kinetex XB-C18 (3 x 75 mm) 2.6 µm; Fase móvil A: Formiato de amonio 10 mM: acetonitrilo (98:2), Fase móvil B: Formiato de amonio 10 mM: acetonitrilo (2:98), gradiente = 20-100% de B durante 4 minutos, luego una retención de 0.6 minutos a 100% de B;

Temperatura: 27 °C; Tasa de flujo: 1.0 mL/min; Detección: UV a 220 nm).

EJEMPLO 8

8-(4-(bis(4-fluorofenil)metil)-3-(hidroximetil)piperazin-1-il)-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo



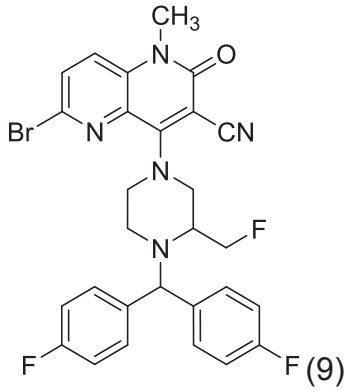
(8)

A una solución agitada de fluorometanosulfonato de 6-ciano-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-4-ilo (39.2 mg, 0.118 mmol) en acetonitrilo (5 mL) se añadió DIPEA (0.044 mL, 0.252 mmol) y sal HCl de 1-(bis(4-fluorofenil)metil)-2-(fluorometil)piperazina (30 mg, 0.084 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 85 °C durante la noche. El disolvente se eliminó bajo presión reducida y el residuo se disolvió en acetato de etilo (15 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró bajo presión reducida. El material crudo se purificó mediante HPLC preparativa con las siguientes condiciones: Columna: Sunfire C18, 19 x 150 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: acetato de amonio 10 mM pH-4.5 con ácido acético; Fase móvil B: metanol: acetonitrilo (1:1); Gradiente: 50-100% de B durante 20 minutos, luego una retención de 5 minutos a 100% de B; Flujo: 17 mL/min. Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga para proporcionar 8-(4-(bis(4-fluorofenil)metil)-3-(fluorometil)piperazin-1-il)-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo (6.8 mg, rendimiento del 15.2 %); LCMS: *m/z* = 504.3 (M+H); rt 2.16 min (LCMS Método: Columna: XBridge BEH XP C18 (50 x 2.1) mm, 2.5µm; Fase móvil A: agual al 95% : acetonitrilo al 5%; acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 5% Water:95% acetonitrile; 10 mM ammonium acetate; Flow: 1.1 mL/min; Temperatura: 50° C;

Tiempo (min): 0-3; %B: 0-100 %); ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) □ ppm 8.17 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 8.07 (d, *J*=9.0 Hz, 1H), 7.55-7.33 (m, 4H), 7.21-7.05 (m, 4H), 6.08 (s, 1H), 5.06 (br. s., 1H), 4.94 (br. s., 1H), 4.89 (s, 1H), 4.43-4.31 (m, 1H), 4.28-4.20 (m, 1H), 3.77-3.62 (m, 2H), 3.54 (s, 3H), 2.26-2.91(m, 4H).

EJEMPLO 9

4-(4-(bis(4-fluorofenil)metil)-3-(hidroximetil)piperazin-1-il)-6-bromo-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrilo



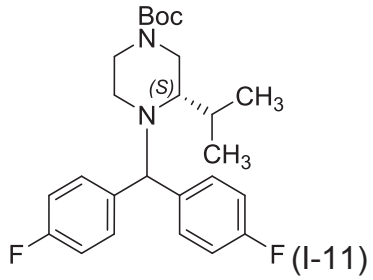
(9)

A una solución agitada de fluorometanosulfonato de 6-bromo-3-ciano-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-4-ilo (20 mg, 0.05 mmol) en acetonitrilo (1 mL) se añadió DIPEA (0.025 mL, 0.146 mmol) y sal HCl de 1-(bis(4-fluorofenil)metil)-2-(fluorometil)piperazina (26,0 mg, 0.07 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 85 ºC durante 12 horas. El disolvente se eliminó bajo presión reducida y el residuo se disolvió en acetato de etilo (10 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró bajo presión reducida. El material crudo se purificó mediante HPLC preparativa con las siguientes condiciones: Columna: Waters XBridge C18, 150 mm x 19 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo: agua con ácido trifluoroacético al 0.1%; Fase móvil B: 95:5 acetonitrilo: agua con ácido trifluoroacético al 0.1%; Gradiente: una retención de 0 minutos al 15% B, 15-50 % B durante 25 minutos, luego se mantuvo 5 minutos a 100 % B; Tasa de flujo: 15 ml/min; Temperatura de columna: 25 °C. Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga para producir 4-(4-(bis(4-fluorofenil)metil)-3-(fluorometil)piperazin-1-il)-6-bromo-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-

1,5-naftiridina-3-carbonitrilo (6.7 mg, 22.5% de rendimiento); LCMS: *m/z* = 582.2 (M+H); rt 2.171 min (LCMS Método: Columna: XBridge BEH XP C18 (50 x 2.1) mm, 2.5 µm; Fase móvil A: agua al 95%: acetonitrilo al 5%; acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: agua al 5%: acetonitrilo al 95%; acetato de amonio 10 mM; Flujo: 1.1 mL/min; Temperatura: 50° C; Tiempo (min): 0-3; %B: 0-100 %); ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) □ ppm 7.96 (d, *J*=9.0 Hz, 1H), 7.90 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 7.59 (br. s., 4H), 7.24-7.04 (m, 4H), 5.31 (br. s., 1H), 4.20 (d, *J*=13.7 Hz, 1H), 4.09 (d, *J*=11.0 Hz, 1H), 3.64 (br. s., 2H), 3.52 (s, 3H), 3.26 (br. s., 1H), 3.18 (s, 2H), 2.88 (br. s., 1H), 2.61 (br. s., 1H).

INTERMEDIO 11

(S)-4-(bis(4-fluorfenil)metil)-3-isopropilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo



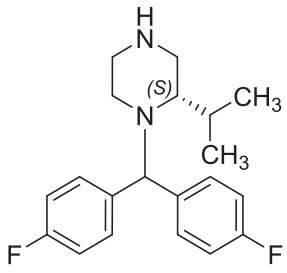
(I-11)

A una solución de 4,4'-(clorometileno)bis(fluorobenceno) (0.784 g, 3.28 mmol) en acetonitrilo (10 mL) se añadió (S)-3-isopropilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo (0.5 g, 2.19 mmol), seguido de DIPEA (1.147 mL, 6.57 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 85 °C durante la noche. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida para eliminar los compuestos volátiles y el residuo se disolvió en acetato de etilo y se lavó con agua. La capa acuosa se extrajo de nuevo con acetato de etilo (20 mL x 2). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró bajo presión reducida. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice en ISCO® (EtOAc al 5-10% /éter de petróleo; columna 24 g) para proporcionar la (S)-4-(bis(4-fluorofenil)metil)-3-isopropilpiperazina-1-carboxilato de de terc-butilo (425 mg, 45.1% de rendimiento); LCMS: *m/z* = 431.2 (M+H); rt 2.215 min (LCMS Método: Columna: Kinetex XB-C18 (3 x 75 mm) 2.6 µm; Fase móvil A: Formiato de amonio 10 mM: acetonitrilo (98:2), Fase móvil B: Formiato de amonio 10 mM:

acetonitrilo (2:98), gradiente = 20-100% de B durante 4 minutos, luego una retención de 0.6 minutos a 100% de B; Temperatura: 27 °C; Tasa de flujo: 1.0 mL/min; Detección: UV a 220 nm).

INTERMEDIO 12

(S)-1-(bis(4-fluorofenil)metil)-2-isopropilpiperazina, HCl

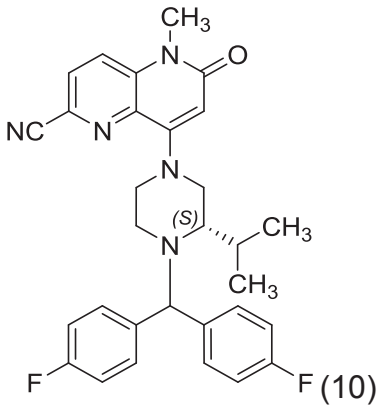


(I-12)

A una solución de (S)-4-(bis(4-fluorofenil)metil)-3-isopropilpiperazina-1-carboxilato de twrc-butilo (250 mg, 0.581 mmol) en DCM (1 ml) se añadió HCl (0.176 ml, 5.81 mmol) como una solución 4 M en dioxano. La mezcla de reacción se agitó durante 3 horas. La mezcla de reacción se evaporó bajo presión reducida y el producto crudo se trituró con hexano. El sólido se filtró a través de un embudo sinterizado, se secó al vacío para producir la sal HCl de ((S)-1-(bis (4-fluorofenil)metil)-2-isopropilpiperazina. LCMS: *m/z* = 331.4 (M+H); rt 1.54 min (LCMS Método: Columna: Waters Acquity UPLC BEH C18 (2.1 x 50 mm) 1.7 µm, Fse móvil A: Acetato de amonio 10 mM: acetonitrilo (95:5); Fase móvil B: Acetato de amonio 10 mM: acetonitrilo (5:95), Gradiente = 20-90% de B durante 1.1 minutos, luego una retención de 0.6 minutos a 90% de B; Temperatura 50 ° C; Tasa de flujo: 0.7 mL/min; Detección: UV a 220 nm).

EJEMPLO 10

(S)-8-(4-(bis(4-fluorofenil)metil)-3-isopropilpiperazin-1-il)-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo

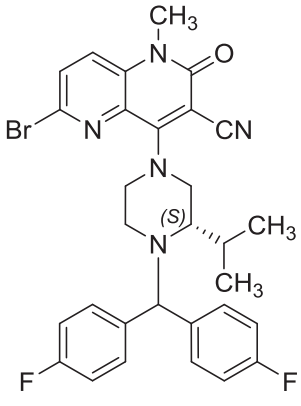


(10)

A una solución agitada de fluorometanosulfonato de 6-ciano-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-4-ilo (50 mg, 0.15 mmol) en acetonitrilo (3 mL) se añadió DIPEA (0.079 mL, 0.450 mmol) y la sal HCl de of (S)-1-(bis(4-fluorofenil)metil)-2-isopropilpiperazina (83 mg, 0.225 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 85 °C durante la noche. El disolvente se eliminó bajo presión reducida y el residuo se disolvió en acetato de etilo (15 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró bajo presión reducida. El material crudo se purificó mediante HPLC preparativa (Método HPLC: Columna: Sunfire C18, 150 x 4,6 mm, 5 µm; Fase móvil A: TFA al 0.05% en agua; Fase móvil B: acetonitrilo; Gradiente: 0-100% de B durante 20 minutos, luego una retención de 5 minutos a 100% de B; Flujo: 1 mL/min). Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga para proporcionar (S)-8-(4-(bis(4-fluorofenil)metil)-3-isopropilpiperazin-1-il)-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo (48.2 mg, rendimiento del 61.9 %); LCMS: *m/z* = 514.3 (M+H); rt 2.521 min (LCMS Método: Columna: XBridge BEH XP C18 (50 x2.1 mm), 2.5 µm; Fase móvil A: agua al 95%: acetonitrilo al 5%; acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: agua al 5%: acetonitrilo al 95%; acetato de amonio 10 mM; Flujo: 1.1 mL/min; Temperatura: 50° C; Tiempo (min): 0-3; %B: 0-100). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) □ ppm 8.16 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 8.08 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 7.58-7.42 (m, 4H), 7.26-7.03 (m, 4H), 6.12 (s, 1H), 5.50 (s, 1H), 3.82 (dd, *J*=12.7, 3.7 Hz, 1H), 3.62-3.47 (m, 4H), 3.36 (br. s., 1H), 3.15-3.01 (m, 2H), 2.61-2.53 (m, 1H), 2.30-2.21 (m, 1H), 1.08 (d, *J*=6.6 Hz, 3H), 0.94 (d, *J*=6.6 Hz, 3H). Un protón fusionado con DMSO-d_6.

EJEMPLO 11

(S)-4-(4-(bis(4-fluorofenil)metil)-3-isopropilpiperazin-1-il)-6-bromo-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrilo

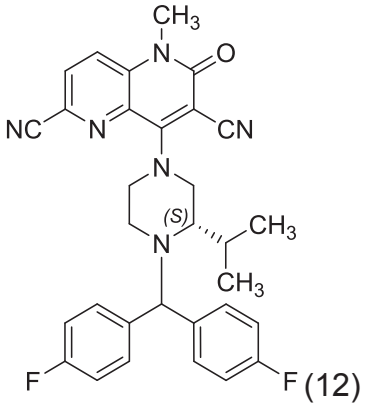


(11)

A una solución agitada de fluorometanosulfonato de 6-bromo-3-ciano-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-4-ilo (99 mg, 0.24 mmol) en acetonitrilo (5 mL) se añadió DIPEA (0.114 mL, 0.654 mmol) y sal HCl de (S)-1-(bis (4-fluorofenil)metil)-2-isopropilpiperazina (80 mg, 0.22 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 85 °C durante la noche. El disolvente se eliminó bajo presión reducida y el residuo se disolvió en acetato de etilo (15 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró bajo presión reducida. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice usando 24 g de columna *flash*, eluyendo con EtOAc al 50-80% en éter de petróleo. Las fracciones se concentraron bajo presión reducida para proporcionar (S)-4-(4-(bis(4-fluorofenil)metil)-3-isopropilpiperazin-1-il)-6-bromo-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrilo (79 mg, 0.133 mmol %, 61.1 % de rendimiento); LCMS: *m/z* = 594.2 (M+H); rt 1.45 min (LCMS Método: Columna: Kinetex XB-C18 (3 x 75 mm) 2.6 µm; Fase móvil A: Formiato de amonio 10 mM: acetonitrilo (98:2), Fase móvil B: Formiato de amonio 10 mM: acetonitrilo (2:98), gradiente = 20-100% de B durante 4 minutos, luego una retención de 0.6 minutos a 100% de B; Temperatura: 27 °C; Tasa de flujo: 1.0 mL/min; Detección: UV a 220 nm).

EJEMPLO 12

(S)-8-(4-(bis(4-fluorofenil)metil)-3-isopropilpiperazin-1-il)-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2,7-dicarbonitrilo



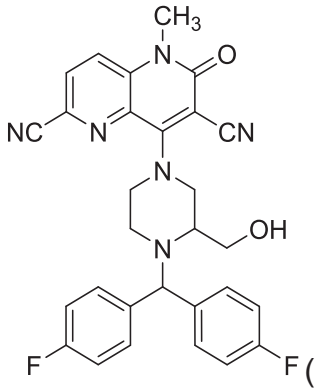
(12)

A una solución de (S)-4-(4-(bis(4-fluorofenil)metil)-3-isopropilpiperazin-1-il)-6-bromo-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrilo (70 mg, 0.118 mmol) en NMP (5 mL) se añadió zinc (1.55 mg, 0.024 mmol), dppf (3.93 mg, 7.09 µmol) y cianuro de zinc (27.7 mg, 0.236 mmol). La mezcla de reacción se desgasificó bajo N_2 y se añadió $Pd_2(dba)_3$ (10.82 mg, 0.012 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 80 ºC durante 3 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo dos veces con acetato de etilo (20 mL). La capa orgánica combinada se secó sobre Na_2SO_4 y se evaporó a sequedad bajo presión reducida. El material crudo se purificó mediante HPLC preparativa con las siguientes condiciones: Columna: Waters XBridge C18, 150 mm x 19 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: acetonitrilo al 5:95: agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95:5 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Gradiente: una retención de 0 minutos al 40 % B, 40-73% B durante 22 minutos, luego se mantuvo 5 minutos a 100 % B; Tasa de flujo: 15 ml/min; Temperatura de columna: 25 °C. Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga para proporcionar (S)-8-(4-(bis(4-fluorofenil)metil)-3-isopropilpiperazin-1-il)-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2,7-dicarbonitrilo (8.5 mg, rendimiento del 12.4 %); LCMS:: *m/z* = 539.3 (M+H); rt 2.307 min (LCMS Método: Columna: XBridge BEH XP C18 (50 x 2.1) mm, 2.5 µm; Fase móvil A: agua al 95%: acetonitrilo al 5%; acetato de

amonio 10 mM; Fase móvil B: agua al 5%: acetonitrilo al 95%; acetato de amonio 10 mM; Flujo: 1.1 mL/min; Temperatura: 50° C; Tiempo (min): 0-3; %B: 0-100 %). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.25 (d, *J*=9.0 Hz, 1H), 8.15 (d, *J*=9.0 Hz, 1H), 7.59-7.41 (m, 4H), 7.16 (td, *J*=8.9, 7.2 Hz, 4H), 5.56 (s, 1H), 4.26 (dd, *J*=13.3, 3.3 Hz, 1H), 3.91 (d, *J*=12.7 Hz, 1H), 3.80-3.67 (m, 2H), 3.53 (s, 3H), 3.41-3.32 (m, 1H), 2.60-2.53 (m, 1H), 2.48 (d, *J*=3.7 Hz, 1H), 2.26 (dd, *J*=14.4, 7.1 Hz, 1H), 1.06 (d, *J*=6.8 Hz, 3H), 0.71 (d, *J*=6.6 Hz, 3H).

EJEMPLOS 15 Y 16:

4-(4-(bis(4-fluorofenil)metil)-3-(hidroximetil)piperazin-1-il)-6-bromo-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrilo



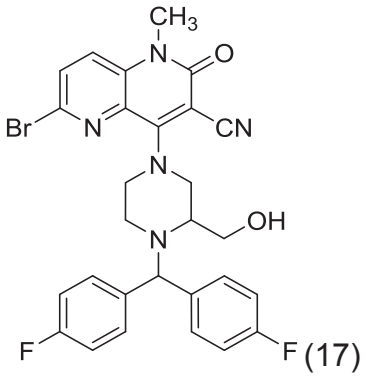
(15-16)

A una solución de 4-(4-(bis(4-fluorofenil)metil)-3-(hidroximetil)piperazin-1-il)-6-bromo-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrilo (80 mg, 0.138 mmol) en NMP (5 mL) se añadió zinc (1.802 mg, 0.028 mmol), dppf (4.58 mg, 8.27 µmol) y cianuro de zinc (32.4 mg, 0.276 mmol). La mezcla de reacción se desgasificó bajo N_2 y se añadió $Pd_2(dba)_3$ (12.62 mg, 0.014 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 80º C durante 3 horas. La masa de reacción se diluyó con agua y se extrajo dos veces con acetato de etilo (20 mL). La capa orgánica combinada se secó sobre Na_2SO_4 y se evaporó a sequedad bajo presión reducida. El material crudo se purificó mediante HPLC preparativa. Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga para proporcionar 8-(4-(bis(4-fluorofenil)metil)-3-(hidroximetil)piperazin-1-il)-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2,7-dicarbonitrilo (55 mg, rendimiento del 76 %) como una mezcla racémica. La

mezcla racémica se separó por separación quiral en los enantiómeros 1 y 2. Separación quiral (Método HPLC: Columna: DAD-1: CELULOSA-2 (250 X 4.6 mm), 5 micras; DAD-2 CELULOSA-4 (250 X 4.6 mm), 5 µm; Fase móvil: DEA al 0.1% en metanol; Flujo: 2 mL/min): Enantiómero 1 (Ejemplo 15, 5.4 mg, rendimiento del 9.8%); LCMS: m/z = 527.2 (M+H); rt 1.888 min (Método de HPLC: Columna: XBridge BEH XP C18 (50 x 2.1) mm, 2.5µm; Fase móvil A: agua al 95%: acetonitrilo al 5%; acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: agua al 5%: acetonitrilo al 95%; acetato de amonio 10 mM; Flujo: 1.1 mL/min; Temperatura: 50° C; Tiempo (min): 0-3; %B: 0-100 %); ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm 8.26 (d, *J*=9.0 Hz, 1H), 8.16 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 7.58 (dd, *J*=8.1, 5.9 Hz, 4H), 7.27-7.04 (m, 4H), 5.24 (s, 1H), 4.43 (br. s., 1H), 4.21 (d, *J*=14.2 Hz, 1H), 4.12 (d, *J*=12.7 Hz, 1H), 3.89 (dd, *J*=13.0, 3.4 Hz, 1H), 3.69-3.45 (m, 6H), 3.12 (t, *J*=10.3 Hz, 1H), 2.84 (d, *J*=3.4 Hz, 1H), 2.66-2.56 (m, 1H). Enantiómero 2 (Pico -2) (Ejemplo 16, 4.1 mg, rendimiento del 7.36%); LCMS: *m/z* = 527.2 (M+H); rt 1.888 min (LCMS Método: Columna: XBridge BEH XP C18 (50 x 2.1) mm, 2.5 µm; Fase móvil A: agua al 95%: acetonitrilo al 5%; acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: agua al 5%: acetonitrilo al 95%; acetato de amonio 10 mM; Flujo: 1.1 mL/min; Temperatura: 50° C; Tiempo (min): 0-3; %B: 0-100 %); ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm 8.26 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 8.16 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 7.58 (dd, *J*=8.1, 5.9 Hz, 4H), 7.33-7.04 (m, 4H), 5.24 (s, 1H), 4.43 (t, *J*=5.1 Hz, 1H), 4.21 (d, *J*=14.2 Hz, 1H), 4.12 (d, *J*=12.7 Hz, 1H), 3.89 (dd, *J*=12.6, 3.1 Hz, 1H), 3.69-3.49 (m, 5H), 3.12 (t, *J*=10.4 Hz, 1H), 2.84 (d, *J*=4.2 Hz, 1H), 2.66-2.55 (m, 2H).

EJEMPLO 17

4-(4-(bis(4-fluorofenil)metil)-3-(hidroximetil)piperazin-1-il)-6-bromo-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrilo



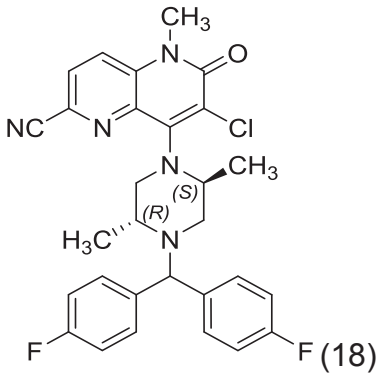
(17)

A una solución agitada de fluorometanosulfonato de 6-bromo-3-ciano-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-4-ilo (20 mg, 0.049 mmol) en acetonitrilo (1 mL) se añadió DIPEA (0.025 mL, 0.146 mmol) y sal HCl de (1-(bis(4-fluorofenil) metil)piperazin-2-il)metanol (20.6 mg, 0.058 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 85 ºC durante 12 horas. El disolvente se eliminó bajo presión reducida y el residuo se disolvió en acetato de etilo (10 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró bajo presión reducida. El material crudo se purificó mediante HPLC preparativa con las siguientes condiciones: Columna: Waters XBridge C18, 150 mm x 19 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: 5:95 acetonitrile: water with 0.1%TFA; Mobile Phase B: 95:5 acetonitrilo: agua con ácido trifluoroacético al 0.1%; Gradiente: una retención de 0 minutos al 15% B, 15-60 % B durante 25 minutos, luego se mantuvo 5 minutos a 100 % B; Tasa de flujo: 15 ml/min; Temperatura de columna: 25 °C. La recolección de fracciones fue activada por señales de MS Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga para producir 4-(4-(bis(4-fluorfenil)metil)-3-(hidroximetil) piperazin-1-il)-6-bromo-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrilo (3.3 mg, 11.7 % de rendimiento); LCMS: *m/z* = 582.2 (M+H); rt 2.394 min (LCMS Método: Columna: XBridge BEH XP C18 (50 x 2.1) mm, 2.5 µm; Fase móvil A: agua al 95%: acetonitrilo al 5%; acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: agua al 5%: acetonitrilo al 95%; acetato de amonio 10 mM; Flujo: 1.1 mL/min; Temperatura: 50° C; Tiempo (min): 0-3; %B: 0-100 %); ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm 7.98 (d, *J*=9.0 Hz, 1H), 7.92 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 7.50 (td, *J*=9.1, 5.5 Hz, 4H), 7.26-7.03 (m, 4H), 5.30 (d, *J*=3.9 Hz, 1H), 5.18 (d, *J*=5.1 Hz, 1H), 4.92 (s, 1H), 4.45-

4.36 (m, 1H), 4.21 (dd, *J*=15.2, 8.8 Hz, 1H), 3.88-4.18(m, 2H), 3.54 (s, 3H), 3.00-3.10 (m, 1H), 2.87-2.99 (m, 2H), 2.68-2.71 (m, 1H).

EJEMPLO 18

8-((2S,5R)-4-(bis(4-fluorofenil)metil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-7-cloro-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo



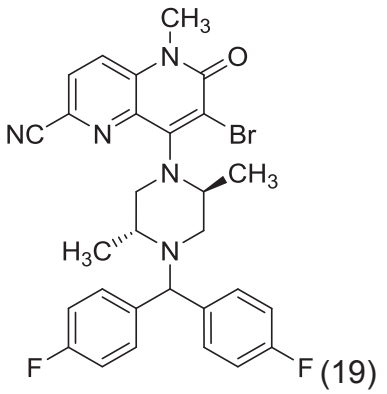
(18)

A una solución agitada de 8-((2S, 5R)-4-(bis(4-fluorofenil)metil) -2,5-dimetilpiperazin-1-il)-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo (50 mg, 0.1 mmol) en DCM (3 mL) se añadió NCS (26.7 mg, 0.2 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El disolvente se eliminó bajo presión reducida y el residuo se disolvió en acetato de etilo (20 mL). La capa orgánica se lavó con $NaHCO_3$ acuoso saturado y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró bajo presión reducida. El material crudo se purificó mediante HPLC preparativa con las siguientes condiciones: Columna: Waters XBridge C18, 150 mm x 19 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: acetonitrilo al 5:95: agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95:5 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Gradiente: una retención de 0 minutos al 40 % B, 40-79% B durante 15 minutos, luego se mantuvo 5 minutos a 100 % B; Tasa de flujo: 15 ml/min; Temperatura de columna: 25 °C. Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga para producir 4-((2S,5R)4-(bis(4-fluorofenil)metil)-3-dimetilpiperazin-1-il)-6-cloro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrilo (39.6 mg, 72.6 % de rendimiento); LCMS: *m/z* = 534.2 (M+H); rt 2.554 min (LCMS Método: Columna: XBridge BEH XP C18 (50 x 2.1) mm, 2.5

μm; Fase móvil A: agual al 95% : acetonitrilo al 5%; acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 5% Water:95% acetonitrile; 10 mM ammonium acetate; Flow: 1.1 mL/min; Temperatura: 50° C; Tiempo (min): 0-3; %B: 0-100 %); ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm 8.25-8.10 (m, 2H), 7.59 (dd, *J*=7.6, 5.6 Hz, 4H), 7.15 (td, *J*=8.8, 4.6 Hz, 4H), 4.77 (s, 1H), 4.19 (d, *J*=9.8 Hz, 1H), 4.12 (br. s., 1H), 3.64 (s, 3H), 3.12 (dd, *J*=11.2, 3.7 Hz, 1H), 2.99-2.83 (m, 2H), 2.28 (d, *J*=9.0 Hz, 1H), 1.30 (d, *J*=6.6 Hz, 3H), 0.97 (d, *J*=6.1 Hz, 3H).

EJEMPLO 19

8-((2S,5R)-4-(bis(4-fluorofenil)metil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-7-bromo-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo



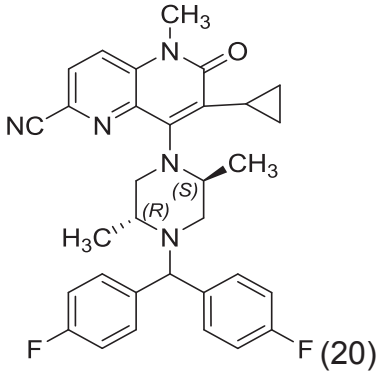
(19)

A una solución agitada de 8-((2S, 5R)-4-(bis(4-fluorofenil)metil) -2,5-dimetilpiperazin-1-il)-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo (300 mg, 0.601 mmol) en DMF (8 mL) se añadió NBS (160 mg, 0.901 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El disolvente se eliminó bajo presión reducida y el residuo se disolvió en acetato de etilo (50 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró bajo presión reducida. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice en ISCO® (EtOAc al 40-80% /éter de petróleo; columna de 80 g) para proporcionar 8-((2S, 5R)-4-(bis(4-fluorofenil)metil)-2 ,5-dimetilpiperazin-1-il)-7-bromo-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo (305 mg, 88% de rendimiento); LCMS: *m/z* = 580.2 (M+H); rt 1.297 min (LCMS Método: Columna: Kinetex XB-C18 (3 x 75 mm) 2.6 μm; Fase móvil A: Formiato de amonio 10 mM: acetonitrilo (98:2), Fase móvil B: Formiato de

amonio 10 mM: acetonitrilo (2:98), gradiente = 20-100% de B durante 4 minutos, luego una retención de 0.6 minutos a 100% de B; Temperatura: 27 °C; Tasa de flujo: 1.0 mL/min; Detección: UV a 220 nm).

EJEMPLO 20

8-((2S,5R)-4-(bis(4-fluorofenil)metil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-7-ciclopropil-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo



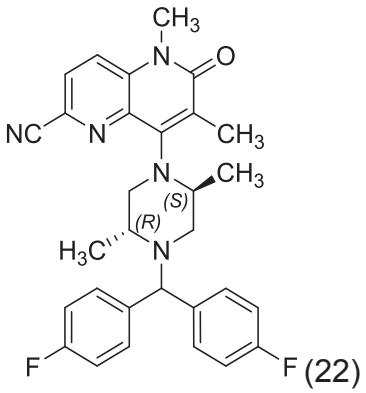
(20)

A una solución de 8-((2S,5R)-4-(bis(4-fluorofenil)metil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-7-bromo-5-metil-6-ox-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo (50 mg, 0.086 mmol) en dioxano (5 mL) se añadió Na_2CO_3 (27.5 mg, 0.259 mmoL) y ácido ciclopropilborónico (14.85 mg, 0.173 mmol). La mezcla de reacción se desgasificó bajo N_2 y se añadió $PdCl_2$(dppf) (6.32 mg, 8.64 µmol). La mezcla de reacción se calentó a 100 ºC durante 16 horas. Los volátiles se eliminaron de la mezcla de reacción. El residuo se disolvió en acetato de etilo y se lavó con agua. La capa acuosa se extrajo de nuevo con acetato de etilo. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró bajo presión reducida. El material crudo se purificó mediante HPLC preparativa con las siguientes condiciones: Columna: Waters XBridge C18, 150 mm x 19 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: acetonitrilo al 5:95: agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95:5 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Gradiente: una retención de 0 minutos al 15% B, 15-85% B durante 25 minutos, luego se mantuvo 5 minutos a 100 % B; Tasa de flujo: 15 ml/min; Temperatura de columna: 25 °C. La recolección de fracciones fue activada por señales de MS Las fracciones que contenían el producto se

combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga para proporcionar 8-((2S,5R)-4-(bis(4-fluorofenil)metil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-7-ciclopropil-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo (7.7 mg, rendimiento del 16.5 %); LCMS: *m/z* = 540.3 (M+H); rt 2.730 min (LCMS Método: Columna: XBridge BEH XP C18 (50 x 2.1) mm, 2.5 µm; Fase móvil A: agual al 95% : acetonitrilo al 5%; acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: agua al 5%: acetonitrilo al 95%; acetato de amonio 10 mM; Flujo: 1.1 mL/min; Temperatura: 50° C; Tiempo (min): 0-3; %B: 0-100 %); ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm 8.16-7.98 (m, 2H), 7.60-7.37 (m, 4H), 7.29-7.06 (m, 4H), 4.98 (s, 1H), 4.20 (br. s., 1H), 3.81 (br. s., 1H), 3.53 (s, 3H), 3.20-3.12 (m, 1H), 3.08-2.97 (m, 1H), 2.74 (br. s., 1H), 2.18-2.03 (m, 2H), 1.43 (d, *J*=5.6 Hz, 1H), 1.10 (d, *J*=6.6 Hz, 3H), 1.02 (d, *J*=6.1 Hz, 4H), 0.92-0.79 (m, 1H), 0.71 (dd, *J*=6.1, 2.9 Hz, 1H).

EJEMPLO 22

8-((2S,5R)-4-(bis(4-fluorofenil)metil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-5,7-dimetil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo



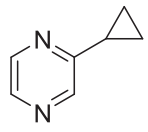
(22)

A una solución de 8-((2S,5R)-4-(bis(4-fluorofenil)metil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-7-bromo-5-metil-6-ox-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo (50 mg, 0.086 mmol) en dioxano (4 mL) se añadió K_2CO_3 (35.8 mg, 0.259 mmoL) y ácido metil borónico (7.76 mg, 0.130 mmol). La mezcla de reacción se desgasificó con N_2 durante 10 minutos y se añadió $PdCl_2$(dppf) (6.32 mg, 8.64 µmol). La mezcla de reacción se calentó a 110 ºC durante 12 horas. Los volátiles se eliminaron de la mezcla de reacción. El residuo se disolvió en acetato de etilo (50 mL) y se lavó con agua. La capa acuosa se extrajo de nuevo

con acetato de etilo (20 mL x 2). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró bajo presión reducida para proporcionar el producto crudo el cual se purificó mediante HPLC preparativa,(Método: Columna: Waters XBridge C18, 150 mm x 19 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: acetonitrilo al 5:95: agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95:5 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Gradiente: una retención de 2 minutos al 42% B, 42-82% B durante 25 minutos, luego se mantuvo 5 minutos a 100 % B; Tasa de flujo: 15 m/min; Temperatura de columna: 25 °C. Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga para producir 8-((2S,5R)-4-(bis(4-fluorofenil)metil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-5,7-dimetil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo (11.0 mg, 24.8%) LCMS: *m/z* = 514.3 (M+H); rt 2.647 min. (LCMS Método: Columna: XBridge BEH XP C18 (50 x 2.1) mm, 2.5 µm; Fase móvil A: agua al 95%: acetonitrilo al 5%; acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: agua al 5%: acetonitrilo al 95%; acetato de amonio 10 mM; Flujo: 1.1 mL/min; Temperatura: 50° C; Tiempo (min): 0-3; %B: 0-100 %). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.20-8.02 (m, 2H), 7.67-7.40 (m, 4H), 7.26-7.02 (m, 4H), 4.98 (s, 1H), 3.99 (br. s., 1H), 3.73 (br. s., 1H), 3.61 (s, 3H), 3.12-2.86 (m, 2H), 2.75 (d, *J*=7.6 Hz, 1H), 2.21-2.00 (m, 4H), 1.17-0.92 (m, 6H).

INTERMEDIO 12

2-ciclopropilpirazina



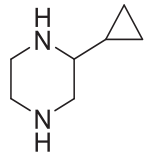
(I-12)

A una solución de 2-cloropirazina (500 mg, 4.37 mmol) en tolueno (20 ml)/agua (2 mL) se añadió Cs_2CO_3 (4267 mg, 13.10 mmol) y ácido ciclopropilborónico (750 mg, 8.73 mmol). La mezcla de reacción se desgasificó con N_2 durante 10 minutos y se añadió $PdCl_2$(dppf) (319 mg, 0.437 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 110 ºC durante 12 horas. Los volátiles se eliminaron de la mezcla de reacción. El residuo se disolvió en acetato de etilo y

se lavó con agua. La capa acuosa se extrajo de nuevo con acetato de etilo. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró bajo presión reducida. El compuesto crudo se purificó mmrdiante Combi (24 g de columna de gel de sílice, eluido con acetato de etilo al 30-50% /éter de petróleo) para proporcionar 2-ciclopropilpirazina (259 mg, 2.156 mmol, 49.4% de rendimiento); LCMS: *m/z* = 121.4 (M+H); rt 0.81 min (LCMS Método: Columna: Waters Acquity UPLC BEH C18 (2.1 x 50 mm) 1.7 µm, Fase móvil A: Acetato de amonio 10 mM: acetonitrilo (95:5); Fase móvil B: Acetato de amonio 10 mM: acetonitrilo (5:95), Gradiente = 20-90% de B durante 1.1 minutos, luego una retención de 0.6 minutos a 90% de B; Temperatura 50 ° C; Tasa de flujo: 0.7 mL/min; Detección: UV a 220 nm).

INTERMEDIO 13

2-ciclopropilpiperazina, 2 HCl

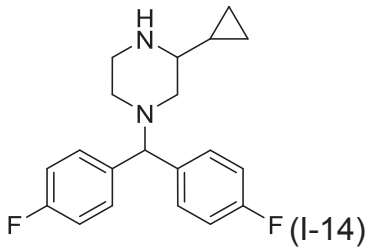


(I-13)

A una solución de 2-ciclopropilpirazina (255 mg, 2.122 mmol) en AcOH (10 ml) se añadió óxido de platino (IV) (24.10 mg, 0.106 mmol). La solución se agitó en una atmósfera de H_2 (globo) durante 3 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de una capa de celite, se lavó con ácido acético y DCM. El filtrado se concentró bajo presión reducida. El sólido se lavó con HCl en dioxano bajo presión reducida para proorcionar la sal diHCl de 2-ciclopropilpiperazina (385 mg, 91% de rendimiento); LCMS: *m/z* = 127.2 (M+H); rt 0.361 min (LCMS Método: Kinetex XB-C18 (3 x 75 mm) 2.6 µm; Fase móvil A: Formiato de amonio 10 mM: acetonitrilo (98:2), Fase móvil B: Formiato de amonio 10 mM: acetonitrilo (2:98), gradiente = 20-100% de B durante 4 minutos, luego una retención de 0.6 minutos a 100% de B; Temperatura: 27 °C; Tasa de flujo: 1.0 mL/min; Detección: UV a 220 nm).

INTERMEDIO 14

1-(bis(4-fluorofenil)metil)-3-ciclopropilpiperazina

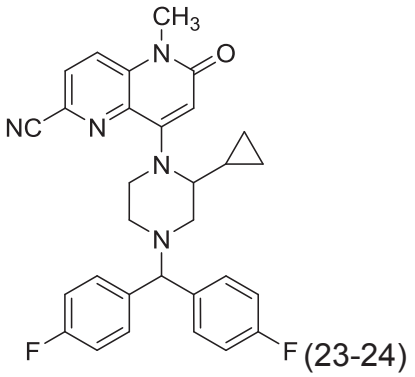


(I-14)

A una solución de 4,4'-(clorometileno)bis(fluorobenceno) (0.528 g, 2.213 mmol) en acetonitrilo (10 mL) se añadió sal de HCl de 2-ciclopropilpiperazina (0.3 g, 1.844 mmol), seguida de DIPEA (1.611 mL, 9.22 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 85 °C durante la noche. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida para eliminar los compuestos volátiles y se disolvió en acetato de etilo y se lavó con agua. La capa acuosa se extrajo de nuevo con acetato de etilo (10 mL x 2). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró bajo presión reducida. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice en ISCO® (5-10% de metanol/$CHCl_3$; columna 24 g) para proporcionar 1-(bis(4-fluorofenil)metil)-3-ciclopropilpiperazina (123 mg, 0.375 mmol, 20.31 % rendimiento); LCMS: *m/z* = 329.2 (M+H); rt 3.645 min (LCMS Método: Columna: Kinetex XB-C18 (3 x 75 mm) 2.6 µm; Fase móvil A: Formiato de amonio 10 mM: acetonitrilo (98:2), Fase móvil B: Formiato de amonio 10 mM: acetonitrilo (2:98), gradiente = 20-100% de B durante 4 minutos, luego una retención de 0.6 minutos a 100% de B; Temperatura: 27 °C; Tasa de flujo: 1.0 mL/min; Detección: UV a 220 nm).

EJEMPLOS 23 Y 24:

8-(4-(bis(4-fluorofenil)metil)-2-ciclopropilpiperazin-1-il)-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrila



(23-24)

A una solución agitada de fluorometanosulfonato de 6-ciano-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-4-ilo (82 mg, 0.247 mmol) en acetonitrilo (7 mL) se añadió DIPEA (0.108 mL, 0.617 mmol) y la sal HCl de 1-(bis(4-fluorofenil)metil)-3-ciclopropilpiperazina (75 mg, 0.206 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 85 °C durante la noche. El disolvente se eliminó bajo presión reducida y el residuo se disolvió en acetato de etilo (50 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró bajo presión reducida (mezcla enantiomérica). Los enantiómeros individuales se separaron usando HPLC quiral. Separación quiral (Método HPLC: columna: Celulosa (250*21mm) 5 µm; Fase móvil: DEA al 0.1% en metanol; Detección: UV a 254 nm. Tasa de flujo: 20 ml/min) de la mezcla enantiomérica proporcionó enantiómeros individuales. Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga para proporcionar enantiómeros individuales.

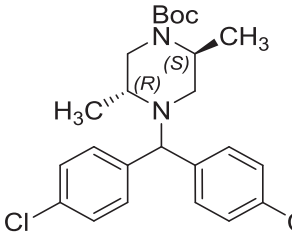
Enantiómero 1 (Ejemplo 23, 5.0 mg, rendimiento del 4.71 %); LCMS: m/z = 512.2 (M + H); rt 2.362 min (Método LCMS: columna: Celulosa (250*21mm) 5 µm; Fase móvil: DEA al 0.1% en metanol; Detección: UV a 254 nm. Tasa de flujo: 20 mL/min); ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.14 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 8.07 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 7.54 (dd, *J*=8.8, 5.6 Hz, 4H), 7.23-7.10 (m, 4H), 6.10 (s, 1H), 4.47 (s, 1H), 4.18 (d, *J*=10.0 Hz, 1H), 3.66-3.57 (m, 1H), 3.54 (s, 3H), 3.22 (d, *J*=13.0 Hz, 1H), 2.93-2.82 (m, 2H), 2.37-2.32 (m, 1H), 2.22-2.14 (m, 1H), 1.87 (br. s., 1H), 0.41 (dd, *J*=8.9, 4.5 Hz, 1H), 0.30 (dd, *J*=7.7, 4.0 Hz, 1H), -0.11 (dd, *J*=9.3, 4.9 Hz, 1H), -0.41 (dd, *J*=9.3, 4.2 Hz, 1H).

Enantiómero 2: (Ejemplo 24, 4.4 mg, rendimiento del 4.1%); LCMS: m/z = 512.2 (M + H); rt 2.362 min (Método LCMS: columna: Celulosa (250*21mm) 5

µm; Fase móvil: DEA al 0.1% en metanol; Detección: UV a 254 nm. Tasa de flujo: 20 mL/min); ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.14 (d, *J*=9.0 Hz, 1H), 8.07 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 7.54 (dd, *J*=8.7, 5.5 Hz, 4H), 7.22-7.12 (m, 4H), 6.10 (s, 1H), 4.47 (s, 1H), 4.18 (d, *J*=9.8 Hz, 1H), 3.61 (dd, *J*=11.9, 9.2 Hz, 1H), 3.54 (s, 3H), 3.22 (d, *J*=12.2 Hz, 1H), 2.93-2.80 (m, 2H), 2.37-2.32 (m, 1H), 2.23-2.12 (m, 1H), 1.87 (d, *J*=4.9 Hz, 1H), 0.46-0.37 (m, 1H), 0.34-0.26 (m, 1H), -0.11 (dd, *J*=9.3, 4.4 Hz, 1H), -0.41 (dd, *J*=9.2, 4.3 Hz, 1H).

INTERMEDIO 15

(2S,5R)-4-(bis(4-clorofenil)metil)-2,5-dimetilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo



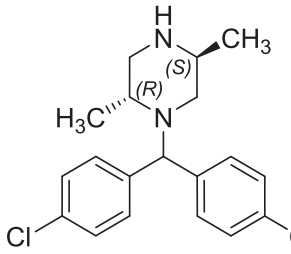
(I-15)

A una solución de 4,4'-(bromometileno)bis(clorobenceno) (0.147 g, 0.467 mmol) en acetonitrilo (2 mL) se añadió (2S,5R)-2,5-dimetilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo (0.05 g, 0.233 mmol), seguido de DIPEA (0.122 mL, 0.700 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 82 °C durante la noche. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida para eliminar los compuestos volátiles y se disolvió en acetato de etilo y se lavó con agua. La capa acuosa se extrajo de nuevo con acetato de etilo (50 mL x 2). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró bajo presión reducida. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice en ISCO® (EtOAc al 5-10% /éter de petróleo; columna 12 g) para proporcionar (2S,5R)-4-(bis(4-clorofenil)metil)-2,5-dimetilpiperazina-1-carboxilato de terc-burilo (90 mg, 86 % de rendimiento); LCMS: *m/z* = 451.2 (M+H); rt 2.532 min (Columna: Kinetex XB-C18 (3 x 75 mm) 2.6 µm; Fase móvil A: Formiato de amonio 10 mM: acetonitrilo (98:2), Fase móvil B: Formiato de amonio 10 mM: acetonitrilo (2:98), gradiente = 20-100% de B durante 4 minutos, luego una retención de 0.6 minutos a 100% de B;

Temperatura: 27 °C; Tasa de flujo: 1.0 mL/min; Detección: UV a 220 nm).

INTERMEDIO 16

(2R,5S)-1-(bis(4-clorofenil)metil)-2,5-dimetilpiperazina, HCl

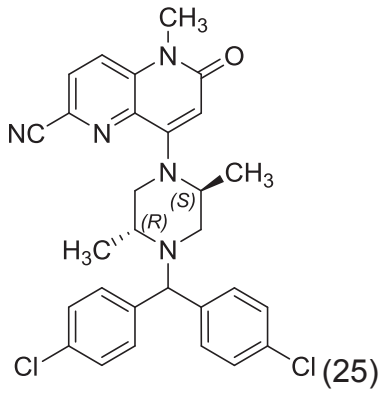


(I-16)

A una solución de (2S,5R)-4- (bis(4-clorofenil)metil)-2,5-dimetilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo (0.3 g, 0.668 mmol) en DCM (10 mL) se añadió HCl (0.834 mL, 3.34 mmol) en dioxano 4 M. La mezcla de reacción se agitó durante 3 horas. La mezcla de reacción se evaporó bajo presión reducida y el material crudo se trituró con hexano. El sólido se filtró a través de un embudo sinterizado y se secó al vacío para producir la sal HCl de (2R,5S)-1-(bis(4-clorofenil)metil)-2,5-dimetilpiperazina (crudo = 286 mg). LCMS: *m/z* = 349.0 (M+H); rt 1.73 min (Columna: Waters Acquity UPLC BEH C18 (2.1 x 50 mm) 1.7 µm, Fase móvil A: Acetato de amonio 10 mM: acetonitrilo (95:5); Fase móvil B: Acetato de amonio 10 mM: acetonitrilo (5:95), Gradiente = 20-90% de B durante 1.1 minutos, luego una retención de 0.6 minutos a 90% de B; Temperatura 50 °C; Tasa de flujo: 0.7 mL/min; Detección: UV a 220 nm).

EJEMPLO 25

8-((2S,5R)-4-(bis(4-clorofenil)metil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo



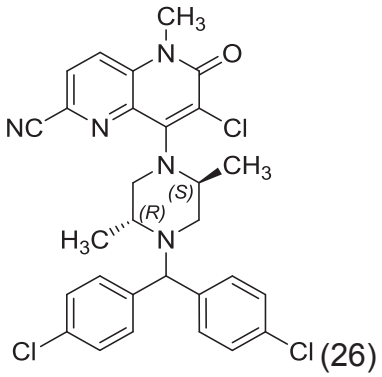
(25)

A una solución agitada de fluorometanosulfonato de 6-ciano-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-4-ilo (0.065 g, 0.194 mmol) en acetonitrilo (2 mL) se añadió DIPEA (0.068 mL, 0.39 mmol) y sal HCl de (2R,5S)-1-(bis(4-clorofenil)metil)-2,5-dimetilpiperazina La mezcla de reacción se agitó a 85 °C durante la noche. El disolvente se eliminó bajo presión reducida y el residuo se disolvió en acetato de etilo (20 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró bajo presión reducida. El material crudo se purificó mediante HPLC preparativa con las siguientes condiciones: Columna: Waters XBridge C18, 150 mm x 19 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: acetonitrilo al 5:95: agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95:5 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Gradiente: una retención de 2 minutos al 41% B, 41-82% B durante 25 minutos, luego se mantuvo 5 minutos a 100 % B; Tasa de flujo: 15 ml/min; Temperatura de columna: 25 °C. Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga para proporcionar 8-((2S,5R)-4-(bis(4-clorofenil)metil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo (7.3 mg, 10.6 % de rendimiento); LCMS: *m/z* = 532.1 (M+H); rt 2.636 min (LCMS Método: Columna: XBridge BEH XP C18 (50 x 2.1) mm, 2.5 µm; Fase móvil A: agua al 95%: acetonitrilo al 5%; acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: agua al 5%: acetonitrilo al 95%; acetato de amonio 10 mM; Flujo: 1.1 mL/min; Temperatura: 50° C; Tiempo (min): 0-3; %B: 0-100 %); ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.14 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 8.06 (d, *J*=9.0 Hz, 1H), 7.57 (d, *J*=8.3 Hz, 2H), 7.60 (d, *J*=8.6 Hz, 2H), 7.38 (t, *J*=8.4 Hz, 4H), 6.00 (s, 1H), 4.71 (s, 1H), 4.60 (br. s., 1H), 3.68 (d, *J*=11.7 Hz, 1H), 3.61-3.45 (m, 4H), 3.06 (br. s., 1H),

2.92-2.83 (m, 1H), 2.34-2.29 (m, 1H), 1.30 (d, *J*=6.6 Hz, 3H), 1.06 (d, *J*=6.6 Hz, 3H).

EJEMPLO 26

8-((2S,5R)-4-(bis(4-clorofenil)metil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-7-cloro-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo



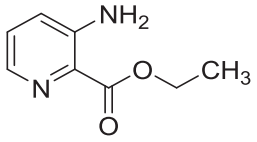
(26)

A una solución agitada de 8-((2S, 5R)-4-(bis(4-clorofenil)metil) -2,5-dimetilpiperazin-1-il)-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo (40 mg, 0.075 mmol) en DCM (3 mL) se añadió NCS (20.06 mg, 0.150 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El LCMS crudo mostró la formación del producto. El disolvente se eliminó bajo presión reducida y el residuo se disolvió en acetato de etilo (20 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró bajo presión reducida para proporcionar un producto crudo, el cual se purificó mediante HPLC preparativa para la purificación. (HPLC Método: Columna: Waters XBridge C18, 150 mm x 19 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: acetonitrilo al 5:95: agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95:5 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Gradiente: una retención de 0 minutos al 10 % B, 10-45% B durante 25 minutos, luego se mantuvo 5 minutos a 100 % B; Tasa de flujo: 15 ml/min; Temperatura de columna: 25 °C. Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga para producir 4-((2S,5R)4-(bis(4-clorofenil)metil)-3-dimetilpiperazin-1-il)-6-cloro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrilo (25.2 mg, 52%); LCMS: *m/z* = 566.2 (M+H); rt 2.873 min. (LCMS Método: Columna: XBridge BEH XP C18 (50 x

2.1) mm, 2.5 µm; Fase móvil A: agua al 95%: acetonitrilo al 5%; acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: agua al 5%: acetonitrilo al 95%; acetato de amonio 10 mM; Flujo: 1.1 mL/min; Temperatura: 50° C; Tiempo (min): 0-3; %B: 0-100 %); ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.27-8.07 (m, 2H), 7.59 (d, *J*=8.6 Hz, 4H), 7.38 (dd, *J*=8.4, 5.3 Hz, 4H), 4.78 (s, 1H), 4.19 (d, *J*=9.8 Hz, 1H), 4.11 (br. s., 1H), 3.64 (s, 3H), 3.22-3.05 (m, 1H), 2.98-2.78 (m, 2H), 2.27 (d, *J*=9.3 Hz, 1H), 1.30 (d, *J*=6.6 Hz, 3H), 0.97 (d, *J*=6.1 Hz, 3H).

INTERMEDIO 17

3-Aminopicolinato de etilo



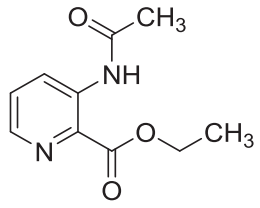
(I-17)

A una suspensión agitada de ácido 3-aminopicolínico (150 g, 1086 mmol) en etanol (1500 ml) a 0-5 °C se añadió H_2SO_4 (463 mL, 8688 mmol) a través de un embudo de adición de 1Ll durante 60 min. Una vez completada la adición, la mezcla de reacción se convirtió en una solución marrón transparente que se sometió a reflujo a 90 ºC durante 24 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se vertió en pellets de hielo en un vaso de precipitados de 10 L con agitación superior, se basificó usando una solución de NH_4OH (se requieren ~ 2L) a pH ~9, y se agitó a temperatura ambiente durante 60 min. Se observó material sólido en el vaso de precipitados que se filtró a través de embudo Buchner, se lavó con agua (1 L) y se secó al vacío para obtener 60 g de producto en forma de un sólido de color amarillo pálido. Las aguas madre contenían un producto que se extrajo tres veces con DCM (3 x 1000 mL), la capa orgánica combinada se lavó con una solución de salmuera (1 x 1,5 l) y luego se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró para proporcionar 3-aminopicolinato de etilo (116 g). 691 mmol, 63.6% de rendimiento) incluyendo los primeros 60 g del compuesto. LCMS: *m/z* = 167.2 (M+H); RT 0.783 min; Método: Columna-KINETEX-XB-C18 (75 X 3 mm-2.6 µm); Fase móvil A: Formiato de amonio 10 mM en agua: acetonitrilo (98: 2); Fase móvil B: Formiato de amonio 10 mM en

agua: acetonitrilo (2:98); Gradiente: 20-100% de B durante 4 minutos, tasa de flujo de 1.0 ml/min, luego una retención de 0.6 minutos a 100% de tasa de flujo de 1.5 ml/min; luego Gradiente: 100-20% de B durante 0.1 minutos, tasa de flujo de 1.5 mL/min.

INTERMEDIO 18

3-Acetamidopicolinato de etilo

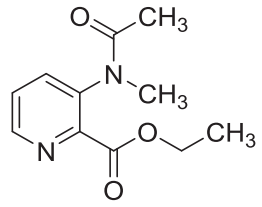


(I-18)

A una solución agitada de 3-aminopicolinato de etilo (115 g, 692 mmol) en THF (1000 mL) se añadió Ac_2O (588 ml, 6228 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó a 60 °C bajo atmósfera de nitrógeno durante ~7-8 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y los compuestos volátiles se evaporaron a temperatura de baño de agua (~ 50 °C) bajo línea de vacío, seguido de ácido acético a alto vacío a 50 °C para producir un sólido blancuzco. El sólido se trituró con éter de petróleo (500 mL), se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente, luego se filtró a través de un embudo Buchner y se lavó con éter de petróleo (500 mL) después de filtrar, se secó al vacío a temperatura ambiente durante 3 horas para proporcionar 3-acetamidopicolinato de etilo (139 g, 641 mmol, rendimiento del 93%) como un sólido blancuzco; LCMS: *m/z* = 209.3 (M+H); rt 0.76 min; LC-MS Método: Columna-KINETEX-XB-C18 (75 X 3 mm - 2.6 µm); Fase móvil A: Formiato de amonio 10 mM en agua: acetonitrilo (98: 2); Fase móvil B: Formiato de amonio 10 mM en agua: acetonitrilo (2:98); Gradiente: 20-100% de B durante 4 minutos, tasa de flujo de 1.0 ml/min, luego una retención de 0.6 minutos a 100% de tasa de flujo de 1.5 ml/min; luego Gradiente: 100-20% de B durante 0.1 minutos, tasa de flujo de 1.5 mL/min.

INTERMEDIO 19

3-(N-metilacetamido)picolinato de etilo

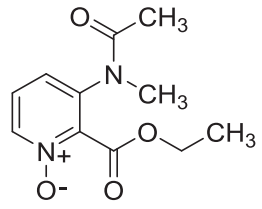


(I-19)

A una suspensión agitada de color marrón claro de 3-acetamidopicolinato de etilo (75 g, 360 mmol) y carbonato de cesio (176 g, 540 mmol) en DMF (750 ml) se añadió yoduro de metilo (36.0 ml, 576 mmol) a temperatura ambiente (se obsevó exotermia ligera). La mezcla marrón parcial resultante se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 8 horas. La reacción se detuvo con agua (1500 mL) [se observó exotermia ligera] y se extrajo con DCM (3 x 1000 mL). La capa orgánica separada se lavó con agua (2 x 1000 mL) y la capa acuosa se volvió a extraer con DCM (2 x 500 mL). Las soluciones orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 1000 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron a ~50 °C, y luego se secaron al vacío a ~ 60 °C para proporcionar una solución de color marrón (contiene algo de DMF). El material se secó a alto vacío para eliminar el DMF a 58 °C durante 25 minutos para producir un sólido marrón que se disolvió en éter de petróleo (1000 mL), se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente, se filtró a través de un embudo Buchner y se lavó con éter de petróleo (500 mL) después de la filtración, se secó al vacío durante 8 horaa para proporcionar 3-(N-metilacetamido)picolinato de etilo (70 g, 302 mmol, 84% de rendimiento) como un sólido marrón; LCMS: *m/z* = 223.2 (M+H); rt 0.641 min; LC-MS Método: Columna-KINETEX-XB-C18 (75 X 3 mm - 2.6 µm); Fase móvil A: Formiato de amonio 10 mM en agua: acetonitrilo (98: 2); Fase móvil B: Formiato de amonio 10 mM en agua: acetonitrilo (2:98); Gradiente: 20-100% de B durante 4 minutos, tasa de flujo de 1.0 ml/min, luego una retención de 0.6 minutos a 100% de tasa de flujo de 1.5 ml/min; luego Gradiente: 100-20% de B durante 0.1 minutos, tasa de flujo de 1.5 mL/min.

INTERMEDIO 20

1-oxido de 2-(etoxicarbonil)-3-(N-metilacetamido)piridina

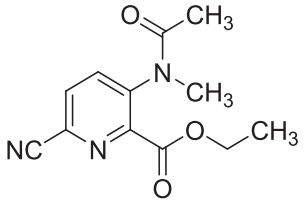


(I-20)

A una solución clara marrón agitada de 3-(N-metilacetamido)picolinato de etilo (70 g, 315 mmol) en DCM (700 ml) a 0-5 °C se añadió peróxido de hidrógeno de urea (44.4 g, 472 mmol), seguido de Anhídrido trifluoroacético (66.7 ml, 472 mmol) lentamente durante 40 minutos a través de un embudo de adición de 100 mL. La mezcla de reacción se solidificó durante la adición de anhídrido trifluoroacético. Una vez completada la adición, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 2 horas. La reacción se detuvo con una solución de $NaHCO_3$ al 10% (700 mL). La mezcla de reacción se extrajo con DCM (3 x 500 mL). La capa orgánica combinada se lavó con solución de salmuera (2 x 500 mL), se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró para proporcionar 2-(etoxicarbonil)-3- (N-metilacetamido)piridina de 2- óxido (70 g, 285 mmol, 90% de rendimiento)) como un sólido amarillo claro; LCMS *m/z* = 239.0 (M+H); rt 0.482 min; LC-MS Método: Columna-KINETEX-XB-C18 (75 X 3 mm-2.6 µm); Fase móvil A: Formiato de amonio 10 mM en agua: acetonitrilo (98: 2); Fase móvil B: Formiato de amonio 10 mM en agua: acetonitrilo (2:98); Gradiente: 20-100% de B durante 4 minutos, tasa de flujo de 1.0 ml/min, luego una retención de 0.6 minutos a 100% de tasa de flujo de 1.5 ml/min; luego Gradiente: 100-20% de B durante 0.1 minutos, tasa de flujo de 1.5 mL/min.

INTERMEDIO 21

6-ciano-3-(N-metilacetamido)picolinato de etilo



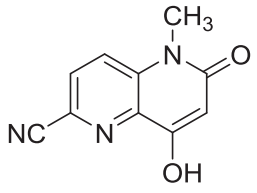
(I-21)

A una solución amarilla pálida agitada de 3-(N-metilacetamido)-1-(1-oxidanil)-1l4-piridina-2-carboxilato de etilo (50 g, 210 mmol) en DCM (500 mL) a

temperatura ambiente, se añadió cianuro de trimetilsililo. (39.4 mL, 294 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 10 min y se enfrió la mezcla a -10 ºC. A continuación, se añadió cloruro de benzoilo (34.1 ml, 294 mmol) a través de un embudo de adición de 50 mL durante 15 minutos, seguido de TEA (41.0 ml, 294 mmol) a través de un embudo de adición de 50 mL lentamente durante 20 minutos. Se observó una reacción exotérmica durante la adición de TEA. La mezcla de reacción se convirtió en una mezcla turbia (sal de TEA) que se agitó durante 2.5 horAS a la misma temperatura. La reacción se detuvo con una solución de $NaHCO_3$ al 10% (500 ml) y se extrajo con DCM (3 x 300 ml). La solución orgánica combinada se lavó con salmuera (2 x 250 mL), luego se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró para producir un material crudo amarillo claro. El material crudo se purificó a través de una columna de sílice RediSep de fase normal en ISCO® utilizando EA/éter de petróleo como eluyente. El producto se aisló con EA al 65-70% /éter de petróleo, las fracciones se concentraron para proporcionar 6-ciano-3-(N-metilacetamido)picolinato de etilo (43 g, rendimiento del 83%) como un líquido marrón claro; LCMS: *m/z* = 248.0 (M+H); rt 1.255 min; LC-MS Método: Columna-KINETEX-XB-C18 (75 X 3 mm-2.6 µm); Fase móvil A: Formiato de amonio 10 mM en agua: acetonitrilo (98: 2); Fase móvil B: Formiato de amonio 10 mM en agua: acetonitrilo (2:98); Gradiente: 20-100% de B durante 4 minutos, tasa de flujo de 1.0 ml/min, luego una retención de 0.6 minutos a 100% de tasa de flujo de 1.5 ml/min; luego Gradiente: 100-20% de B durante 0.1 minutos, tasa de flujo de 1.5 mL/min.

INTERMEDIO 22

8-Hidroxi-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo



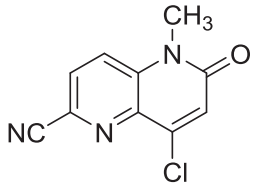
(I-22)

A una solución agitada de 6-ciano-3-(N-metilacetamido)picolinato de etilo (0.9 g, 3.64 mmol) en tetrahidrofurano (10 mL) se añadió KHMDS (4.80 ml, 4.37

mmol) a -78 °C durante 10 minutos. La mezcla de reacción se agitó durante 15 minutos. La mezcla de reacción se calentó lentamente a temperatura ambiente durante 30 minutos y luego se agitó durante otros 90 minutos. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C. La reacción se apagó con una solución saturada de bicarbonato de sodio (70 mL). La mezcla se diluyó con acetato de etilo (2x100 mL). La capa acuosa se recolectó y se acidificó con HCl 1.5 N para ajustar el pH a ~ 3.0. La mezcla se agitó durante 15 minutos para formar una masa sólida, que se filtró a través de un embudo Buchner para proporcionar 8-hidroxi-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo 550. mg, 75% de rendimiento) como un sólido marrón. LCMS: *m/z* = 202.0 (M+H); rt 0.361 min; LC-MS Método: Columna-KINETEX-XB-C18 (75 X 3 mm-2.6 µm); Fase móvil A: Formiato de amonio 10 mM en agua: acetonitrilo (98: 2); Fase móvil B: Formiato de amonio 10 mM en agua: acetonitrilo (2:98); Gradiente: 20-100% de B durante 4 minutos, tasa de flujo de 1.0 ml/min, luego una retención de 0.6 minutos a 100% de tasa de flujo de 1.5 ml/min; luego Gradiente: 100-20% de B durante 0.1 minutos, tasa de flujo de 1.5 mL/min.

INTERMEDIO 23

8-Cloro-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo



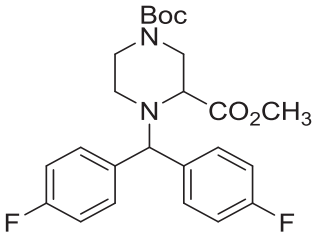
(I-23)

A una solución agitada de 8-hidroxi-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo (0.55 g, 2.73 mmol) en acetonitrilo (10 mL) se añadió $POCl_3$ (1.53). mL, 16.4 mmol). La mezcla de reacción se calentó hasta 85 °C durante 5 min y se agitó durante 16 horas. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida para producir material crudo. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C. La reacción se detuvo con una solución saturada de bicarbonato de sodio (50 mL). La reacción se diluyó con DCM (3 x 100 mL). La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se

evaporó bajo presión reducida para proporcionar 8-cloro-5-metil-6-oxo-5,6 dihidro-1,5 naftiridina-2-carbonitrilo (0.25 g , rendimiento del 29.1%) como un sólido de color pardo. LCMS: *m/z* = 220.2 (M+H); rt 1.528 min; LC-MS Método: Columna-KINETEX-XB-C18 (75 X 3 mm - 2.6 µm); Fase móvil A: Formiato de amonio 10 mM en agua: acetonitrilo (98: 2); Fase móvil B: Formiato de amonio 10 mM en agua: acetonitrilo (2:98); Gradiente: 20-100% de B durante 4 minutos, tasa de flujo de 1.0 ml/min, luego una retención de 0.6 minutos a 100% de tasa de flujo de 1.5 ml/min; luego Gradiente: 100-20% de B durante 0.1 minutos, tasa de flujo de 1.5 mL/min.

INTERMEDIO 24

4-(bis(4-fluorofenil)metil)piperazina-1,3-dicarboxilato de 1-(terc-butil)-3-metilo



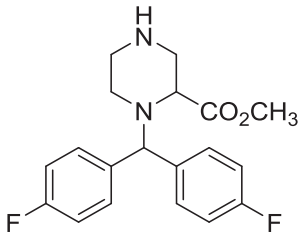
(I-24)

A una solución agitada de piperazina-1,3-dicarboxilato de 1-(terc-butil)-3-metilo (0.6 g, 2.46 mmol) en acetonitrilo (8 mL) se añadió DIPEA (1.29 ml, 7.37 mmol) y 4,4'-(clorometileno)bis(fluorobenceno) (0.703 g, 2.95 mmol). La mezcla de reacción se calentó hasta 85 °C durante 10 min y se agitó durante 36 horas. La mezcla de reacción se concentró a alto vacío para proporcionar una goma de color marrón.. El compuesto crudo se purificó por ISCO® usando una columna de gel de sílice de 24 g; acetato de etilo al 8% -12% /éter de petróleo para proporcionar 4-(bis(4-fluorofenil)metil)piperazina-1,3-dicarboxilato de 1- (terc-butil)-3-metilo (140 mg, 0.285 mmol, 11.62% de rendimiento) como un sólido de color marrón. LCMS: *m/z* = 447.2 (M+H); rt 4.147 min; LC-MS Método: Columna-KINETEX-XB-C18 (75 X 3 mm-2.6 µm); Fase móvil A: Formiato de amonio 10 mM en agua: acetonitrilo (98: 2); Fase móvil B: Formiato de amonio 10 mM en agua: acetonitrilo (2:98); Gradiente: 20-100% de B durante 4 minutos, tasa de flujo de 1.0 ml/min, luego una retención de 0.6 minutos a 100% de tasa

de flujo de 1.5 ml/min; luego Gradiente: 100-20% de B durante 0.1 minutos, tasa de flujo de 1.5 mL/min.

INTERMEDIO 25

1-(bis(4-fluorofenil)metil)piperazina-2-carboxilato de metilo, HCl

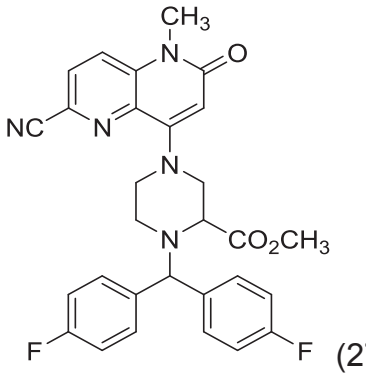


(I-25)

Una solución agitada de 4-(bis(4-fluorofenil)metil)piperazina-1,3-dicarboxilato de 1-(terc-butil)-3-metilo (70 mg, 0.157 mmol) en HCl en dioxano (1.0 mL, 4.00 mmol) se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró a alto vacío para proporcionar una sal de HCl de 1-(bis(4-fluorofenil)metil)piperazina-2-carboxilato de metilo (49 mg, 53.4% de rendimiento) como un sólido de color marrón. LCMS: *m/z* = 347.3 (M+H); rt 1.46 min. LC-MS Método: Columna AQUITY UPLC BEH C18 (3.0 x 50 mm) 1.7 µm; Fase móvil A: Tampón: acetonitrilo (95: 5); Fase móvil B: Tampón: acetonitrilo (5:95), Tampón: acetato de amonio 10 mM; Gradiente: 20-100% de B durante 2.0 minutos, luego una retención de 0.2 minutos a 100% de B, tasa de flujo 0.7 mL/min.

EJEMPLO 27

1-(bis(4-fluorofenil)metil)-4-(6-ciano-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-4-il)piperazina-2-carboxilato de metilo



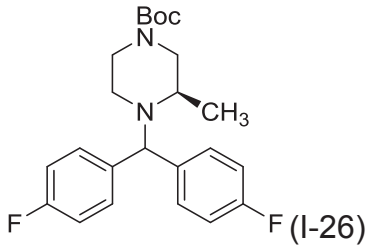
(27)

A una solución agitada de 8-cloro-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo (22.90 mg, 0.104 mmol) en DMA (1 mL) y t-butanol (4 mL) se añadió la sal de TFA de 1-(bis(4-fluorofenil)metil)piperazina-2-carboxilato de metilo (40 mg, 0.087 mmol) y carbonato de cesio (85 mg, 0.261 mmol) bajo una atmósfera de nitrógeno, seguido de la adición de cloro(2-diciclohexilfosfino-2', 6'-diisopropoxi-1,1'-bifenil)[2-(2'-amino-1,1'-bifenil)]paladio (II) (3.37 mg, 4.34 µmol). El recipiente de reacción se sumergió en un baño de aceite a 70 °C. La temperatura del baño se elevó a 90 °C durante 2 minutos y la mezcla de reacción se agitó durante 16 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de celite y se concentró a alto vacío para producir una goma d color marrón.. El material crudo se purificó mediante HPLC preparativa con las siguientes condiciones: Columna: Sunfire C18, 19 x 150 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: acetato de amonio 10 mM pH 4.5 con ácido acético; Fase móvil B: acetonitrilo; Gradiente: 30-100% de B durante 15 minutos, luego una retención de 5 minutos a 100% de B; Flujo: 17 mL/min. Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga para proporcionar 1-(bis(4-fluorofenil)metil)-4-(6-ciano-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-4-il) piperazina-2-carboxilato de metilo (3.5 mg, 6.23 µmol, 7.17% de rendimiento). LCMS: *m/z* = 530.2 (M+H); rt 2.20 min. LC-MS Método: Columna-X Puente BEH XP C18 (50 x 2.1 mm 2.5 µm; tasa de flujo 1.1 ml/min; tiempo de gradiente de 3 min; temperatura: 50 °C, disolvente B al 0% a disolvente B al 100%; monitoreo a 220 nm (Solvente A: agua al 95 %: acetonitrilo al 5%; acetato de amonio 10 mM; disolvente B: agua al 5 %: acetonitrilo al 95%; acetato de amonio 10 mM). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.16 (d, *J*=8.8 Hz, 1H),

8.08 (d, *J*=9.0 Hz, 1H), 7.57 (dd, *J*=8.8, 5.6 Hz, 2H), 7.42-7.28 (m, 2H), 7.22-7.08 (m, 4H), 6.14 (s, 1H), 5.17 (s, 1H), 4.78 (d, *J*=12.2 Hz, 1H), 3.64 (d, *J*=12.0 Hz, 1H), 3.59 (s, 3H), 3.54 (s, 3H), 3.45-3.35 (m, 2H), 3.15(dd, *J*=12.5, 3.9 Hz, 1H), 3.04 (td, *J*=11.7, 2.9 Hz, 1H), 2.71-2.63 (m, 1H).

INTERMEDIO 26

(R)-4-(bis(4-fluorofenil)metil)-3-metilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo

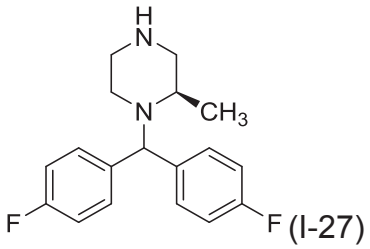


(I-26)

A una solución agitada de (R)-3-metilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo (1.0 g, 4.99 mmol) en acetonitrilo (10 mL) se añadió DIPEA (2.62 ml, 14.98 mmol) y 4,4'-(clorometileno)bis(fluorobenceno) (1.4 g, 6 mmol). La mezcla de reacción se calentó hasta 85 °C durante 10 min y se agitó durante 16 horas. La mezcla de reacción se concentró a alto vacío para proporcionar una goma de color marrón.. El compuesto crudo se purificó mediante ISCO® (usando una columna de gel de sílice de 24 g; usando acetato de etilo al 8-12% /éter de petróleo) para proporcionar (R)-4-(bis(4-fluorofenil)metil)-3-metilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo (1.45 g, 72.2% de rendimiento) como un sólido marrón. LCMS: *m/z* = 403.2 (M+H); rt 1.127 min; LC-MS Método: Columna-KINETEX-XB-C18 (75 X 3 mm - 2.6 µm); Fase móvil A: Formiato de amonio 10 mM en agua: acetonitrilo (98: 2); Fase móvil B: formiato de amonio 10 mM en agua: acetonitrilo (2:98); Gradiente: 80% de B durante 0.5 minutos, tasa de flujo de 1.0 ml/min, luego una retención de 2.5 minutos a una tasa de flujo de 98% B de 1.0 ml/min; luego Gradiente: 98% de B durante 1 minuto, tasa de flujo 1.0 ml/min.

INTERMEDIO 27

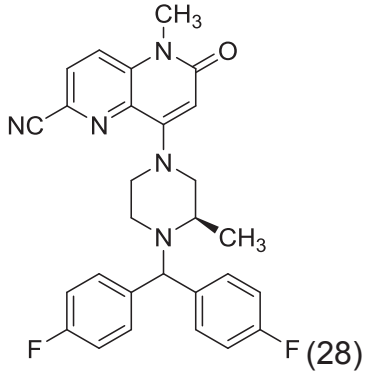
(R)-1-(bis(4-fluorofenil)metil)-2-metilpiperazina, TFA


(I-27)

A una solución agitada de (R)-4-(bis(4-fluorofenil)metil)-3-metilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo (0.45 g, 1.118 mmol) en DCM (8 ml) se añadió TFA (0.431 mL, 5.59 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se concentró a alto vacío para porporcionar una goma de colo marrón. El residuo se trituró con DCM y éter de petróleo y se agitó durante 15 minutos para proporcionar un sólido de color marrón el cual se filtró a través de un embudo Buchner para proporcionar una sal de TFA de (R)-1-(bis(4-fluorofenil)metil)-2-metilpiperazina (320 mg, 56.4% de rendimiento) como un sólido de color marrón. LCMS: *m/z* = 303.2 (M+H); rt 2.409 min; LC-MS Método: Columna KINETEX-XB-C18 (75 x 3 mm - 2.6 µm); Fase móvil A: Formiato de amonio 10 mM en agua: acetonitrilo (98: 2); Fase móvil B: formiato de amonio 10 mM en agua: acetonitrilo (2:98); Gradiente: 20-100% de B durante 4 minutos, tasa de flujo de 1.0 ml/min, luego una retención de 0.6 minutos a 100% de tasa de flujo de 1.5 ml/min; luego Gradiente: 100-20% de B durante 0.1 minutos, tasa de flujo de 1.5 mL/min.

EJEMPLO 28

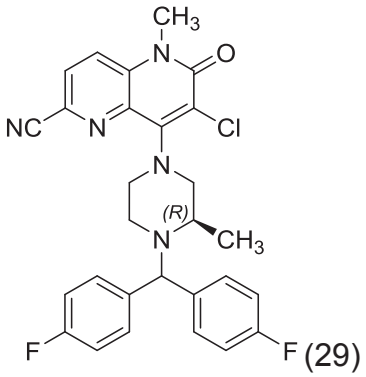
(R)-8-(4-(bis(4-fluorofenil)metil)-3-metilpiperazin-1-il)-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo


(28)

A una solución agitada de 8-cloro-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridin-2-carbonitrilo (40 mg, 0.182 mmol) y carbonato de cesio (178 mg, 0.546 mmol) en A DMA (1 mL) y t-butanol (4 mL) se añadió la sal de TFA de (R)-1-(bis(4-fluorofenil)metil)-2-metilpiperazina (76 mg, 0.182 mmol) bajo una atmósfera de nitrógeno, seguido de la adición de cloro(2-diciclohexilfosfino-2',6'-diisopropoxi-1,1'-bifenil)[2- (2'-amino-1,1'-bifenil)]paladio (II) (7.07 mg) , 9.11 µmol). El recipiente de reacción se sumergió en un baño de aceite a 70 °C. La temperatura del baño se elevó a 90 °C durante 2 minutos y la mezcla de reacción se agitó durante 16 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de celite y se concentró a alto vacío para producir una goma de color marrón.. El material crudo se purificó mediante HPLC preparativa con las siguientes condiciones: Columna: Sunfire C18, 19 x 150 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: acetato de amonio 10 mM pH 4.5 con ácido acético; Fase móvil B: acetonitrilo; Gradiente: 30-100% B durante 15 minutos, luego una retención de 5 minutos a 100% B; Flujo: 17 mL/min. Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga para proporcionar (R)-8-(4-(bis(4-fluorofenil)metil)-3-metilpiperazin-1-il)-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo (6.0 mg, rendimiento del 6.5 %). LCMS: m / z = 486.2 (M+H); rt 2.33 min.LC-MS Método: Columna X Bridge BEH XP C18 (50 x 2.1 mm 2.5 µm; tasa de flujo 1.1 mL/min; tiempo de gradiente de 3 min; temperatura: 50 °C, disolvente B al 0% a disolvente B al 100%; monitoreo a 220 nm (Solvente A: agua al 95 %: acetonitrilo al 5%; acetato de amonio 10 mM; disolvente B: agua al 5 %: acetonitrilo al 95%; acetato de amonio 10 mM). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.12-8.16 (m, 1 H), 8.05-8.08 (m, 1 H), 7.50-7.57 (m, 4 H), 7.12-7.18 (m, 4 H), 6.08 (s, 1 H), 4.85 (s, 1 H), 3.97-4.10 (m, 1 H), 3.52-3.59 (m, 4 H), 3.08-3.20 (m, 2 H), 2.95-3.02 (m, 1 H), 2.69-2.74 (m, 1 H), 2.44-2.48 (m, 1 H), 1.18 (d, *J*=6.4 Hz, 3 H).

EJEMPLO 29

(R)-8-(4-(bis(4-fluorofenil)metil)-3-metilpiperazin-1-il)-7-cloro-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo

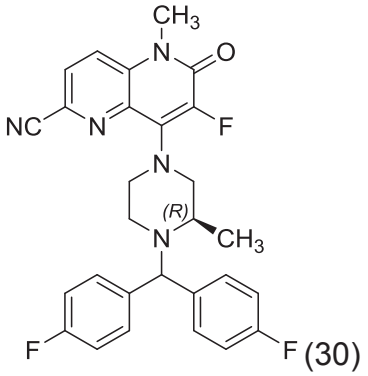


(29)

A una solución agitada de (R)-8-(4-(bis(4-fluorofenil)metil)-3-metilpiperazin-1-il)-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo (40 mg, 0.082 mmol) en DCM (5 mL) se añadió NCS (22.00 mg, 0.165 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La reacción se detuvo con agua (5 mL). La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (3 x 10 mL). La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se evaporó bajo presión reducida para proporcionar un aceite marrón. El material crudo se purificó mediante HPLC preparativa con las siguientes condiciones: Columna: Sunfire C18, 19 x 150 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: acetato de amonio 10 mM pH-4.5 con ácido acético; Fase móvil B: acetonitrilo; Gradiente: 30-100% de B durante 15 minutos, luego una retención de 5 minutos a 100% de B; Flujo: 17 mL/min. Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga para proporcionar (R)-8-(4-(bis(4-fluorofenil)metil)-3-metilpiperazin-1-il)-7-cloro-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo (18.0 mg, rendimiento del 42.0 %); LCMS: *m/z* = 520.2 (M+H); rt 2.475 min. LC-MS Método: Columna-X Puente BEH XP C18 (50 x 2.1 mm 2.5 µm; tasa de flujo 1.1 ml/min; tiempo de gradiente de 3 min; temperatura: 50 °C, disolvente B al 0% a disolvente B al 100%; monitoreo a 220 nm (Solvente A: agua al 95 %: acetonitrilo al 5%; acetato de amonio 10 mM; disolvente B: agua al 5 %: acetonitrilo al 95%; acetato de amonio 10 mM). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.17 (q, *J*=8.8 Hz, 2H), 7.55 (dd, *J*=10.5, 8.6 Hz, 2H), 7.57(dd, *J*=10.4, 8.7 Hz, 2H), 7.15 (td, *J*=8.8, 1.7 Hz, 4H), 4.86 (s, 1H), 3.85 (dd, *J*=12.0, 2.7 Hz,1H), 3.74-3.53 (m, 4H), 3.47-3.33 (m, 2H), 2.93 (t, *J*=9.5 Hz, 2H), 2.44 (d, *J*=11.5 Hz, 1H),1.04 (d, *J*=6.6 Hz, 3H).

EJEMPLO 30

(R)-8-(4-(bis(4-fluorofenil)metil)-3-metilpiperazin-1-il)-7-fluoro-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo



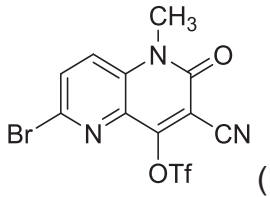
(30)

A una solución agitada de (R)-8-(4-(bis(4-fluorofenil)metil)-3-metilpiperazin-1-il)-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5. -naftiridina-2-carbonitrilo (40 mg, 0.082 mmol) en acetonitrilo (6 mL) a 0 °C se añadió 1-clorometil-4-fluoro-1 4-diazoniabiciclo 2.2.2 octano bis (tetrafluoroborato) (37.9 mg, 0.107 mmol) en THF\H_2O (0.5 \ 0.5 mL) por goteo a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 1.5 h. La mezcla de reacción se calentó lentamente a temperatura ambiente y se agitó durante 1.5 h más. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida para proporcionar un aceite de color marrón. El material crudo se purificó mediante HPLC preparativa con las siguientes condiciones: Columna: Waters XBridge C18, 150 mm x 19 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: acetonitrilo al 5:95: agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: Acetonitrilo al 95:5: agua con acetato de amonio 10 mM; Gradiente: retención de 0 minutos a B al 10%, B al 10-40% durante 25 minutos, luego se realizó una retención de 5 minutos a 100% B; Tasa de flujo: 15 ml/min; Temperatura de columna: 25 °C. Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga para proporcionar (R)-8-(4-(bis(4-fluorofenil)metil)-3-metilpiperazin-1-il)-7-fluoro-5-metil-6 -oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo (2.2 mg, rendimiento del 5.3%); LCMS: *m/z* = 504.2 (M+H); rt 2.385 min. LC-MS Método: Columna-X Puente BEH XP C18 (50 x 2.1 mm 2.5 µm; tasa de flujo 1.1 ml/min; tiempo de gradiente de 3 min; temperatura:

50 °C, disolvente B al 0% a disolvente B al 100%; monitoreo a 220 nm (Solvente A: agua al 95 %: acetonitrilo al 5%; acetato de amonio 10 mM; disolvente B: agua al 5 %: acetonitrilo al 95%; acetato de amonio 10 mM). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.11-8.19 (m, 2 H), 7.50-7.59 (m, 4 H), 7.11-7.20 (m, 4 H), 4.86 (s, 1 H), 3.49-3.65 (m, 6 H), 3.43 (br d, *J*=2.0 Hz, 1 H), 2.91-2.98 (m, 1 H), 2.72-2.79 (m, 1 H), 2.41-2.47 (m, 1 H), 1.15 (d, *J*=6.4 Hz, 3 H).

INTERMEDIO 28

Trifluorometanosulfonato de 6-bromo-3-ciano-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-4-ilo

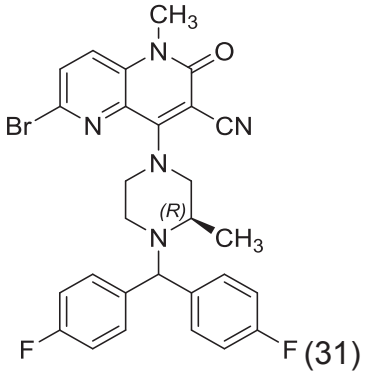


(I-28)

A una solución agitada de 6-bromo-1-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrilo (0.6 g, 2.14 mmol) en DCM (8 mL)) se añadio TEA (0.896 ml, 6.43 mmol) y DMAP (0.026 g, 0.214 mmol) a 0 ºC. °C, seguido de la adición de anhídrido trifluorometanosulfónico (0.724 mL, 4.28 mmol). La mezcla de reacción se calentó lentamente a temperatura ambiente y se agitó durante 3 horas. La reacción se detuvo con agua (50 mL). La mezcla de reacción se diluyó con DCM (3x100 mL). La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se evaporó bajo presión reducida para proporcionar un sólido de color marrón. El compuesto crudo se trituró con DCM y hexano (1:4) para producir trifluorometanosulfonato de 6-bromo-3-ciano-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-4-ilo (700 mg, 79% de rendimiento) como un sólido marrón; LCMS: *m/z* = 414.1 (M+H); rt 0.65 min. LC-MS Método: Columna- AQUITY UPLC BEH C18 (3.0 x 50 mm) 1.7 µm; Fase móvil A: Tampón: acetonitrilo (95: 5); Fase móvil B: Tampón: acetonitrilo (5:95), Tampón: acetato de amonio 10 mM; Gradiente: 20-100% de B durante 2.0 minutos, luego una retención de 0.3 minutos a 100% de B, tasa de flujo 0.7 mL/min.

EJEMPLO 31

(R)-4-(4-(bis(4-fluorofenil)metil)-3-metilpiperazin-1-il)-6-bromo-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrilo

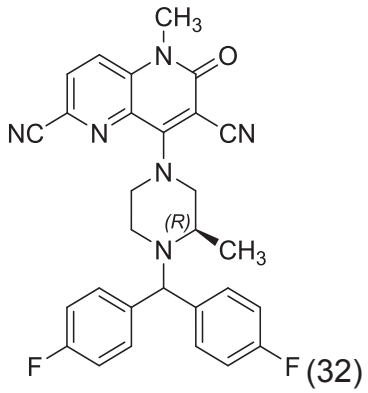


(31)

A una solución agitada de trifluorometanosulfonato de 6-bromo-3-ciano-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-4-ilo (100 mg, 0.243 mmol) en acetonitrilo (8 mL) se agregaron DIPEA (0.127 mL, 0.728 mmol) y sal HCl de (R)-1-(bis(4-fluorofenil)metil)-2-metilpiperazina (82 mg, 0.243 mmol). La mezcla de reacción se calentó hasta 85 °C durante 5 min y se agitó durante 1 horas. La mezcla de reacción se concentró a alto vacío para proporcionar una goma de color marrón. El compuesto crudo se purificó por ISCO® usando una columna de gel de sílice de 12 g; acetato de etilo al 60-67% /éter de petróleo para proporcionar (R)-4-(4-(bis (4-fluorofenil)metil)-3-metilpiperazin-1-il) -6-bromo-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrilo (90 mg, 42.7% de rendimiento) como una goma de color marrón; LCMS: m/z = 566.0 (M+2H); rt 2.23 min. Método LC-MS: Columna-AQUITY UPLC BEH C18 (3.0 x 50 mm) 1.7 µm; Fase móvil A: Tampón: acetonitrilo (95: 5); Fase móvil B: Tampón: acetonitrilo (5:95), Tampón: acetato de amonio 10 mM; Gradiente: 20-100% de B durante 2.0 minutos, luego una retención de 0.2 minutos a 100% de B, tasa de flujo 0.7 mL/min.

EJEMPLO 32

(R)-8-(4-(bis(4-fluorofenil)metil)-3-metilpiperazin-1-il)-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2,7-dicarbonitrilo



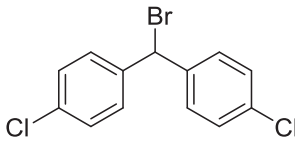
(32)

A una solución agitada de (R)-4-(4-(bis(4-fluorofenil)metil)-3-metilpiperazin-1-il)-6-bromo-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrilo (90 mg, 0.159 mmol) en NMP (5 ml) se añadió zinc (2.085 mg, 0.032 mmol) y cianuro de zinc (37.4 mg, 0.319 mmol) bajo nitrógeno. La purga con nitrógeno continuó durante 3 minutos y se añadió dppf (5.30 mg, 9.57 µmol) y $Pd_2(dba)^3$ (14.6 mg, 0.016 mmol). La mezcla de reacción se calentó hasta 80 °C durante 5 min y se agitó durante 4 hors. La mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de celite y se concentró a alto vacío para proporcionar una goma de color marrón. El material crudo se purificó mediante HPLC preparativa. Método de HPLC: Columna - SUNFIRE C18 (150 mm x 19 mm ID, 5 µm); Fase móvil A: acetato de amonio 10 mM en agua; Fase móvil B: acetonitrilo; Gradiente: 40-60% de B durante 3.0 minutos, tasa de flujo de 17 ml/min, luego una retención de 17 minutos a una tasa de flujo de 60-100% B de 17 ml/min. Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se concentraron a alto vacío. Luego la muestra se diluyó con (EtOH\H_2O, 1:3) y se liofilizó durante la noche para proporcionar (R)-8-(4-(bis(4-fluorofenil)metil)-3-metilpiperazin-1-il)-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2,7-dicarbonitrilo (50 mg, 61.4% de rendimiento) como un sólido amarillo pálido. LCMS: *m/z* = 511.2 (M+H); rt 3.520 min. LC-MS Método: Columna-KINETEX-XB-C18 (75 x 3 mm - 2.6µ); Fase móvil A: Formiato de amonio 10 mM en agua: acetonitrilo (98: 2); Fase móvil B: formiato de amonio 10 mM en agua: acetonitrilo (2:98); Gradiente: 20-100% de B durante 4 minutos, tasa de flujo de 1.0 ml/min, luego una retención de 0.6 minutos a 100% de tasa de flujo de 1.5 ml/min; luego Gradiente: 100-20% de B durante 0.1 minutos, tasa de flujo de 1.5 mL/min. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.26 (d, *J*=8.8 Hz,

1H), 8.15 (d, *J*=9.0 Hz, 1H), 7.56 (dd, *J*=11.9, 8.7 Hz, 2H), 7.57 (dd, *J*=11.7, 8.8 Hz, 2H), 7.16 (t, *J*=8.9 Hz, 4H), 4.90 (s, 1H), 4.10 (d,*J*=13.0 Hz, 1H), 4.01 (d, *J*=12.5 Hz, 1H), 3.86 (dd, *J*=12.2, 2.9 Hz, 1H), 3.66-3.55 (m, 1H),3.53 (s, 3H), 3.08-2.97 (m, 1H), 2.97-2.90 (m, 1H), 2.90 (s, 1H), 1.03 (d, *J*=6.6 Hz, 3H).

INTERMEDIO 29

4,4'-(bromometileno)bis(clorobenceno).

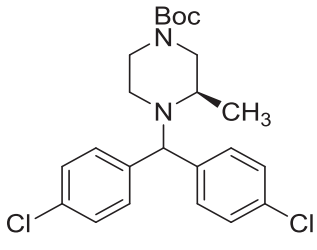


(I-29)

A una solución agitada de bis(4-clorofenil)metanol (0.75 g, 2.96 mmol) en DCM (10 mL) se añadió por goteo BBr_3 en DCM (3.6 mL, 3.60 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora. La reacción se detuvo con agua (50 mL) y se diluyó con acetato de etilo (3 x 100 mL). La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se evaporó bajo presión reducida para proporcionar 4,4'-(bromometileno)bis(clorobenceno) (700 mg, 74.8% de rendimiento) como un sólido de color marrón. Método LC-MS: Columna-KINETEX-XB-C18 (75 X 3 mm-2.6 µm); Fase móvil A: Formiato de amonio 10 mM en agua: acetonitrilo (98: 2); Fase móvil B: formiato de amonio 10 mM en agua: acetonitrilo (2:98); Gradiente: 40-100% de B durante 25 minutos, tasa de flujo de 1.0 ml/min, luego una retención de 5 minutos a 100% de tasa de flujo de 1.5 ml/min; luego Gradiente: B al 100% durante 2 minutos, tasa de flujo 1.5 ml/min; Gradiente: B al 100% durante 4 minutos, tasa de flujo 1.5 ml/min.

INTERMEDIO 30

(R)-4-(bis(4-clorofenil)metil)-3-metilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo

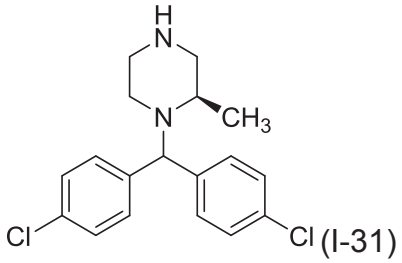


(I-30)

A una solución agitada de (R)-3-metilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo (100 mg, 0.5 mmol) en acetonitrilo (6 mL) se añadió DIPEA (0.262 mL, 1.5 mmol) y 4,4'-(bromometileno)bis(clorobenceno) (237 mg, 0.75 mmol). La mezcla de reacción se calentó hasta 85 °C durante 10 min y se agitó durante 16 horas. La mezcla de reacción se concentró a alto vacío para proporcionar una goma de color marrón. El compuesto crudo se purificó mediante ISCO® (usando una columna de gel de sílice de 24 g; usando acetato de etilo al 8-12% /éter de petróleo) para proporcionar (R)-4-(bis(4-clorofenil)metil)-3-metilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo (180 mg, 83 % de rendimiento) como un sólido de color marrón. *m/z* = 437.2 (M+H); rt 1.945 min. LC-MS Método: Columna-KINETEX-XB-C18 (75 x 3 mm- 2.6 µm); Fase móvil A: Formiato de amonio 10 mM en agua: acetonitrilo (98: 2); Fase móvil B: formiato de amonio 10 mM en agua: acetonitrilo (2:98); Gradiente: 80% de B durante 0.5 minutos, tasa de flujo de 1.0 ml/min, 80-98% de B durante 2.5 minutos, tasa de flujo de 1.0 ml/min, luego una retención de 1.0 minutos a 98% de B tasa de flujo de 1.0 ml/min.

INTERMEDIO 31

(R)-1-(bis(4-clorofenil)metil)-2-metilpiperazina, HCl



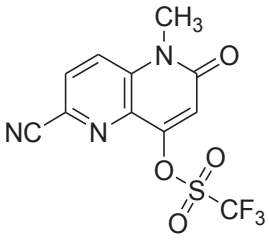
(I-31)

A una solución agitada de (R)-4-(bis(4-clorofenil)metil)-3-metilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo (130 mg, 0.3 mmol) en HCl en dioxano (5.0 mL, 165 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró a alto vacío para proporcionar la sal de HCl de (R)-1-(bis(4-clorofenil)metil)-2-metilpiperazina (105 mg, 95% de rendimiento) como un sólido de color marrón; LCMS: *m/z* = 337.0 (M+H); rt 2.457 min. LC-MS Método: Columna-KINETEX-XB-C18 (75 X 3 mm-2.6 µm); Fase móvil A: TFA al 0.1% en agua Milli-Q; Fase móvil B: TFA al 0.1% en acetonitrilo; Gradiente: 20-

100% de B durante 4.0 minutos, tasa de flujo de 1.0 mL/min, luego una retención de 0.6 minutos a una tasa de flujo de 100% B a 1.5 mL/min, 100-20% de B durante 0.1 minutos, tasa de flujo a 1.5 mL/min.

INTERMEDIO 32

Trifluorometanosulfonato de 6-ciano-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-4-ilo

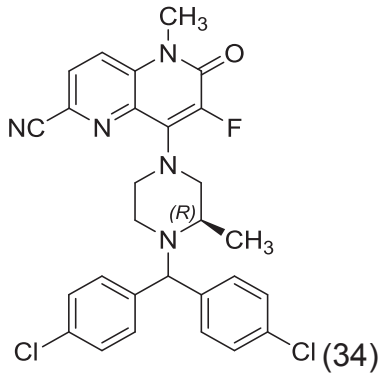


(I-32)

A una mezcla de 8-hidroxi-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo (0.3 g, 1.49 mmol), DMAP (0.018 g, 0.15 mmol) y TEA (0.312 ml, 2.24 mmol) en DCM (30 mL) se añadió anhídrido trifluorometanosulfónico por goteo (0.269 ml, 1.640 mmol) en DCM (3 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 3 horas. La mezcla de reacción se diluyó con DCM, se lavó con agua, la capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se evaporó bajo presión reducida para proporcionarr trifluorometanosulfonato de 6-ciano-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,5- naftiridin-4-ilo (0.45 g, 81% de rendimiento) como un sólido de color amarillo pálido; LCMS: *m/z* = 334.2 (M+H); rt 1.40 min. LC-MS Método: Columna AQUITY UPLC BEH C18 (3.0 x 50 mm) 1.7 µm; Fase móvil A: Tampón: acetonitrilo (95: 5); Fase móvil B: Tampón: acetonitrilo (5:95), Tampón: acetato de amonio 10 mM; Gradiente: 20-100% de B durante 2.0 minutos, luego una retención de 0.2 minutos a 100% de B, tasa de flujo 0.7 mL/min.

EJEMPLO 34

(R)-8-(4-(bis(4-clorofenil)metil)-3-metilpiperazin-1-il)-7-fluoro-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo



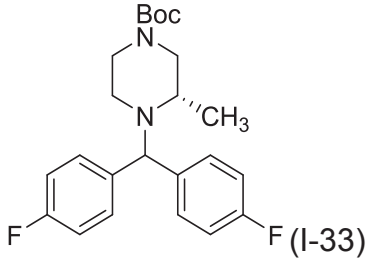
(34)

A una solución agitada de (R)-8-(4-(bis(4-clorofenil)metil)-3-metilpiperazin-1-il)-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo (45 mg, 0.087 mmol) en acetonitrilo (6 mL) a 0 °C se añadió bis(tetrafluoroborato) de 1-clorometil-4-fluoro-1,4-diazoniabiciclo 2.2.2 octano (40.0 mg, 0.113 mmol) en THF/H_2O (0.5/0.5 mL) por goteo. La mezcla de reacción se agitó durante 1.5 h. La mezcla de reacción se calentó lentamente a temperatura ambiente y se agitó durante 1.5 h más. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida para proporcionar un aceite de color marrón. El material crudo se purificó mediante HPLC preparativa con las siguientes condiciones: Columna: Waters XBridge C18, 150 mm x 19 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: acetonitrilo al 5:95: agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: Acetonitrilo al 95:5: agua con acetato de amonio 10 mM; Gradiente: se realizó una retención de 10 minutos a B al 10%, B al 10-40% durante 25 minutos, luego una retención de 5 minutos a 100% B; Tasa de flujo: 15 ml/min; Temperatura de columna: 25 °C. Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga para proporcionar (R)-8-(4-(bis(4-clorofenil)metil)-3-metilpiperazin-1-il)-7-fluoro-5-metil-6 -oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo (1 mg, rendimiento del 2.2 %). LCMS: *m/z* = 536.2 (M+H); rt 2.69 min. LC-MS Método: Columna-X Puente BEH XP C18 (50 x 2.1 mm 2.5 µm; tasa de flujo 1.1 ml/min; tiempo de gradiente de 3 min; temperatura: 50 °C, disolvente B al 0% a disolvente B al 100%; monitoreo a 220 nm (Solvente A: agua al 95 %: acetonitrilo al 5%; acetato de amonio 10 mM; disolvente B: agua al 5 %: acetonitrilo al 95%; acetato de amonio 10 mM). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.21-8.09 (m, 2H), 7.52 (d, *J*=8.6 Hz, 2H), 7.56 (d, *J*=8.3 Hz,2H), 7.39 (dd, *J*=8.6, 2.2 Hz, 4H),

4.87 (s, 1H), 3.67-3.54 (m, 4H), 3.52 (d,*J*=12.5 Hz, 2H), 2.92 (d, *J*=14.4 Hz, 2H), 2.78 (d, *J*=10.8 Hz, 1H), 1.15 (d, *J*=6.4 Hz, 3H). Un protón se fusionó con el pico de disolvente residual.

INTERMEDIO 33

(S)-4-(bis(4-fluorofenil)metil)-3-metilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo

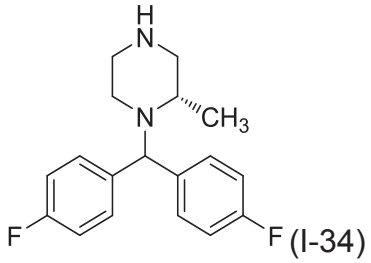


(I-33)

A una solución agitada de (S)-3-metilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo (2.0 g, 10 mmol) en acetonitrilo (20 mL) se añadió DIPEA (5.23 mL, 30 mmol) y 4,4'-(clorometileno)bis(fluorobenceno) (3.57 g, 15 mmol). La mezcla de reacción se calentó hasta 50 °Cdurante 3 min y se agitó durante 16 horas. La mezcla de reacción se concentró a alto vacío para proporcionar un producto crudo, el cual se purificó con ISCO® (usando una columna de gel de sílice de 40 g; usando acetato de etilo al 8-12% /éter de petróleo) para proporcionar (S)-4-(bis (4-fluorofenil)metil)-3-metilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo (1.0 g, 24.9% de rendimiento) como un sólido de color marrón; LCMS: *m/z* = 403.3 (M+H); rt 3.01 min; LC-MS Método: Columna-KINETEX-XB-C18 (75 x 3 mm- 2.6 µm); Fase móvil A: Formiato de amonio 10 mM en agua: acetonitrilo (98: 2); Fase móvil B: formiato de amonio 10 mM en agua: acetonitrilo (2:98); Gradiente: 20-100% de B durante 4 minutos, tasa de flujo de 1.0 ml/min, luego una retención de 0.6 minutos a 100% de tasa de flujo de 1.5 ml/min; luego Gradiente: 100-20% de B durante 0.1 minutos, tasa de flujo de 1.5 mL/min.

INTERMEDIO 34

(S)-1-(bis(4-fluorofenil)metil)-2-metilpiperazina

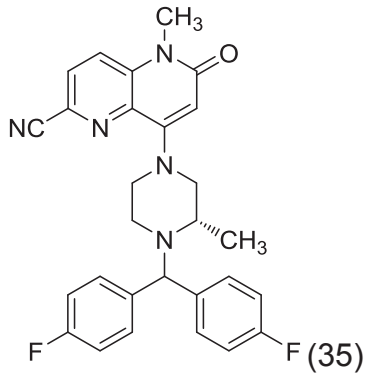


(I-34)

A una solución agitada de (S)-4-(bis(4-fluorofenil)metil)-3-metilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo (1.0 g, 2.485 mmol) en HCl en dioxano (3.0 mL, 12.00 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró a alto vacío para proporcionar la sal de HCl de (S)-1-(bis(4-fluorofenil)metil)-2-metilpiperazina (0.7 g, 86 % de rendimiento) como un sólido de color marrón; LCMS: *m/z* = 303.2 (M+H); rt 1.834 min. LC-MS Método: Columna-KINETEX-XB-C18 (75 x 3 mm- 2.6 µm); Fase móvil A: Formiato de amonio 10 mM en agua: acetonitrilo (98: 2); Fase móvil B: formiato de amonio 10 mM en agua: acetonitrilo (2:98); Gradiente: 20-100% de B durante 4 minutos, tasa de flujo de 1.0 ml/min, luego una retención de 0.6 minutos a 100% de tasa de flujo de 1.5 ml/min; luego Gradiente: 100-20% de B durante 0.1 minutos, tasa de flujo de 1.5 mL/min.

EJEMPLO 35

(S)-8-(4-(bis(4-fluorofenil)metil)-3-metilpiperazin-1-il)-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo



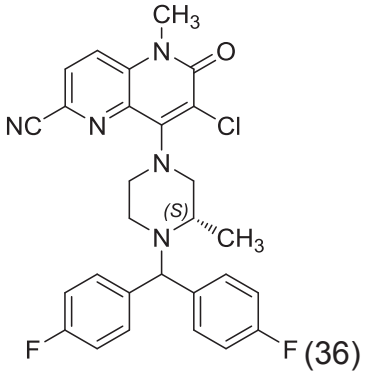
(35)

A una solución agitada de fluorometanosulfonato de 6-ciano-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-4-ilo (70 mg, 0.210 mmol) en acetonitrilo (8 mL) se añadió DIPEA (0.110 mL, 0.630 mmol) y sal HCl de (S)-1-(bis(4-

fluorofenil)metil)-2-metilpiperazina (71.2 mg, 0.21 mmol). La mezcla de reacción se calentó hasta 85 °C durante 5 min y se agitó durante 2 horas. La mezcla de reacción se filtró y se concentró a alto vacío para proporcionar una goma de color marrón. El material crudo se purificó mediante HPLC preparativa con las siguientes condiciones: Columna: Sunfire C18, 19 x 150 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: acetonitrilo; Gradiente: 30-100% de B durante 20 minutos, luego una retención de 5 minutos a 100% de B; Flujo: 17 mL/min. Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga para proporcionar (S)-8-(4-(bis(4-fluorofenil)metil)-3-metilpiperazin-1-il)-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo (25 mg, rendimiento del 24.2 %); LCMS: *m/z* = 486.3 (M+H); rt 2.218 min. LC-MS Método: Columna X Bridge BEH XP C18 (50 x 2.1 mm 2.5 µm; tasa de flujo 1.1 mL/min; tiempo de gradiente de 3 min; temperatura: 50 °C, disolvente B al 0% a disolvente B al 100%; monitoreo a 220 nm (Solvente A: agua al 95 %: acetonitrilo al 5%; acetato de amonio 10 mM; disolvente B: agua al 5 %: acetonitrilo al 95%; acetato de amonio 10 mM). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.14 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 8.06 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 7.63-7.42 (m,4H), 7.24-7.04 (m, 4H), 6.07 (s, 1H), 4.85 (s, 1H), 4.02 (d, *J*=11.7 Hz, 1H), 3.65-3.44 (m,4H), 3.23-3.04 (m, 2H), 3.04-2.93 (m, 1H), 2.79-2.64 (m, 2H),,1.17 (d, *J*=6.4 Hz, 3H).

EJEMPLO 36

(S)-8-(4-(bis(4-fluorofenil)metil)-3-metilpiperazin-1-il)-7-cloro-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo

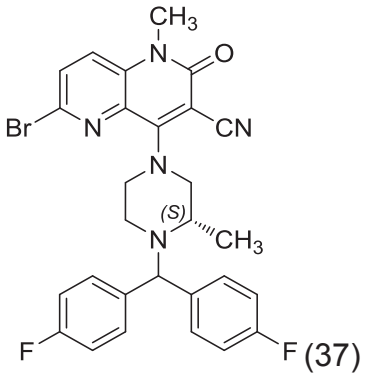


(36)

A una solución agitada de (S)-8-(4-(bis(4-fluorofenil)metil)-3-metilpiperazin-1-il)-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo (30 mg, 0.062 mmol) en DCM (4 mL) se añadió NCS (16.50 mg, 0.124 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La reacción se detuvo con agua (5 mL). La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (3 x 10 mL). La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se evaporó bajo presión reducida para proporcionar un aceite marrón. El material crudo se purificó mediante HPLC preparativa con las siguientes condiciones: Columna: Waters XBridge C18, 150 mm x 19 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: acetonitrilo al 5:95: agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95:5 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Gradiente: una retención de 2 minutos al 34% B, 34-75% B durante 25 minutos, luego se mantuvo 5 minutos a 100 % B; Tasa de flujo: 15 ml/min; Temperatura de columna: 25 °C. Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga para proporcionar (S)-8-(4-(bis(4-fluorofenil)metil)-3-metilpiperazin-1-il)-7-cloro-5-metil-6 -oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo (21 mg, rendimiento del 64.8 %); LCMS: *m/z* = 520.2 (M+H); rt 2.937 min. LC-MS Método: Columna-X Puente BEH XP C18 (50 x 2.1 mm 2.5 µm; tasa de flujo 1.1 ml/min; tiempo de gradiente de 3 min; temperatura: 50 °C, disolvente B al 0% a disolvente B al 100%; monitoreo a 220 nm (Solvente A: agua al 95 %: acetonitrilo al 5%; acetato de amonio 10 mM; disolvente B: agua al 5 %: acetonitrilo al 95%; acetato de amonio 10 mM). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.17 (q, *J*=8.8 Hz, 2H), 7.55 (dd, *J*=10.5, 8.8 Hz, 2H), 7.57(dd, *J*=10.5, 8.8 Hz, 2H), 7.15 (td, *J*=8.8, 1.5 Hz, 4H), 4.86 (s, 1H), 3.85 (dd, *J*=12.0, 2.7 Hz,1H), 3.71-3.55 (m, 4H), 3.47-3.32 (m, 2H), 3.03-2.82 (m, 2H), 2.44 (d, *J*=11.5 Hz, 1H), 1.04(d, *J*=6.6 Hz, 3H).

EJEMPLO 37

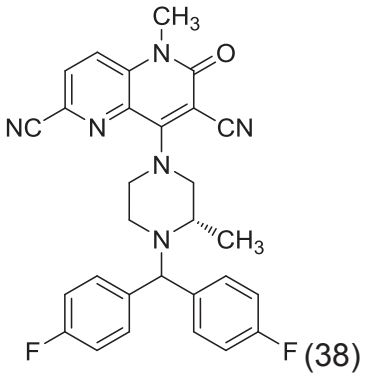
(S)-4-(4-(bis(4-fluorofenil)metil)-3-metilpiperazin-1-il)-6-bromo-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrilo


(37)

A una solución agitada de trifluorometanosulfonato de 6-bromo-3-ciano-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-4-ilo (100 mg, 0.243 mmol) en acetonitrilo (8 mL) se agregaron DIPEA (0.127 mL, 0.728 mmol) y sal TFA de (S)-1-(bis(4-fluorofenil)metil)-2-metilpiperazina (101 mg, 0.243 mmol). La mezcla de reacción se calentó hasta 85 °C durante 5 min y se agitó durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró a alto vacío para proporcionar una goma de color marrón. El compuesto crudo se purificó por ISCO® usando una columna de gel de sílice de 12 g; usando acetato de etilo al 12-15 % /éter de petróleo para proporcionar (S)-4-(4- (bis (4-fluorofenil)metil)-3-metilpiperazin-1-il) -6-bromo-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrilo (100 mg, 67.9 % de rendimiento) como un sólido de color marrón; LCMS: *m/z* = 564.0 (M+H); rt 3.958 min. LC-MS Método: Columna-KINETEX-XB-C18 (75 x 3 mm- 2.6 µm); Fase móvil A: Formiato de amonio 10 mM en agua: acetonitrilo (98: 2); Fase móvil B: formiato de amonio 10 mM en agua: acetonitrilo (2:98); Gradiente: 20-100% de B durante 4 minutos, tasa de flujo de 1.0 ml/min, luego una retención de 0.6 minutos a 100% de tasa de flujo de 1.5 ml/min; luego Gradiente: 100-20% de B durante 0.1 minutos, tasa de flujo de 1.5 mL/min.

EJEMPLO 38

(S)-8-(4-(bis(4-fluorofenil)metil)-3-metilpiperazin-1-il)-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2,7-dicarbonitrilo



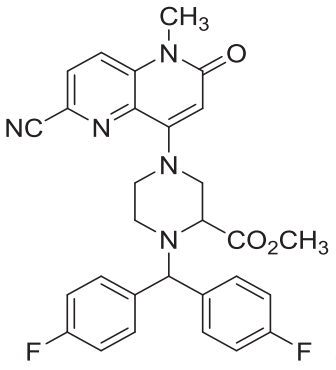
(38)

A una solución agitada de (S)-4-(4-(bis(4-fluorofenil)metil)-3-metilpiperazin-1-il)-6-bromo-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrilo (80 mg, 0.142 mmol) en NMP (5 ml) se añadió zinc (1.853 mg, 0.028 mmol) y cianuro de zinc (33.3 mg, 0.283 mmol) bajo nitrógeno. La purga con nitrógeno se continuó durante 3 minutos, se añadió dppf (4.71 mg, 8.50 µmol) y $Pd_2(dba)_3$ (12.98 mg, 0.014 mmol), y la purga se continuó durante otros 3 minutos. La mezcla de reacción se calentó hasta 80 ºC. °C durante 5 min y se agitó durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida para proorcionar un aceite de color marrón. El material crudo se purificó mediante un método de HPLC preparativa: Columna: Sunfire C18 (150 x 4.6 mm) 5 µm; Fase móvil A: acetato de amonio 10 mM en agua; Fase móvil B: acetonitrilo; Gradiente: 30-60% de B durante 2.0 minutos, tasa de flujo de 20 mL/min, luego se realizo una retención de 18 minutos a B al 60-100% tasa de flujo 20 mL/min. Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga para proporcionar (S)-8-(4-(bis(4-fluorofenil)metil)-3-metilpiperazin-1-il)-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2,7-dicarbonitrilo (20 mg, rendimiento del 27.1 %); LCMS: m /z = 511.2 (M+H); rt 2.158 min.LC-MS Método: Columna X Bridge BEH XP C18 (50 x 2.1 mm 2.5 µm; tasa de flujo 1.1 mL/min; tiempo de gradiente de 3 min; temperatura: 50 °C, disolvente B al 0% a disolvente B al 100%; monitoreo a 220 nm (Solvente A: agua al 95 %: acetonitrilo al 5%; acetato de amonio 10 mM; disolvente B: agua al 5 %: acetonitrilo al 95%; acetato de amonio 10 mM). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.25 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 8.15 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 7.56 (dd, *J*=11.9, 3.1 Hz, 2H), 7.56 (dd, *J*=14.2, 12.0 Hz, 2H), 7.16 (t, *J*=8.9 Hz, 4H), 4.91 (s, 1H), 4.10(d, *J*=13.2 Hz, 1H), 4.01

(d, *J*=12.2 Hz, 1H), 3.90-3.80 (m, 1H), 3.68-3.55 (m, 1H), 3.53 (s,3H), 3.09-2.97 (m, 1H), 2.92 (t, *J*=10.0 Hz, 1H), 2.57-2.52 (m, 1H), 1.04 (d,*J*=6.4 Hz, 3H).

EJEMPLOS 39 Y 40:

1-(bis(4-fluorofenil)metil)-4-(6-ciano-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-4-il)piperazina-2-carboxilato de metilo



(39-40)

A una solución agitada de fluorometanosulfonato de 6-ciano-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-4-ilo (130 mg, 0.39 mmol) en acetonitrilo (8 mL) se añadió DIPEA (0.204 mL, 1.17 mmol) y sal HCl de 1-(bis(4-fluorofenil)metil)piperazina-2-carboxilato de metilo (149 mg, 0.390 mmol). La mezcla de reacción se calentó hasta 85 °C durante 5 minutos y se agitó durante 1 hora a la misma temperatura. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida para proporcionar una goma de color marrón. El compuesto crudo se purificó por ISCO® (columna de gel de sílice de 24 g; utilizando acetato de etilo al 60-64 % /éter de petróleo) para proporcionar 1-(bis(4-fluorofenil)metil)-4-(6-ciano-1-metilo-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-4-il)piperazina-2-carboxilato de metilo (racemato) como un sólido de color marrón. Los enantiómeros se separaron usando HPLC quiral. Método de separación quiral: Columna- DAD-1: (R, R) Whelk-01 (250 x 4.6 mm), 5 µm; DAD-2: CHIRALPAK AD-H (250 x 4.6mm), 5µ; Método: 4.0_50_120; Co- disolvente: amoníaco al 0.2% en metanol.

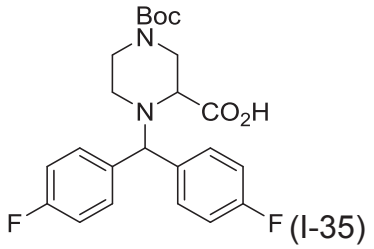
Ejemplo 39: Enantiómero 1: (14.2 mg, 35.1% de rendimiento); LCMS: *m/z* = 530.2 (M+H); rt 2.210 min; LC-MS Método: Columna-X Puente BEH XP C18 (50 x 2.1 mm 2.5 µm; tasa de flujo 1.1 ml/min; tiempo de gradiente de 3 min; temperatura: 50 °C, disolvente B al 0% a disolvente B al 100%; monitoreo a 220

nm (Solvente A: agua al 95 %: acetonitrilo al 5%; acetato de amonio 10 mM; disolvente B: agua al 5 %: acetonitrilo al 95%; acetato de amonio 10 mM). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.15 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 8.08 (d, *J*=9.0 Hz, 1H), 7.64-7.50 (m,2H), 7.43-7.29 (m, 2H), 7.23-7.05 (m, 4H), 6.14 (s, 1H), 5.17 (s, 1H), 4.78 (d, *J*=12.5 Hz,1H), 3.64 (d, *J*=11.0 Hz, 1H), 3.60 (s, 3H), 3.54 (s, 3H), 3.46-3.34 (m, 2H), 3.15 (dd, *J*=12.3,4.0 Hz, 1H), 3.04 (td, *J*=11.9, 3.3 Hz, 1H), 2.71-2.62 (m, 1H).

Ejemplo 40: Enantiómero 2; (15.4 mg, rendimiento del 38.1%); LCMS: *m/z* = 530.2 (M+H); rt 2.210 min; LC-MS Método: Columna-X Puente BEH XP C18 (50 x 2.1 mm 2.5 µm; tasa de flujo 1.1 ml/min; tiempo de gradiente de 3 min; temperatura: 50 °C, disolvente B al 0% a disolvente B al 100%; monitoreo a 220 nm (Solvente A: agua al 95 %: acetonitrilo al 5%; acetato de amonio 10 mM; disolvente B: agua al 5 %: acetonitrilo al 95%; acetato de amonio 10 mM). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.15 (d, *J*=9.0 Hz, 1H), 8.08 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 7.57 (dd, *J*=8.8, 5.6 Hz, 2H), 7.43-7.32 (m, 2H), 7.25-7.05 (m, 4H), 6.14 (s, 1H), 5.17 (s, 1H), 4.78 (d,*J*=12.5 Hz, 1H), 3.64 (d, *J*=10.5 Hz, 1H), 3.60 (s, 3H), 3.54 (s, 3H), 3.45-3.36 (m, 2H), 3.15(dd, *J*=12.6, 4.0 Hz, 1H), 3.09-2.99 (m, 1H), 2.71-2.63 (m, 1H).

INTERMEDIO 35

Ácido 1-(Bis(4-fluorofenil)metil)-4-(terc-butoxicarbonil)piperazina-2-carboxílico



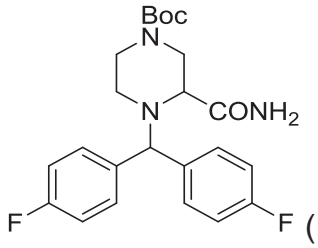
(I-35)

A una solución agitada de 4-(bis(4-fluorofenil)metil)piperazina-1,3-dicarboxilato de 1-(terc-butil)-3-metilo (750 mg, 1.680 mmol) en tetrahidrofurano (6 mL) y agua (3 mL) se añadió LiOH (201 mg, 8.40 mmol). La mezcla de reacción se calentó hasta 60 °C durante 5 min y se agitó durante 36 horas. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida, luego se acidificó con

HCl 1.5 N para ajustar el pH a ~ 6. La reacción se detuvo con agua (50 mL). La mezcla de reacción se diluyó con DCM (3x100 mL). La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se evaporó bajo presión reducida para proporcionar ácido 1-(bis (4-fluorofenil)metil)-4-(terc-butoxicarbonil)piperazina-2-carboxílico (520 mg, 44.4% de rendimiento) como un aceite de color marrón. LCMS: m/z = 431.5 (M-H); rt 1.45 min.LC-MS Método: Columna- AQUITY UPLC BEH C18 (3.0 x 50 mm) 1.7 µm; Fase móvil A Tampón: acetonitrilo (95: 5); Fase móvil B: Tampón: acetonitrilo (5:95), Tampón: acetato de amonio 10 mM; Gradiente: 20-100% de B durante 2.0 minutos, luego una retención de 0.2 minutos a 100% de B, tasa de flujo 0.7 mL/min.

INTERMEDIO 36

4-(bis(4-fluorofenil)metil)-3-carbamoilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo



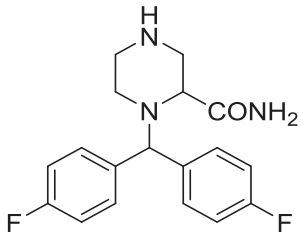
(I-36)

A una solución agitada de ácido 1-(bis(4-fluorofenil)metil)-4- (terc-butoxicarbonil)piperazina-2-carboxílico (0.25 g, 0.58 mmol) en DMF (5 ml) se añadió DIPEA (0.303 mL, 1.73 mmol) y HATU (0.33 g, 0.87 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 5 min y se añadió cloruro de amonio (0.046 g, 0.87 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La reacción se detuvo con agua (50 ml) y se diluyó con acetato de etilo (3 x 100 mL). La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se evaporó bajo presión reducida para proporcionar 4-(bis(4-fluorofenil)metil)-3-carbamoilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo (280 mg, 43.8% de rendimiento) como una goma de color marrón. LCMS: *m/z* = 432.4 (M+H); rt 1.78 min. LC-MS Método: Columna- AQUITY UPLC BEH C18 (3.0 x 50 mm) 1.7 µm; Fase móvil A: Tampón: acetonitrilo (95: 5); Fase móvil B: Tampón: acetonitrilo (5:95), Tampón: acetato de amonio 10 mM; Gradiente: 20-

100% de B durante 2.0 minutos, luego una retención de 0.3 minutos a 100% de B, tasa de flujo 0.7 mL/min.

INTERMEDIO 37

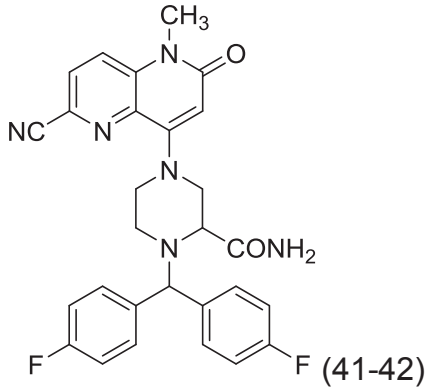
1-(bis(4-fluorofenil)metil)piperazina-2-carboxamida, HCl


(I-37)

Una solución de 4-(bis(4-fluorofenil)metil)-3-carbamoilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo (200 mg, 0.464 mmol) en HCl en dioxano (1.0 ml, 4.00 mmol) se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró a alto vacío para proporcionar sal de HCl de 1- (bis(4-fluorofenil)metil)piperazina-2-carboxamida (200 mg, rendimiento del 64.5%) como un sólido de color marrón. LCMS: *m/z* = 332.3 (M+H); rt 1.06 min. LC-MS Método: Columna- AQUITY UPLC BEH C18 (3.0 x 50 mm) 1.7 µm; Fase móvil A Tampón: acetonitrilo (95: 5); Fase móvil B: Tampón: acetonitrilo (5:95), Tampón: acetato de amonio 10 mM; Gradiente: 20-100% de B durante 2.0 minutos, luego una retención de 0.2 minutos a 100% de B, tasa de flujo 0.7 mL/min.

EJEMPLOS 41 Y 42:

1-(bis(4-fluorofenil)metil)-4-(6-ciano-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-4-il)piperazina-2-carboxamida


(41-42)

A una solución agitada de fluorometanosulfonato de 6-ciano-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-4-ilo (80 mg, 0.24 mmol) en acetonitrilo (9 mL) se añadió DIPEA (0.13 mL, 0.72 mmol) y sal HCl de 1-(bis(4-fluorofenil)metil)piperazina-2-carboxamida (88 mg, 0.24 mmol). La mezcla de reacción se calentó hasta 85 °C durante 5 min y se agitó durante 1 horas. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida para proporcionar una goma de color marrón. El material crudo se purificó mediante HPLC preparativa con las siguientes condiciones: Columna: Sunfire C18, 19 x 150 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: acetato de amonio 10 mM pH-4.5 con ácido acético; Fase móvil B: acetonitrilo; Gradiente: 20-100% de B durante 16 minutos, luego una retención de 5 minutos a 100% de B; Flujo: 17 mL/min. Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga para proporcionar el producto como mezcla enantiomérica. Los enantiómeros se separaron usando HPLC quiral. Método de separación quiral: Columna: Lux celulosa-4 (250 x 4.6) mm, 5,0 µm; Modo Isocrático, Co-Solvente: NH_4OH al 0.2% en metanol + acetonitrilo (1:1); Porcentaje de co-solvente: 50%, temperatura de columna: 30 °C; Contrapresion: 100 bars; Tasa de flujo total: 4 g/min. de la mezcla enantiomérica produjo el enantiómero 1 y el enantiómero 2.

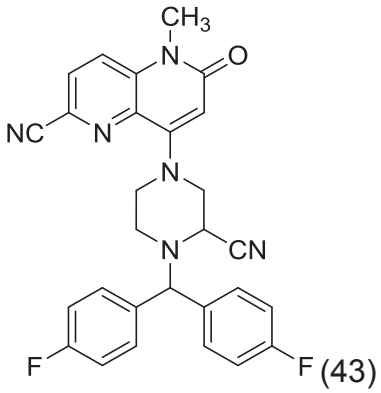
Ejemplo 41: Enantiómero 1 (3.6 mg, 2.9% de rendimiento); LCMS: *m/z* = 515.2 (M+H); rt 1.788 min; LC-MS Método: Columna X Bridge BEH XP C18 (50 x 2.1 mm 2.5 µm; tasa de flujo 1.1 mL/min; tiempo de gradiente de 3 min; temperatura: 50 °C, disolvente B al 0% a disolvente B al 100%; monitoreo a 220 nm (Solvente A: agua al 95 %: acetonitrilo al 5%; acetato de amonio 10 mM; disolvente B: agua al 5 %: acetonitrilo al 95%; acetato de amonio 10 mM). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.47 (s, 1 H), 8.13-8.17 (m, 1 H), 8.04-8.08 (m, 1 H), 7.63-7.76 (m, 1 H), 7.54-7.63 (m, 4 H), 7.15 (m, *J*=8.8, 8.8, 3.9 Hz, 4 H), 6.04 (s, 1 H), 5.33 (s, 1 H), 4.18 (br d, *J*=9.5 Hz, 1 H), 3.72-3.81 (m, 1 H), 3.62-3.70 (m, 1 H), 3.52 (s, 3 H), 3.20-3.27 (m, 2 H), 3.15-3.18 (m, 1 H), 2.54-2.57 (m, 1 H).

Ejemplo 42: Enantiómero 2: (4.1 mg, 3.3 % de rendimiento); LCMS: *m/z* = 515.2 (M+H); rt 1.788 min; LC-MS Método: Columna X Bridge BEH XP C18 (50 x

2.1 mm 2.5 µm; tasa de flujo 1.1 mL/min; tiempo de gradiente de 3 min; temperatura: 50 °C, disolvente B al 0% a disolvente B al 100%; monitoreo a 220 nm (Solvente A: agua al 95 %: acetonitrilo al 5%; acetato de amonio 10 mM; disolvente B: agua al 5 %: acetonitrilo al 95%; acetato de amonio 10 mM). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.47 (s, 1 H), 8.13-8.16 (m, 1 H), 8.04-8.08 (m, 1 H), 7.70-7.75 (m, 1 H), 7.54-7.64 (m, 4 H), 7.13-7.19 (m, 4 H), 6.04 (s, 1 H), 5.33 (s, 1 H), 4.15-4.22 (m, 1 H), 3.73-3.80 (m, 1 H), 3.62-3.70 (m, 1 H), 3.52 (s, 3 H), 3.35-3.40 (m, 1 H), 3.14-3.29 (m, 3 H).

EJEMPLO 43

8-(4-(bis(4-fluorofenil)metil)-3-cianopiperazin-1-il)-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrila



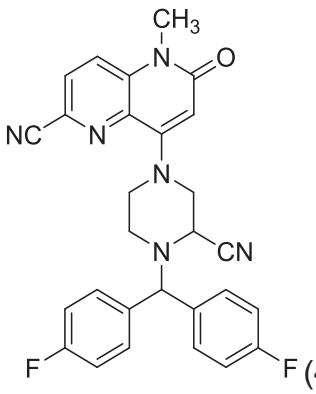
(43)

A una solución agitada de 1-(bis(4-fluorofenil)metil)-4-(6-ciano-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-4-il)piperazina-2-carboxamida (0.02 g, 0.039 mmol) en DCM (5 mL) se añadió TEA (0.022 ml, 0.155 mmol) a 0 °C, seguido de la adición de TFAA (10.98 µl, 0.078 mmol). La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida. El material crudo se purificó mediante HPLC preparativa con las siguientes condiciones: Columna: Waters XBridge C18, 150 mm x 19 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: acetonitrilo al 5:95: agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95:5 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Gradiente: una retención de 2 minutos al 30 % B, 30-75% B durante 25 minutos, luego se mantuvo 5 minutos a 100 % B; Tasa de flujo: 15 ml/min; Temperatura de columna: 25 °C. La recolección de fracciones fue

activada por señales de MS Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga para proporcionar 8-(4-(bis(4-fluorofenil)metil)-3-cianopiperazin-1-il)-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo (5.2 mg, rendimiento del 25.9 %); LCMS: *m/z* = 497.2 (M+H); rt 2.056 min; LC-MS Método: Columna X Bridge BEH XP C18 (50 x 2.1 mm 2.5 µm; tasa de flujo 1.1 mL/min; tiempo de gradiente de 3 min; temperatura: 50 °C, disolvente B al 0% a disolvente B al 100%; monitoreo a 220 nm (Solvente A: agua al 95 %: acetonitrilo al 5%; acetato de amonio 10 mM; disolvente B: agua al 5 %: acetonitrilo al 95%; acetato de amonio 10 mM). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.18 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 8.11 (d, *J*=9.0 Hz, 1H), 7.63 (dd, *J*=8.6, 5.4 Hz, 2H), 7.55 (dd, *J*=8.9, 5.5 Hz, 2H), 7.29-7.11 (m, 4H), 6.17 (s, 1H), 4.69-4.57(m, 2H), 4.01 (s, 1H), 3.81 (d, *J*=10.3 Hz, 1H), 3.60-3.49 (m, 3H), 3.11 (dd, *J*=13.1, 2.8 Hz,1H), 3.07-2.98 (m, 1H), 2.83 (d, *J*=11.7 Hz, 1H), 2.57-2.53 (m, 1H).

EJEMPLOS 44 Y 45:

8-(4-(bis(4-fluorofenil)metil)-3-cianopiperazin-1-il)-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrila



(44-45)

El ejemplo 43 se separó en dos enantiómeros utilizando HPLC quiral. Método de separación quiral: Método: Columna- Lux-celulosa C4 (250 x 21.2) mm, 5 micras; M. Fase A: M. Fase B: DEA al 0.1% en acetonitrilo: metanol (10:90); Flujo: 21 mL/min; Gradiente: 0-100% B durante 20 minutos.

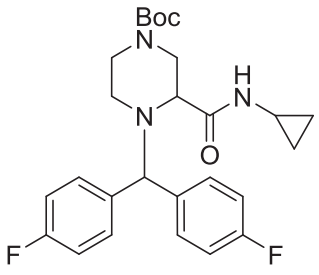
Ejemplo 44: Enantiómero 1: (7.5 mg, 9.6 % de rendimiento); LCMS: *m/z* = 497.3 (M+H); rt 1.977 min; LC-MS Método: Columna X Bridge BEH XP C18 (50 x

2.1 mm 2.5 µm; tasa de flujo 1.1 mL/min; tiempo de gradiente de 3 min; temperatura: 50 °C, disolvente B al 0% a disolvente B al 100%; monitoreo a 220 nm (Solvente A: agua al 95 %: acetonitrilo al 5%; acetato de amonio 10 mM; disolvente B: agua al 5 %: acetonitrilo al 95%; acetato de amonio 10 mM). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.15-8.20 (m, 1 H), 8.06-8.15 (m, 1 H), 7.60-7.65 (m, 2 H), 7.53-7.57 (m, 2 H), 7.20 (td, *J*=8.9, 6.7 Hz, 4 H), 6.16 (s, 1 H), 4.60-4.68 (m, 2 H), 3.99-4.02 (m, 1 H), 3.78-3.87 (m, 1 H), 3.55 (s, 3 H), 3.09-3.15 (m, 1 H), 2.99-3.07 (m, 1 H), 2.80-2.86 (m, 1 H), 2.54-2.58 (m, 1 H).

Ejemplo 45: Enantiómero 2: (7.5 mg, 9.6 % de rendimiento); LCMS: *m/z* = 497.3 (M+H); rt 1.977 min; LC-MS Método: Columna X Bridge BEH XP C18 (50 x 2.1 mm 2.5 µm; tasa de flujo 1.1 mL/min; tiempo de gradiente de 3 min; temperatura: 50 °C, disolvente B al 0% a disolvente B al 100%; monitoreo a 220 nm (Solvente A: agua al 95 %: acetonitrilo al 5%; acetato de amonio 10 mM; disolvente B: agua al 5 %: acetonitrilo al 95%; acetato de amonio 10 mM). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.16-8.20 (m, 1 H), 8.09-8.13 (m, 1 H), 7.60-7.65 (m, 2 H), 7.52-7.57 (m, 2 H), 7.16-7.24 (m, 4 H), 6.16 (s, 1 H), 4.60-4.66 (m, 2 H), 3.99-4.02 (m, 1 H), 3.79-3.86 (m, 1 H), 3.55 (s, 3 H), 3.09-3.14 (m, 1 H), 2.98-3.07 (m, 1 H), 2.82 (s, 1 H), 2.54-2.58 (m, 1 H).

INTERMEDIO 38

4-(Bis(4-fluorofenil)metil)-3-(ciclopropilcarbamoil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo



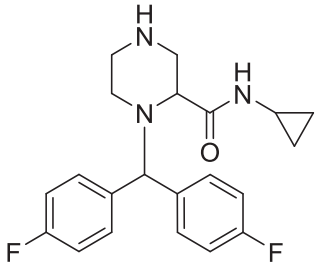
(I-38)

A una solución agitada de ácido 1-(bis(4-fluorofenil)metil)-4- (terc-butoxicarbonil)piperazina-2-carboxílico (0.15 g, 0.347 mmol) en DMF (5 ml) se añadió DIPEA (0.182 mL, 1.041 mmol) y HATU (0.198 g, 0.520 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 5 minutos y se añadió ciclopropanamina

(0,020 g, 0,347 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La reacción se detuvo con agua (50 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 mL). La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se evaporó bajo presión reducida para proporcionar 4-(bis(4-fluorofenil)metil)-3-(ciclopropilcarbamoil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (200 mg, 51.4% rendimiento) como una goma de color marrón. LCMS: *m/z* = 472.5 (M+H); rt 1.91 min. LC-MS Método: Columna-AQUITY UPLC BEH C18 (3.0 x 50 mm) 1.7 µm; Fase móvil A Tampón: acetonitrilo (95: 5); Fase móvil B: Tampón: acetonitrilo (5:95), Tampón: acetato de amonio 10 mM; Gradiente: 20-100% de B durante 2.0 minutos, luego una retención de 0.2 minutos a 100% de B, tasa de flujo 0.7 mL/min.

INTERMEDIO 39

1-(bis(4-fluorofenil)metil)-N-ciclopropilpiperazina-2-carboxamida, HCl



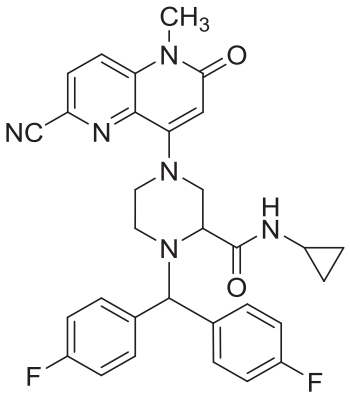
(I-39)

A una solución agitada de 4-(bis(4-fluorofenil)metil)-3-(ciclopropilcarbamoil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (0.11 g, 0.233 mmol) en HCl en dioxano (1,5 ml, 49,4 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró a alto vacío para proporcionar 1- (bis(4-fluorofenil)metil)-N-ciclopropilpiperazina-2-carboxamida, HCl (0.11 g, 79% de rendimiento) como un sólido de color marrón. LCMS: *m/z* = 372.2 (M+H); rt 2.276 min. LC-MS Método: Columna-KINETEX-XB-C18 (75 x 3 mm- 2.6 µm); Fase móvil A: Formiato de amonio 10 mM en agua: acetonitrilo (98: 2); Fase móvil B: formiato de amonio 10 mM en agua: acetonitrilo (2:98); Gradiente: 20-100% de B durante 4 minutos, tasa de flujo de 1.0 ml/min, luego una retención de 0.6 minutos a 100% de tasa de flujo de 1.5 ml/min; luego Gradiente: 100-20% de B durante 0.1 minutos, tasa de flujo de 1.5

mL/min.

EJEMPLOS 46 A 48

1-(bis(4-fluorofenil)metil)-4-(6-ciano-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-4-il)-N-ciclopropilpiperazina-2-carboxamida



(46-48)

A una solución agitada de fluorometanosulfonato de 6-ciano-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-4-ilo (80 mg, 0.240 mmol) en acetonitrilo (9 mL) se añadió DIPEA (0.126 mL, 0.72 mmol) y sal HCl de 1-(bis(4-fluorofenil)metil)-N-ciclopropilpiperazina-2-carboxamida (144 mg, 0.24 mmol). La mezcla de reacción se calentó hasta 85 °C durante 5 min y se agitó durante 1 horas. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida para proporcionar una goma de color marrón. Una muestra del material crudo se purificó mediante HPLC preparativa con las siguientes condiciones: Columna: Waters XBridge C18, 150 mm x 19 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: acetonitrilo al 5:95: agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95:5 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Gradiente: una retención de 5 minutos al 20 % B, 20-55% B durante 25 minutos, luego se mantuvo 5 minutos a 100 % B; Tasa de flujo: 15 ml/min; Temperatura de columna: 25 °C. La recolección de fracciones fue activada por señales de MS Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga para proporcionar 1-(bis(4-fluorofenil)metil)-4-(6-ciano-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-4-il)-N-ciclopropilpiperazina-2-carboxamida racémica (Ejemplo 46), seguida de una separación quiral produce los enantiómeros 1 y 2. Método de separación quiral:

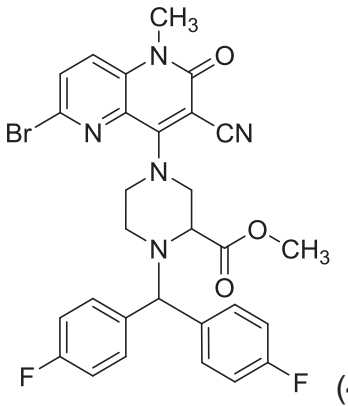
Método: Columna-DAD-1 Celulosa-2 (250 x 4.6) mm, 5 micras; DAD-2 celulosa 4 (250 x 4,6) mm, 5 micras; M. Fase: DEA al 0.1% en acetonitrilo: IPA (70:30); Tasa de flujo: 2.0 mL/min.

Ejemplo 47: Enantiómero 1: (12,9 mg, 9,5% de rendimiento); CLEM: m/z = 555,3 (M+H); rt 1.979 min; Método LC-MS: Columna X Bridge BEH XP C18 (50 x 2.1 mm 2.5 µm; tasa de flujo 1.1 mL/min; tiempo de gradiente de 3 min; temperatura: 50 °C, disolvente B al 0% a disolvente B al 100%; monitoreo a 220 nm (Solvente A: agua al 95 %: acetonitrilo al 5%; acetato de amonio 10 mM; disolvente B: agua al 5 %: acetonitrilo al 95%; acetato de amonio 10 mM). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.16 (d, *J*=8.8 Hz, 1 H), 8.04-8.09 (m, 1 H), 7.98 (d, *J*=3.7 Hz, 1 H), 7.55 (dd, *J*=8.6, 5.6 Hz, 2 H), 7.46 (dd, *J*=8.6, 5.6 Hz, 2 H), 7.11-7.18 (m, 4 H), 6.03 (s, 1 H), 5.21 (s, 1 H), 4.22-4.35 (m, 1 H), 3.67-3.75 (m, 1 H), 3.59-3.65 (m, 1 H), 3.52 (s, 3 H), 3.33-3.39 (m, 1 H), 3.22-3.30 (m, 1 H), 3.13-3.16 (m, 1 H), 2.52-2.54 (m, 1 H), 2.45-2.48 (m, 1 H), 0.48-0.61 (m, 2 H), 0.18-0.35 (m, 2 H).

Ejemplo 48: Enantiómero 2: (12.9 mg, 9.64 % de rendimiento); LCMS: *m/z* = 555.3 (M+H); rt 1.980 min; LC-MS Método: Columna X Bridge BEH XP C18 (50 x 2.1 mm 2.5 µm; tasa de flujo 1.1 mL/min; tiempo de gradiente de 3 min; temperatura: 50 °C, disolvente B al 0% a disolvente B al 100%; monitoreo a 220 nm (Solvente A: agua al 95 %: acetonitrilo al 5%; acetato de amonio 10 mM; disolvente B: agua al 5 %: acetonitrilo al 95%; acetato de amonio 10 mM). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.16 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 8.07 (d, *J*=9.0 Hz, 1H), 7.98 (d, *J*=3.7Hz, 1H), 7.55 (dd, *J*=8.4, 5.7 Hz, 2H), 7.46 (dd, *J*=8.8, 5.6 Hz, 2H), 7.15 (td, *J*=8.8, 2.0 Hz, 4H),6.03 (s, 1H), 5.21 (s, 1H), 4.39-4.23 (m, 1H), 3.78 (dt, *J*=12.2, 6.0 Hz, 1H), 3.68 (br. s., 1H),3.62 (dd, *J*=13.1, 3.5 Hz, 1H), 3.53 (s, 3H), 3.38 (br. s., 1H), 3.30-3.22 (m, 1H), 3.15 (t, *J*=3.8Hz, 1H), 2.47 (br. s., 1H), 0.61-0.44 (m,2H),0.35-0.17 (m, 2H).

EJEMPLO 49

1-(bis(4-fluorofenil)metil)-4-(6-bromo-3-ciano-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-4-il)piperazina-2-carboxilato de metilo



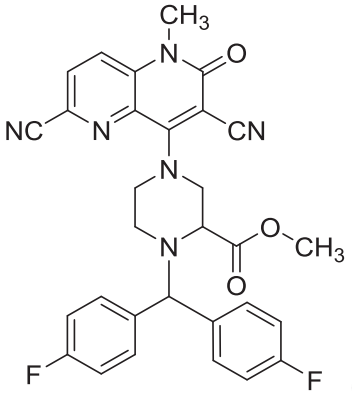
(49)

A una solución agitada de fluorometanosulfonato de 6-bromo-3-ciano-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-4-ilo (120 mg, 0.291 mmol) en acetonitrilo (8 mL) se añadió DIPEA (0.153 mL, 0.873 mmol) y sal HCl de 1-(bis(4-fluorofenil)metil)piperazina-2-carboxilato de metilo (111 mg, 0.291 mmol). La mezcla de reacción se calentó hasta 85 °C durante 5 min y se agitó durante 1 horas. La mezcla de reacción se concentró a alto vacío para proporcionar una goma de color marrón. El compuesto crudo se purificó por ISCO® (usando una columna de gel de sílice de 12g; usando acetato de etilo al 12-15% /éter de petróleo) para proporcionar 1-(bis(4-fluorofenil)metil)-4-(6-bromo-3-ciano-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-4-il) piperazina-2-carboxilato de metilo (120 mg, 0.197 mmol, 67.7% de rendimiento) como un sólido de color marrón. LCMS: *m/z* = 608.1 (M+H); rt 2.37 min; LC-MS Método: Columna X Bridge BEH XP C18 (50 x 2.1 mm 2.5 µm; tasa de flujo 1.1 mL/min; tiempo de gradiente de 3 min; temperatura: 50 °C, disolvente B al 0% a disolvente B al 100%; monitoreo a 220 nm (Solvente A: agua al 95 %: acetonitrilo al 5%; acetato de amonio 10 mM; disolvente B: agua al 5 %: acetonitrilo al 95%; acetato de amonio 10 mM). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.95 (d, *J*=9.0 Hz, 1H), 7.89 (d, *J*=9.0 Hz, 1H), 7.60 (dd, *J*=8.8, 5.6 Hz, 2H), 7.46 (dd, *J*=8.6, 5.6 Hz, 2H), 7.16 (q, *J*=8.9 Hz, 4H), 5.23 (s, 1H), 4.44 (d,*J*=12.7 Hz, 1H), 4.20 (d, *J*=12.0 Hz, 1H), 3.64-3.48 (m, 6H), 3.46 (s, 3H), 3.37 (br. s., 1H),2.73-2.63 (m, 1H).

EJEMPLOS 50 A 51

1-(bis(4-fluorofenil)metil)-4-(3,6-diciano-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-4-

il)piperazina-2-carboxilato de metilo



(50-51)

A una solución agitada de 1-(bis(4-fluorofenil)metil)-4-(6-bromo-3-ciano-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-4-il)piperazina-2-carboxilato de metilo (100 mg, 0.164 mmol) en NMP (3 mL) se añadió zinc (2.149 mg, 0.033 mmol) y cianuro de zinc (38.6 mg, 0.329 mmol) en nitrógeno. La purga con nitrógeno se continuó durante 3 minutos, se añadió dppf (5.47 mg, 9.86 µmol) y $Pd_2(dba)_3$ (15.05 mg, 0.016 mmol), y la purga se continuó durante otros 3 minutos. La mezcla de reacción se calentó hasta 80 °C durante 5 min y se agitó durante 1 hora. La reacción se apagó con una solución saturada de cloruro de amonio (5 mL). La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 mL). La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se evaporó bajo presión reducida para proporcionar un aceite marrón. El material crudo se purificó mediante HPLC preparativa (Método) Método: Columna- Lux-celulosa C4 (250 x 21.2) mm, 5 micras; M. fase A: M. Fase B: DEA al 0.1% en acetonitrilo: metanol (70:30); Flujo: 21 mL/min; Gradiente: 0-100% B durante 20 minutos. Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga para proporcionar el producto como una mezcla enantiomérica. Los enantiómeros se separaron usando HPLC quiral. Método de separación quiral: Columna- X-Bridge Phenyl (250 mm x 19 mm ID, 5 µm); Fase móvil A: tampon: acetato de amonio 10 mM en agua pH-4.5; Fase móvil B: acetonitrilo; Gradiente: 50-80 % de B durante 20 minutos, tasa de flujo de 17 mL/min.

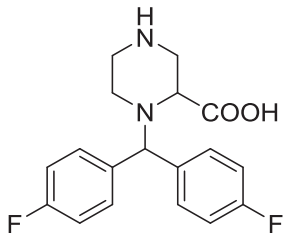
Ejemplo 50: Enantiómero 1: (6.4 mg, 0.011 mmol, rendimiento del 6.9%);

LCMS: *m/z* = 555.2 (M+H); rt 2.179 min; LC-MS Método: Columna X Bridge BEH XP C18 (50 x 2.1 mm 2.5 µm; tasa de flujo 1.1 mL/min; tiempo de gradiente de 3 min; temperatura: 50 °C, disolvente B al 0% a disolvente B al 100%; monitoreo a 220 nm (Solvente A: agua al 95 %: acetonitrilo al 5%; acetato de amonio 10 mM; disolvente B: agua al 5 %: acetonitrilo al 95%; acetato de amonio 10 mM). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.26 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 8.16 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 7.61 (dd, *J*=8.8, 5.6 Hz, 2H), 7.47 (dd, *J*=8.8, 5.6 Hz, 2H), 7.26-7.04 (m, 4H), 5.21 (s, 1H), 4.53 (d, *J*=13.0 Hz, 1H), 4.18 (d, *J*=11.2 Hz, 1H), 3.97 (dd, *J*=13.3, 3.5 Hz, 1H), 3.72-3.52 (m, 5H),3.48 (s, 3H), 3.38-3.32 (m, 1H), 2.69 (d, *J*=12.5 Hz, 1H).

Ejemplo 51: Enantiómero 2: (7.4 mg, 8.0 % de rendimiento); LCMS: *m/z* = 555.2 (M+H); rt 2.179 min; LC-MS Método: Columna X Bridge BEH XP C18 (50 x 2.1 mm 2.5 µ; tasa de flujo 1.1 ml/min; tiempo de gradiente de 3 min; temperatura: 50 °C, disolvente B al 0% a disolvente B al 100%; monitoreo a 220 nm (Solvente A: agua al 95 %: acetonitrilo al 5%; acetato de amonio 10 mM; disolvente B: agua al 5 %: acetonitrilo al 95%; acetato de amonio 10 mM). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.26 (d, *J*=9.0 Hz, 1H), 8.16 (d, *J*=9.0 Hz, 1H), 7.61 (dd, *J*=8.7, 5.5 Hz, 2H), 7.47 (dd, *J*=8.7, 5.7 Hz, 2H), 7.16 (q, *J*=9.0 Hz, 4H), 5.21 (s, 1H), 4.53 (d,*J*=13.2 Hz, 1H), 4.18 (d, *J*=12.0 Hz, 1H), 3.97 (dd, *J*=13.1, 3.8 Hz, 1H), 3.66-3.50 (m, 5H),3.48 (s, 3H), 3.37-3.32 (m, 1H), 2.69 (d, *J*=12.0 Hz, 1H).

INTERMEDIO 40

Ácido 1-(bis (4-fluorofenil)metil)piperazina-2-carboxílico, HCl



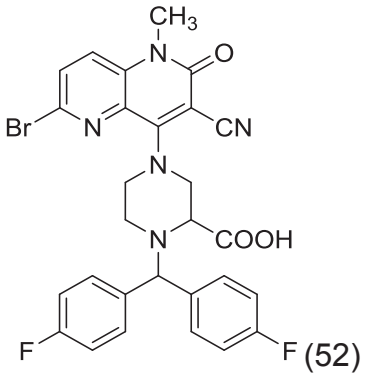
(I-40)

Una solución agitada de ácido 1-(bis(4-fluorofenil)metil)-4-(terc-butoxicarbonil)piperazina-2-carboxílico (190 mg, 0.439 mmol) en HCl en dioxano

(1.0 mL, 4.00 mmol) se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró a alto vacío para proporcionar una sal de HCl de ácido 1-(bis (4-fluorofenil)metil)piperazina-2-carboxílico (145 mg, 80.0% de rendimiento) como un sólido de color marrón. LCMS: *m/z* = 333.2 (M+H); rt 2.99 min. LC-MS Método: Columna-KINETEX-XB-C18 (75 x 3 mm- 2.6 µm); Fase móvil A: Formiato de amonio 10 mM en agua: acetonitrilo (98: 2); Fase móvil B: formiato de amonio 10 mM en agua: acetonitrilo (2:98); Gradiente: 20-100% de B durante 4 minutos, tasa de flujo de 1.0 ml/min, luego una retención de 0.6 minutos a 100% de tasa de flujo de 1.5 ml/min; luego Gradiente: 100-20% de B durante 0.1 minutos, tasa de flujo de 1.5 mL/min.

EJEMPLO 52

Ácido 1-(bis(4-fluorofenil)metil)-4-(6-bromo-3-ciano-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-4-il)piperazina-2-carboxílico



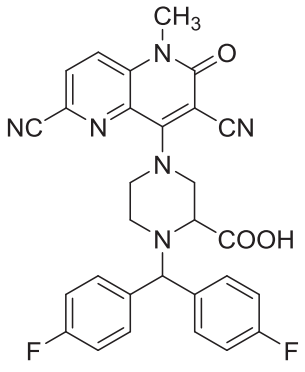
(52)

A una solución agitada de fluorometanosulfonato de 6-bromo-3-ciano-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-4-ilo (180 mg, 0.437 mmol) en acetonitrilo (8 mL) se añadió DIPEA (0.229 mL, 1.310 mmol) y sal HCl de ácido 1-(bis(4-fluorofenil) metil)piperazina-2-carboxílico (161 mg, 0.437 mmol). La mezcla de reacción se calentó hasta 85 °C durante 5 min y se agitó durante 1 horas. La mezcla de reacción se concentró a alto vacío para proporcionar una goma de color marrón. El compuesto crudo se purificó por ISCO® (usando una columna de gel de sílice de 12g; usando acetato de etilo al 62-65% /éter de petróleo) para proporcionar ácido 1-(bis(4-fluorofenil)metil)-4-(6-bromo-3- ciano-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-4-il)piperazina-2-carboxílico (150 mg, 48.5% de

rendimiento). LCMS: *m/z* = 594.1 (M+H); rt 1.73 min; LC-MS Método: Columna-KINETEX-XB-C18 (75 x 3 mm- 2.6 µm); Fase móvil A: Formiato de amonio 10 mM en agua: acetonitrilo (98: 2); Fase móvil B: formiato de amonio 10 mM en agua: acetonitrilo (2:98); Gradiente: 20-100% de B durante 4 minutos, tasa de flujo de 1.0 ml/min, luego una retención de 0.6 minutos a 100% de tasa de flujo de 1.5 ml/min; luego Gradiente: 100-20% de B durante 0.1 minutos, tasa de flujo de 1.5 mL/min. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.47-12.69 (m, 1 H), 7.94-7.96 (m, 1 H), 7.86-7.93 (m, 1 H), 7.58-7.66 (m, 2 H), 7.43-7.49 (m, 2 H), 7.16 (s, 4 H), 5.39 (s, 1 H), 4.41-4.55 (m, 1 H), 4.27-4.37 (m, 1 H), 3.87-3.99 (m, 1 H), 3.40-3.54 (m, 6 H), 2.63-2.69 (m, 1 H).

EJEMPLOS 53-54

Ácido 1-(bis(4-fluorofenil)metil)-4-(3,6-diciano-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-4-il)piperazina-2-carboxílico



(53-54)

A una solución agitada de ácido 1-(bis(4-fluorofenil)metil)-4-(6-bromo-3-ciano-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-4-il)piperazina-2-carboxílico (80 mg, 0.135 mmol) en NMP (5 mL) se añadió zinc (1.760 mg, 0.027 mmol) y cianuro de zinc (31.6 mg, 0.269 mmol) en nitrógeno. La purga con nitrógeno se continuó durante 3 minutos, se añadió dppf (4.48 mg, 8.08 µmol) y $Pd_2(dba)_3$ (12.32 mg, 0.013 mmol), y la purga se continuó durante otros 3 minutos. La mezcla de reacción se calentó hasta 80 °C durante 5 min y se agitó durante 1 hora. La reacción se apagó con una solución saturada de cloruro de amonio (5 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3x10 mL). La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se evaporó bajo presión reducida para

proporcionar un aceite marrón. El material crudo se purificó mediante HPLC preparativa: Método: Columna: Sunfire C18 (250 x 4.6 mm) 5 µm; Fase móvil A: acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: acetonitrilo; Gradiente: 40% de B durante de 2.0 minutos, tasa de flujo de 1 mL/min, 40-80% de B durante 13 minutos, 80-100% de B durante 15 minutos, luego se realizo una retención de 1 minuto a una tasa de flujo de 100% B de 1 mL/min. Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga para proporcionar el producto como mezcla enantiomérica. Los enantiómeros se separaron usando HPLC quiral. Método de separación quiral: Método: Columna-DAD-1 Celulosa-2 (250 x 4.6) mm, 5 micras; DAD-2 celulosa 4 (250 x 4,6) mm, 5 micras; M. Fase: DEA al 0.1% en acetonitrilo: IPA (90:10); Tasa de flujo: 2.0 mL/min.

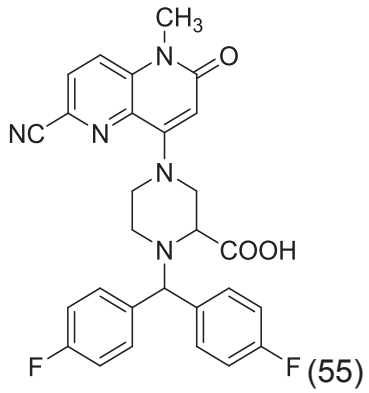
Ejemplo 53: Enantiómero 1: (6.8 mg, 9.0 % de rendimiento); LCMS: *m/z* = 541.3 (M+H); rt 1.760 min; LC-MS: Columna X Bridge BEH XP C18 (50 x 2.1 mm 2.5 µm; tasa de flujo 1.1 mL/min; tiempo de gradiente de 3 min; temperatura: 50 °C, disolvente B al 0% a disolvente B al 100%; monitoreo a 220 nm (Solvente A: agua al 95 %: acetonitrilo al 5%; acetato de amonio 10 mM; disolvente B: agua al 5 %: acetonitrilo al 95%; acetato de amonio 10 mM). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.08 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 8.03 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 7.60(dd, *J*=8.7, 5.5 Hz, 2H), 7.52-7.38 (m, 2H), 7.12-6.96 (m, 4H), 5.51 (s, 1H), 4.68 (d, *J*=13.7Hz, 1H), 4.45 (d, *J*=11.0 Hz, 1H), 4.07 (d, *J*=11.2 Hz, 1H), 3.76-3.56 (m, 5H), 3.42 (br. s., 1H), 2.76 (d, *J*=12.0 Hz, 1H).

Ejemplo 54: Enantiómero 2: (11.2 mg, 14.78 % de rendimiento); LCMS: *m/z* = 541.2 (M+H); rt 1.759 min; LC-MS: Columna X Bridge BEH XP C18 (50 x 2.1 mm 2.5 µm; tasa de flujo 1.1 mL/min; tiempo de gradiente de 3 min; temperatura: 50 °C, disolvente B al 0% a disolvente B al 100%; monitoreo a 220 nm (Solvente A: agua al 95 %: acetonitrilo al 5%; acetato de amonio 10 mM; disolvente B: agua al 5 %: acetonitrilo al 95%; acetato de amonio 10 mM). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.10 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 8.05 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 7.60(dd, *J*=8.7, 5.5 Hz, 2H), 7.49 (dd, *J*=8.4, 5.5 Hz, 2H), 7.07 (q, *J*=8.8 Hz, 4H), 5.43 (s, 1H), 4.69(d, *J*=12.7 Hz, 1H), 4.44 (d, *J*=12.5 Hz, 1H), 4.07 (d, *J*=10.5 Hz,

1H), 3.76 (d, *J*=6.6 Hz, 1H),3.72-3.61 (m, 3H), 3.57 (t, *J*=9.7 Hz, 2H), 3.25 (d, *J*=7.6 Hz, 1H).

EJEMPLO 55

Ácido 1-(bis(4-fluorofenil)metil)-4-(6-ciano-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-4-il)piperazina-2-carboxílico



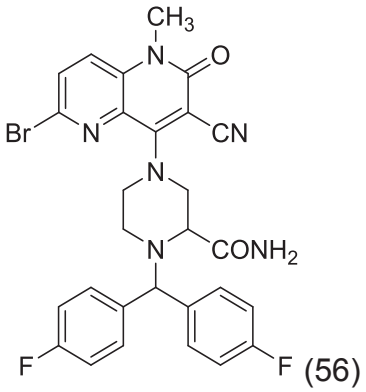
(55)

A una solución agitada de 1-(bis(4-fluorofenil)metil)-4-(6-ciano-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-4-il)piperazina-2-carboxilato de metilo (200 mg, 0.378 mmol) en DMF (8 ml) se añadio cloruro de litio (160 mg, 3.78 mmol). La mezcla de reacción se calentó hasta 150 °C durante 10 min en un microondas y se agitó durante 1.5 h. La mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de celite y se concentró a alto vacío para proporcionar una goma de color marrón (180 mg, 92% de rendimiento). El material crudo se purificó mediante HPLC preparativa con las siguientes condiciones: Columna: Waters XBridge C18, 150 mm x 19 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: acetonitrilo al 5:95: agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95:5 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Gradiente: una retención de 0 minutos al 10 % B, 10-40 % B durante 25 minutos, luego se mantuvo 5 minutos a 100 % B; Tasa de flujo: 15 ml/min; Temperatura de columna: 25 °C. La recolección de fracciones fue activada por señales de MS Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga para proporcionar ácido 1-(bis(4-fluorofenil)metil)-4-(6-ciano-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-4-il)piperazina-2-carboxílico (7.1 mg, 34.8% de rendimiento); LCMS: *m/z* = 516.2 (M+H); rt 1.616 min; LC-MS: Columna X Bridge BEH XP C18 (50 x 2.1 mm 2.5

µm; tasa de flujo 1.1 mL/min; tiempo de gradiente de 3 min; temperatura: 50 °C, disolvente B al 0% a disolvente B al 100%; monitoreo a 220 nm (Solvente A: agua al 95 %: acetonitrilo al 5%; acetato de amonio 10 mM; disolvente B: agua al 5 %: acetonitrilo al 95%; acetato de amonio 10 mM). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm12.43 (br. s., 1H), 8.15 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 8.07 (d, *J*=8.8 Hz,1H), 7.57 (dd, *J*=8.7, 5.5 Hz, 2H), 7.40 (dd, *J*=8.8, 5.6 Hz, 2H), 7.24-7.03 (m, 4H), 6.13 (s,1H), 5.33 (s, 1H), 4.48 (d, *J*=9.5 Hz, 1H), 4.02 (d, *J*=13.4 Hz, 1H), 3.53 (s, 3H), 3.42-3.33 (m,3H), 3.11-2.99 (m, 1H), 2.60-2.54 (m, 1H).

EJEMPLO 56

1-(bis(4-fluorofenil)metil)-4-(6-bromo-3-ciano-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-4-il)piperazina-2-carboxamida



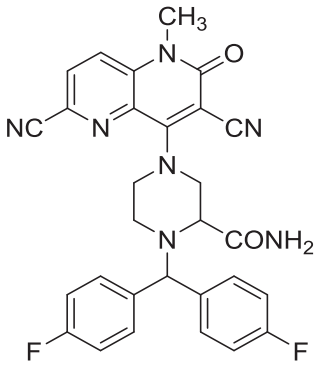
(56)

A una solución agitada de fluorometanosulfonato de 6-bromo-3-ciano-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-4-ilo (150 mg, 0.364 mmol) en acetonitrilo (8 mL) se añadió DIPEA (0.191 mL, 1.092 mmol) y sal HCl de 1-(bis(4-fluorofenil) metil)piperazina-2-carboxamida (134 mg, 0.364 mmol). La mezcla de reacción se calentó hasta 85 °C durante 5 min y se agitó durante 1 hora. La reacción se detuvo con agua (50 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 mL). La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se evaporó bajo presión reducida para proporcionar 1-(bis(4-fluorofenil)metil)-4-(6-bromo-3-ciano-1-metil-2-oxo- 1,2-dihidro-1,5-naftiridin-4-il)piperazina-2-carboxamida (170 mg, 26% de rendimiento) como una goma marrón. LCMS: *m/z* = 595.3 (M+H); rt 1.69 min. LC-MS Método: Columna- AQUITY UPLC BEH C18 (3.0 x 50 mm) 1.7 µm; Fase móvil A: Tampón: acetonitrilo (95: 5); Fase

móvil B: Tampón: acetonitrilo (5:95), Tampón: acetato de amonio 10 mM; Gradiente: 20-100% de B durante 2.0 minutos, luego una retención de 0.2 minutos a 100% de B, tasa de flujo 0.7 mL/min.

EJEMPLOS 57 A 58

1-(bis(4-fluorofenil)metil)-4-(3,6-diciano-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-4-il)piperazina-2-carboxamida



(57-58)

A una solución agitada de 1-(bis(4-fluorofenil)metil)-4-(6-bromo-3-ciano-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-4-il)piperazina-2-carboxamida (80 mg, 0.135 mmol) en NMP (5 mL) se añadió zinc (1.763 mg, 0.027 mmol) y cianuro de zinc (31.7 mg, 0.270 mmol) en nitrógeno. La purga con nitrógeno continuó durante 3 minutos y se añadió dppf (4.48 mg, 8.09 µmol) y $Pd_2(dba)^3$ (12.34 mg, 0.013 mmol). La purga se continuó durante otros 3 min. La mezcla de reacción se calentó hasta 80 °C durante 5 min y se agitó durante 1 hora. La reacción se inactivó con una solución saturada de cloruro de amonio (5 mL). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3x10 mL). La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se evaporó bajo presión reducida para proporcionar un aceite marrón. El material crudo se purificó para proporcionar el producto como una mezcla enantiomérica a través de HPLC preparativa (Método) Columna: Inersil ODS (250 mm x 20 mm ID, 5 µm); Fase móvil A = Tampon TFA al 0.1% en H_2O; Fase móvil B = acetonitrilo; tasa de flujo: 17 mL/min; Gradiente: 20-40% B durante 2 minutos, 40-80% B durante 13 minutos, 80-100% B durante 1 minuto. Los enantiómeros se separaron usando HPLC quiral. Método de separación quiral: Método: Columna-DAD-1 Celulosa-2 (250 x

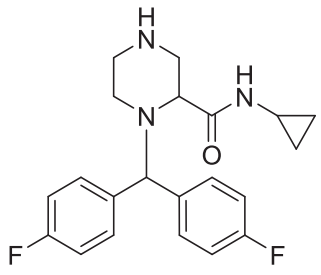
4.6) mm, 5 micras; DAD-2 celulosa 4 (250 x 4,6) mm, 5 micras; M. Fase: DEA al 0.1% en acetonitrilo: IPA (70:30); Tasa de flujo: 2.0 mL/min.

Ejemplo 57: Enantiómero 1: (1.0 mg, 1.4 % de rendimiento); LCMS: *m/z* = 540.3 (M+H); rt 1.707 min; LC-MS Método: Columna X Bridge BEH XP C18 (50 x 2.1 mm 2.5 µm; tasa de flujo 1.1 mL/min; tiempo de gradiente de 3 min; temperatura: 50 °C, disolvente B al 0% a disolvente B al 100%; monitoreo a 220 nm (Solvente A: agua al 95 %: acetonitrilo al 5%; acetato de amonio 10 mM; disolvente B: agua al 5 %: acetonitrilo al 95%; acetato de amonio 10 mM). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.24-8.27 (m, 1 H), 8.15 (d, *J*=9.0 Hz, 1 H), 7.85 (s, 1 H), 7.66-7.77 (m, 4 H), 7.28 (s, 1 H), 7.13-7.20 (m, 4 H), 5.51 (s, 1 H), 4.36-4.44 (m, 1 H), 4.06-4.16 (m, 2 H), 3.65-3.73 (m, 1 H), 3.49-3.58 (m, 4 H), 3.21-3.25 (m, 1 H), 2.69-2.75 (m, 1 H).

Ejemplo 58: Enantiómero 2: (1.2 mg, 1.7 % de rendimiento); LCMS: *m/z* = 540.3 (M+H); rt 1.707 min; LC-MS Método: Columna X Bridge BEH XP C18 (50 x 2.1 mm 2.5 µm; tasa de flujo 1.1 mL/min; tiempo de gradiente de 3 min; temperatura: 50 °C, disolvente B al 0% a disolvente B al 100%; monitoreo a 220 nm (Solvente A: agua al 95 %: acetonitrilo al 5%; acetato de amonio 10 mM; disolvente B: agua al 5 %: acetonitrilo al 95%; acetato de amonio 10 mM). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.24-8.28 (m, 1 H), 8.15 (d, *J*=9.0 Hz, 1 H), 7.84-7.87 (m, 1 H), 7.66-7.77 (m, 4 H), 7.27-7.30 (m, 1 H), 7.13-7.19 (m, 4 H), 5.51 (s, 1 H), 4.36-4.42 (m, 1 H), 4.05-4.16 (m, 2 H), 3.64-3.72 (m, 1 H), 3.49-3.57 (m, 4 H), 3.21-3.24 (m, 1 H), 2.70-2.75 (m, 1 H).

INTERMEDIO 41

1-(bis(4-fluorofenil)metil)-N-ciclopropilpiperazina-2-carboxamida, HCl



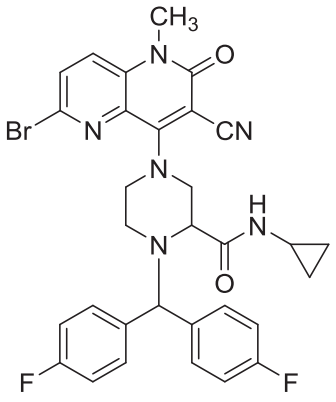
(I-41)

Una solución agitada de 4-(bis(4-fluorofenil)metil)-3-

(ciclopropilcarbamoil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (140 mg, 0.297 mmol) en HCl en dioxano (1.5 mL, 49.4 mmol) se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró a alto vacío para proporcionar sal de HCl de 1-(bis(4-fluorofenil)metil)-N-ciclopropilpiperazina-2-carboxamida (100 mg, rendimiento del 83 %) como un sólido de color marrón. LCMS: *m/z* = 372.4 (M+H); rt 1.21 min. LC-MS Método: Columna-X Puente BEH XP C18 (50 x 2.1 mm 2.5 µm; tasa de flujo 1.1 ml/min; tiempo de gradiente de 3 min; temperatura: 50 °C, disolvente B al 0% a disolvente B al 100%; monitoreo a 220 nm (Solvente A: agua al 95 %: acetonitrilo al 5%; TFA al 0.1%; disolvente B: agua al 5 %: acetonitrilo al 95%; TFA al 0.1%).

EJEMPLO 59

1-(bis(4-fluorofenil)metil)-4-(6-bromo-3-ciano-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-4-il)-N-ciclopropilpiperazina-2-carboxamida



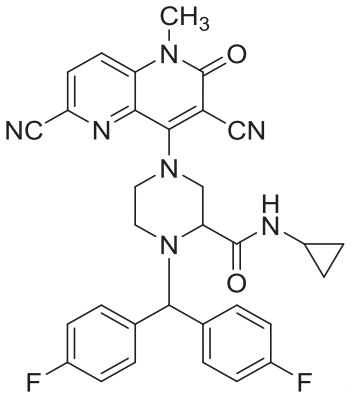
(59)

A una solución agitada de fluorometanosulfonato de 6-bromo-3-ciano-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-4-ilo (150 mg, 0.364 mmol) en acetonitrilo (8 mL) se añadió DIPEA (0.191 mL, 1.092 mmol) y sal HCl de 1-(bis(4-fluorofenil) metil)-N-ciclopropilpiperazina-2-carboxamida (148 mg, 0.364 mmol). La mezcla de reacción se calentó hasta 85 °C durante 5 min y se agitó durante 1 horas. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida para proporcionar una goma de color marrón. El compuesto crudo se purificó por ISCO® (usando una columna de gel de sílice de 12g; usando etilacetato al 60-64 % /éter de petróleo) para proporcionar 1-(bis(4-fluorofenil)metil)-4-(6-bromo-3-ciano-1-metil-2-oxo-

1,2-dihidro-1,5-naftiridin-4-il)-N-ciclopropilpiperazina-2-carboxamida (80 mg, 0.197 mmol, 21.9 % de rendimiento) como un sólido de color marrón. LCMS: *m/z* = 635.3 (M+H); rt 1.88 min. LC-MS: Columna-KINETEX-XB-C18 (75 x 3 mm- 2.6 µm); Fase móvil A: Formiato de amonio 10 mM en agua: acetonitrilo (98: 2); Fase móvil B: formiato de amonio 10 mM en agua: acetonitrilo (2:98); Gradiente: 20-100% de B durante 4 minutos, tasa de flujo de 1.0 ml/min, luego una retención de 0.6 minutos a 100% de tasa de flujo de 1.5 ml/min; luego Gradiente: 100-20% de B durante 0.1 minutos, tasa de flujo de 1.5 mL/min.

EJEMPLOS 60 A 61.

1-(bis(4-fluorofenil)metil)-N-ciclopropil-4-(3,6-diciano-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-4-il)piperazina-2-carboxamida



(60-61)

A una solución agitada de 1-(bis(4-fluorofenil)metil)-4-(6-bromo-3-ciano-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-4-il)-N-ciclopropilpiperazina-2-carboxamida (80 mg, 0.126 mmol) en NMP (5 mL) se añadió zinc (1.651 mg, 0.025 mmol) y cianuro de zinc (29.7 mg, 0.253 mmol) en nitrógeno. La purga con nitrógeno continuó durante 3 minutos y se añadió dppf (4.20 mg, 7.58 µmol) y $Pd_2(dba)^3$ (11.56 mg, 0.013 mmol). La purga se continuó durante otros 3 min. La mezcla de reacción se calentó hasta 80 °C durante 5 min y se agitó durante 1 hora. La reacción se inactivó con una solución saturada de cloruro de amonio (5 mL). La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 mL). La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se evaporó bajo presión reducida para proporcionar un aceite marrón. El material crudo se

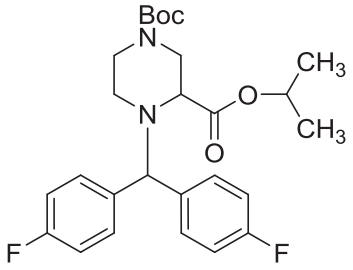
purificó mediante HPLC preparativa. Método: Columna: Sunfire C18 (150 x 19 mm) 5 µm; Fase móvil A: acetato de amonio 10 mM en agua; Fase móvil B: acetonitrilo; Gradiente: 50-68 % de B durante 19 minutos, tasa de flujo de 17 mL/min. Los enantiómeros se separaron usando HPLC quiral. Método de separación quiral: Método: Columna-DAD-1 Celulosa-2 (250 x 4.6) mm, 5 micras; DAD-2 Celulosa-4 (250 x 4,6) mm, 5 µm; M. Fase: DEA al 0.1% en acetonitrilo; Tasa de flujo: 2.0 mL/min.

Ejemplo 60: Enantiómero 1: (4 mg, 5.46 % de rendimiento); LCMS: *m/z* = 580.3 (M+H); rt 1.894 min; LC-MS Método: Columna X Bridge BEH XP C18 (50 x 2.1 mm 2.5 µm; tasa de flujo 1.1 mL/min; tiempo de gradiente de 3 min; temperatura: 50 °C, disolvente B al 0% a disolvente B al 100%; monitoreo a 220 nm (Solvente A: agua al 95 %: acetonitrilo al 5%; acetato de amonio 10 mM; disolvente B: agua al 5 %: acetonitrilo al 95%; acetato de amonio 10 mM). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.26 (d, *J*=9.0 Hz, 1H), 8.22-8.02 (m, 2H), 7.68 (dd, *J*=11.7,8.6 Hz, 2H), 7.70 (dd, *J*=11.6, 8.7 Hz, 2H), 7.28-7.05 (m, 4H), 5.42 (s, 1H), 4.36 (d, *J*=12.7 Hz,1H), 4.16 (dd, *J*=13.2, 3.7 Hz, 1H), 4.05 (d, *J*=13.9 Hz, 1H), 3.67 (t, *J*=10.8 Hz, 1H), 3.54 (s,3H), 3.45 (t, *J*=10.4 Hz, 1H), 3.23 (br. s., 1H), 2.68-2.61 (m, 1H), 2.49-2.44 (m, 1H), 0.67-0.48 (m, 2H), 0.47-0.37 (m, 1H), 0.36-0.27 (m, 1H).

Ejemplo 61: Enantiómero 2: (4 mg, 5.5 % de rendimiento); LCMS: *m/z* = 580.3 (M+H); rt 1.894 min; LC-MS Método: Columna X Bridge BEH XP C18 (50 x 2.1 mm 2.5 µm; tasa de flujo 1.1 mL/min; tiempo de gradiente de 3 min; temperatura: 50 °C, disolvente B al 0% a disolvente B al 100%; monitoreo a 220 nm (Solvente A: agua al 95 %: acetonitrilo al 5%; acetato de amonio 10 mM; disolvente B: agua al 5 %: acetonitrilo al 95%; acetato de amonio 10 mM). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.26 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 8.20-8.03 (m, 2H), 7.68 (dd, *J*=11.6,8.4 Hz, 2H), 7.70 (dd, *J*=11.6, 8.7 Hz, 2H), 7.16 (td, *J*=8.8, 1.5 Hz, 4H), 5.42 (s, 1H), 4.36 (d,*J*=11.5 Hz, 1H), 4.16 (dd, *J*=13.2, 3.4 Hz, 1H), 4.05 (d, *J*=13.9 Hz, 1H), 3.67 (t, *J*=10.6 Hz, 1H),3.54 (s, 3H), 3.45 (t, *J*=10.4 Hz, 1H), 3.23 (br. s., 1H), 2.71-2.61 (m, 1H), 2.48-2.42 (m, 1H),0.65-0.49 (m, 2H), 0.47-0.40 (m, 1H), 0.36-0.23 (m, 1H).

INTERMEDIO 42

4-(bis(4-fluorofenil)metil)piperazina-1,3-dicarboxilato de 1-(terc-butil) 3-isopropilo

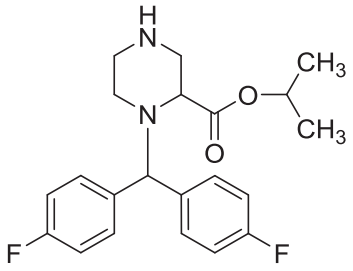


(I-42)

A una solución agitada de ácido 1-(bis(4-fluorofenil)metil)-4- (terc-butoxicarbonil)piperazina-2-carboxílico (250 mg, 0.578 mmol) en DMF (8 mL) se añadió K_2CO_3 (80 mg, 0.578 mmol) y 2-yodopropano (0.347 ml, 3.47 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La reacción se detuvo con agua (50 mL). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3x100 mL). La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se evaporó bajo presión reducida para proporcionar un rendimiento (270 mg, 84%) como un aceite de color marrón. LCMS: *m/z* = 475.5 (M+H); rt 1.60 min. LC-MS Método: Columna- AQUITY UPLC BEH C18 (3.0 x 50 mm) 1.7 µm; Fase móvil A Tampón: acetonitrilo (95: 5); Fase móvil B: Tampón: acetonitrilo (5:95), Tampón: acetato de amonio 10 mM; Gradiente: 20-100% de B durante 2.0 minutos, luego una retención de 0.3 minutos a 100% de B, tasa de flujo 0.7 mL/min.

INTERMEDIO 43

1-(Bis(4-fluorofenil)metil)piperazina-2-carboxilato de isopropilo, HCl



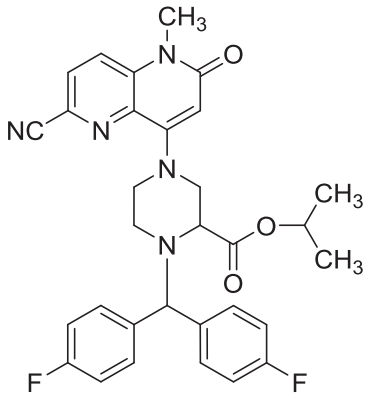
(I-43)

Una solución agitada de 4-(bis(4-fluorofenil)metil)piperazina-1,3-

dicarboxilato de 1-(terc-butil)-3-isopropilo (270 mg, 0.569 mmol) en HCl en dioxano (1.5 mL, 6.00 mmol) se agitó a temperatura ambiente durante 1 horas. La mezcla de reacción se concentró a alto vacío para proporcionar sal de HCl de 1-(bis(4-fluorofenil)metil)piperazina-2-carboxilato de isopropilo (230 mg, 90 % de rendimiento) como un sólido de color marrón. LCMS: *m/z* = 375.2 (M+H); rt 1.606 min. LC-MS Método: Columna-KINETEX-XB-C18 (75 x 3 mm- 2.6 µm); Fase móvil A: Formiato de amonio 10 mM en agua: acetonitrilo (98: 2); Fase móvil B: formiato de amonio 10 mM en agua: acetonitrilo (2:98); Gradiente: 20-100% de B durante 4 minutos, tasa de flujo de 1.0 ml/min, luego una retención de 0.6 minutos a 100% de tasa de flujo de 1.5 ml/min; luego Gradiente: 100-20% de B durante 0.1 minutos, tasa de flujo de 1.5 mL/min.

EJEMPLOS 62 A 63

1-(bis(4-fluorofenil)metil)-4-(6-ciano-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-4-il)piperazina-2-carboxilato de isopropilo



(62-63)

A una solución agitada de fluorometanosulfonato de 6-ciano-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-4-ilo (100 mg, 0.300 mmol) en acetonitrilo (8 mL) se añadió DIPEA (0.157 mL, 0.900 mmol) y sal HCl de 1-(bis(4-fluorofenil)metil)piperazina-2-carboxilato de isopropilo (123 mg, 0.300 mmol). La mezcla de reacción se calentó hasta 85 °C durante 5 min y se agitó durante 1 horas. La mezcla de reacción se filtró y se concentró a alto vacío para proporcionar una goma de color marrón. El material crudo se purificó mediante HPLC preparativa. Método: Columna- SUNFIRE C18 (150 mm x 19 mm ID, 5

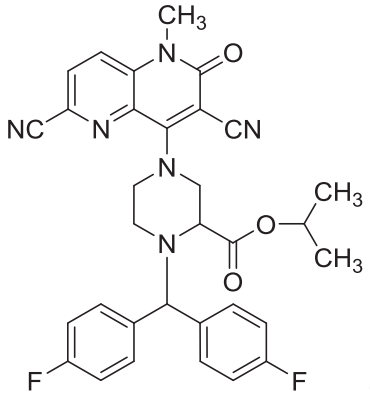
µm); Fase móvil A: acetato de amonio 10 mM en agua; Fase móvil B: acetonitrilo; Gradiente: 40-60% de B durante 3.0 minutos, tasa de flujo de 17 ml/min, luego una retención de 17 minutos a una tasa de flujo de 60-100% B de 17 ml/min. Para proporcionar el producto en forma de mezcla enantiomérica. Los enantiómeros se separaron usando HPLC quiral. Separación quiral: Método: Columna-DAD-1 Celulosa-2 (250 x 4.6) mm, 5 micras; DAD-2 celulosa 4 (250 x 4,6) mm, 5 micras; M. Fase: DEA al 0.1% en metanol; Tasa de flujo: 2.0 mL/min.

Ejemplo 62: Enantiómero 1: (17.5 mg, 10.0 % de rendimiento); LCMS: *m/z* = 558.3 (M+H); rt 2.156 min; LC-MS Método: Columna X Bridge BEH XP C18 (50 x 2.1 mm 2.5 µm; tasa de flujo 1.1 mL/min; tiempo de gradiente de 3 min; temperatura: 50 °C, disolvente B al 0% a disolvente B al 100%; monitoreo a 220 nm (Solvente A: agua al 95 %: acetonitrilo al 5%; acetato de amonio 10 mM; disolvente B: agua al 5 %: acetonitrilo al 95%; acetato de amonio 10 mM). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.16 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 8.07 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 7.57 (dd, *J*=8.8, 5.4 Hz, 2H), 7.43-7.30 (m, 2H), 7.23-7.06 (m, 4H), 6.12 (s, 1H), 5.20 (s, 1H), 4.74 (dt, *J*=12.5, 6.3 Hz, 1H), 4.65 (d, *J*=13.2 Hz, 1H), 4.01 (d, *J*=10.3 Hz, 1H), 3.58-3.50 (m, 3H), 3.47(dd, *J*=13.1, 3.8 Hz, 1H), 3.38-3.33 (m, 2H), 3.19-3.09 (m, 1H), 2.66-2.54 (m, 1H), 1.12 -0.95 (m, 3H), 0.93-0.85 (m, 3H).

Ejemplo 63: Enantiómero 2: (20.7 mg, 11.4 % de rendimiento); LCMS: *m/z* = 558.3 (M+H); rt 2.157 min; LC-MS Método: Columna X Bridge BEH XP C18 (50 x 2.1 mm 2.5 µm; tasa de flujo 1.1 mL/min; tiempo de gradiente de 3 min; temperatura: 50 °C, disolvente B al 0% a disolvente B al 100%; monitoreo a 220 nm (Solvente A: agua al 95 %: acetonitrilo al 5%; acetato de amonio 10 mM; disolvente B: agua al 5 %: acetonitrilo al 95%; acetato de amonio 10 mM). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.27 (d, *J*=8.8 Hz, 1 H), 8.17 (d, *J*=9.0 Hz, 1 H), 7.59-7.66 (m, 2 H), 7.45-7.50 (m, 2 H), 7.12-7.21 (m, 4 H), 5.32 (s, 1 H), 4.72-4.80 (m, 1 H), 4.46-4.54 (m, 1 H), 4.25-4.37 (m, 1 H), 3.94-4.02 (m, 1 H), 3.47-3.57 (m, 5 H), 2.66-2.73 (m, 2 H), 1.03 (d, *J*=6.4 Hz, 3 H), 0.95 (d, *J*=6.4 Hz, 3 H).

EJEMPLOS 64 A 65.

1-(bis(4-fluorofenil)metil)-4-(3,6-diciano-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-4-il)piperazina-2-carboxilato de isopropilo



(64-65)

A una solución agitada de fluorometanosulfonato de 3,6-diciano-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-4-ilo (40 mg, 0.112 mmol) en acetonitrilo (6 mL) se añadió DIPEA (0.059 mL, 0.335 mmol) y sal HCl de isopropilo de 1-(bis(4-fluorofenil)metil)piperazina-2-carboxilato (45.9 mg, 0.112 mmol). La mezcla de reacción se calentó hasta 85 °C durante 5 min y se agitó durante 1 hora. La mezcla de reacción se filtró y se concentró a alto vacío para proporcionar una goma de color marrón. El material crudo se purificó mediante HPLC preparativa con las siguientes condiciones: Columna: Waters XBridge C18, 150 mm x 19 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: acetonitrilo al 5:95: agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95:5 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Gradiente: una retención de 2 minutos al 18% B, 18-67% B durante 25 minutos, luego se mantuvo 5 minutos a 100 % B; Tasa de flujo: 15 ml/min; Temperatura de columna: 25 °C. La recolección de fracciones fue activada por señales de MS Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga para proporcionar el producto como una mezcla enantiomérica. Los enantiómeros se separaron usando HPLC quiral. Separación quiral: Método: Columna-DAD-1 Celulosa-2 (250 x 4.6) mm, 5 micras; DAD-2 celulosa 4 (250 x 4,6) mm, 5 micras; M. Fase: DEA al 0.1% en acetonitrilo: IPA (70:30); Tasa de flujo: 2.0 mL/min.

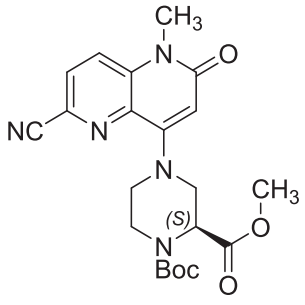
Ejemplo 64: Enantiómero 1: (5.6 mg, 8.6 % de rendimiento); LCMS: *m/z* =

583.3 (M+H); rt 2.21 min; LC-MS Método: Columna X Bridge BEH XP C18 (50 x 2.1 mm 2.5 µm; tasa de flujo 1.1 mL/min; tiempo de gradiente de 3 min; temperatura: 50 °C, disolvente B al 0% a disolvente B al 100%; monitoreo a 220 nm (Solvente A: agua al 95 %: acetonitrilo al 5%; acetato de amonio 10 mM; disolvente B: agua al 5 %: acetonitrilo al 95%; acetato de amonio 10 mM). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.27 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 8.17 (d, *J*=9.0 Hz, 1H), 7.62 (dd, *J*=8.8, 5.6 Hz, 2H), 7.54-7.39 (m, 2H), 7.16 (q, *J*=9.0 Hz, 4H), 5.32 (s, 1H), 4.76 (quin, *J*=6.2 Hz, 1H), 4.50 (d, *J*=13.2 Hz, 1H), 4.37-4.21 (m, 1H), 3.98 (dd,=13.1, 3.3 Hz, 1H), 3.65-3.44 (m, 4H), 3.37 (br. s., 1H), 2.81-2.62 (m, 2H), 1.03 (d, *J*=6.4 Hz, 3H), 0.95 (d, *J*=6.4 Hz, 3H).

Ejemplo 65: Enantiómero 2: (5.2 mg, 8.0 % de rendimiento); LCMS: *m/z* = 583.3 (M+H); rt 2.21 min; LC-MS Método: Columna X Bridge BEH XP C18 (50 x 2.1 mm 2.5 µm; tasa de flujo 1.1 mL/min; tiempo de gradiente de 3 min; temperatura: 50 °C, disolvente B al 0% a disolvente B al 100%; monitoreo a 220 nm (Solvente A: agua al 95 %: acetonitrilo al 5%; acetato de amonio 10 mM; disolvente B: agua al 5 %: acetonitrilo al 95%; acetato de amonio 10 mM). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.27 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 8.17 (d, *J*=9.0 Hz, 1H), 7.62 (dd, *J*=8.8, 5.6 Hz, 2H), 7.54-7.40 (m, 2H), 7.16 (q, *J*=9.0 Hz, 4H),,5.32 (s, 1H), 4.76 (dt, *J*=12.5, 6.2 Hz, 1H), 4.50 (d, *J*=13.2 Hz, 1H), 4.35-4.24 (m, 1H), 3.98(dd, *J*=13.2, 3.4 Hz, 1H), 3.63-3.45 (m, 5H), 2.77-2.63 (m, 2H), 1.03 (d, *J*=6.4 Hz, 3H), 0.95 (d, *J*=6.4 Hz, 3H).

INTERMEDIO 44

(S)-4-(6-ciano-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-4-il)piperazina-1,2-dicarboxilato de 1-(terc-butilo) 2-metilo

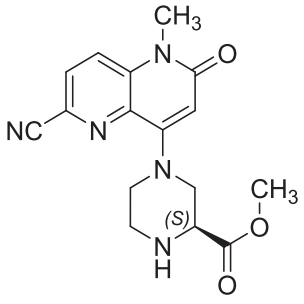


(I-44)

A una solución agitada de fluorometanosulfonato de 6-ciano-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-4-ilo (220 mg, 0.660 mmol) en acetonitrilo (6 mL) se añadió DIPEA (0.346 ml, 1.981 mmol) y (S)-piperazina-1,2-dicarboxilato de 1-(terc-butil) 2-metilo (161 mg, 0.660 mmol). La mezcla de reacción se calentó hasta 85 °C durante 5 min y se agitó durante 3 horas. La mezcla de reacción se concentró a alto vacío para proporcionar una goma de color marrón. El compuesto crudo se purificó por ISCO® (usando una columna de gel de sílice de 12g; usando acetato de etilo al 68-73% /éter de petróleo) para proporcionar (S)-4-(6-ciano-1)-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-4-il)piperazina-1,2-dicarboxilato de 1-(terc-butil) 2-metilo (230 mg, 80% de rendimiento) como una goma de color marrón. LCMS: m / z = 428.2 (M+H); rt 2.367 min.LC-MS Método: Columna-KINETEX-XB-C18 (75 x 3 mm- 2.6 µm); Fase móvil A: Formiato de amonio 10 mM en agua: acetonitrilo (98: 2); Fase móvil B: formiato de amonio 10 mM en agua: acetonitrilo (2:98); Gradiente: 20-100% de B durante 4 minutos, tasa de flujo de 1.0 ml/min, luego una retención de 0.6 minutos a 100% de tasa de flujo de 1.5 ml/min; luego Gradiente: 100-20% de B durante 0.1 minutos, tasa de flujo de 1.5 mL/min.

INTERMEDIO 45

(S)-4-(6-ciano-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-4-il)piperazina-2-carboxilato de metilo, TFA



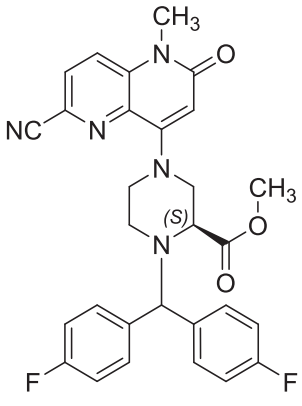
(I-45)

A una solución agitada de (S)-4-(6-ciano-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-4-il)piperazina-1,2-dicarboxilato de 1-(terc-butil) 2-metilo (230 mg, 0.538 mmol) en DCM (5 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró a alto vacío para

proporcionar sal de TFA de (S)-4- (6-ciano-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-4-il) piperazina-2-carboxilato de metilo (230 mg, 80% de rendimiento) como una goma de color marrón. LCMS: *m/z* = 328.2 (M+H); rt 0.751 min. LC-MS Método: Columna-KINETEX-XB-C18 (75 X 3 mm-2.6 µm); Fase móvil A: TFA al 0.1% en agua Milli-Q; Fase móvil B: TFA al 0.1% en acetonitrilo; Gradiente: 20-100% de B durante 4.0 minutos, tasa de flujo de 1.0 mL/min, luego una retención de 0.6 minutos a una tasa de flujo de 100% B a 1.5 mL/min, 100-20% de B durante 0.1 minutos, tasa de flujo a 1.5 mL/min.

EJEMPLO 66

(S)-1-(bis(4-fluorofenil)metil)-4-(6-ciano-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-4-il)piperazina-2-carboxilato de metilo



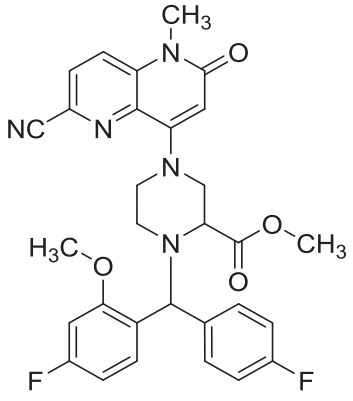
(66)

A una solución agitada de sal de TFA de (S)-4- (6-ciano-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-4-il) piperazina-2-carboxilato de metilo (60 mg, 0.136 mmol) en acetonitrilo (6 mL) se agregaron DIPEA (0.024 ml, 0.136 mmol) y 4,4'-(clorometileno)bis(fluorobenceno) (32.4 mg, 0.136 mmol). La mezcla de reacción se calentó hasta 80 °C durante 3 min y se agitó durante 16 horas. La mezcla de reacción se filtró y se concentró a alto vacío para proporcionar una goma de color marrón. El material crudo se purificó mediante HPLC preparativa con las siguientes condiciones: Columna: Inersil ODS, 21 x 250 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: acetato de amonio 10 mM pH-4.5 con ácido acético; Fase móvil B: metanol: acetonitrilo (1:1); Gradiente: 70-100% B durante 25 minutos, luego una retención de 5 minutos a 100% B; Flujo: 18 mL/min. Las

fracciones que contenían el producto se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga para proporcionar -1-(bis(4-fluorofenil)metil)-4-(6-ciano-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-4-il) piperazina-2-carboxilato de metilo (9.6 mg, 13.15% de rendimiento). *m/z* = 530.2 (M+H); rt 2.1 min; LC-MS Método: Columna X Bridge BEH XP C18 (50 x 2.1 mm 2.5 µm; tasa de flujo 1.1 mL/min; tiempo de gradiente de 3 min; temperatura: 50 °C, disolvente B al 0% a disolvente B al 100%; monitoreo a 220 nm (Solvente A: agua al 95 %: acetonitrilo al 5%; acetato de amonio 10 mM; disolvente B: agua al 5 %: acetonitrilo al 95%; acetato de amonio 10 mM). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.16 (d, *J*=9.0 Hz, 1H), 8.08 (d, *J*=9.0 Hz, 1H), 7.57 (dd, *J*=8.6, 5.6 Hz, 2H), 7.43-7.30 (m, 2H), 7.24-7.04 (m, 4H), 6.14 (s, 1H), 5.17 (s, 1H), 4.78 (d,*J*=12.5 Hz, 1H), 3.64 (d, *J*=10.3 Hz, 1H), 3.60 (s, 3H), 3.54 (s, 3H), 3.46-3.34 (m, 2H), 3.20 -3.12 (m, 1H), 3.09-2.99 (m, 1H), 2.68-2.61 (m, 1H).

EJEMPLOS 67-68

4-(6-ciano-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-napftiridin-4-il)-1-((4-fluoro-2-metoxifenil)(4-fluorofenil)metil)piperazina-2-carboxilato de metilo



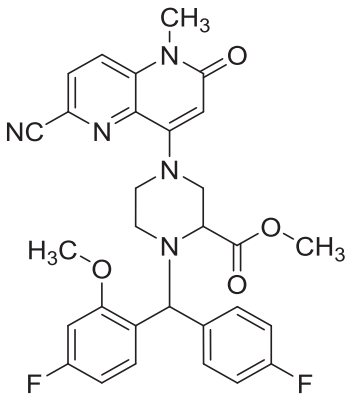
(67-68)

A una solución agitada de 4-(6-ciano-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-4-il)piperazina-2-carboxilato de metilo (150 mg, 0458 mmol) se añadió acetonitrilo (8 mL) DIPEA (0.240 mL, 1.375 mmol) y 1-(cloro(4-fluorofenil)metil)-4-fluoro-2-metoxibenceno (123 mg, 0.458 mmol). La mezcla de reacción se calentó hasta 85 °C durante 5 min y se agitó durante 3 horas. La mezcla de reacción se filtró y se concentró a alto vacío para proporcionar una goma de

color marrón. El material crudo se purificó mediante HPLC preparativa: Método: Columna - SUNFIRE C18 (150 mm x 19 mm ID, 5 µm); Fase móvil A: acetato de amonio 10 mM en agua; Fase móvil B: acetonitrilo; Gradiente: 40-60% de B durante 3.0 minutos, tasa de flujo de 17 ml/min, luego una retención de 17 minutos a una tasa de flujo de 60-100% B de 17 ml/min. Isómero A (mezcla de diastereómeros): Ejemplo 67; e Isómero B (Mezcla de diastereómeros): Ejemplo 68. Los enantiómeros se separaron usando HPLC quiral.

EJEMPLOS 69 A 70.

4-(6-ciano-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-napftiridin-4-il)-1-((4-fluoro-2-metoxifenil)(4-fluorofenil)metil)piperazina-2-carboxilato de metilo



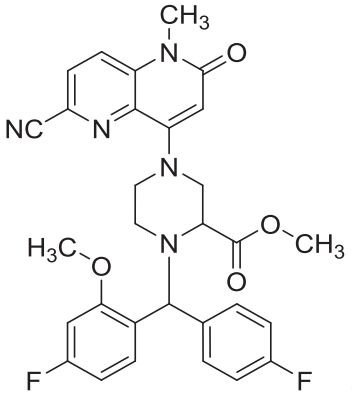
(69-70)

Los enantiómeros se separaron usando HPLC quiral. Método de separación quiral para el Isómero A (Mezcla de diastereómeros): Ejemplo 67: Método: Columna- Celulosa C5 (250 x 4.6) mm, 5 micras; M. Fase A: DEA al 0.1% en metanol; Tasa de flujo: 1.0 mL/min. Isómero-1 (Homoquiral): Ejemplo 69: (4.2 mg, 34.1 % de rendimiento); LCMS: *m/z* = 560.2 (M+H); rt 2.091 min; LC-MS Método: Columna X Bridge BEH XP C18 (50 x 2.1 mm 2.5 µm; tasa de flujo 1.1 mL/min; tiempo de gradiente de 3 min; temperatura: 50 °C, disolvente B al 0% a disolvente B al 100%; monitoreo a 220 nm (Solvente A: agua al 95 %: acetonitrilo al 5%; acetato de amonio 10 mM; disolvente B: agua al 5 %: acetonitrilo al 95%; acetato de amonio 10 mM). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.15 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 8.08 (d, *J*=9.0 Hz, 1H), 7.55-7.34 (m,3H), 7.15 (t, *J*=8.9 Hz, 2H), 6.88 (dd, *J*=11.4, 2.6 Hz, 1H), 6.77 (td, *J*=8.4, 2.4 Hz, 1H), 6.13

(s,1H), 5.52 (s, 1H), 4.67 (d, *J*=12.2 Hz, 1H), 3.85-3.71 (m, 3H), 3.60 (s, 4H), 3.56-3.47 (m,4H), 3.40-3.35 (m, 1H), 3.23 (dd, *J*=12.5, 3.9 Hz, 1H), 3.14-3.04 (m, 1H), 2.59-2.53 (m, 1H). Isómero-2 (Homoquiral): Ejemplo 70: (1.8 mg, 15.0 % de rendimiento); LCMS: *m/z* = 560.2 (M+H); rt 2.091 min; LC-MS Método: Columna X Bridge BEH XP C18 (50 x 2.1 mm 2.5 µm; tasa de flujo 1.1 mL/min; tiempo de gradiente de 3 min; temperatura: 50 °C, disolvente B al 0% a disolvente B al 100%; monitoreo a 220 nm (Solvente A: agua al 95 %: acetonitrilo al 5%; acetato de amonio 10 mM; disolvente B: agua al 5 %: acetonitrilo al 95%; acetato de amonio 10 mM). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.15 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 8.08 (d, *J*=9.0 Hz, 1H), 7.55-7.36 (m,3H), 7.15 (t, *J*=8.9 Hz, 2H), 6.88 (dd, *J*=11.5, 2.4 Hz, 1H), 6.77 (td, *J*=8.4, 2.4 Hz, 1H), 6.13 (s,1H), 5.52 (s, 1H), 4.67 (d, *J*=12.7 Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.60 (s, 4H), 3.56-3.48 (m, 4H), 3.43 -3.33 (m, 1H), 3.23 (dd, *J*=12.5, 3.9 Hz, 1H), 3.14-3.03 (m, 1H), 2.55 (d, *J*=11.7 Hz, 1H).

EJEMPLOS 71 A 72

4-(6-ciano-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-napftiridin-4-il)-1-((4-fluoro-2-metoxifenil)(4-fluorofenil)metil)piperazina-2-carboxilato de metilo



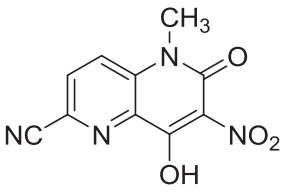
(71-72)

Método de separación quiral: Columna: Chiralcel ODH (250 x 4,6) mm; 5 µm; Modo Isocrático, Co-Solvente: NH_4OH al 0.2% en metanol y acetonitrilo (1:1); Porcentaje de co-solvente: 30 %, temperatura de columna: 30 °C; Contrapresion: 100 bars; Total Flujo: 4 g/min. Separación quiral del Isómero B (mezcla de diastereómeros) Ejemplo 68. Isómero-1 (Homoquiral): Ejemplo 71: (4.9 mg, 37.8 % de rendimiento); LCMS: *m/z* = 560.2 (M+H); rt 2.11 min; LC-MS

Método: Columna X Bridge BEH XP C18 (50 x 2.1 mm 2.5 µm; tasa de flujo 1.1 mL/min; tiempo de gradiente de 3 min; temperatura: 50 °C, disolvente B al 0% a disolvente B al 100%; monitoreo a 220 nm (Solvente A: agua al 95 %: acetonitrilo al 5%; acetato de amonio 10 mM; disolvente B: agua al 5 %: acetonitrilo al 95%; acetato de amonio 10 mM). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.15 (d, *J*=9.0 Hz, 1H), 8.08 (d, *J*=9.0 Hz,1H), 7.78 (t, *J*=7.8 Hz, 1H), 7.37-7.19 (m, 2H), 7.19-7.02 (m, 2H), 6.92-6.76 (m, 2H), 6.21 -6.06 (m, 1H), 5.55-5.37 (m, 1H), 4.81 (d, *J*=12.5 Hz, 1H), 3.85-3.70 (m, 4H), 3.60 (s, 4H), 3.58-3.44 (m,4H), 3.44-3.36 (m, 1H), 3.11-3.00 (m, 1H), 2.76-2.67 (m, 1H). Isómero-2 (Homoquiral): Ejemplo 72: (4.7 mg, 36.2 % de rendimiento); LCMS: *m/z* = 560.3 (M+H); rt 2.11 min; LC-MS Método: Columna X Bridge BEH XP C18 (50 x 2.1 mm 2.5 µm; tasa de flujo 1.1 mL/min; tiempo de gradiente de 3 min; temperatura: 50 °C, disolvente B al 0% a disolvente B al 100%; monitoreo a 220 nm (Solvente A: agua al 95 %: acetonitrilo al 5%; acetato de amonio 10 mM; disolvente B: agua al 5 %: acetonitrilo al 95%; acetato de amonio 10 mM). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.13-8.18 (m, 1 H), 8.06-8.10 (m, 1 H), 7.79 (t, *J*=7.8 Hz, 1 H), 7.23-7.29 (m, 2 H), 7.08-7.15 (m, 2 H), 6.81-6.88 (m, 2 H), 6.14 (s, 1 H), 5.47 (s, 1 H), 4.79-4.84 (m, 1 H), 3.76 (s, 3 H), 3.59-3.65 (m, 1 H), 3.58 (s, 3 H), 3.53 (s, 3 H), 3.35-3.45 (m, 1 H), 2.96-3.12 (m, 2 H), 2.69-2.73 (m, 1 H), 2.52-2.54 (m, 1 H).

INTERMEDIO 46

8-hidroxi-5-metil-7-nitro-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo



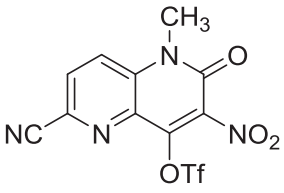
(I-46)

A una solución agitada de 8-hidroxi-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo (1 g, 4.97 mmol) en ácido acético (10 mL) se añadió ácido nítrico (0.666 mL, 14.91 mmol). La mezcla se calentó a 80 °Cdurante 1 hora. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con agua, se agitó durante 10 minutos y el sólido resultante se filtró para

proporcionar 8-hidroxi-5-metil-7-nitro-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo (0.805 g, 65.1% de rendimiento) como un sólido de color amarillo pálido; LCMS: m / z = 247.2 (M+H); rt 1.190 min.LC-MS Método: Columna-KINETEX-XB-C18 (75 x 3 mm- 2.6 µm); Fase móvil A: Formiato de amonio 10 mM en agua: acetonitrilo (98: 2); Fase móvil B: formiato de amonio 10 mM en agua: acetonitrilo (2:98); Gradiente: 20-100% de B durante 4 minutos, tasa de flujo de 1.0 ml/min, luego una retención de 0.6 minutos a 100% de tasa de flujo de 1.5 ml/min; luego Gradiente: 100-20% de B durante 0.1 minutos, tasa de flujo de 1.5 mL/min.

INTERMEDIO 47

Trifluorometanosulfonato de 6-ciano-1-metil-3-nitro-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-4-ilo

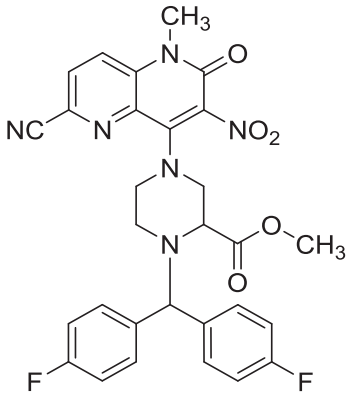


(I-47)

A una suspensión de 8-hidroxi-5-metil-7-nitro-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo (0.25 g, 1.016 mmol) en DCM seco (10 mL) se añadó TEA (0.212 mL, 1.523 mmol) seguido de anhídrido trifluorometanosulfónico (0.183 mL, 1.117 mmol) bajo atmósfera de nitrógeno a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 3 horas. La mezcla de reacción se diluyó con DCM, se lavó con agua, la capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se evaporó bajo presión reducida para proporcionar Trifluorometanosulfonato de 6-ciano-1-metil-3-nitro-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-4-ilo (0,25 g, 48.8% de rendimiento) como un sólido de color marrón claro; LCMS: *m/z* = 379.2 (M+H); rt 1.66 min. LC-MS Método: Columna- AQUITY UPLC BEH C18 (3.0 x 50 mm) 1.7 µm; Fase móvil A: Tampón: acetonitrilo (95: 5); Fase móvil B: Tampón: acetonitrilo (5:95), Tampón: acetato de amonio 10 mM; Gradiente: 20-100% de B durante 2.0 minutos, luego una retención de 0.2 minutos a 100% de B, tasa de flujo 0.7 mL/min.

EJEMPLO 73

1-(bis(4-fluorofenil)metil)-4-(6-ciano-1-metil-3-nitro-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-4-il)piperazina-2-carboxilato de metilo



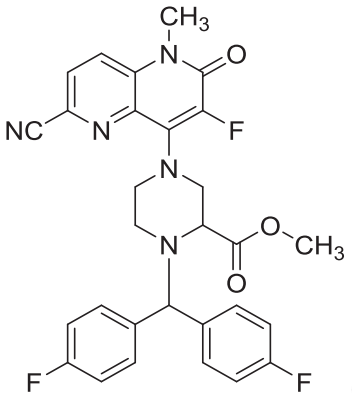
(73)

A una solución agitada de fluorometanosulfonato de 6-ciano-1-metil-3-nitro-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-4-ilo (80 mg, 0.212 mmol) en acetonitrilo (6 mL) se añadió DIPEA (0.111 mL, 0.635 mmol) y sal HCl de 1-(bis(4-fluorofenil)metil)piperazina-2-carboxilato de metilo (81 mg, 0.212 mmol). La mezcla de reacción se calentó hasta 85 °C durante 5 min y se agitó durante 1 horas. La mezcla de reacción se filtró y se concentró a alto vacío para proporcionar una goma de color marrón. El material crudo se purificó mediante HPLC preparativa con las siguientes condiciones: Columna: Sunfire C18, 19 x 150 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: acetato de amonio 10 mM pH-4.5 con ácido acético; Fase móvil B: metanol: acetonitrilo (1:1); Gradiente: 60-80% durante 15 minutos, luego una retención de 5 minutos a 100% B; Flujo: 17 mL/min. Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga para proporcionar el producto como una mezcla enantiomérica. Los enantiómeros se separaron usando HPLC quiral. Método de separación quiral: Columna: Chiralcel ODH (250 x 4,6) mm; 5 µm; Modo Isocrático, Co-Solvente: NH_4OH al 0.2% en metanol y acetonitrilo (1:1); Porcentaje de co-solvente: 25%, temperatura de columna: 30 °C; Contrapresion: 100 bars; Total Flujo: 3 g/min. Ejemplo 73: Enantiómero 1: (3.0 mg, 2.4 % de rendimiento); LCMS: *m/z* = 575.2 (M+H); rt 2.206 min; LC-MS Método: Columna

X Bridge BEH XP C18 (50 x 2.1 mm 2.5 µm; tasa de flujo 1.1 mL/min; tiempo de gradiente de 3 min; temperatura: 50 °C, disolvente B al 0% a disolvente B al 100%; monitoreo a 220 nm (Solvente A: agua al 95 %: acetonitrilo al 5%; acetato de amonio 10 mM; disolvente B: agua al 5 %: acetonitrilo al 95%; acetato de amonio 10 mM). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.29 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 8.22 (d, *J*=9.0 Hz, 1H), 7.59 (dd, *J*=8.6, 5.9 Hz, 2H), 7.42 (dd, *J*=8.7, 5.5 Hz, 2H), 7.24-7.06 (m, 4H), 5.25 (s, 1H), 3.79 (d,*J*=10.3 Hz, 2H), 3.65-3.55 (m, 4H), 3.53 (s, 4H), 3.28 (br. s., 3H).

EJEMPLOS 74 A 75

1-(bis(4-fluorofenil)metil)-4-(6-ciano-3-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-4-il)piperazina-2-carboxilato de metilo



(74-75)

A una solución agitada de 1-(bis(4-fluorofenil)metil)-4-(6-ciano-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-4-il)piperazina-2-carboxilato (90 mg, 0.170 mmol) en acetonitrilo (6 mL) a 0 °C se añadió bis(tetrafluoroborato) de 1-clorometil-4-fluoro-1,4-diazoniabiciclo 2.2.2 octano (78 mg, 0.221 mmol) en THF/H_2O (0.5/0.5 mL) por goteo. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1.5 h. La mezcla de reacción se calentó lentamente a temperatura ambiente y se agitó durante 1.5 h más. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida para proporcionar un aceite de color marrón. El material crudo se purificó mediante HPLC preparativa (Método) Columna: Sun fire OBD (250 x 30 ID) 5 µm; Fase móvil A: acetato de amonio 10 mM en agua Milli Q; Fase móvil B: acetonitrilo; Tasa de flujo: 25 mL/min; Gradiente: 60-100% B durante 20 minutos. Las

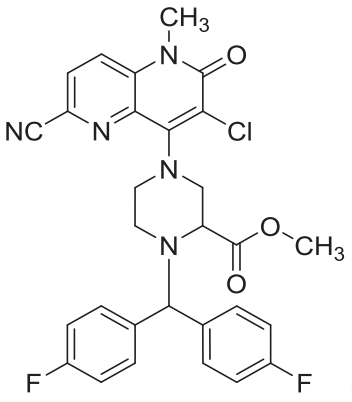
fracciones que contenían el producto se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga para proporcionar el producto como una mezcla enantiomérica. Los enantiómeros se separaron usando HPLC quiral. Método de separación quiral: Columna- Celulosa C4 (250 x 21) mm, 5 micras; M. Fase A: M. Fase B: metanol al 100%; Tasa de flujo: 20 mL/min.

Ejemplo 74: Enantiómero 1: (2.7 mg, 2.9 % de rendimiento); LCMS: *m/z* = 548.2 (M+H); rt 2.15 min; LC-MS Método: Columna X Bridge BEH XP C18 (50 x 2.1 mm 2.5 µm; tasa de flujo 1.1 mL/min; tiempo de gradiente de 3 min; temperatura: 50 °C, disolvente B al 0% a disolvente B al 100%; monitoreo a 220 nm (Solvente A: agua al 95 %: acetonitrilo al 5%; acetato de amonio 10 mM; disolvente B: agua al 5 %: acetonitrilo al 95%; acetato de amonio 10 mM). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.25-7.99 (m, 2H), 7.59 (dd, *J*=8.7, 5.7 Hz, 2H), 7.40 (dd, *J*=8.7, 5.7 Hz, 2H), 7.26-7.04 (m, 4H), 5.19 (s, 1H), 4.07 (d, *J*=13.9 Hz, 1H), 3.71-3.57 (m,5H), 3.55 (s, 3H), 3.49-3.38 (m, 2H), 3.35 (br. s., 1H), 2.59 (d, *J*=11.2 Hz, 1H).

Ejemplo 75: Enantiómero 2: (4.0 mg, 7.25 4.27% de rendimiento); LCMS: *m/z* = 548.2 (M+H); rt 2.15 min; LC-MS Método: Columna X Bridge BEH XP C18 (50 x 2.1 mm 2.5 µm; tasa de flujo 1.1 mL/min; tiempo de gradiente de 3 min; temperatura: 50 °C, disolvente B al 0% a disolvente B al 100%; monitoreo a 220 nm (Solvente A: agua al 95 %: acetonitrilo al 5%; acetato de amonio 10 mM; disolvente B: agua al 5 %: acetonitrilo al 95%; acetato de amonio 10 mM). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.28-8.09 (m, 2H), 7.59 (dd, *J*=8.6, 5.6 Hz, 2H), 7.40 (dd, *J*=8.7, 5.5 Hz, 2H), 7.24-7.03 (m, 4H), 5.19 (s, 1H), 4.07 (d, *J*=12.2 Hz, 1H), 3.70-3.57 (m,5H), 3.55 (s, 3H), 3.50-3.37 (m, 2H), 3.37-3.32 (m, 1H), 2.59 (d, *J*=11.2 Hz, 1H).

EJEMPLOS 76 A 77

1-(bis(4-fluorofenil)metil)-4-(3-cloro-6-ciano-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-4-il)piperazina-2-carboxilato de metilo



(76-77)

A una solución agitada de 1-(bis(4-fluorofenil)metil)-4-(6-ciano-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-4-il)piperazina-2-carboxilato de metilo (120 mg, 0.227 mmol) en DCM (8 mL) se añadio NCS (60.5 mg, 0.453 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La reacción se detuvo con agua (5 mL). La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 mL). La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se evaporó bajo presión reducida para proporcionar un aceite marrón. El material crudo se purificó mediante HPLC preparativa con las siguientes condiciones: Columna: Waters XBridge C18, 150 mm x 19 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: acetonitrilo al 5:95: agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: Acetonitrilo al 95:5: agua con acetato de amonio 10 mM; Gradiente: retención de 0 minutos a 50% B, 50-72% B durante 15 minutos, luego 5 minutos a 100% B; Tasa de flujo: 15 ml/min; Temperatura de columna: 25 °C. La recolección de fracciones fue activada por señales de MS Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga para proporcionar el producto como una mezcla enantiomérica. Los enantiómeros se separaron usando HPLC quiral. Método de separación quiral: Método: Columna- Lux-celulosa C2 (250 x 21.2) mm, 5 micras; M. Fase: hidróxido de amonio al 0.1% en acetonitrilo: metanol (70:30); Tasa de flujo: 20 mL/min.

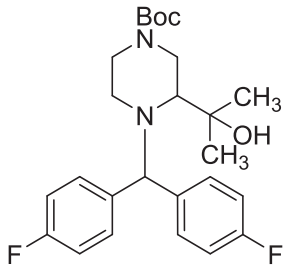
Ejemplo 76: Enantiómero 1: (20.3 mg, 15.9 % de rendimiento); LCMS: *m/z* = 564.2 (M+H); rt 2.35 min; LC-MS Método: Columna-X Puente BEH XP C18 (50 x 2.1 mm 2.5 µm; tasa de flujo 1.1 ml/min; tiempo de gradiente de 3 min;

temperatura: 50 °C, disolvente B al 0% a disolvente B al 100%; monitoreo a 220 nm (Solvente A: agua al 95 %: acetonitrilo al 5%; acetato de amonio 10 mM; disolvente B: agua al 5 %: acetonitrilo al 95%; acetato de amonio 10 mM). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.28-8.10 (m, 2H), 7.61 (dd, *J*=8.7, 5.5 Hz, 2H), 7.51-7.34(m, 2H), 7.23-7.06 (m, 4H), 5.33 (s, 1H), 3.95 (dd, *J*=12.7, 3.4 Hz, 1H), 3.79 (d, *J*=12.7 Hz,1H), 3.64 (s, 3H), 3.56-3.41 (m, 6H), 3.41-3.33 (m, 1H), 2.59 (d, *J*=11.2 Hz, 1H).

Ejemplo 77: Enantiómero 2: (17.5 mg, 0.031 mmol, rendimiento del 13.69%); LCMS: *m/z* = 564.2 (M+H); rt 2.35 min; LC-MS Método: Columna-X Puente BEH XP C18 (50 x 2.1 mm 2.5 µm; tasa de flujo 1.1 ml/min; tiempo de gradiente de 3 min; temperatura: 50 °C, disolvente B al 0% a disolvente B al 100%; monitoreo a 220 nm (Solvente A: agua al 95 %: acetonitrilo al 5%; acetato de amonio 10 mM; disolvente B: agua al 5 %: acetonitrilo al 95%; acetato de amonio 10 mM). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) □ 8.28-8.09 (m, 2H), 7.61 (dd, *J*=8.7, 5.5 Hz, 2H), 7.49-7.38(m, 2H), 7.24-7.05 (m, 4H), 5.33 (s, 1H), 3.95 (dd, *J*=12.7, 3.4 Hz, 1H), 3.79 (d, *J*=12.2 Hz,1H), 3.64 (s, 3H), 3.55-3.41 (m, 6H), 3.41-3.33 (m, 1H), 2.59 (d, *J*=10.5 Hz, 1H).

INTERMEDIO 48

4-(bis(4-fluorofenil)metil)-3-(2-hidroxipropan-2-il))piperazina-1-carboxilato de terc-butilo



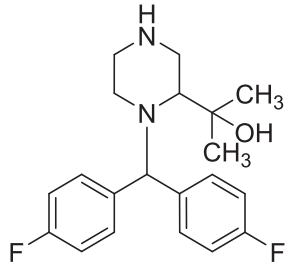
(I-48)

A una solución agitada de 4-(bis (4-fluorofenil)metil)piperazina-1,3-dicarboxilato de 1-(terc-butil) 3-metilo (0.3 g, 0.672 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml) a 0 °C se añadió cloruro de metil magnesio en THF (1.120 ml, 3.36 mmol) por goteo bajo nitrógeno durante 3 min. La mezcla de reacción se calentó lentamente a temperatura ambiente y se agitó durante 3 horas. La reacción se

apagó con una solución saturada de cloruro de amonio (50 ml). La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 mL). La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se evaporó bajo presión reducida para proporcionar 4-(bis(4-fluorofenil)metil)-3-(2-hidroxipropan-2-il)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (290 mg, 92 % rendimiento) como un aceite de color marrón. LCMS: *m/z* = 447.3 (M+H); rt 3.58 min; LC-MS Método: Columna-KINETEX-XB-C18 (75 x 3 mm- 2.6 µm); Fase móvil A: Formiato de amonio 10 mM en agua: acetonitrilo (98: 2); Fase móvil B: formiato de amonio 10 mM en agua: acetonitrilo (2:98); Gradiente: 20-100% de B durante 4 minutos, tasa de flujo de 1.0 ml/min, luego una retención de 0.6 minutos a 100% de tasa de flujo de 1.5 ml/min; luego Gradiente: 100-20% de B durante 0.1 minutos, tasa de flujo de 1.5 mL/min.

INTERMEDIO 49

2-(1-(bis(4-fluorofenil)metil)piperazin-2-il)propan-2-ol, HCl

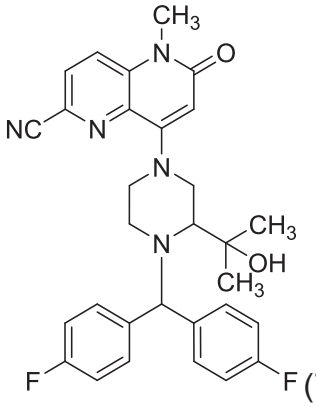


(I-49)

4-(bis(4-fluorofenil)metil)-3- (2-hidroxipropan-2-il)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (240 mg, 0.537 mmol) en HCl en dioxano (3.0 mL, 99 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró a alto vacío para proporcionar la sal de HCl de 2-(1-(bis(4-fluorofenil)metil)piperazin-2-il)propan-2-ol (180 mg, 65.6% de rendimiento) como un sólido de color marrón. LCMS: *m/z* = 347.3 (M+H); rt 1.26 min. LC-MS Método: Columna- AQUITY UPLC BEH C18 (3.0 x 50 mm) 1.7 µm; Fase móvil A Tampón: acetonitrilo (95: 5); Fase móvil B: Tampón: acetonitrilo (5:95), Tampón: acetato de amonio 10 mM; Gradiente: 20-100% de B durante 2.0 minutos, luego una retención de 0.2 minutos a 100% de B, tasa de flujo 0.7 mL/min.

EJEMPLOS 78 A 79

8-(4-(bis(4-fluorofenil)metil)-3-(2-hidroxipropan-2-il)piperazin-1-il)-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo



(78-79)

A una solución agitada de fluorometanosulfonato de 6-ciano-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-4-ilo (100 mg, 0.300 mmol) en acetonitrilo (8 mL) se añadió DIPEA (0.157 mL, 0.900 mmol) y sal HCl de 2-(1-(bis(4-fluorofenil)metil) piperazin-2-il)propan-2-ol (115 mg, 0.300 mmol). La mezcla de reacción se calentó hasta 85 °C durante 5 min y se agitó durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida para proporcionar un aceite de color marrón. El material crudo se purificó mediante HPLC preparativa (Método) Método: Columna - SUNFIRE C18 (150 mm x 19 mm ID, 5 µm); Fase móvil A: acetato de amonio 10 mM en agua; Fase móvil B: acetonitrilo; Gradiente: 40% de B durante 2.0 minutos, 40-60% de B durante 1.0 minutos, 60-100% de B durante 17 minutos, tasa de flujo de 17 ml/min. Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga para proporcionar el producto como una mezcla enantiomérica. Los enantiómeros se separaron usando HPLC quiral. Método de separación quiral: Método: Columna-Celulosa C4 (250 x 21) mm, 5 micras; M. Fase A: M. Fase B: DEA al 0.1% en acetonitrilo: metanol (70:30); Tasa de flujo: 20 mL/min.

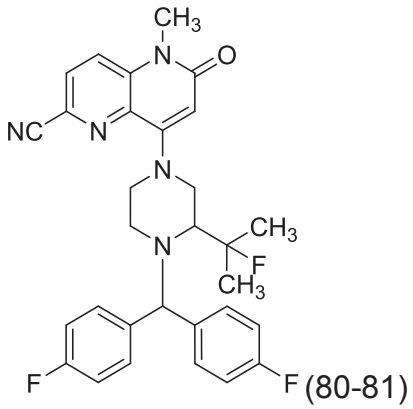
Ejemplo 78: Enantiómero 1: (34 mg, 20.1 % de rendimiento); LCMS: *m/z* = 530.3 (M+H); rt 1.961 min; LC-MS Método: Columna X Bridge BEH XP C18 (50 x 2.1 mm 2.5 µm; tasa de flujo 1.1 mL/min; tiempo de gradiente de 3 min; temperatura: 50 °C, disolvente B al 0% a disolvente B al 100%; monitoreo a 220

nm (Solvente A: agua al 95 %: acetonitrilo al 5%; acetato de amonio 10 mM; disolvente B: agua al 5 %: acetonitrilo al 95%; acetato de amonio 10 mM). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.18 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 8.09 (d, *J*=9.0 Hz, 1H), 7.48 (dd, *J*=8.6, 5.6 Hz, 2H), 7.43-7.31 (m, 2H), 7.17-7.01 (m, 4H), 5.94 (s, 1H), 5.49 (s, 1H),3.93-3.87 (m, 1H), 3.68 (dd, *J*=13.4, 6.4 Hz, 1H), 3.61-3.51 (m, 3H), 3.48-3.33 (m, 1H), 3.28- 3.19 (m, 1H), 3.18-3.11 (m, 1H), 2.78 (q, *J*=7.3Hz, 3H), 1.18-1.05 (m, 6H).

Ejemplo 79: Enantiómero 2: (34 mg, 20.7 % de rendimiento); LCMS: *m/z* = 530.3 (M+H); rt 1.961 min; LC-MS Método: Columna X Bridge BEH XP C18 (50 x 2.1 mm 2.5 µm; tasa de flujo 1.1 mL/min; tiempo de gradiente de 3 min; temperatura: 50 °C, disolvente B al 0% a disolvente B al 100%; monitoreo a 220 nm (Solvente A: agua al 95 %: acetonitrilo al 5%; acetato de amonio 10 mM; disolvente B: agua al 5 %: acetonitrilo al 95%; acetato de amonio 10 mM). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.18 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 8.09 (d, *J*=8.8 Hz, 1H),7.48 (dd, *J*=8.8, 5.6 Hz, 2H), 7.37 (dd, *J*=8.6, 5.6 Hz, 2H), 7.20-6.98 (m, 4H), 5.94 (s, 1H),5.49 (s, 1H), 3.89 (dd, *J*=13.3, 5.0 Hz, 1H), 3.68 (dd, *J*=13.3, 6.2 Hz, 1H), 3.60- 3.50 (m, 3H), 3.48-3.31 (m, 1H), 3.29-3.19 (m, 1H), 3.15 (d, *J*=12.0 Hz, 1H), 2.75 (q, *J*=7.1 Hz, 3H), 1.17-1.01 (m, 6H).

EJEMPLOS 80 A 81

8-(4-(bis(4-fluorofenil)metil)-3-(2-fluoropropan-2-il)piperazin-1-il)-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo



(80-81)

A una solución agitada de 8-(4-(bis(4-fluorofenil)metil)-3-(2-hidroxipropan-

2-il)piperazin-1-il)-5-metil-6-oxo-5,6- dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo (0,1 g, 0.189 mmol) en DCM (5 ml) a 0 °C se añadió DAST (0.050 mL, 0.378 mmol). La mezcla de reacción se calentó lentamente a temperatura ambiente y se agitó durante 2 horas. La mezcla de reacción se inactivó con agua (20 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 mL). La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se evaporó bajo presión reducida para proporcionar un aceite marrón. El material crudo se purificó mediante HPLC preparativa (Método) Método: Columna- Sun fire C18 (150 x 20 mm) 5 µm; Fase móvil A: acetato de amonio 10 mM en agua; Fase móvil B: acetonitrilo; Gradiente: 60-100% B durante 16 minutos, 100-60% B durante 1 minuto, tasa de flujo 20 ml/min. Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga para proporcionar el producto como una mezcla enantiomérica. Los enantiómeros se separaron usando HPLC quiral. Método de separación quiral: Columna: Chiralcel ODH (250 x 4,6) mm; 5 µm; Modo Isocrático, Co-Solvente: NH_4OH al 0,2% en metanol + acetonitrilo (1:1); Porcentaje de co-solvente: 25%, temperatura de columna: 30 °C; Contrapresion: 100 bars; Total Flujo: 3 g/min.

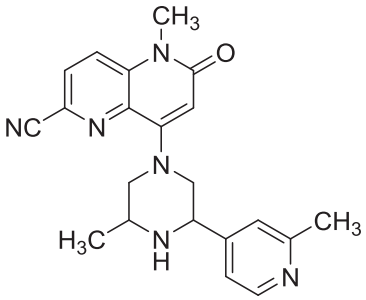
Ejemplo 80: Enantiómero 1: (7 mg, 6.8 % de rendimiento); LCMS: *m/z* = 532.2 (M+H); rt 2.292 min; LC-MS Método: Columna-X Puente BEH XP C18 (50 x 2.1 mm 2.5 µm; tasa de flujo 1.1 ml/min; tiempo de gradiente de 3 min; temperatura: 50 °C, disolvente B al 0% a disolvente B al 100%; monitoreo a 220 nm (Solvente A: agua al 95 %: acetonitrilo al 5%; acetato de amonio 10 mM; disolvente B: agua al 5 %: acetonitrilo al 95%; acetato de amonio 10 mM). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.18 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 8.09 (d, *J*=9.0 Hz, 1H), 7.47 (dd, *J*=8.8, 5.6 Hz, 2H), 7.34 (dd, *J*=8.6, 5.6 Hz, 2H), 7.11 (td, *J*=8.9, 6.7 Hz, 4H), 5.91 (s, 1H), 5.36(s, 1H), 4.06 (dd, *J*=13.3, 5.7 Hz, 1H), 3.75 (dd, *J*=13.4, 6.8 Hz, 1H), 3.55 (s, 3H), 3.27 (d,*J*=10.8 Hz, 2H), 3.23-3.09 (m, 2H), 2.77 (d, *J*=12.0 Hz, 1H), 1.45 (s, 2H), 1.40 (s, 1H), 1.37 (s,1H), 1.31 (s, 2H).

Ejemplo 81: Enantiómero 2: (9 mg, 9.0 % de rendimiento); LCMS: *m/z* = 532.3 (M+H); rt 2.292 min; LC-MS Método: Columna X Bridge BEH XP C18 (50 x 2.1 mm 2.5 µm; tasa de flujo 1.1 mL/min; tiempo de gradiente de 3 min;

temperatura: 50 °C, disolvente B al 0% a disolvente B al 100%; monitoreo a 220 nm (Solvente A: agua al 95 %: acetonitrilo al 5%; acetato de amonio 10 mM; disolvente B: agua al 5 %: acetonitrilo al 95%; acetato de amonio 10 mM). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.18 (d, *J*=9.0 Hz, 1H), 8.09 (d, *J*=9.0 Hz, 1H), 7.47 (dd, *J*=8.6, 5.6 Hz, 2H), 7.34 (dd, *J*=8.6, 5.6 Hz, 2H), 7.11 (td, *J*=8.8, 6.6 Hz, 4H), 5.91 (s, 1H), 5.36(s, 1H), 4.06 (dd, *J*=13.1, 5.0 Hz, 1H), 3.75 (dd, *J*=13.2, 7.1 Hz, 1H), 3.55 (s, 3H), 3.30-3.11(m, 4H), 2.77 (d, *J*=13.4 Hz, 1H), 1.45 (s, 2H), 1.40 (s, 1H), 1.37 (s, 1H), 1.31 (s, 2H).

INTERMEDIO 54

5-metil-8-(3-metil-5-(2-metilpiridin-4-il)piperazin-1-il)-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo



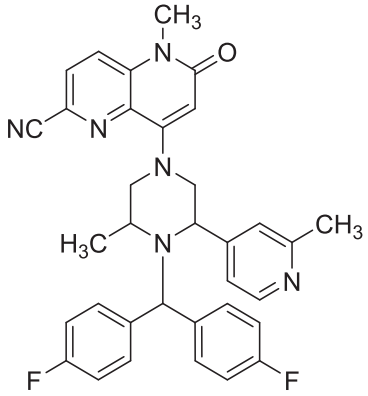
(I-54)

A una solución agitada de fluorometanosulfonato de 6-ciano-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-4-ilo (120 mg, 0.360 mmol) en acetonitrilo (8 mL) se añadió DIPEA (0.189 mL, 1.080 mmol) y 2-metil-6-(2-metilpiridin-4-il)piperazina (103 mg, 0.540 mmol). La mezcla de reacción se calentó hasta 85 °C durante 5 min y se agitó durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró a alto vacío para proporcionar 5-metil-8-(3-metil-5-(2-metilpiridin-4-il) piperazin-1-il)-6-oxo-5,6-dihidro-1 , 5-naftiridina-2-carbonitrilo (100 mg, 74,2% de rendimiento) como una goma de color marrón; LCMS: *m/z* = 375.2 (M+H); rt 1.473 min. LC-MS Método: Columna-KINETEX-XB-C18 (75 x 3 mm- 2.6 µm); Fase móvil A: Formiato de amonio 10 mM en agua: acetonitrilo (98: 2); Fase móvil B: formiato de amonio 10 mM en agua: acetonitrilo (2:98); Gradiente: 20-100% de B durante 4 minutos, tasa de flujo de 1.0 ml/min, luego una retención de 0.6 minutos a 100% de tasa de flujo de 1.5 ml/min; luego Gradiente: 100-20% de B durante 0.1

minutos, tasa de flujo de 1.5 mL/min.

EJEMPLO 84

8-(4-(bis(4-fluorofenil)metil)-3-metil-5-(2-metilpiridin-4-il)piperazin-1-il)-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo



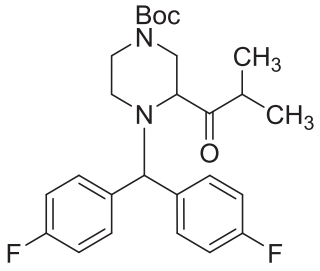
(84)

A una solución agitada de 5-metil-8-(3-metil-5-(2-metilpiridin-4-il)piperazin-1-il) -6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo (60 mg, 0.160 mmol) en acetonitrilo (6 ml) se añadió terc-butóxido de sodio (77 mg, 0.801 mmol) y 4,4'-(clorometileno)bis(fluorobenceno) (57.4 mg, 0.240 mmol). La mezcla de reacción se calentó hasta 85 °C y se agitó durante 16 horas. La mezcla de reacción se filtró y se concentró a alto vacío para proporcionar una goma de color marrón. El material crudo se purificó mediante HPLC preparativa (Método) Método: Columna- X-Bridge Phenyl (250 mm x 19 mm ID, 5 µm); Fase móvil A: tampon: tampon: bicarbonato de amonio de 10 mm en agua pH-9.5; Fase móvil B: acetonitrilo: metanol (1:1); gradiente: 70-85 % de B durante 11 minutos, tasa de flujo de 17 mL/min. Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga para proporcionar 8-(4-(bis(4-fluorofenil)metil)-3-metil-5-(2-metilpiridin-4-il)piperazin-1-il)-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo (8.2 mg, rendimiento del 8.9 %); LCMS: *m/z* = 577.3 (M+H); rt 2.132 min; LC-MS Método: Columna X Bridge BEH XP C18 (50 x 2.1 mm 2.5 µm; tasa de flujo 1.1 mL/min; tiempo de gradiente de 3 min; temperatura: 50 °C, disolvente B al 0% a disolvente B al 100%; monitoreo a 220 nm (Solvente A: agua al 95 %: acetonitrilo al 5%; acetato de amonio 10 mM;

disolvente B: agua al 5 %: acetonitrilo al 95%; acetato de amonio 10 mM). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.32 (d, *J*=4.9 Hz, 1H), 8.16 (d, *J*=9.0 Hz, 1H), 8.11 (d, *J*=9.0Hz, 1H), 7.39-7.25 (m, 2H), 7.25-7.02 (m, 7H), 6.99 (br. s., 2H), 6.33 (br. s., 1H), 4.00 (br. s.,1H), 3.51 (s, 3H), 3.20 (d, *J*=11.7 Hz, 1H), 3.08 (br. s., 1H), 2.96 (d, *J*=9.8 Hz, 2H), 2.83 (br. s.,1H), 2.40 (s, 3H), 1.09-0.90 (m, 3H).

INTERMEDIO 57

4-(bis(4-fluorofenil)metil)-3-isobutirilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo

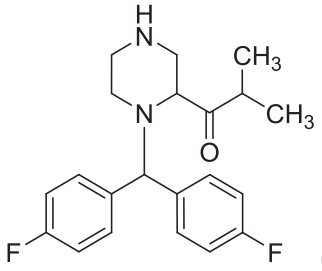


(I-57)

A una solución agitada de 4-(bis (4-fluorofenil)metil)piperazina-1,3-dicarboxilato de 1-(terc-butil) 3-metilo (0.4 g, 0.896 mmol) en tetrahidrofurano (6 mL) a 0 °C se añadió cloruro de isopropil magnesio en THF (1.120 ml, 4.48 mmol) por goteo bajo nitrógeno durante 3 min. La mezcla de reacción se calentó lentamente a temperatura ambiente y se agitó durante 3 horas. La reacción se apagó con una solución saturada de cloruro de amonio (50 mL). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3x100 mL). La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se evaporó bajo presión reducida para proporcionar 4-(bis(4-fluorofenil)metil)-3-isobutirilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo (400 mg, 97 % de rendimiento) como un aceite de color marrón. LCMS: *m/z* = 459.2 (M+H); rt 4.25 min. LC-MS Método: Columna-KINETEX-XB-C18 (75 x 3 mm- 2.6 µm); Fase móvil A: Formiato de amonio 10 mM en agua: acetonitrilo (98: 2); Fase móvil B: formiato de amonio 10 mM en agua: acetonitrilo (2:98); Gradiente: 20-100% de B durante 4 minutos, tasa de flujo de 1.0 ml/min, luego una retención de 0.6 minutos a 100% de tasa de flujo de 1.5 ml/min; luego Gradiente: 100-20% de B durante 0.1 minutos, tasa de flujo de 1.5 mL/min.

INTERMEDIO 58

1-(1-(bis(4-fluorofenil)metil)piperazin-2-il)-2-metilpropan-1-ona

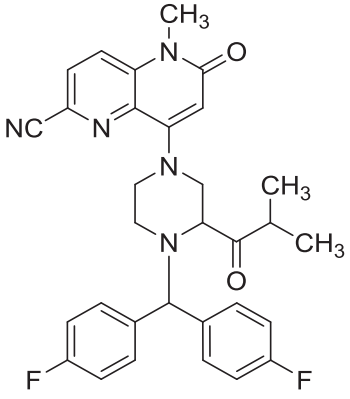


(I-58)

A una solución agitada de 4-(bis(4-fluorofenil)metil)-3-isobutirilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo (80 mg, 0.174 mmol) en HCl en dioxano (26.5 µL, 0.872 mmol) La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró a alto vacío para proporcionar la sal de HCl de 1-(1-(bis(4-fluorofenil)metil)piperazin-2-il)-2-metilpropan-1-ono (71 mg, 78 % de rendimiento) como un sólido de color marrón. LCMS: *m/z* = 359.2 (M+H); rt 2.373 min. LC-MS Método: Columna-KINETEX-XB-C18 (75 X 3 mm-2.6 µm); Fase móvil A: TFA al 0.1% en agua Milli-Q; Fase móvil B: TFA al 0.1% en acetonitrilo; Gradiente: 20-100% de B durante 4.0 minutos, tasa de flujo de 1.0 mL/min, luego una retención de 0.6 minutos a una tasa de flujo de 100% B a 1.5 mL/min, 100-20% de B durante 0.1 minutos, tasa de flujo a 1.5 mL/min.

EJEMPLOS 86 A 87

8-(4-(bis(4-fluorofenil)metil)-3-isobutirilpiperazin-1-il)-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrila



(86-87)

A una solución agitada de fluorometanosulfonato de 6-ciano-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-4-ilo (60 mg, 0.18 mmol) en acetonitrilo (5 mL) se

añadió DIPEA (0.094 mL, 0.540 mmol) y sal HCl de 1-(1-(bis(4-fluorofenil)metil) piperazin-2-il)-2-metilpropan-1-ona (71.1 mg, 0.18 mmol). La mezcla de reacción se calentó hasta 85 °C durante 5 min y se agitó durante 1 horas. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida para proporcionar un aceite de color marrón. El material crudo se purificó mediante HPLC preparativa (Método) Método: Columna- X-Bridge Phenyl (250 mm x 19 mm ID, 5 µm); Fase móvil A: tampon: tampon: bicarbonato de amonio de 10 mm en agua pH-9.5; Fase móvil B: acetonitrilo; Gradiente: 50-75 % de B durante 12 minutos, tasa de flujo de 17 mL/min. Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga para proporcionar el producto como una mezcla enantiomérica. Los enantiómeros se separaron usando HPLC quiral. Método de separación quiral: Método: Columna- Celulosa C4 (250 x 21) mm, 5 micras; M. Fase A: M. Fase B: DEA al 0.1% en metanol; Tasa de flujo: 20 mL/min.

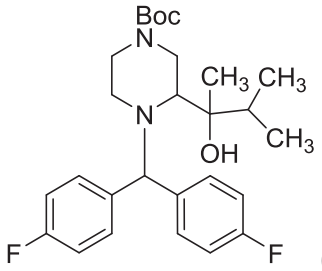
Ejemplo 86: Enantiómero 1: (3.2 mg, 3.2 % de rendimiento); LCMS: *m/z* = 542.3 (M+H); rt 2.31 min; LC-MS Método: Columna- X: Bridge BEH XP C18 (50 x 2.1 mm 2.5 µ; tasa de flujo 1.1 mL/min; tiempo de gradiente de 3 min; temperatura: 50 °C, disolvente B al 0% a disolvente B al 100%; monitoreo a 220 nm (Solvente A: agua al 95 %: acetonitrilo al 5%; acetato de amonio 10 mM; disolvente B: agua al 5 %: acetonitrilo al 95%; acetato de amonio 10 mM). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.18 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 8.10 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 7.57 (dd, *J*=8.7, 5.7 Hz, 2H), 7.37 (dd, *J*=8.7, 5.5 Hz, 2H), 7.15 (q, *J*=8.6 Hz, 4H), 6.16 (s, 1H), 5.26 (s,1H), 5.01 (d, *J*=12.2 Hz, 1H), 3.77 (br. s., 1H), 3.63-3.51 (m, 4H), 3.48 (t, *J*=12.0 Hz, 1H), 3.24(dd, *J*=13.1, 4.3 Hz, 1H), 3.17-3.08 (m, 1H), 3.05-2.96 (m, 1H), 2.62 (d, *J*=12.2 Hz, 1H), 0.85(d, *J*=6.4 Hz, 3H), 0.55 (d, *J*=7.1 Hz, 3H).

Ejemplo 87: Enantiómero 2: (3.4 mg, 3.4 % de rendimiento); LCMS: *m/z* = 542.2 (M+H); rt 2.31 min; LC-MS Método: Columna-X Puente BEH XP C18 (50 x 2.1 mm 2.5 µm; tasa de flujo 1.1 ml/min; tiempo de gradiente de 3 min; temperatura: 50 °C, disolvente B al 0% a disolvente B al 100%; monitoreo a 220 nm (Solvente A: agua al 95 %: acetonitrilo al 5%; acetato de amonio 10 mM;

disolvente B: agua al 5 %: acetonitrilo al 95%; acetato de amonio 10 mM). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.18 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 8.10 (d, *J*=9.0 Hz, 1H), 7.57 (dd, *J*=8.7, 5.5 Hz, 2H), 7.37 (dd, *J*=8.8, 5.6 Hz, 2H), 7.15 (q, *J*=8.6 Hz, 4H), 6.16 (s, 1H), 5.26 (s,1H), 5.01 (d, *J*=13.0 Hz, 1H), 3.77 (br. s., 1H), 3.63-3.51 (m, 4H), 3.48 (t, *J*=11.5 Hz, 1H), 3.24(dd, *J*=13.1, 4.3 Hz, 1H), 3.17-3.10 (m, 1H), 3.06-2.97 (m, 1H), 2.62 (d, *J*=11.5 Hz, 1H), 0.85 (d, *J*=6.4 Hz, 3H), 0.55 (d, *J*=7.1 Hz, 3H).

INTERMEDIO 59

4-(bis(4-fluorofenil)metil)-3-(2-hidroxi-3-metilbutan-2-il))piperazina-1-carboxilato de terc-butilo

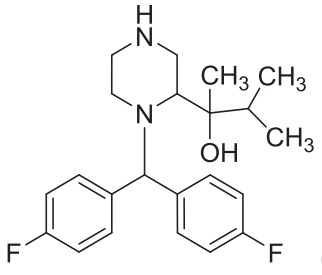


(I-59)

A una solución agitada de 4-(bis(4-fluorofenil)metil)-3-isobutirilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo (320 mg, 0.698 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml) a 0 °C se añadió cloruro de metil magnesio en THF (1.163 mL, 3.49 mmol) por goteo bajo nitrógeno durante 3 min. La mezcla de reacción se calentó lentamente a temperatura ambiente y se agitó durante 3 horas. La reacción se apagó con una solución saturada de cloruro de amonio (50 ml). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 mL). La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se evaporó bajo presión reducida para proporcionar 4-(bis(4-fluorofenil)metil)-3-(2-hidroxi-3-metilbutan-2-il)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (230 mg, 36.1 % rendimiento) como un aceite de color marrón. LCMS: *m/z* = 475.5 (M+H); rt 1.32 min. LC-MS Método: Columna-AQUITY UPLC BEH C18 (3.0 x 50 mm) 1.7 µm; Fase móvil A Tampón: acetonitrilo (95: 5); Fase móvil B: Tampón: acetonitrilo (5:95), Tampón: acetato de amonio 10 mM; Gradiente: 20-100% de B durante 2.0 minutos, luego una retención de 0.3 minutos a 100% de B, tasa de flujo 0.7 mL/min.

INTERMEDIO 60

2-(1-(bis(4-fluorofenil)metil)piperazin-2-il)-3-metilbutan-2-ol, HCl

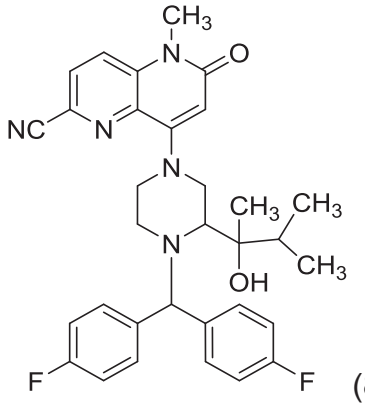


(I-60)

Una solución de 4-(bis(4-fluorofenil)metil)-3-(2-hidroxi-3-metilbutan-2-il) piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (230 mg, 0.485 mmol) en HCl en dioxano (3.0 mL, 99 mmol) se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró a alto vacío para proporcionar sal de HCl de 2-(1-(bis(4-fluorofenil)metil) piperazin-2-il)-3-metilbutan-2-ol (200 mg, rendimiento del 50.2 %) como un sólido de color marrón. LCMS: *m/z* = 375.2 (M+H); rt 2.574 min. LC-MS Método: Columna-KINETEX-XB-C18 (75 X 3 mm-2.6 µm); Fase móvil A: TFA al 0.1% en agua Milli-Q; Fase móvil B: TFA al 0.1% en acetonitrilo; Gradiente: 20-100% de B durante 4.0 minutos, tasa de flujo de 1.0 mL/min, luego una retención de 0.6 minutos a una tasa de flujo de 100% B a 1.5 mL/min, 100-20% de B durante 0.1 minutos, tasa de flujo a 1.5 mL/min.

EJEMPLOS 88 A 89

8-(4-(bis(4-fluorofenil)metil)-3-(2-hidroxi-3-metilbutan-2-il)piperazin-1-il)-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo



(88-89)

A una solución agitada de fluorometanosulfonato de 6-ciano-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-4-ilo (80 mg, 0.240 mmol) en acetonitrilo (5 mL) se añadió DIPEA (0.126 mL, 0.720 mmol) y 2-(1-(bis(4-fluorofenil)metil)piperazin-2-il)-3-metilbutan-2-ol, (99 mg, 0.240 mmol). La mezcla de reacción se calentó hasta 85 °C durante 5 min y se agitó durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida para proporcionar un aceite de color marrón. El material crudo se purificó mediante HPLC preparativa (Método) Método: Columna: sun fire C18 (150 mm x 19 mm ID, 5 µm); Fase móvil A: TFA al 0.1% en agua; Fase móvil B: acetonitrilo; Gradiente: 20% B durante 2.0 minutos, 20-60% B durante 13 minutos, tasa de flujo 20 ml/min. Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga para producir el producto como una mezcla diastereomérica. Diastereómero 1 (Racemato/Mayor) y diastereómero 2 (Racemato/ Menor); Los enantiómeros se separaron usando HPLC quiral. Método de separación quiral: Método: Columna- Lux-celulosa C4 (250 x 21.2) mm, 5 micras; M. Fase A: M. Fase B: DEA al 0.1% en metanol; Tasa de flujo: 20 mL/min.

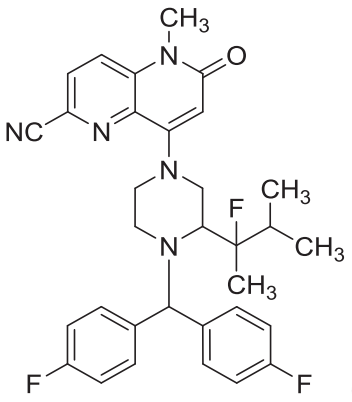
Ejemplo 88: Diastereómero 1, enantiómero 1: (9.3 mg, 6.7 % de rendimiento); LCMS: *m/z* = 558.3 (M+H); rt 2.21 min; LC-MS Método: Columna X Bridge BEH XP C18 (50 x 2.1 mm 2.5 µm; tasa de flujo 1.1 mL/min; tiempo de gradiente de 3 min; temperatura: 50 °C, disolvente B al 0% a disolvente B al 100%; monitoreo a 220 nm (Solvente A: agua al 95 %: acetonitrilo al 5%; acetato de amonio 10 mM; disolvente B: agua al 5 %: acetonitrilo al 95%; acetato de amonio 10 mM). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.20 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 8.11 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 7.48 (dd, *J*=8.7, 5.5 Hz, 2H), 7.35 (dd, *J*=8.6, 5.6 Hz, 2H), 7.07 (td, *J*=8.8, 5.4 Hz, 4H), 5.87 (s, 1H), 5.42(s, 1H), 4.14-4.05 (m, 2H), 3.61-3.46 (m, 5H), 3.30-3.25 (m, 1H), 3.11 (br. s., 2H), 2.90 (s,1H), 2.74 (s, 1H), 1.02 (s, 3H), 0.82(d, *J*=6.8 Hz, 3H), 0.52 (d, *J*=6.6 Hz, 3H).

Ejemplo 89: Diastereómero 1: Enantiómero 2: (5.6 mg, 4.0 % de rendimiento); LCMS: *m/z* = 558.2 (M+H); rt 2.195 min; LC-MS Método: Columna X Bridge BEH XP C18 (50 x 2.1 mm 2.5 µm; tasa de flujo 1.1 mL/min; tiempo de gradiente de 3 min; temperatura: 50 °C, disolvente B al 0% a disolvente B al

100%; monitoreo a 220 nm (Solvente A: agua al 95 %: acetonitrilo al 5%; acetato de amonio 10 mM; disolvente B: agua al 5 %: acetonitrilo al 95%; acetato de amonio 10 mM). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.15-8.21 (m, 1 H), 8.08-8.13 (m, 1 H), 7.45-7.52 (m, 2 H), 7.32-7.39 (m, 2 H), 7.02-7.12 (m, 4 H), 5.87 (s, 1 H), 5.42 (s, 1 H), 4.08 (br d, *J*=4.9 Hz, 1 H), 3.50-3.61 (m, 5 H), 3.26-3.29 (m, 1 H), 3.07-3.13 (m, 2 H), 2.79-2.86 (m, 1 H), 2.52-2.55 (m, 1 H), 1.92-2.00 (m, 1 H), 1.02 (s, 3 H), 0.82 (d, *J*=6.6 Hz, 3 H), 0.52 (d, *J*=6.6 Hz, 3 H).

EJEMPLOS 90 Y 91:

8-(4-(Bis(4-fluorofenil)metil)-3-(2-fluoro-3-metilbutan-2-il)piperazin-1-il)-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo, TFA



(90-91)

A una solución agitada de 8-(4-(bis(4-fluorofenil)metil)-3-(2-hidroxi-3-metilbutan-2-il)piperazin-1-il)-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo (80 mg, 0.143 mmol) en DCM (5 mL) a 0 °C se añadió DAST (0.038 mL, 0.287 mmol). La mezcla de reacción se calentó lentamente a temperatura ambiente y se agitó durante 2 horas. Las mezclas de reacción se inactivaron con agua (20 mL) y se extrajeron con acetato de etilo (3 x 50 mL). La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se evaporó bajo presión reducida para proporcionar un aceite marrón. El material crudo se purificó mediante HPLC preparativa (Método) Método: Columna - SUNFIRE C18 (150 mm x 19 mm ID, 5 µm); Fase móvil A: acetato de amonio 10 mM en agua; Fase móvil B: acetonitrilo; Gradiente: 70-85,33 % de B durante 9,5 minutos, tasa de flujo de 17 mL/min. Las fracciones que contenían el producto se combinaron

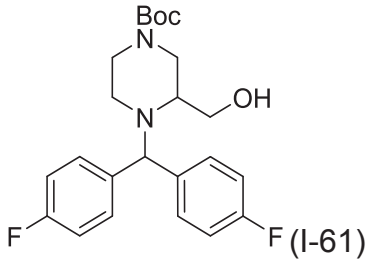
y se secaron mediante evaporación centrífuga para producir una mezcla diastereomérica: Diastereómero 1 (Racemato/Mayor) y diastereómero 2 (Racemato/ Menor); Los enantiómeros se separaron usando HPLC quiral. Método de separación quiral: Método: Columna-DAD-1 Celulosa-2 (250 x 4.6) mm, 5 micras; DAD-2 celulosa 4 (250 x 4,6) mm, 5 micras; M. Fase: DEA al 0.1% en acetonitrilo: IPA (70:30); Tasa de flujo: 2.0 mL/min.

Ejemplo 90: Diastereómero 1, enantiómero 1 (homoquiral): (3.1 mg, 3.2 % de rendimiento); LCMS: *m/z* = 560.3 (M+H); rt 2.506 min; LC-MS Método: Columna X Bridge BEH XP C18 (50 x 2.1 mm 2.5 µm; tasa de flujo 1.1 mL/min; tiempo de gradiente de 3 min; temperatura: 50 °C, disolvente B al 0% a disolvente B al 100%; monitoreo a 220 nm (Solvente A: agua al 95 %: acetonitrilo al 5%; acetato de amonio 10 mM; disolvente B: agua al 5 %: acetonitrilo al 95%; acetato de amonio 10 mM). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.21 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 8.12 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 7.57 (dd, *J*=8.4, 5.5 Hz, 2H), 7.33 (dd, *J*=8.7, 5.5 Hz, 2H), 7.22-6.99 (m, 4H), 5.95 (s, 1H), 5.30 (s, 1H),4.23 (dd, *J*=13.4, 6.6 Hz, 1H), 3.76 (dd, *J*=13.3, 7.2 Hz, 1H), 3.57 (s, 3H), 3.47-3.39 (m, 1H),3.29 (br. s., 1H), 3.26-3.15 (m, 3H), 2.90 (t, *J*=6.6 Hz, 1H), 1.33- 1.12 (m, 3H), 0.83 (d, *J*=6.6 Hz, 3H), 0.55 (d, *J*=7.1 Hz, 3H).

Ejemplo 91: Diastereómero 1, enantiómero 2 (homoquiral): (2.1 mg, 2.2 % de rendimiento); LCMS: *m/z* = 560.3 (M+H); rt 2.506 min; LC-MS Método: Columna X Bridge BEH XP C18 (50 x 2.1 mm 2.5 µm; tasa de flujo 1.1 mL/min; tiempo de gradiente de 3 min; temperatura: 50 °C, disolvente B al 0% a disolvente B al 100%; monitoreo a 220 nm (Solvente A: agua al 95 %: acetonitrilo al 5%; acetato de amonio 10 mM; disolvente B: agua al 5 %: acetonitrilo al 95%; acetato de amonio 10 mM). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.21 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 8.12 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 7.57 (dd, *J*=8.6, 5.6 Hz, 2H), 7.33 (dd, *J*=8.6, 5.6 Hz, 2H), 7.15 (t, *J*=8.9 Hz, 2H), 7.08 (t, *J*=8.9 Hz, 2H),5.95 (s, 1H), 5.30 (s, 1H), 4.23 (dd, *J*=13.3, 6.7 Hz, 1H), 3.76 (dd, *J*=13.3, 7.5 Hz, 1H), 3.57 (s,3H), 3.47-3.39 (m, 1H), 3.29 (br. s., 1H), 3.24-3.15 (m, 3H), 2.95-2.87 (m, 1H), 1.35-1.18 (m, 3H), 0.83 (d, *J*=6.6 Hz, 3H), 0.55 (d, *J*=7.1 Hz, 3H).

INTERMEDIO 61

4-(bis(4-fluorofenil)metil)-3-(hidroximetil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo

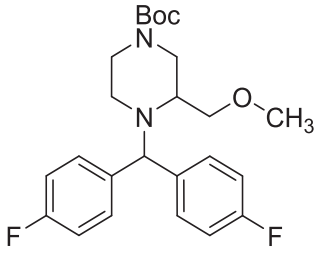


(I-61)

A una solución agitada de 4-(bis(4-fluorofenil)metil) piperazina-1,3-dicarboxilato de 1-(terc-butilo)3-metilo (1.5 g, 3.36 mmol) en etanol (15 mL) a 0 °C se agregó $NaBH_4$ (0.635 g, 16.80 mmol) y cloruro de calcio (1.864 g, 16.80 mmol). La mezcla de reacción se calentó lentamente a temperatura ambiente y se agitó durante 24 horas. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida y se añadió DCM (200 mL). La mezcla de reacción se filtró a través de el lecho de celite. La reacción se detuvo con agua (100 mL). La mezcla se extrajo con DCM (3x100 mL). La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se evaporó bajo presión reducida para proporcionar un aceite marrón. El compuesto crudo se purificó mediante ISCO® (usando una columna de gel de sílice de 24 g; usando etilacetato al 13%-17% % /éter de petróleo) para proporcionar 4-(bis(4-fluorofenil)metil)-3-(hidroximetil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (0.8 g, 56.3 % de rendimiento) como un sólido de color marrón. LCMS: *m/z* = 419.2 (M+H); rt 3.39 min. LC-MS Método: Columna-KINETEX-XB-C18 (75 x 3 mm- 2.6 µm); Fase móvil A: Formiato de amonio 10 mM en agua: acetonitrilo (98: 2); Fase móvil B: formiato de amonio 10 mM en agua: acetonitrilo (2:98); Gradiente: 20-100% de B durante 4 minutos, tasa de flujo de 1.0 ml/min, luego una retención de 0.6 minutos a 100% de tasa de flujo de 1.5 ml/min; luego Gradiente: 100-20% de B durante 0.1 minutos, tasa de flujo de 1.5 mL/min.

INTERMEDIO 62

4-(bis(4-fluorofenil)metil)-3-(metoximetil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo

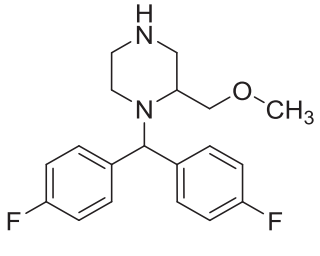


(I-62)

A una solución agitada de 4-(bis(4-fluorofenil)metil)-3-(hidroximetil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (150 mg, 0.358 mmol) en DMF (8 ml) a 0 °C se añadió NaH (43.0 mg, 1.075 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 10 min a 0 °C, seguido de la adición de yoduro de metilo (0.034 ml, 0.538 mmol). La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 3 horas. La reacción se detuvo con agua (50 mL). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3x100 mL). La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se evaporó bajo presión reducida para proporcionar 4-(bis(4-fluorofenil)metil)-3-(metoximetil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (0.15 g, 97 % rendimiento) como una goma de color marrón. LCMS: *m/z* = 433.5 (M+H); rt 2.31 min. LC-MS Método: Columna- AQUITY UPLC BEH C18 (3.0 x 50 mm) 1.7 µm; Fase móvil A Tampón: acetonitrilo (95: 5); Fase móvil B: Tampón: acetonitrilo (5:95), Tampón: acetato de amonio 10 mM; Gradiente: 20-100% de B durante 2.0 minutos, luego una retención de 0.2 minutos a 100% de B, tasa de flujo 0.7 mL/min.

INTERMEDIO 63

1-(bis(4-fluorofenil)metil)-2-(metoximetil)piperazina, HCl



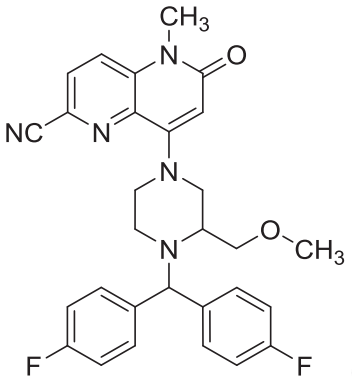
(I-63)

Una solución agitada de 4-(bis(4-fluorofenil)metil)-3-(metoximetil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (0.1 g, 0.231 mmol) en HCl

en dioxano (3.0 mL, 99 mmol) se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró a alto vacío para proporcionar sal de HCl de 1-(bis(4-fluorofenil) metil)-2-(metoximetil)piperazina (85 mg, rendimiento del 100 %) como un sólido de color marrón. LCMS: *m/z* = 333.2 (M+H); rt 2.16 min. LC-MS Método: Columna-KINETEX-XB-C18 (75 X 3 mm-2.6 µm); Fase móvil A: TFA al 0,1% en agua Milli-Q; Fase móvil B: TFA al 0.1% en acetonitrilo; Gradiente: 20-100% de B durante 4.0 minutos, tasa de flujo de 1.0 mL/min, luego una retención de 0.6 minutos a una tasa de flujo de 100% B a 1.5 mL/min, 100-20% de B durante 0.1 minutos, tasa de flujo a 1.5 mL/min.

EJEMPLOS 92 A 93.

8-(4-(bis(4-fluorofenil)metil)-3-(metoximetil)piperazin-1-il)-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo



(92-93)

A una solución agitada de fluorometanosulfonato de 6-ciano-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-4-ilo (100 mg, 0.300 mmol) en acetonitrilo (6 mL) se añadió DIPEA (0.157 mL, 0.900 mmol) y sal HCl de 1-(bis(4-fluorofenil)metil)-2-(metoximetil)piperazina (111 mg, 0.300 mmol). La mezcla de reacción se calentó hasta 85 °C durante 5 min y se agitó durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida para proporcionar un aceite de color marrón. El material crudo se purificó mediante HPLC preparativa con las siguientes condiciones: Columna: Waters XBridge C18, 150 mm x 19 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo: agua con ácido trifluoroacético al 0.1%; Fase móvil B: 95:5 acetonitrilo: agua con ácido trifluoroacético al 0.1%; Gradiente: una retención de 0 minutos al 18% B, 18-50

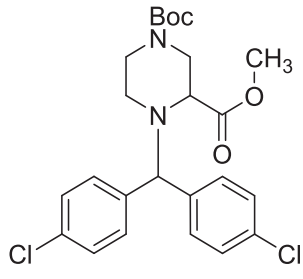
% B durante 20 minutos, luego se mantuvo 5 minutos a 100 % B; Tasa de flujo: 15 ml/min; Temperatura de columna: 25 °C. Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga para proporcionar el producto como una mezcla enantiomérica. Los enantiómeros se separaron usando HPLC quiral. Método de separación quiral: Método: Columna-Celulosa C4 (250 x 21) mm, 5 micras; M. Fase A: M. Fase B: DEA al 0.1% en acetonitrilo; Tasa de flujo: 20 mL/min. La mezcla enantiomérica dio el Enantiómero 1 y el Enantiómero 2.

Ejemplo 92: Enantiómero 1: (24.9 mg, 16.03 % de rendimiento); LCMS: *m/z* = 516.2 (M+H); rt 2.21 min; LC-MS Método: Columna-X Puente BEH XP C18 (50 x 2.1 mm 2.5 µm; tasa de flujo 1.1 ml/min; tiempo de gradiente de 3 min; temperatura: 50 °C, disolvente B al 0% a disolvente B al 100%; monitoreo a 220 nm (Solvente A: agua al 95 %: acetonitrilo al 5%; acetato de amonio 10 mM; disolvente B: agua al 5 %: acetonitrilo al 95%; acetato de amonio 10 mM). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.15 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 8.07 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 7.62-7.41 (m,4H), 7.15 (td, *J*=8.9, 2.3 Hz, 4H), 6.11 (s, 1H), 5.14 (s, 1H), 4.13 (d, *J*=11.2 Hz, 1H), 3.77 (d,*J*=6.6 Hz, 2H), 3.62 (d, *J*=11.7 Hz, 1H), 3.54 (s, 3H), 3.25-3.08 (m, 5H), 2.96 (br. s., 1H), 2.80- 2.71 (m, 1H), 2.55 (br. s., 1H).

Ejemplo 93: Enantiómero 2: (27.7 mg, 0.053 mmol, rendimiento del 17.74%); LCMS: *m/z* = 516.2 (M+H); rt 2.21 min; LC-MS Método: Columna-X Puente BEH XP C18 (50 x 2.1 mm 2.5 µm; tasa de flujo 1.1 ml/min; tiempo de gradiente de 3 min; temperatura: 50 °C, disolvente B al 0% a disolvente B al 100%; monitoreo a 220 nm (Solvente A: agua al 95 %: acetonitrilo al 5%; acetato de amonio 10 mM; disolvente B: agua al 5 %: acetonitrilo al 95%; acetato de amonio 10 mM). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.15 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 8.07 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 7.53 (dt, *J*=8.7, 5.4 Hz, 4H), 7.15 (td, *J*=8.9, 2.3 Hz, 4H), 6.11 (s, 1H), 5.14 (s, 1H), 4.13 (d, *J*=12.0 Hz,1H), 3.77 (d, *J*=6.4 Hz, 2H), 3.62 (d, *J*=13.0 Hz, 1H), 3.54 (s, 3H), 3.22-3.09 (m, 5H), 2.96 (br.s, 1H), 2.81-2.70 (m, 1H), 2.57-2.53 (m, 1H).

INTERMEDIO 65

4-(bis(4-clorofenil)metil)piperazina-1,3-dicarboxilato de 1-(terc-butil) 3-metilo

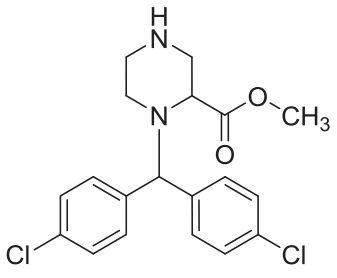


(I-65)

A una solución agitada de piperazina-1,3-dicarboxilato de 1-(terc-butil)-3-metilo (250 mg, 1.023 mmol) en acetonitrilo (8 mL) se añadió DIPEA (0.536 mL, 3.07 mmol) y 4,4'-(bromometileno)bis(clorobenceno) (485 mg, 1.535 mmol). La mezcla de reacción se calentó hasta 85 °C durante 10 min y se agitó durante 16 horas. La mezcla de reacción se concentró a alto vacío para proporcionar una goma de color marrón. El compuesto crudo se purificó mediante ISCO® (usando una columna de gel de sílice de 24g; usando acetato de etilo al 8% - 12% / éter de petróleo) para proporcionar 4-(bis(4-clorofenil)metilo)piperazina-1,3-dicarboxilato de 1-(terc-butil) 3-metilo (280 mg, 57.1% de rendimiento) como una goma de color marrón. LCMS: m/z = 481.2 (M+2H); rt 1.803 min; Método LC-MS: Columna-KINETEX-XB-C18 (75 x 3 mm- 2.6 µm); Fase móvil A: Formiato de amonio 10 mM en agua: acetonitrilo (98: 2); Fase móvil B: formiato de amonio 10 mM en agua: acetonitrilo (2:98); Gradiente: 80% de B durante 0.5 minutos, 80-98% de B durante 2.5 minutos, tasa de flujo de 1.0 ml /min, luego una retención de 1 minuto a una tasa de flujo de 98% B de 1.0 ml/min.

INTERMEDIO 66

1-(Bis(4-clorofenil)metil)piperazina-2-carboxilato de metilo, HCl



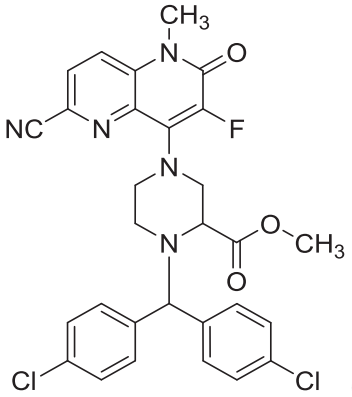
(I-66)

Una solución de 4-(bis(4-clorofenil)metil)piperazina-1,3-dicarboxilato de 1-

(terc-butil)-3-metilo (400 mg, 0.834 mmol) en HCl en dioxano (5.0 mL, 165 mmol) se agitó a temperatura ambiente durante 1 horas. La mezcla de reacción se concentró a alto vacío para proporcionar sal de HCl de 1-(bis(4-clorofenil)metil)piperazina-2-carboxilato de metilo (320 mg, 86% de rendimiento) como un sólido de color marrón. LCMS: *m/z* = 379.2 (M+H); rt 2.44 min. LC-MS Método: Columna-KINETEX-XB-C18 (75 X 3 mm-2.6 µm); Fase móvil A: TFA al 0.1% en agua Milli-Q; Fase móvil B: TFA al 0.1% en acetonitrilo; Gradiente: 20-100% de B durante 4.0 minutos, tasa de flujo de 1.0 mL/min, luego una retención de 0.6 minutos a una tasa de flujo de 100% B a 1.5 mL/min, 100-20% de B durante 0.1 minutos, tasa de flujo a 1.5 mL/min.

EJEMPLOS 94 A 95

1-(Bis(4-clorofenil)metil)-4-(6-ciano-3-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-4-il)piperazina-2-carboxilato de metilo



(94-95)

A una solución agitada de 1-(bis(4-clorofenil)metil)-4-(6-ciano-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-4-il)piperazina-2-carboxilato de metilo (80 mg, 0.142 mmol) en acetonitrilo (6 mL) a 0 °C se añadió 1-clorometil-4-fluoro-1 4-diazoniabiciclo 2.2.2 octano bis(tetrafluoroborato) (65.5 mg, 0.185 mmol) en THF\H_2O (0.5 \ 0.5 mL) por goteo a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 1.5 h. La mezcla de reacción se calentó lentamente a temperatura ambiente y se agitó durante 3 horas más. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida para proporcionar un aceite de color marrón. El material crudo se purificó mediante HPLC preparativa (Método) Método: Columna -

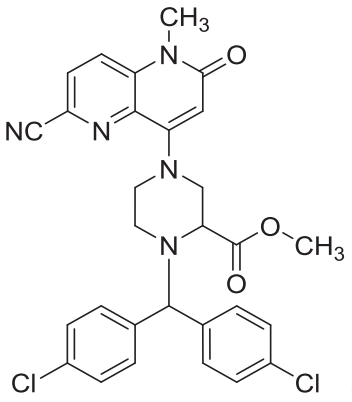
SUNFIRE C18 (150 mm x 19 mm ID, 5 µm); Fase móvil A: acetato de amonio 10 mM en agua; Fase móvil B: acetonitrilo; Gradiente: 50-86 % de B durante 15 minutos, tasa de flujo de 17 mL/min. Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga para proporcionar el producto como una mezcla enantiomérica. Los enantiómeros se separaron usando HPLC quiral. Método de separación quiral: Método: Columna- Lux-celulosa C2 (250 x 21.2) mm, 5 micras; M. Fase: hidróxido de amonio al 0.1% en acetonitrilo: metanol (70:30); Tasa de flujo: 20 mL/min.

Ejemplo 94: Enantiómero 1: (1.5 mg, 1.9 % de rendimiento); LCMS: *m/z* = 580.1 (M+H); rt 2.52 min; LC-MS Método: Columna X Bridge BEH XP C18 (50 x 2.1 mm 2.5 µm; tasa de flujo 1.1 mL/min; tiempo de gradiente de 3 min; temperatura: 50 °C, disolvente B al 0% a disolvente B al 100%; monitoreo a 220 nm (Solvente A: agua al 95 %: acetonitrilo al 5%; acetato de amonio 10 mM; disolvente B: agua al 5 %: acetonitrilo al 95%; acetato de amonio 10 mM). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.23-8.07 (m, 2H), 7.58 (d, *J*=8.3 Hz, 2H), 7.49-7.30 (m,6H), 5.19 (s, 1H), 4.07 (d, *J*=12.7 Hz, 1H), 3.70-3.57 (m, 4H), 3.55 (s, 3H), 3.50-3.39 (m,2H), 2.59 (d, *J*=11.7 Hz, 2H), 2.11 (s, 1H).

Ejemplo 95: Enantiómero 2: (1.5 mg, 1.9 % de rendimiento); LCMS: *m/z* = 580.1 (M+H); rt 2.52 min; LC-MS Método: Columna X Bridge BEH XP C18 (50 x 2.1 mm 2.5 µm; tasa de flujo 1.1 mL/min; tiempo de gradiente de 3 min; temperatura: 50 °C, disolvente B al 0% a disolvente B al 100%; monitoreo a 220 nm (Solvente A: agua al 95 %: acetonitrilo al 5%; acetato de amonio 10 mM; disolvente B: agua al 5 %: acetonitrilo al 95%; acetato de amonio 10 mM). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.23-8.09 (m, 2H), 7.58 (d,*J*=8.6 Hz, 2H), 7.49-7.32 (m, 6H), 5.19 (s, 1H), 4.07 (d, *J*=11.2 Hz, 1H), 3.72-3.56 (m, 5H),3.54 (s, 3H), 3.49-3.39 (m, 2H), 2.59 (d, *J*=11.0 Hz, 1H), 2.11 (s, 1H).

EJEMPLOS 96 A 97

1-(Bis(4-clorofenil)metil)-4-(6-ciano-1-methil-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-4-il)piperazina-2-carboxilato de metilo



(96-97)

A una solución agitada de fluorometanosulfonato de 6-ciano-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-4-ilo (85 mg, 0.255 mmol) en acetonitrilo (8 mL) se añadió DIPEA (0.134 mL, 0.765 mmol) y sal HCl de 1-(bis(4-corofenil)metil)piperazina-2-carboxilato de metilo (106 mg, 0.255 mmol). La mezcla de reacción se calentó hasta 85 °C durante 5 min y se agitó durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida para proporcionar un aceite de color marrón. El material crudo se purificó mediante HPLC preparativa (Método) Método: Column-Sun fire C18 (250 x 4.6 mm) 3.5 µm; Fase móvil A: acetato de amonio 10 mM en agua; Fase móvil B: acetonitrilo; Gradiente: 40% B durante 2 minutos, 40-60% B durante 1 minuto, 60-100% B durante 17 minutos, tasa de flujo: 1 mL/min. Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga para proporcionar el producto como una mezcla enantiomérica. Los enantiómeros se separaron usando HPLC quiral. Método de separación quiral: Columna: Chiral Pak IG (250 x 4.6) mm; 5µ; Co-solvente: NH_4OH al 0,2% en metanol + acetonitrilo (1:1); Porcentaje de co-solvente: 40 %, temperatura de columna: 30 °C; Contrapresion: 100 bars; Total Flujo: 4 g/min.

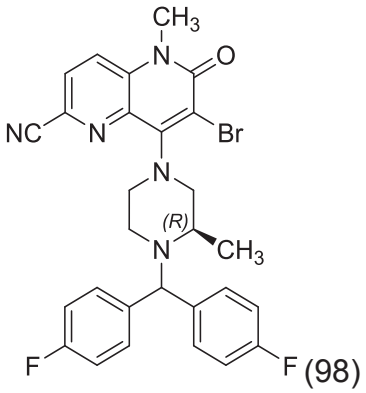
Ejemplo 96: Enantiómero 1: (3 mg, 2.1 % de rendimiento); LCMS: *m/z* = 562.2 (M+H); rt 2.49 min; LC-MS Método: Columna X Bridge BEH XP C18 (50 x 2.1 mm 2.5 µm; tasa de flujo 1.1 mL/min; tiempo de gradiente de 3 min; temperatura: 50 °C, disolvente B al 0% a disolvente B al 100%; monitoreo a 220 nm (Solvente A: agua al 95 %: acetonitrilo al 5%; acetato de amonio 10 mM; disolvente B: agua al 5 %: acetonitrilo al 95%; acetato de amonio 10 mM). ^1H

RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm8.16 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 8.09 (d, *J*=9.0 Hz, 1H), 7.56 (d, *J*=8.6Hz, 2H), 7.47-7.29 (m, 6H), 6.14 (s, 1H), 5.17 (s, 1H), 4.79 (d, *J*=12.5 Hz, 1H), 3.65 (d, *J*=13.9Hz, 1H), 3.60 (s, 3H), 3.54 (s, 3H), 3.47-3.35 (m, 2H), 3.16 (dd, *J*=12.5, 3.9 Hz, 1H), 3.10 -2.99 (m, 1H), 2.65 (d, *J*=14.4 Hz, 1H).

Ejemplo 97: Enantiómero 2: (4 mg, 2.8 % de rendimiento); LCMS: *m/z* = 562.2 (M+H); rt 2.49 min; LC-MS Método: Columna-X Puente BEH XP C18 (50 x 2.1 mm 2.5 µm; tasa de flujo 1.1 ml/min; tiempo de gradiente de 3 min; temperatura: 50 °C, disolvente B al 0% a disolvente B al 100%; monitoreo a 220 nm (Solvente A: agua al 95 %: acetonitrilo al 5%; acetato de amonio 10 mM; disolvente B: agua al 5 %: acetonitrilo al 95%; acetato de amonio 10 mM). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm8.16 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 8.09 (d, *J*=9.0 Hz, 1H), 7.56 (d, *J*=8.6Hz, 2H), 7.46-7.30 (m, 6H), 6.15 (s, 1H), 5.17 (s, 1H), 4.79 (d, *J*=12.2 Hz, 1H), 3.65 (d, *J*=9.8Hz, 1H), 3.60 (s, 3H), 3.56-3.47 (m, 3H), 3.46-3.36 (m, 2H), 3.16 (dd, *J*=12.3, 3.5 Hz, 1H),3.09-2.99 (m, 1H), 2.65 (d, *J*=13.9 Hz, 1H).

EJEMPLO 98

(R)-8-(4-(bis(4-fluorofenil)metil)-3-metilpiperazin-1-il)-7-bromo-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo



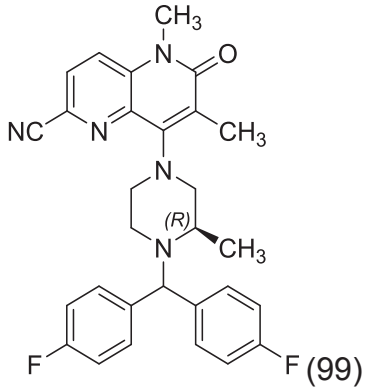
(98)

A una solución agitada de (R)-8-(4-(bis(4-fluorofenil)metil)-3-metilpiperazin-1-il)-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo (220 mg, 0.453 mmol) en DMF (8 mL) se añadió NBS (121 mg, 0.680 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 horas. La mezcla de reacción se concentró a alto vacío para porporcionar una goma de colo

marrón. El compuesto crudo se purificó por ISCO® usando una columna de gel de sílice de 12 g; usando acetato de etilo al 56 % -60 % /éter de petróleo para proporcionar (R)-8-(4- (bis (4-fluorofenil)metil)-3-metilpiperazin-1-il) -7-bromo-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo (150 mg, 58.7 % de rendimiento) como un sólido de color marrón. LCMS: *m/z* = 564.2 (M+H); rt 4.045 min. LC-MS Método: Columna-KINETEX-XB-C18 (75 x 3 mm- 2.6 µm); Fase móvil A: Formiato de amonio 10 mM en agua: acetonitrilo (98: 2); Fase móvil B: formiato de amonio 10 mM en agua: acetonitrilo (2:98); Gradiente: 20-100% de B durante 4 minutos, tasa de flujo de 1.0 ml/min, luego una retención de 0.6 minutos a 100% de tasa de flujo de 1.5 ml/min; luego Gradiente: 100-20% de B durante 0.1 minutos, tasa de flujo de 1.5 mL/min.

EJEMPLO 99

(R)-8-(4-(bis(4-fluorofenil)metil)-3-metilpiperazin-1-il)-5,7-dimetil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo



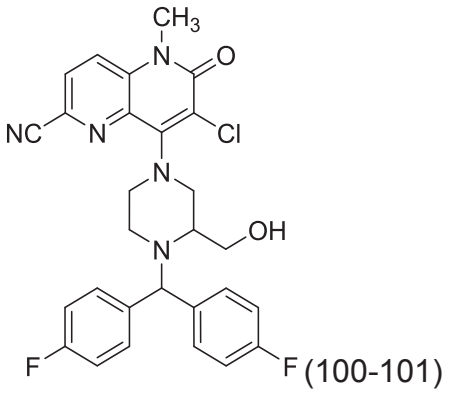
(99)

A una solución agitada de (R)-8-(4-(bis(4-fluorofenil)metil)-3-metilpiperazin-1-il)-7-bromo-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo (70 mg, 0.124 mmol) en dioxano (5 mL) se añadió ácido metilborónico (11.14 mg, 0.186 mmol) y K_2CO_3 (51.4 mg, 0.372 mmol) bajo nitrógeno. La purga con nitrógeno se continuó durante 3 minutos y se añadió $PdCl_2$ (dppf) (9.07 mg, 0.012 mmol). La purga se continuó durante otros 3 min. La mezcla de reacción se calentó hasta 85 °C durante 5 min y se agitó durante 16 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de un cartucho y se concentró a alto vacío para proporcionar una goma de color marrón. El material crudo se purificó mediante

HPLC preparativa (Método) Método: Columna- Sun fire C18 (150 x 19 mm) 5 µm; Fase móvil A: acetato de amonio 10 mM en agua; Fase móvil B: acetonitrilo; Gradiente: 50-68 % de B durante 19 minutos, tasa de flujo de 17 mL/min. Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga para proporcionar (R)-8-(4-(bis(4-fluorofenil)metil)-3-metilpiperazin-1-il)-5,7-dimetil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo (17.9 mg, rendimiento del 28.9 %). LCMS: *m/z* = 500.3 (M+H); rt1.73 min; LC-MS Method: Columna X Bridge BEH XP C18 (50 x 2.1 mm 2.5 µm; tasa de flujo 1.1 mL/min; tiempo de gradiente de 3 min; temperatura: 50 °C, disolvente B al 0% a disolvente B al 100%; monitoreo a 220 nm (Solvente A: agua al 95 %: acetonitrilo al 5%; TFA al 0.1%; disolvente B: agua al 5 %: acetonitrilo al 95%; TFA al 0.1%). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.19-7.98 (m, 2H), 7.54 (dd, *J*=10.5, 8.8 Hz, 2H), 7.56 (dd,=10.5, 8.8 Hz, 2H), 7.15 (td, *J*=8.9, 4.0 Hz, 4H), 4.87 (s, 1H), 3.84 (d, *J*=9.3 Hz, 1H), 3.59 (s, 3H), 3.47-3.33 (m, 2H), 3.07 (d, *J*=11.7 Hz, 1H), 2.97-2.74 (m, 2H), 2.40 (d, *J*=11.5 Hz, 1H),2.16 (s, 3H), 1.06 (d, *J*=6.4 Hz, 3H).

EJEMPLOS 100 A 101

8-(4-(bis(4-fluorofenil)metil)-3-(hidroximetil)piperazin-1-il)-7-cloro-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo



(100-101)

A una solución agitada de 8-(4-(bis(4-fluorofenil)metil)-3-(hidroximetil)piperazin-1-il)-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo (90 mg, 0.179 mmol) en DCM (6 mL) se añadió NCS (47.9 mg, 0.359 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. La

reacción se detuvo con agua (5 mL). La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 mL). La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se evaporó bajo presión reducida para proporcionar un aceite marrón. El material crudo se purificó mediante LC-MS preparativa. El material crudo se purificó mediante HPLC preparativa con las siguientes condiciones: Columna: Waters XBridge C18, 150 mm x 19 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: acetonitrilo al 5:95: agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95:5 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Gradiente: una retención de 0 minutos al 10 % B, 10-40 % B durante 25 minutos, luego se mantuvo 5 minutos a 100 % B; Tasa de flujo: 15 ml/min; Temperatura de columna: 25 °C. Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga para proporcionar el producto como una mezcla enantiomérica. Los enantiómeros se separaron usando HPLC quiral. Método de separación quiral: Método: Columna- Celulosa C5 (250 x 30) mm, 5 micras; M. Fase A: 0.1% ammonia in methanol; Flow rate: 30 mL/min.

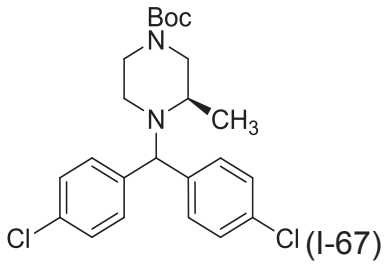
Ejemplo 100: Enantiómero 1: (9.8 mg, 10.2 % de rendimiento); LCMS: *m/z* = 536.2 (M+H); rt 2.33 min; LC-MS Método: Columna X Bridge BEH XP C18 (50 x 2.1 mm 2.5 µm; tasa de flujo 1.1 mL/min; tiempo de gradiente de 3 min; temperatura: 50 °C, disolvente B al 0% a disolvente B al 100%; monitoreo a 220 nm (Solvente A: agua al 95 %: acetonitrilo al 5%; acetato de amonio 10 mM; disolvente B: agua al 5 %: acetonitrilo al 95%; acetato de amonio 10 mM). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm8.18 (q, *J*=8.8 Hz, 2H), 7.66-7.49 (m, 4H), 7.15 (td, *J*=8.9,3.5 Hz, 4H), 5.20 (s, 1H), 4.25 (br. s., 1H), 3.80 (d, *J*=10.0 Hz, 2H), 3.73-3.60 (m, 5H), 3.57 (d,*J*=12.2 Hz, 1H), 3.42-3.36 (m, 1H), 3.11-3.03 (m, 1H), 2.74 (s, 1H), 2.48 (br. s., 1H).

Ejemplo 101: Enantiómero 2: (6.5 mg, 6.8 % de rendimiento); LCMS: *m/z* = 536.2 (M+H); rt 2.33 min; LC-MS Método: Columna X Bridge BEH XP C18 (50 x 2.1 mm 2.5 µm; tasa de flujo 1.1 mL/min; tiempo de gradiente de 3 min; temperatura: 50 °C, disolvente B al 0% a disolvente B al 100%; monitoreo a 220 nm (Solvente A: agua al 95 %: acetonitrilo al 5%; acetato de amonio 10 mM; disolvente B: agua al 5 %: acetonitrilo al 95%; acetato de amonio 10 mM). ^{1}H

RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.18 (q, *J*=8.8 Hz, 2H), 7.67-7.46 (m, 4H), 7.15 (td, *J*=8.9,3.4 Hz, 4H), 5.20 (s, 1H), 4.24 (t, *J*=5.3 Hz, 1H), 3.86-3.74 (m, 2H), 3.73-3.60 (m, 5H), 3.57(d, *J*=12.2 Hz, 1H), 3.42-3.35 (m, 1H), 3.07 (t, *J*=10.1 Hz, 1H), 2.74 (br. s., 1H), 2.48 (br. s., 1H).

INTERMEDIO 67

(R)-4-(bis(4-clorofenil)metil)-3-metilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo

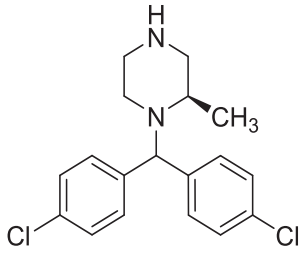


(I-67)

A una solución agitada de (R)-3-metilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo (500 mg, 2.496 mmol) en acetonitrilo (6 mL) se añadió DIPEA (1.308 mL, 7.49 mmol) y 4,4'-(bromometileno)bis(clorobenceno) (1183 mg, 3.74 mmol). La mezcla de reacción se calentó hasta 85 °C durante 10 min y se agitó durante 16 horas. La mezcla de reacción se concentró a alto vacío para proporcionar una goma de color marrón. El compuesto crudo se purificó mediante ISCO® (usando una columna de gel de sílice de 24 g; usando acetato de etilo al 8%-12% /éter de petróleo) para proporcionar (R)-4-(bis(4-clorofenil)metil)-3-metilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo (180 mg, 83 % de rendimiento) como una goma de color marrón. LCMS: m / z = 437.2 (M+H); rt 2.24 min.LC-MS Método: Columna-KINETEX-XB-C18 (75 x 3 mm- 2.6 µm); Fase móvil A: Formiato de amonio 10 mM en agua: acetonitrilo (98: 2); Fase móvil B: formiato de amonio 10 mM en agua: acetonitrilo (2:98); Gradiente: 80% de B durante 0.5 minutos, 80-98% de B durante 2.5 minutos, tasa de flujo de 1.0 ml /min, luego una retención de 1 minuto a una tasa de flujo de 98% B de 1.0 ml/min.

INTERMEDIO 68

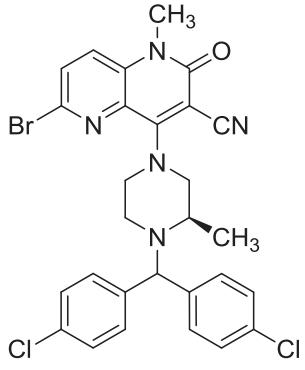
(R)-1-(bis(4-clorofenil)metil)-2-metilpiperazina.


(I-68)

Una solución de (R)-4-(bis(4-clorofenil)metil)-3-metilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo (170 mg, 0.390 mmol) en HCl en dioxano (3.0 mL, 99 mmol) se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró a alto vacío para proporcionar sal de HCl (110 mg, rendimiento del 84 %) como un sólido de color marrón. LCMS: *m/z* = 336.2 (M+H); rt 2.39 min. LC-MS Método: Columna-KINETEX-XB-C18 (75 X 3 mm-2.6 µm); Fase móvil A: TFA al 0,1% en agua Milli-Q; Fase móvil B: TFA al 0.1% en acetonitrilo; Gradiente: 20-100% de B durante 4.0 minutos, tasa de flujo de 1.0 mL/min, luego una retención de 0.6 minutos a una tasa de flujo de 100% B a 1.5 mL/min, 100-20% de B durante 0.1 minutos, tasa de flujo a 1.5 mL/min.

EJEMPLO 102

(R)-4-(4-(bis(4-clorofenil)metil)-3-metilpiperazin-1-il)-6-bromo-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrilo

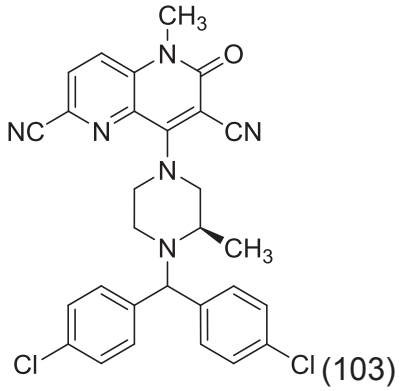

(102)

A una solución agitada de trifluorometanosulfonato de 6-bromo-3-ciano-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-4-ilo (100 mg, 0.243 mmol) en acetonitrilo (8 mL) se agregaron DIPEA (0.127 mL, 0.728 mmol) y sal HCl de (R)-1-(bis(4-clorofenil)metil)-2-metilpiperazina, HCl (90 mg, 0.243 mmol). La mezcla de reacción se calentó hasta 85 °C durante 5 min y se agitó durante 3 horas. La

mezcla de reacción se concentró a alto vacío para proporcionar una goma de color marrón. El compuesto crudo se purificó por ISCO® usando una columna de gel de sílice de 12 g; usando acetato de etilo al 58 % -62 % /éter de petróleo para proporcionar (R)-4-(4- (bis (4-clorofenil)metil)-3-metilpiperazin-1-il) -6-bromo-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrilo (110 mg, 50.8 % de rendimiento) como un sólido de color marrón. LCMS: *m/z* = 598.0 (M+H); rt 4.41 min. LC-MS Método: Columna-KINETEX-XB-C18 (75 x 3 mm- 2.6 µm); Fase móvil A: Formiato de amonio 10 mM en agua: acetonitrilo (98: 2); Fase móvil B: formiato de amonio 10 mM en agua: acetonitrilo (2:98); Gradiente: 20-100% de B durante 4 minutos, tasa de flujo de 1.0 ml/min, luego una retención de 0.6 minutos a 100% de tasa de flujo de 1.5 ml/min; luego Gradiente: 100-20% de B durante 0.1 minutos, tasa de flujo de 1.5 mL/min.

EJEMPLO 103

(R)-8-(4-(bis(4-clorofenil)metil)-3-metilpiperazin-1-il)-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2,7-dicarbonitrilo



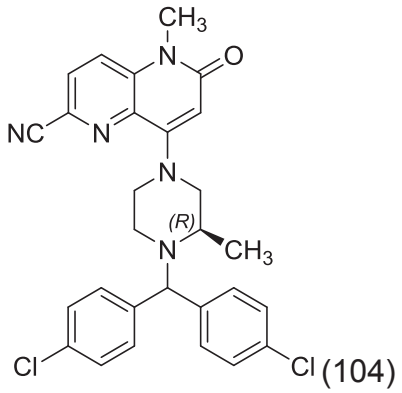
(103)

A una solución agitada de (R)-4-(4-(bis(4-clorofenil)metil)-3-metilpiperazin-1-il)-6-bromo-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrilo (80 mg, 0.134 mmol) en NMP (5 ml) se añadió zinc (1.751 mg, 0.027 mmol) y cianuro de zinc (31.5 mg, 0.268 mmol) bajo nitrógeno. La purga con nitrógeno se continuó durante 3 minutos, luego se añadió dppf (4.45 mg, 8.04 µmol) y $Pd_2(dba)_3$ (12.26 mg, 0.013 mmol), y la purga se continuó durante otros 3 minutos. La mezcla de reacción se calentó hasta 80 °C durante 5 min y se agitó durante 4 hora. La reacción se apagó con una solución saturada de cloruro de amonio (5 mL). La

mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 mL). La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se evaporó bajo presión reducida para proporcionar un aceite marrón. El material crudo se purificó mediante HPLC preparativa (Método) DAD 1: Puente fenilo (250 mm x 4.6 mm) 5 µm; DAD-2: Inertsil ODS (250 mm x 4.6 mm) 5 µm; MPA: acetato de amonio 10 mM en agua pH: 4.5; MPB: acetonitrilo; Gradiente: 30-60% de B durante 2 minutos, 60-100% de B durante 14 minutos, luego una retención de 4 minutos a 100% de B; 100-20% de B durante 1 minuto; Tasa de flujo: 2 mL/min. Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga para proporcionar (R)-8-(4-(bis(4-clorofenil)metil)-3-metilpiperazin-1-il)-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2,7-dicarbonitrilo (35,0 mg, rendimiento del 47.6 %); LCMS: *m/z* = 543.2 (M+H); rt 2.729 min; LC-MS Método: Columna X Bridge BEH XP C18 (50 x 2.1 mm 2.5 µm; tasa de flujo 1.1 mL/min; tiempo de gradiente de 3 min; temperatura: 50 °C, disolvente B al 0% a disolvente B al 100%; monitoreo a 220 nm (Solvente A: agua al 95 %: acetonitrilo al 5%; acetato de amonio 10 mM; disolvente B: agua al 5 %: acetonitrilo al 95%; acetato de amonio 10 mM). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.25 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 8.15 (d, *J*=9.0 Hz, 1H), 7.54 (d, *J*=8.6Hz, 2H), 7.57 (d, *J*=8.6 Hz, 2H), 7.39 (d, *J*=8.6 Hz, 4H), 4.92 (s, 1H), 4.10 (d, *J*=13.7 Hz, 1H),4.00 (d, *J*=12.2 Hz, 1H), 3.87 (dd, *J*=12.8, 2.8 Hz, 1H), 3.60 (t, *J*=10.3 Hz, 1H), 3.53 (s, 3H),3.09-2.97 (m, 1H), 2.96-2.86 (m, 1H), 1.04 (d, *J*=6.4 Hz, 3H). Un pico de protones fusionado con un pico de disolvente residual.

EJEMPLO 104

(R)-8-(4-(bis(4-clorofenil)metil)-3-metilpiperazin-1-il)-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo, dimetilformamide



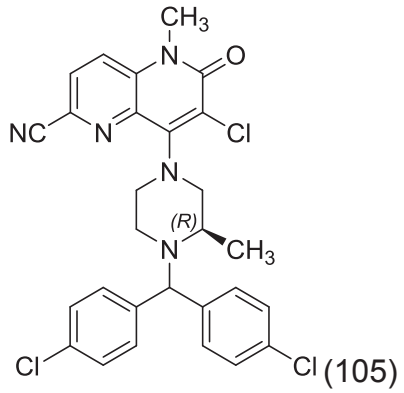
(104)

A una solución agitada de trifluorometanosulfonato de 6-ciano-3-ciano-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-4-ilo (60 mg, 0.180 mmol) en acetonitrilo (6 mL) se añadió DIPEA (0.094 mL, 0.540 mmol) y (R)-1-(bis(4-clorofenil)metil)-2-metilpiperazina, HCl (66.9 mg, 0.180 mmol). La mezcla de reacción se calentó hasta 85 °C durante 5 min y se agitó durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida para proporcionar un aceite de color marrón. El material crudo se purificó mediante HPLC preparativa con las siguientes condiciones: Columna: Waters XBridge C18, 150 mm x 19 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: acetonitrilo al 5:95: agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95:5 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Gradiente: una retención de 2 minutos al 12% B, 12-60 % B durante 25 minutos, luego se mantuvo 5 minutos a 100 % B; Tasa de flujo: 15 ml/min; Temperatura de columna: 25 °C. Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga para proporcionar (R)-8-(4-(bis(4-clorofenil)metil)-3-metilpiperazin-1-il)-5-metil-6 -oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo, dimetilformamida (15.4 mg, rendimiento del 14.5 %); LCMS: *m/z* = 518.2 (M+H); rt 2.585 min; LC-MS Método: Columna-X Puente BEH XP C18 (50 x 2.1 mm 2.5 µm; tasa de flujo 1.1 ml/min; tiempo de gradiente de 3 min; temperatura: 50 °C, disolvente B al 0% a disolvente B al 100%; monitoreo a 220 nm (Solvente A: agua al 95 %: acetonitrilo al 5%; acetato de amonio 10 mM; disolvente B: agua al 5 %: acetonitrilo al 95%; acetato de amonio 10 mM). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.15 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 8.07 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 7.51 (d, *J*=8.6Hz, 2H), 7.54 (d, *J*=8.6 Hz, 2H), 7.39 (dd, *J*=8.6, 3.7 Hz, 4H), 6.08 (s, 1H), 4.86 (s, 1H), 4.02 (d,*J*=10.5 Hz, 1H), 3.63-3.47 (m, 4H), 3.21-3.05 (m,

2H), 2.98 (d, *J*=6.4 Hz, 1H), 2.90 (s, 1H),2.46 (br. s., 1H), 1.18 (d, *J*=6.4 Hz, 3H).

EJEMPLO 105

(R)-8-(4-(bis(4-clorofenil)metil)-3-metilpiperazin-1-il)-7-cloro-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo, dimetilformamida



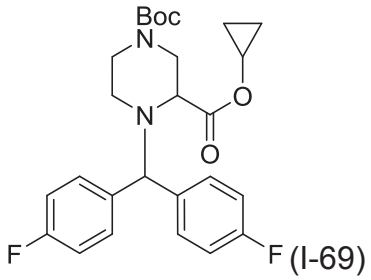
(105)

A una solución agitada de (R)-8-(4-(bis(4-clorofenil)metil)-3-metilpiperazin-1-il)-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo (45 mg, 0.087 mmol) en DCM (5 mL) se añadió NCS (23.18 mg, 0.174 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se detuvo con agua (5 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 mL). La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se evaporó bajo presión reducida para proporcionar un aceite marrón. El material crudo se purificó mediante LC-MS preparativa (Método). El material crudo se purificó mediante HPLC preparativa con las siguientes condiciones: Columna: Waters XBridge C18, 150 mm x 19 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: acetonitrilo al 5:95: agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95:5 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Gradiente: una retención de 0 minutos al 10 % B, 10-40 % B durante 25 minutos, luego se mantuvo 5 minutos a 100 % B; Tasa de flujo: 15 ml/min; Temperatura de columna: 25 °C. Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga para proporcionar (R)-8-(4-(bis(4-clorofenil)metil)-3-metilpiperazin-1-il)-7-cloro-5-metil-6 -oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo, dimetilformamida (5.2 mg, rendimiento del 9.6 %); LCMS: m/z = 552.2 (M+H); rt2.779 min; Método LC-MS: Columna X Bridge BEH XP C18 (50 x 2.1 mm 2.5

µm; tasa de flujo 1.1 mL/min; tiempo de gradiente de 3 min; temperatura: 50 °C, disolvente B al 0% a disolvente B al 100%; monitoreo a 220 nm (Solvente A: agua al 95 %: acetonitrilo al 5%; acetato de amonio 10 mM; disolvente B: agua al 5 %: acetonitrilo al 95%; acetato de amonio 10 mM). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.17 (q, *J*=8.8 Hz, 2H), 7.54 (d, *J*=8.6 Hz, 2H), 7.57 (d, *J*=8.6Hz, 2H), 7.39 (dd, *J*=8.6, 1.2 Hz, 4H), 4.87 (s, 1H), 3.90-3.81 (m, 1H), 3.72-3.53 (m, 4H),3.45-3.32 (m, 2H), 3.00-2.85 (m, 1H), 2.44 (d, *J*=11.7 Hz, 1H), 2.13-2.02 (m, 1H), 1.12 -0.94 (m, 3H).

INTERMEDIO 69

4-(Bis(4-fluorofenil)metil)piperazina-1,3-dicarboxilato de 1-(terc-butil) 3-ciclopropilo



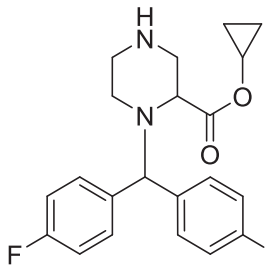
(I-69)

A una solución agitada de ácido 1-(bis(4-fluorofenil)metil)-4-(terc-butoxicarbonil)piperazina-2-carboxílico (350 mg, 0.809 mmol) en DCM (8 ml) se añadió DCC (501 mg, 2.428 mmol) y DMAP (99 mg, 0.809 mmol) seguido de la adición de ciclopropanol (94 mg, 1.619 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La reacción se detuvo con agua (50 mL). La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 mL). La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se evaporó bajo presión reducida para producir un aceite de color marrón. El compuesto crudo se purificó por ISCO® (usando una columna de gel de sílice de 24g; usando acetato de etilo 11% -15% /éter de petróleo) para proporcionar una goma de color marrón (50 mg, 13.1% de rendimiento). LCMS: *m/z* = 473.2 (M+H); rt 4.201 min. LC-MS Método: Columna-KINETEX-XB-C18 (75 x 3 mm-2.6 µm); Fase móvil A: Formiato de amonio 10 mM en agua: acetonitrilo (98: 2); Fase móvil B: formiato de amonio 10 mM en agua: acetonitrilo (2:98); Gradiente:

20-100% de B durante 4 minutos, tasa de flujo de 1.0 ml/min, luego una retención de 0.6 minutos a 100% de tasa de flujo de 1.5 ml/min; luego Gradiente: 100-20% de B durante 0.1 minutos, tasa de flujo de 1.5 mL/min.

INTERMEDIO 70

1-(bis(4-fluorofenil)metil)piperazina-2-carboxilato de ciclopropilo, HCl

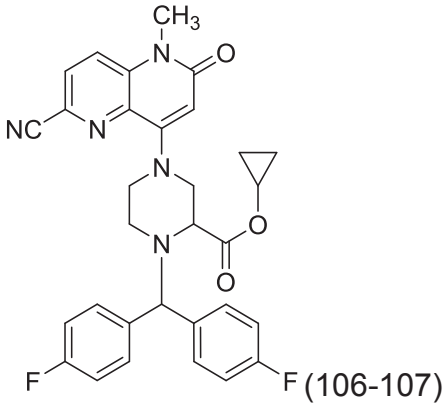


(I-70)

Una solución agitada de 4-(bis(4-fluorofenil)metil)piperazina-1,3-dicarboxilato de 1-(terc-butil)3-ciclopropilo (50 mg, 0.106 mmol) en HCl en dioxano (16.07 mL, 0.529 mmol) se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró a alto vacío para proporcionar 1-(bis(4-fluorofenil)metil)piperazina-2-carboxilato de ciclopropilo, HCl como un sólido de color marrón (46 mg, 61.7% de rendimiento); LCMS: *m/z* = 373.2 (M+H); rt 2.329 min.

EJEMPLOS 106 Y 107:

1-(bis(4-fluorofenil)metil)-4-(6-ciano-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-4-il)piperazina-2-carboxilato de ciclopropilo



(106-107)

A una solución agitada de fluorometanosulfonato de 6-ciano-1-metil-2-

oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-4-ilo (50 mg, 0.150 mmol) en acetonitrilo (5 mL) se añadió DIPEA (0.079 mL, 0.450 mmol) y 1-(bis(4-fluorofenil)metil)piperazina-2-carboxilato de ciclopropilo, HCl (61.3 mg, 0.150 mmol). La mezcla de reacción se calentó hasta 85 °C durante 5 min y se agitó durante 1 horas. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida para proporcionar un aceite de color marrón. El material crudo se purificó mediante un método de HPLC preparativa: Columna - SUNFIRE C18 (150 mm x 19 mm ID, 5 µm); Fase móvil A: acetato de amonio 10 mM en agua; Fase móvil B: acetonitrilo; Gradiente: 40% de B durante 2.0 minutos, 40-60% de B durante 1.0 minutos, 60-100% de B durante 17 minutos, tasa de flujo de 17 ml/min. Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga para proporcionar el producto como una mezcla enantiomérica. Los enantiómeros se separaron usando HPLC quiral. Método de separación quiral: Columna: Chiralcel ODH (250 x 4,6) mm; 5 µm; Modo Isocrático, Co-Solvente: NH_4OH al 0,2% en metanol + acetonitrilo (1:1); Porcentaje de co-solvente: 30 %, temperatura de columna: 30 °C; Contrapresion: 100 bars; Total Flujo: 4 g/min.

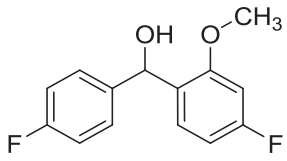
Ejemplo 106: Enantiómero 1: (10.7 mg, 12.3 % de rendimiento); LCMS: *m/z* = 556.3 (M+H); rt 2.27 min; LC-MS Método: Columna X Bridge BEH XP C18 (50 x 2.1 mm 2.5 µm; tasa de flujo 1.1 mL/min; tiempo de gradiente de 3 min; temperatura: 50 °C, disolvente B al 0% a disolvente B al 100%; monitoreo a 220 nm (Solvente A: agua al 95 %: acetonitrilo al 5%; acetato de amonio 10 mM; disolvente B: agua al 5 %: acetonitrilo al 95%; acetato de amonio 10 mM). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.14-8.19 (m, 1 H), 8.07-8.11 (m, 1 H), 7.55-7.60 (m, 2 H), 7.35-7.40 (m, 2 H), 7.12-7.19 (m, 4 H), 6.13 (s, 1 H), 5.17 (s, 1 H), 4.57-4.68 (m, 1 H), 3.84-3.99 (m, 2 H), 3.54 (s, 3 H), 3.33-3.38 (m, 2 H), 3.01-3.14 (m, 1 H), 2.57-2.64 (m, 1 H), 2.52-2.54 (m, 1 H), 0.50-0.67 (m, 2 H), 0.26-0.37 (m, 2 H).

Ejemplo 107: Enantiómero 2: (5.0 mg, 5.7 % de rendimiento); LCMS: *m/z* = 556.3 (M+H); rt 2.27 min; LC-MS Método: Columna X Bridge BEH XP C18 (50 x 2.1 mm 2.5 µm; tasa de flujo 1.1 mL/min; tiempo de gradiente de 3 min; temperatura: 50 °C, disolvente B al 0% a disolvente B al 100%; monitoreo a 220

nm (Solvente A: agua al 95 %: acetonitrilo al 5%; acetato de amonio 10 mM; disolvente B: agua al 5 %: acetonitrilo al 95%; acetato de amonio 10 mM). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.17 (d, *J*=8.8 Hz, 1 H), 8.06-8.12 (m, 1 H), 7.57 (dd, *J*=8.7, 5.5 Hz, 2 H), 7.38 (dd, *J*=8.6, 5.6 Hz, 2 H), 7.13-7.20 (m, 4 H), 6.13 (s, 1 H), 5.17 (s, 1 H), 4.58-4.65 (m, 1 H), 3.84-3.97 (m, 2 H), 3.54 (s, 3 H), 3.33-3.38 (m, 3 H), 3.03-3.14 (m, 1 H), 2.57-2.64 (m, 1 H).

INTERMEDIO 71

(4-fluoro-2-metoxifenil)(4-fluorofenil)metanol

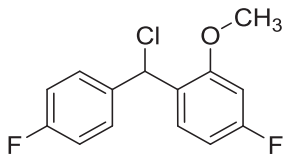


(I-71)

A una solución de 4-fluoro-2-metoxibenzaldehído (5 g, 32.4 mmol) en tetrahidrofurano (10 mL) se añadió bromuro de (4-fluorofenil) magnesio (64.9 ml, 64.9 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La reacción se detuvo con una solución saturada de NH_4Cl. La mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo (50 mL). La capa orgánica se separó, se secó sobre Na_2SO_4 y se evaporó a sequedad para proporcionar (4-fluoro-2-metoxifenil)(4-fluorofenil)metanol (4.5 g, 41.0% de rendimiento) como un sólido blancuzco. Método LC-MS: Columna: ADQUISTA UPLC BEH C18 (3.0 x 50 mm) 1.7 µm, Fase móvil A: acetato de amonio 10 mM: acetonitrilo (95:5) Fase móvil B: acetato de amonio 10 mM: acetonitrilo (5:95), Flujo: 0.7 mL/min. ^{1}H RMN (400 MHz, Metanol-d_4): δ 7.92 (d, J = 12.00 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 12.00 Hz, 1H), 7.21-7.27 (m, 2H), 6.85-6.94 (m, 3H), 5.84 (s, 1H), 3.78 (s, 3H).

INTERMEDIO 72

1-(cloro(4-fluorofenil)metil)-4-fluoro-2-metoxibenceno

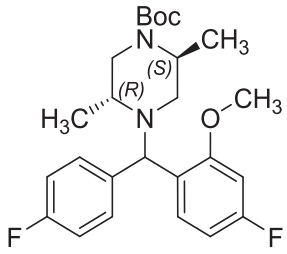


(I-72)

A una solución de (4-fluoro-2-metoxifenil)(4-fluorofenil)metanol (200 mg, 0.799 mmol) en diclorometano (40 mL) se añadió cloruro de tionilo (0.175 ml, 2.398 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 45 °C durante 3 horas. La mezcla de reacción se evaporó a sequedad a alto vacío para proporcionar 1-(cloro(4-fluorofenil)metil)-4-fluoro-2-metoxibenceno (170 mg, 69.7% de rendimiento) como un líquido de color marrón. Método: Columna: ADQUISIÓN UPLC BEH C18 (3.0x 50 mm) 1.7 µm, Fase móvil A: acetato de amonio 10 mM: acetonitrilo (95:5) M. Fase B: acetato de amonio 10 mM: acetonitrilo (5:95), Flujo: 0.7 mL/min.

INTERMEDIO 73

(2S,5R)-4-((4-fluoro-2-metoxifenil)(4-fluoropfenil)metil)-2,5-dimetilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo

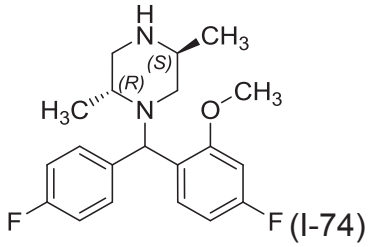


(I-73)

A una solución de 1-(cloro(4-fluorofenil)metil)-4-fluoro-2-metoxibenceno (200 mg, 0.744 mmol) en acetonitrilo (5 mL) se añadió (2S,5R)-2,5-dimetilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo (239 mg, 1.117 mmol) y DIPEA (0.390 ml, 2.233 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 4 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo dos veces con acetato de etilo (20 mL). La capa orgánica se separó y se secó sobre Na_2SO_4 y se evaporó a sequedad para proporcionar (2S,5R)-4-((4-fluoro-2-metoxifenil) (4-fluorofenil)metil)-2,5-dimetilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo (160 mg, 39.5% de rendimiento) como un sólido blancuzco; LCMS: m/z = 447.4 (M+H); rt 1.75 y 1.76 min (mezcla de diastereómeros). Método: Columna: ADQUISIÓN UPLC BEH C18 (3.0x50 mm) 1.7 µm, fase móvil A: acetato de amonio 10 mM: acetonitrilo (95:5) M. fase B: acetato de amonio 10 mM: acetonitrilo (5:95), Flujo: 0.7 mL/min.

INTERMEDIO 74

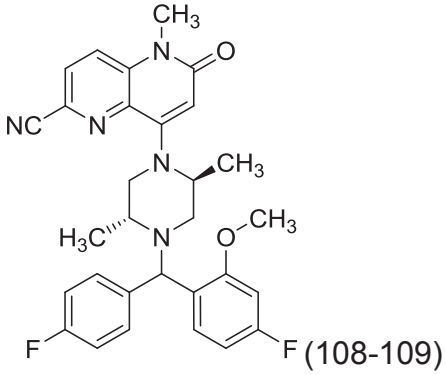
(2R,5S)-1-((4-fluoro-2-metoxifenil)(4-fluorofenil)metil)-2,5-dimetilpiperazina


(I-74)

A una solución de (2S,5R)-4-((4-fluoro-2-metoxifenil)(4-fluorofenil)metil)-2,5-dimetilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo (200 mg, 0.448 mmol) en 1,4-dioxano (5 mL) se añadió HCl en dioxano (1.120 ml, 4.48 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas y luego se evaporó a sequedad. El sólido se lavó con éter dietílico para proporcionar (2R,5S)-1 -((4-fluoro-2-metoxifenil)(4-fluorofenil)metil)-2,5-dimetilpiperazina, HCl (190 mg, 82% de rendimiento) como un sólido blancuzco; LCMS: m/z = 347.4 (M+H); rt 1.48 y 1.56 min (mezcla de diastereómeros). Método: Columna: AQUITY UPLC BEH C18 (3.0x 50 mm) 1.7 µm, Fase móvil A: acetato de amonio 10 mM: acetonitrilo (95:5) M. fase B: acetato de amonio 10 mM: acetonitrilo (5:95), Flujo: 0.7 mL/min.

EJEMPLOS 108 Y 109

8-((2S,5R)-4-((4-fluoro-2-metoxifenil)(4-fluorofenil)metil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo


(108-109)

A una solución de (2R,5S)-1-((4-fluoro-2-metoxifenil)(4-fluorofenil)metil)-2,5-dimetilpiperazina, HCl (100 mg, 0.261 mmol) en acetonitrilo (5 ml) se añadió

DIPEA (0.137 ml, 0.784 mmol) y fluorometanosulfonato de 6-ciano-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-4-ilo (104 mg, 0.313 mmol). La masa de reacción se calentó a 80 °C durante 16 horas y se evapora a sequedad. El material crudo se purificó mediante HPLC preparativa con las siguientes condiciones: Columna: Xbridge fenilo, 21 x 250 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: bicarbonato de amonio 10 mM pH-9.5; Fase móvil B: acetonitrilo; Gradiente: 60-100% de B durante 14 minutos, luego una retención de 5 minutos a 100% de B; Flujo: 18 mL/min. Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga para producir el producto como una mezcla diastereomérica. Los enantiómeros se separaron usando HPLC quiral. Separación quiral (Método HPLC Prep: Columna: C2/160 (250 x 20 mm, 5 micras; M. Fase A: acetonitrilo; M. Fase B: DEA al 0.1% en acetonitrilo; Tasa de flujo: 20 ml/min) de la mezcla diastereomérica dio el diastereómero 1 (homoquiral); rt 12.690 min, y diastereómero 2 (homoquiral); rt 14.178 min.

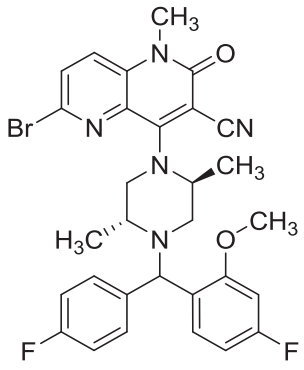
Ejemplo 108: Diastereómero 1: (6.3 mg, 4.4 % de rendimiento); LCMS: m/z = 530.3 (M+H); rt 1.508 min; Método: XBridge BEH XP C18 (50 x 2.1) mm, 2.5 µm, fase móvil A: agua al 95%: acetonitrilo al 5%; TFA al 0.1%, fase móvil B: agua al 5%: acetonitrilo al 95%; TFA al 0.1%, flujo: 1.1 mL/min. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.13 (d, *J*=9.0 Hz, 1H), 8.05 (d, *J*=8.5 Hz, 1H), 7.73 (t, *J*=7.8 Hz, 1H), 7.51 (dd, *J*=8.5, 5.5 Hz, 2H), 7.13 (t, *J*=8.8 Hz, 2H), 6.90-6.66 (m, 2H), 5.99 (s, 1H), 4.98 (s, 1H), 4.57 (br. s., 1H), 3.80 (s, 3H), 3.71 (d, *J*=12.0 Hz, 1H), 3.58-3.42 (m, 4H), 3.01 (d, *J*=6.5 Hz, 1H), 2.82 (dd, *J*=11.5, 3.5 Hz, 1H), 2.39 (d, *J*=11.0 Hz, 1H), 1.45-1.20 (m, 3H), 1.04 (d, *J*=6.5 Hz, 3H).

Ejemplo 109: Diastereómero 2: (3.7 mg, 2.5 % de rendimiento); LCMS: m/z = 530.3 (M+H); rt 1.568 min; Método: XBridge BEH XP C18 (50 x 2.1) mm, 2.5 µ, fase móvil A: agua al 95%: acetonitrilo al 5%; TFA al 0.1%, fase móvil B: agua al 5%: acetonitrilo al 95%; TFA al 0.1%, flujo: 1.1 mL/min. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.14 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 8.06 (d, *J*=9.0 Hz, 1H), 7.71-7.61 (m, 1H), 7.49 (dd, *J*=8.6, 5.6 Hz, 2H), 7.12 (t, *J*=8.8 Hz, 2H), 6.89 (dd, *J*=11.6, 2.6 Hz, 1H), 6.81 (td, *J*=8.6, 2.4 Hz, 1H), 6.00 (s, 1H), 5.06 (s, 1H), 4.56 (br. s., 1H), 3.86 (s, 3H), 3.72 (d, *J*=12.7 Hz, 1H), 3.60-3.46 (m, 4H), 3.16 (br. s., 1H),

2.82 (dd, *J*=12.1, 3.5 Hz, 1H), 2.30 (d, *J*=12.2 Hz, 1H), 1.29 (d, *J*=6.6 Hz, 3H), 1.02 (d, *J*=6.6 Hz, 3H).

EJEMPLO 110

6-bromo-4-((2S,5R)-4-((4-fluoro-2-metoxifenil)(4-fluorofenil)metil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrilo



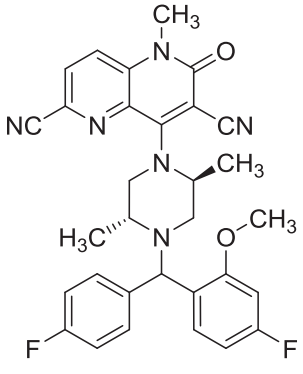
(110)

A una solución de (2R,5S)-1-((4-fluoro-2-metoxifenil)(4-fluorofenil)metil)-2,5-dimetilpiperazina, HCl (150 mg, 0.392 mmol) en acetonitrilo (5 ml) se añadió DIPEA (0.205 mL, 1.175 mmol) y fluorometanosulfonato de 6-bromo-3-ciano-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-4-ilo (194 mg, 0.470 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 80 ºC durante 16 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo dos veces con acetato de etilo (20 mL). La capa orgánica se separó, se secó sobre Na_2SO_4 y se evaporó a sequedad. El crudo se purificó mediante ISCO® (Columna: RediSep de sílice de 40 g, corrida de solvente: EtOAc al 0-50% en éter de petróleo). El producto se eluyó en EtOAc al 35% en éter de petróleo para proporcionar 6-bromo-4-((2S,5R)-4-((4-fluoro-2-metoxifenil)(4-fluorofenil)metil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carbonitrilo (110 mg, 33.7% de rendimiento); LCMS: m/z = 610,4 (M + H); Rt 1.35 y 1.39 min. Método: Columna: AQUITY UPLC BEH C18 (3.0x 50 mm) 1.7 µm, Fase móvil A: acetato de amonio 10 mM: acetonitrilo (95:5) M. Fase B: acetato de amonio 10 mM: acetonitrilo (5:95), Flujo: 0.7 mL/min.

EJEMPLOS 111 Y 112:

8-((2S,5R)-4-((4-fluoro-2-metoxifenil)(4-fluorofenil)metil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-

5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2,7-dicarbonitrilo



(111-112)

A una solución de 6-bromo-4-((2S,5R)-4-((4-fluoro-2-metoxifenil)(4-fluorofenil)metil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrilo (120 mg, 0.197 mmol) en NMP (1 mL) se añadió zinc (2.58 mg, 0.039 mmol), dppf (6.56 mg, 0.012 mmol) y cianuro de zinc (46.3 mg, 0.394 mmol). La mezcla de reacción se desgasificó bajo N_2 y se añadió $Pd_2(dba)_3$ (18.06 mg, 0.020 mmol) bajo N_2. La masa de reacción se irradió en microondas a 80 ºC durante 2 horas. La mezcla de reacción se evaporó a sequedad y se purificó mediante HPLC preparativa. Método: (Fase móvil A: acetato de amonio 10 mM en agua, Fase móvil B: acetonitrilo, Columna: Sunfire C18, 21.2x150 mm, 5 µm, flujo: 20 mL/min) (Mezcla diastereomérica). Los enantiómeros se separaron usando HPLC quiral. Separación quiral (columna: Celulosa-C4 (250 x21 mm) 5 micras, Fase móvil A: acetonitrilo, Fase móvil B: Flujo de metanol: 20 mL/min) de la mezcla diastereomérica proporcionó el diastereómero 1 (homoquiral); rt 17.824 min, y diastereómero 2 (homoquiral); rt 20.415 min. Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga para obtener el Ejemplo 111 y el Ejemplo 112.

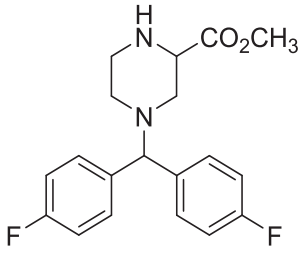
Ejemplo 111: Diastereómero 1: (1.5 mg, 1.3 % de rendimiento); LCMS: *m/z* = 555.3 (M+H); rt 1.644 min; Método: XBridge BEH XP C18 (50 x 2.1) mm, 2.5 µm, fase móvil A: agua al 95%: acetonitrilo al 5%; TFA al 0.1%, fase móvil B: agua al 5%: acetonitrilo al 95%; TFA al 0.1%, flujo: 1.1 mL/min. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.25 (d, *J*=9.0 Hz, 1H), 8.15 (d, *J*=8.5 Hz, 1H), 7.84-7.69 (m, 1H), 7.54 (dd, *J*=8.5, 6.0 Hz, 2H), 7.13 (t, *J*=8.8 Hz, 2H), 6.89-6.64 (m, 2H),

5.00 (s, 1H), 4.75 (br. s., 1H), 4.22 (dd, *J*=12.8, 3.3 Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.61-3.48 (m, 3H), 3.46-3.35 (m, 1H), 3.08 (dd, *J*=11.5, 3.5 Hz, 1H), 2.98 (d, *J*=6.0 Hz, 1H), 2.44 (br. s., 1H), 1.44 (d, *J*=6.5 Hz, 3H), 0.88 (d, *J*=6.0 Hz, 3H).

Ejemplo 112: Diastereómero 2: (5.6 mg, 5.1 % de rendimiento); LCMS: *m/z* = 555.3 (M+H); rt 1.768 min; Método: XBridge BEH XP C18 (50 x 2.1) mm, 2.5 µm, fase móvil A: agua al 95%: acetonitrilo al 5%; TFA al 0.1%, fase móvil B: agua al 5%: acetonitrilo al 95%; TFA al 0.1%, flujo: 1.1 mL/min. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.25 (d, *J*=9.0 Hz, 1H), 8.15 (d, *J*=8.5 Hz, 1H), 7.81-7.68 (m, 1H), 7.52 (dd, *J*=8.5, 5.5 Hz, 2H), 7.12 (t, *J*=8.8 Hz, 2H), 6.94-6.73 (m, 2H), 5.05 (s, 1H), 4.75 (br. s., 1H), 4.22 (dd, *J*=12.5, 3.0 Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.64-3.48 (m, 3H), 3.42 (d, *J*=11.5 Hz, 1H), 3.14-3.00 (m, 2H), 2.37 (d, *J*=11.5 Hz, 1H), 1.42 (d, *J*=6.5 Hz, 3H), 0.85 (d, *J*=6.5 Hz, 3H).

INTERMEDIO 75

4-(bis(4-fluorofenil)metil)piperazina-2-carboxilato de metilo, HCl

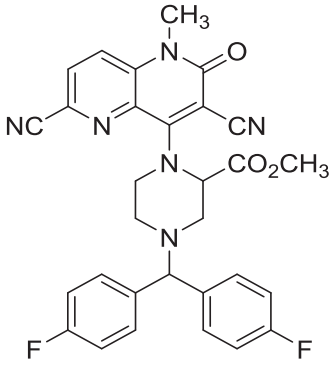


(I-75)

A una solución de 4-(bis(4-fluorofenil)metil)piperazina-1,2-dicarboxilato de 1-(terc-butil) 2-metilo (3 g, 6.72 mmol) en 1,4-dioxano (10 mL) se añadió HCl en 1,4-dioxano (16.80 mL, 67.2 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas y se evaporó a sequedad. El material crudo se lavó con éter dietílico para proporcionar 4-(bis(4-fluorofenil)metil)piperazina-2-carboxilato de metilo, HCl (2.5 g, 70% de rendimiento) como un sólido blancuzco; LCMS: *m/z* = 347.4 (M+H); rt 1.61 min. Método: Columna: AQUITY UPLC BEH C18 (3.0x50 mm) 1.7 µm, Fase móvil A: acetato de amonio 10 mM: acetonitrilo (95:5) M. fase B: acetato de amonio 10 mM: acetonitrilo (5:95), Flujo: 0.7 mL/min.

EJEMPLO 114

4-(bis(4-fluorofenil)metil)-1-(3,6-diciano-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-4-il)piperazina-2-carboxilato de metilo



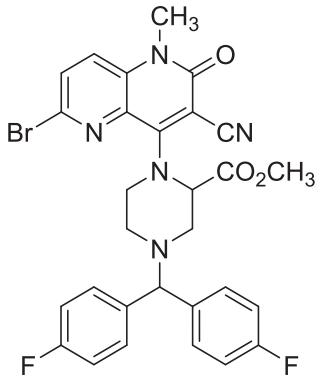
(114)

A una solución de 4-(bis(4-fluorofenil)metil)-1-(6-bromo-3-ciano-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-4-il) piperazina-2-carboxilato de metilo (70 mg, 0.115 mmol) en NMP (1 mL) se añadió zinc (1.504 mg, 0.023 mmol), dppf (3.83 mg, 6.90 µmol) y cianuro de zinc (27.0 mg, 0.230 mmol). La mezcla de reacción se desgasificó bajo N_2 y se añadió $Pd_2(dba)_3$ (10.54 mg, 0.012 mmol) bajo N_2. La masa de reacción se irradió en microondas a 80 ºC durante 2 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo dos veces con acetato de etilo (20 mL). La capa orgánica se separó, se secó sobre Na_2SO_4 y se evaporó a sequedad. El material crudo se purificó mediante HPLC preparativa con las siguientes condiciones: Columna: Waters XBridge C18, 150 mm x 19 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: acetonitrilo al 5:95: agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95:5 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Gradiente: una retención de 2 minutos al 35% B, 35-60 % B durante 25 minutos, luego se mantuvo 5 minutos a 100 % B; Tasa de flujo: 15 ml/min; Temperatura de columna: 25 °C. La recolección de fracciones fue activada por señales de MS Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga para proporcionar 4-(bis(4-fluorofenil)metil)-1-(3,6-diciano-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-4-il)piperazina-2-carboxilato de metilo (3.5 mg, 5.4 % de rendimiento). *m/z* = 555.2 (M+H); rt 2.162 min. Método: XBridge BEH XP C18 (50 x 2.1) mm, 2.5 µm, fase móvil A: agua al 95%: acetonitrilo al 5%; acetato de amonio 10 mM, fase móvil B:

agua al 5% : acetonitrilo al 95% ; acetato de amonio 10 mM, Flujo: 1.1 mL/min. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.25 (d, *J*=9.0 Hz, 1H), 8.17 (d, *J*=9.0 Hz, 1H), 7.56-7.38 (m, 4H), 7.18 (q, *J*=8.8 Hz, 4H), 5.36 (br. s., 1H), 4.51 (s, 1H), 4.16-4.05 (m, 1H), 3.94 (d, *J*=12.0 Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.55 (s, 3H), 3.26 (d, *J*=12.0 Hz, 1H), 2.84 (d, *J*=9.5 Hz, 1H), 2.40 (dd, *J*=11.9, 3.8 Hz, 1H), 2.31-2.23 (m, 1H).

EJEMPLO 115

4-(bis(4-fluorofenil)metil)-1-(6-bromo-3-ciano-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-4-il)piperazina-2-carboxilato de metilo



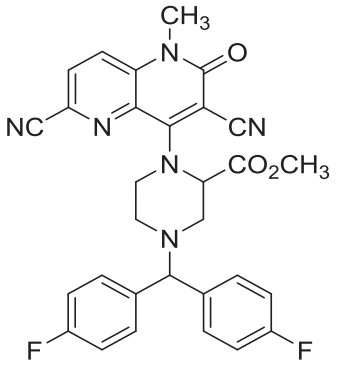
(115)

A una solución de 4-(bis(4-fluorofenil)metil)piperazina-2-carboxilato de metilo, HCl (111 mg, 0.291 mmol) en acetonitrilo (5 ml) se agregó DIPEA (0.085 mL, 0.485 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 80 ºC durante 30 minutos. A continuación, se añadió trifluorometanosulfonato de 6-bromo-3-ciano-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-4-ilo (100 mg, 0.243 mmol) y se continuó calentando durante 16 horas. La mezcla de reacción se evaporó a sequedad. El material crudo se purificó mediante HPLC preparativa con las siguientes condiciones: Columna: Waters XBridge C18, 150 mm x 19 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: acetonitrilo al 5:95: agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95:5 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Gradiente: una retención de 0 minutos al 15% B, 15-55% B durante 20 minutos, luego se mantuvo 5 minutos a 100 % B; Tasa de flujo: 15 ml/min; Temperatura de columna: 25 °C. Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga para proporcionar 4-(bis(4-fluorofenil)

metil)-1-(6-bromo-3-ciano-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-4-il) piperazina-2-carboxilato de metilo (4.6 mg, 3.1% de rendimiento); LCMS: *m/z* = 610.2 (M+H); rt 2.344 min. Método: XBridge BEH XP C18 (50 x 2.1) mm, 2.5 µm, fase móvil A: agua al 95%: Acetonitrilo al 5%; acetato de amonio 10 mM, fase móvil B: agua al 5%: acetonitrilo al 95%; acetato de amonio 10 mM, Flujo: 1.1 mL/min. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.95 (d, *J*=9.0 Hz, 1H), 7.88 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 7.51-7.39 (m, 4H), 7.17 (q, *J*=9.0 Hz, 4H), 5.40 (br. s., 1H), 4.50 (s, 1H), 4.08 (br. s., 1H), 3.89 (d, *J*=12.2 Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.53 (s, 3H), 3.25 (br. s., 1H), 2.82 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 2.41 (d, *J*=7.8 Hz, 1H), 2.24 (d, *J*=10.0 Hz, 1H).

EJEMPLOS 116 Y 117:

4-(bis(4-fluorofenil)metil)-1-(3,6-diciano-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-4-il)piperazina-2-carboxilato de metilo



(116-117)

A una solución de 4-(bis(4-fluorofenil)metil)-1-(6-bromo-3-ciano-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-4-il) piperazina-2-carboxilato de metilo (60 mg, 0.099 mmol) en NMP (1 mL) se añadió zinc (1.289 mg, 0.020 mmol), dppf (3.28 mg, 5.92 µmol) y cianuro de zinc (23.16 mg, 0.197 mmol). La mezcla de reacción se desgasificó en N_2 y se añadió $Pd_2(dba)_3$ (9.03 mg, 9.86 µmol) en N_2. La masa de reacción se irradió en microondas a 80 ºC durante 2 horas. La masa de reacción se diluyó con agua y se extrajo dos veces con acetato de etilo (20 mL). La capa orgánica se separó, se secó sobre Na_2SO_4 y se evaporó a sequedad. El material crudo se purificó mediante HPLC preparativa (Columna: X-Bridge Phenyl (250 mm x 19 mm, 5 µm). Fase móvil A = 10 mm acetato de amonio pH 4.5 Fase móvil B = acetonitrilo, flujo 17 ml/min). Las fracciones que

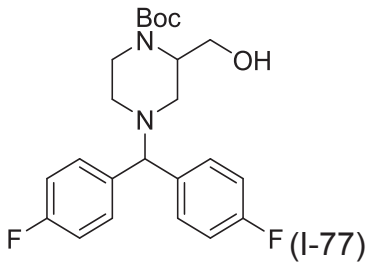
contenían el producto se combinaron y se evaporaron a sequedad para proporcionar 4-(bis(4-fluorofenil)metil)-1-(3,6-diciano-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-4-il) piperazina-2-carboxilato de metilo (40 mg, 69.5% de rendimiento; Mezcla enantiomérica). Los enantiómeros se separaron usando HPLC quiral. Separación quiral (columna: Celulosa lux-2 (250 x4.6) mm; 5 µm, 0.2% NH_4OH en metanol + acetonitrilo (1:1) de la mezcla enantiomérica produce el enantiómero 1; rt 5.52 min, y enantiómero 2; rt 6.46 min.

Ejemplo 116: Enantiómero 1: (6.7 mg, 10.4 % de rendimiento); LCMS: *m/z* = 555.2 (M+H); rt 3.229 min; Método: Columna Kinetex XB-C18 (75X3 mm-2.6 µm), fase móvil A: NH_4COOH 10 mM en agua: acetonitrilo (98:2), fase móvil B: NH_4COOH 10 mM en agua: acetonitrilo (2:98). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) □ 8.29-8.21 (m, 1H), 8.20-8.11 (m, 1H), 7.46 (br. s., 4H), 7.18 (q, *J*=8.9 Hz, 4H), 5.36 (br. s., 1H), 4.51 (s, 1H), 4.24-4.01 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.55 (s, 3H), 2.90-2.77 (m, 1H), 2.07 (s, 4H).

Ejemplo 117: Enantiómero 2: (8.1 mg, 12.5 % de rendimiento); LCMS: *m/z* = 555.2 (M+H); rt 3.229 min; Método: Columna Kinetex XB-C18 (75X3 mm - 2,6 µm), Fase móvil A: NH_4COOH 10 mM en agua: acetonitrilo (98:2), Fase móvil B: NH_4COOH 10 mM en agua: acetonitrilo (2:98). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) □ 8.30-8.20 (m, 1H), 8.19-8.10 (m, 1H), 7.53-7.38 (m, 4H), 7.18 (q, *J*=9.0 Hz, 4H), 5.36 (br. s., 1H), 4.51 (s, 1H), 4.19-4.05 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.56 (s, 3H), 2.84 (d, *J*=10.0 Hz, 1H), 2.41 (dd, *J*=3.8, 11.8 Hz, 1H), 2.31-2.21 (m, 1H), 2.03 (s, 2H).

INTERMEDIO 77

4-(bis(4-fluorofenil)metil)-2-(hidroximetil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo



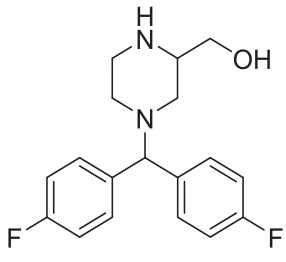
(I-77)

A una solución de 4-(bis(4-fluorofenil)metil) piperazina-1,2-dicarboxilato de

1-(terc-butil)2-metilo (2.3 g, 5.15 mmol) en etanol (25 mL) se añadió cloruro de calcio (2.86 g, 25.8 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se añadió borohidruro de sodio (1.559 g, 41.2 mmol). La masa de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se evaporó a sequedad. Se añadió agua a la masa de reacción. La masa de reacción se extrajo dos veces con acetato de etilo (50 mL). La capa orgánica se separó, se secó sobre Na_2SO_4 y se evaporó a sequedad para proporcionar 4-(bis(4-fluorofenil)metil)-2-(hidroximetil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (1.9 g, 70.5% de rendimiento) como sólido blancuzco LCMS: *m/z* = 419.4 (M+H); rt 2.05 min. Método: Columna: AQUITY UPLC BEH C18 (3.0x 50 mm) 1.7 µm, Fase móvil A: acetato de amonio 10 mM: acetonitrilo (95:5) M. Fase B: acetato de amonio 10 mM: acetonitrilo (5:95), Flujo: 0.7 mL/min.

INTERMEDIO 78

(4-(bis(4-fluorofenil)metil)piperazin-2-il)metanol.

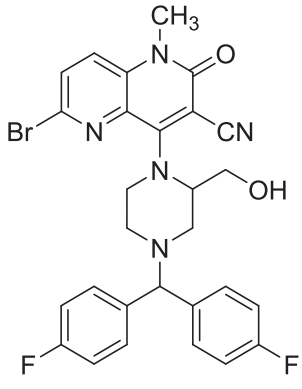


(I-78)

A una solución de 4-(bis(4-fluorofenil)metil)-2-(hidroximetil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (70 mg, 0.167 mmol) en 1,4-dioxano (4 mL) se añadió HCl en dioxano (0.051 mL, 1.673 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se evaporó a sequedad y se lavó con éter dietílico (10 mL) para proporcionar (4-(bis(4-fluorofenil)metil)piperazin-2-il)metanol, HCl (50 mg, 94% de rendimiento) como un sólido blancuzco: LCMS: *m/z* = 319.4 (M+H); rt 1.19 min. Método: Columna: AQUITY UPLC BEH C18 (3.0 x 50 mm) 1.7 µm, Fase móvil A: acetato de amonio 10 mM: acetonitrilo (95:5) M. Fase B: acetato de amonio 10 mM: acetonitrilo (5:95), Flujo: 0.7 mL/min.

EJEMPLO 118

4-(4-(bis(4-fluorofenil)metil)-2-(hidroximetil)piperazin-1-il)-6-bromo-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrilo



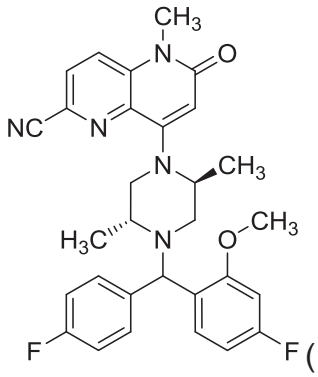
(118)

A una solución de (4-(bis(4-fluorofenil)metil)piperazin-2-il)metanol, se añadió HCl (103 mg, 0.291 mmol) en acetonitrilo (5 mL) DIPEA (0.085 ml, 0.485 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 80 ºC durante 30 minutos. A continuación, se añadió trifluorometanosulfonato de 6-bromo-3-ciano-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-4-ilo (100 mg, 0.243 mmol) y el calentamiento de la masa de reacción continuó durante 16 horas. La masa de reacción se evaporó a sequedad. El material crudo se purificó mediante HPLC preparativa con las siguientes condiciones: Columna: Waters XBridge C18, 150 mm x 19 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: acetonitrilo al 5:95: agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95:5 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Gradiente: una retención de 0 minutos al 30 % B, 30-65% B durante 20 minutos, luego se mantuvo 5 minutos a 100 % B; Tasa de flujo: 15 ml/min; Temperatura de columna: 25 °C. La recolección de fracciones fue activada por señales de MS Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga para producir 4-(4-(bis(4-fluorfenil)metil)-2-(hidroximetil) piperazin-1-il)-6-bromo-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrilo (2.2 mg, 1.5 % de rendimiento); LCMS: *m/z* = 580.2 (M+H); rt 2.217 min. Método: XBridge BEH XP C18 (50 x 2.1) mm, 2.5 µm, fase móvil A: agua al 95%: acetonitrilo al 5%; acetato de amonio 10 mM, Fase móvil B: agua al 5%: acetonitrilo al 95%; acetato de amonio 10 mM, Flujo: 1.1 mL/min. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.93-7.97 (m, 1 H), 7.86-7.90 (m, 1 H),

7.48-7.56 (m, 4 H), 7.13-7.20 (m, 4 H), 4.80-4.92 (m, 1 H), 4.59-4.69 (m, 1 H), 4.43 (s, 1 H), 3.97-4.13 (m, 2 H), 3.61-3.68 (m, 1 H), 3.49-3.55 (m, 4 H), 2.80-2.91 (m, 2 H), 2.43-2.46 (m, 1 H), 2.01-2.10 (m, 1 H).

EJEMPLO 119

8-((2R,5S)-4-((4-fluoro-2-metoxifenil)(4-fluorofenil)metil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo



(119)

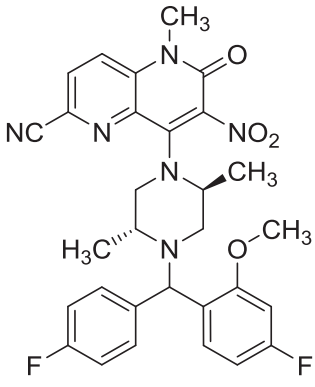
A una solución de (2S,5R)-1-((4-fluoro-2-metoxifenil)(4-fluorofenil)metil)-2,5-dimetilpiperazina, HCl (100 mg, 0.261 mmol) en acetonitrilo (5 ml) se añadió DIPEA (0.137 ml, 0.784 mmol) y fluorometanosulfonato de 6-ciano-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-4-ilo (104 mg, 0.313 mmol). La masa de reacción se calentó a 80 ºC durante 16 horas y se evaporó a sequedad. El material crudo se purificó mediante HPLC preparativa (Columna: Xbridge Phenyl (250 mm x 19 mm ID, 5 µm). Fase móvil A = bicarbonato de amonio 10 mM pH 9.5 en H2O, Fase móvil B = acetonitrilo, flujo 19 ml/min). Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga para proporcionar el producto como una mezcla diastereomérica. Los enantiómeros se separaron usando HPLC quiral. La separación quiral (Chiralpak IG (250 x 4.6 mm); acetato de amonio 5, 10 mM en etanol) de la mezcla diastereomérica dio el diastereómero 1 (homoquiral); rt 6.8 min, y diastereómero 2 (homoquiral); rt 7.52 min.

Ejemplo 119: Diastereómero 1: (8.0 mg, 5.7 % de rendimiento); LCMS: *m/z* = 530.3 (M+H); rt 1.573 min; Método: XBridge BEH XP C18 (50 x 2.1) mm, 2.5 µm, fase móvil A: agua al 95%: acetonitrilo al 5%; TFA al 0.1%, fase móvil B:

agua al 5%: acetonitrilo al 95%; TFA al 0.1%, flujo: 1.1 mL/min. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.15 (d, *J*=8.5 Hz, 1 H), 8.04-8.09 (m, 1 H), 7.71-7.78 (m, 1 H), 7.52 (dd, *J*=8.8, 5.8 Hz, 2 H), 7.14 (t, *J*=8.8 Hz, 2 H), 6.78-6.85 (m, 2 H), 6.00 (s, 1 H), 4.99 (s, 1 H), 4.53-4.64 (m, 1 H), 3.80 (s, 3 H), 3.67-3.74 (m, 1 H), 3.50-3.56 (m, 4 H), 2.98-3.06 (m, 1 H), 2.79-2.87 (m, 1 H), 2.37-2.43 (m, 1 H), 1.31 (d, *J*=6.5 Hz, 3 H), 1.04 (d, *J*=6.5 Hz, 3 H).

EJEMPLO 120

8-((2R,5S)-4-((4-fluoro-2-metoxifenil)(4-fluorofenil)metil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-5-metil-7-nitro-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo



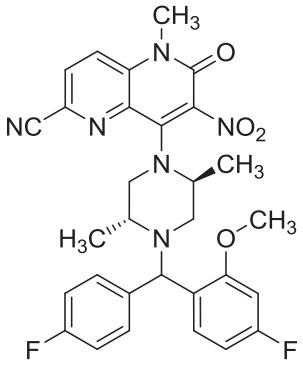
(120)

A una solución de (2S,5R)-1-((4-fluoro-2-metoxifenil)(4-fluorofenil)metil)-2,5-dimetilpiperazina, HCl (40 mg, 0.104 mmol) en acetonitrilo (5 ml) se añadió DIPEA (0.055 mL, 0.313 mmol) y fluorometanosulfonato de 6-ciano-1-metil-3-nitro-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-4-ilo (47,4 mg, 0.125 mmol). La masa de reacción se calentó a 80 ºC durante 16 horas y se evaporó a sequedad. El material crudo se purificó mediante HPLC preparativa (Columna: DAD-1: Celulosa-2 (250 X 4.6 mm), 5 micrones de DAD-2: CELULOSA-4 (250 X 4,6 mm), 5 µm, FASE MÓVIL: DEA al 0.1% en flujo de metanol: 2.0 mL\min). Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se evaporaron a sequedad para proporcionar 8-((2R,5S)-4-((4-fluoro-2-metoxifenil)(4-fluorofenil)metil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-5-metil-7-nitro-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo (15.4 mg, 25.7% de rendimiento); LCMS: *m/z* = 575.3 (M+H); rt 1.661 and 1.776 min; Método: XBridge BEH XP C18 (50 x 2.1) mm, 2.5 µm, fase móvil A: agua al 95%: acetonitrilo al 5%; TFA al 0.1%, fase móvil B:

agua al 5%: acetonitrilo al 95%; TFA al 0.1%, flujo: 1.1 mL/min. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.28 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 8.21 (d, *J*=9.0 Hz, 1H), 7.78-7.59 (m, 1H), 7.51 (ddd, *J*=8.7, 5.6, 3.1 Hz, 2H), 7.12 (td, *J*=8.9, 2.4 Hz, 2H), 6.91-6.72 (m, 2H), 5.09 (s, 1H), 4.65 (br. s., 1H), 3.83 (d, *J*=9.0 Hz, 3H), 3.75 (d, *J*=10.5 Hz, 1H), 3.58 (s, 3H), 3.15-2.98 (m, 2H), 2.64 (t, *J*=12.3 Hz, 1H), 2.30 (d, *J*=11.7 Hz, 1H), 1.36 (dd, *J*=13.6, 6.7 Hz, 3H), 0.90 (t, *J*=6.6 Hz, 3H).

EJEMPLOS 121 Y 122:

8-((2S,5R)-4-((4-fluoro-2-metoxifenil)(4-fluorofenil)metil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-5-metil-7-nitro-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo



(121-122)

A una solución de (2R,5S)-1-((4-fluoro-2-metoxifenil)(4-fluorofenil)metil)-2,5-dimetilpiperazina, HCl (40 mg, 0.104 mmol) en acetonitrilo (5 ml) se añadió DIPEA (0.055 mL, 0.313 mmol) y fluorometanosulfonato de 6-ciano-1-metil-3-nitro-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-4-ilo (47.4 mg, 0.125 mmol). La masa de reacción se calentó a 80 ºC durante 16 horas y se evaporó a sequedad. El material crudo se purificó mediante HPLC preparativa con las siguientes condiciones: Columna: Sunfire C18, 19 x 150 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: acetato de amonio 10 mM pH-4.5 con ácido acético; Fase móvil B: acetonitrilo; Gradiente: 60-100% de B durante 20 minutos, luego una retención de 5 minutos a 100% de B; Flujo: 19 mL/min. Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga para proporcionar la mezcla diastereomérica: Los enantiómeros se separaron usando HPLC quiral. Separación quiral (columna: DAD-1 CELULOSA-2 (250 X 4.6 mm), 5 micrones, DAD-2 CELULOSA-4 (250 X 4.6 mm), 5 micrones, Fase móvil: DEA

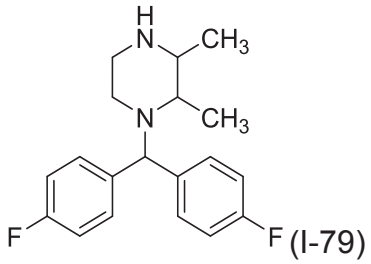
al 0.1% en (acetonitrilo: metanol) :: 70:30 FLUJO: 2.0 mL \min. de mezcla diastereomérica dio el diastereómero 1 (homoquiral); rt 5.217 min, y diastereómero 2 (homoquiral); rt 5.642 min.

Ejemplo 121: Diastereómero 1: (1.2 mg, 2.0 % de rendimiento); LCMS: *m/z* = 575.3 (M+H); rt 1.662 min; Método: XBridge BEH XP C18 (50 x 2.1) mm, 2.5 µm, fase móvil A: agua al 95%: acetonitrilo al 5%; TFA al 0.1%, fase móvil B: agua al 5%: acetonitrilo al 95%; TFA al 0.1%, flujo: 1.1 mL/min. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.28 (d, *J*=9.0 Hz, 1H), 8.21 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 7.72 (dd, *J*=8.6, 7.1 Hz, 1H), 7.58-7.45 (m, 2H), 7.11 (t, *J*=8.9 Hz, 2H), 6.89-6.73 (m, 2H), 5.01 (s, 1H), 4.65 (br. s., 1H), 3.82 (s, 3H), 3.75 (dd, *J*=11.9, 2.8 Hz, 1H), 3.58 (s, 3H), 3.09 (dd, *J*=11.7, 3.9 Hz, 1H), 2.91 (d, *J*=6.6 Hz, 1H), 2.62 (d, *J*=11.5 Hz, 1H), 2.39 (d, *J*=11.0 Hz, 1H), 1.37 (d, *J*=6.8 Hz, 3H), 0.91 (d, *J*=6.4 Hz, 3H).

Ejemplo 122: Diastereómero 2: (3.6 mg, 6.0 % de rendimiento); LCMS: *m/z* = 575.3 (M+H); rt 1.774 min; Método: XBridge BEH XP C18 (50 x 2.1) mm, 2.5 µm, fase móvil A: agua al 95%: acetonitrilo al 5%; TFA al 0.1%, fase móvil B: agua al 5%: acetonitrilo al 95%; TFA al 0.1%, flujo: 1.1 mL/min. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.29 (d, *J*=9.0 Hz, 1H), 8.21 (d, *J*=9.0 Hz, 1H), 7.66 (dd, *J*=8.6, 7.1 Hz, 1H), 7.51 (dd, *J*=8.8, 5.6 Hz, 2H), 7.12 (t, *J*=8.9 Hz, 2H), 6.87 (dd, *J*=11.5, 2.4 Hz, 1H), 6.79 (td, *J*=8.4, 2.7 Hz, 1H), 5.09 (s, 1H), 4.65 (br. s., 1H), 3.84 (s, 3H), 3.74 (dd, *J*=12.1, 3.3 Hz, 1H), 3.59 (s, 3H), 3.10-2.98 (m, 2H), 2.69-2.61 (m, 1H), 2.29 (d, *J*=13.0 Hz, 1H), 1.34 (d, *J*=6.6 Hz, 3H), 0.89 (d, *J*=6.6 Hz, 3H).

INTERMEDIO 79

1-(bis(4-fluorofenil)metil)-2,3-dimetilpiperazina



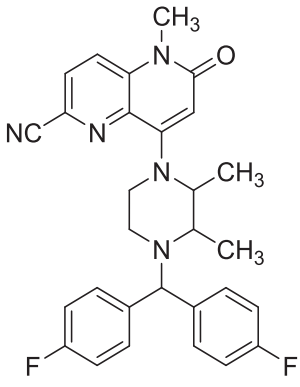
(I-79)

A una solución de 4,4'-(clorometileno)bis(fluorobenceno) (200 mg, 0.838

mmol) en acetonitrilo (5 mL) se añadió 2,3-dimetilpiperazina (115 mg, 1.006 mmol) y DIPEA (0.439 ml, 2.51 mmol). La masa de reacción se calentó a 80 ºC durante 4 horas. La masa de reacción se diluyó con agua y se extrajo dos veces con acetato de etilo (20 mL). La capa orgánica se separó, se secó sobre Na_2SO_4 y se evaporó a sequedad (250 mg, 59.4% de rendimiento); LCMS: *m/z* = 317.4 (M+H); rt 1.41 min. Método: Columna: AQUITY UPLC BEH C18 (3.0 x 50 mm) 1.7 µm, Fase móvil A: acetato de amonio 10 mM: acetonitrilo (95:5) Fase móvil B: acetato de amonio 10 mM: acetonitrilo (5:95), Flujo: 0.7 mL/min.

EJEMPLOS 123 Y 124:

8-(4-(bis(4-fluorofenil)metil)-2,3-dimetilpiperazin-1-il)-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo



(123-124)

A una solución de 1-(bis(4-fluorofenil)metil)-2,3-dimetilpiperazina, (200 mg, 0.567 mmol) en acetonitrilo (10 mL) se añadió DIPEA (0.297 mL, 1.700 mmol) y fluorometanosulfonato de 6-ciano-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-4-ilo (227 mg, 0.680 mmol). La masa de reacción se calentó a 80 ºC durante 16 horas y se evaporó a sequedad. El material crudo se purificó mediante HPLC preparativa (Columna-Kinetex XB-C18 (75X3 mm- 2.6 µm) Fase móvil A: formiato de amonio 10 mM en agua: acetonitrilo (98: 2), fase móvil B: formiato de amonio 10 mM en agua: acetonitrilo (2:98). Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se evaporaron a sequedad para proporcionar una mezcla diastereomérica. Los enantiómeros se separaron usando HPLC quiral. Separación quiral (columna: DAD-1: CELULOSA-2 (250 X 4.6 mm), 5 micrones, DAD-2: CELULOSA-4 (250 X 4,6 mm), 5 micrones, Fase

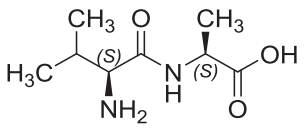
móvil: DEA al 0.1% en (acetonitrilo: metanol) 90:10 FLUJO: 2.0 ml\min) de mezcla diastereomérica dio diastereómero 1 (homoquiral); rt 6.754 min, y diastereómero 2 (homoquiral); rt 8.197 min.

Ejemplo 123: Diastereómero 1: (3.5 mg, 1.2 % de rendimiento); LCMS: *m/z* = 500.3 (M+H); rt 1.831 min; Método: XBridge BEH XP C18 (50 x 2.1) mm, 2.5 µm, fase móvil A: agua al 95%: acetonitrilo al 5%; TFA al 0.1%, fase móvil B: agua al 5%: acetonitrilo al 95%; TFA al 0.1%, flujo: 1.1 mL/min. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.14 (d, *J*=8.8 Hz, 1 H), 8.04-8.10 (m, 1 H), 7.59-7.65 (m, 2 H), 7.52-7.57 (m, 2 H), 7.12-7.18 (m, 4 H), 6.03 (s, 1 H), 4.70-4.78 (m, 2 H), 3.53 (s, 3 H), 3.35-3.45 (m, 1 H), 3.19-3.26 (m, 1 H), 2.80-2.87 (m, 1 H), 2.63-2.72 (m, 1 H), 2.54-2.57 (m, 1 H), 1.28 (d, *J*=6.8 Hz, 3 H), 1.19 (d, *J*=6.6 Hz, 3 H).

Ejemplo 124: Diastereómero 2: (3.5 mg, 1.2 % de rendimiento); LCMS: *m/z* = 500.3 (M+H); rt 1.830 min; Método: XBridge BEH XP C18 (50 x 2.1) mm, 2.5 µm, fase móvil A: agua al 95%: acetonitrilo al 5%; TFA al 0.1%, fase móvil B: agua al 5%: acetonitrilo al 95%; TFA al 0.1%, flujo: 1.1 mL/min. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.14 (d, *J*=8.6 Hz, 1H), 8.06 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 7.62 (dd, *J*=8.7, 5.7 Hz, 2H), 7.55 (dd, *J*=8.6, 5.6 Hz, 2H), 7.15 (td, *J*=8.7, 6.5 Hz, 4H), 6.03 (s, 1H), 4.80-4.67 (m, 2H), 3.53 (s, 3H), 3.43-3.34 (m, 1H), 3.24-3.17 (m, 1H), 2.83 (d, *J*=5.1 Hz, 1H), 2.71-2.65 (m, 1H), 2.55 (br. s., 1H), 1.28 (d, *J*=6.6 Hz, 3H), 1.19 (d, *J*=6.4 Hz, 3H).

INTERMEDIO 80

L-valil-L-alanina



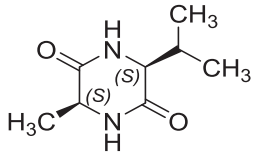
(I-80)

A una solución de ((benciloxi)carbonil)-L-valil-L-alanina (1 g, 3.10 mmol) en metanol (20 ml) se añadió Pd-C (0.330 g, 0.310 mmol) bajo N_2. La mezcla de reacción se agitó bajo presión de hidrógeno durante 16 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de celite. El lecho se lavó con metanol (40

mL). El filtrado claro se recolectó y se evaporó a sequedad para proporcionar L-valil-L-alanina (3.5 mg, rendimiento del 1.2%) como un sólido de color blanco. LCMS: *m/z* = 189.2 (M+H); rt 0.17 min; Columna Kinetex XB-C18 (75X3 mm-2.6 µm), Fase móvil A: Formiato de amonio 10 mM en agua: acetonitrilo (98: 2), Fase móvil B: Formiato de amonio 10 mM en agua: acetonitrilo (2:98).

INTERMEDIO 81

(3S,6S)-3-isopropil-6-metilpiperazina-2,5-diona

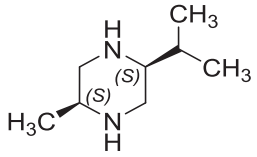


(I-81)

Se absorbió L-valil-L-alanina (260 mg, 1.381 mmol) en un vial de 5 mL y se calentó a 200 °C durante 30 minutos. El sólido se recolectó en las paredes laterales del vial para producir la (3S, 6S)-3-isopropil-6-metilpiperazina-2,5-diona (235 mg, 99% de rendimiento) como un sólido blancuzco. LCMS: *m/z* = 171.2 (M+H); rt 0.22 min; Columna Kinetex XB-C18 (75X3 mm-2.6 µm), Fase móvil A: Formiato de amonio 10 mM en agua: acetonitrilo (98: 2), Fase móvil B: formiato de amonio 10 mM en agua: acetonitrilo (2:98).

INTERMEDIO 82

(2S,5S)-2-isopropil-5-metilpiperazina



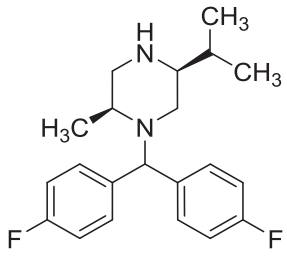
(I-82)

A una solución de (3S,6S)-3-isopropil-6-metilpiperazina-2,5-diona (250 mg, 1.469 mmol) en tetrahidrofurano (5 mL) se añadió complejo de borano tetrahidrofurano (5.88 ml, 5.88 mmol) a 0 °C. La masa de reacción se calentó a 70 ºC durante 16 horas. La reacción se inactivó con metanol. La masa de reacción se agitó durante 30 min. y se evaporó a sequedad para proporcionar (2S,5S)-2-isopropil-5-metilpiperazina (220 mg, 96% de rendimiento) como un

líquido incoloro; LCMS: *m/z* = 143.2 (M+H); rt 0.45 min; Column-Kinetex XB-C18 (75X 3 mm-2.6 µm), Fase móvil A: Formiato de amonio 10 mM en agua: acetonitrilo (98: 2), Fase móvil B: formiato de amonio 10 mM en agua: acetonitrilo (2:98).

INTERMEDIO 83

(2S,5S)-1-(bis(4-fluorofenil)metil)-5-isopropil-2-metilpiperazina

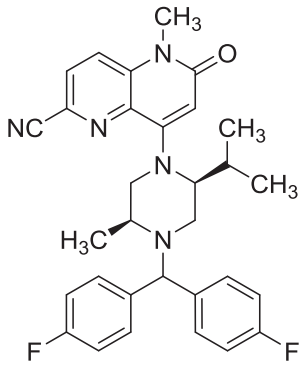


(I-83)

A una solución de (2S,5S)-2-isopropil-5-metilpiperazina (100 mg, 0.703 mmol), 4,4'-(clorometileno)bis(fluorobenceno) (0.131 ml, 0.703 mmol) en acetonitrilo (2 ml) se añadió DIPEA (0.246 mL, 1.406 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 80 ºC durante 2 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo dos veces con acetato de etilo (20 mL). La capa orgánica se separó, se secó sobre Na_2SO_4 y se evaporó a sequedad. El material crudo se purificó mediante ISCO® (Columna: RediSep de sílice de 24g, corrida de solvente: Metanol al 0-20% en cloroformo). El producto se eluyó en metanol al 5% en cloroformo para proporcionar (2S,5S)-1-(bis(4-fluorofenil)metil)-5-isopropil-2-metilpiperazina (80 mg, 21.47% de rendimiento) como un líquido de color marrón; LCMS: m/z = 345.2 (M+H); rt 1.60 min; Column-Luna 3.0 C18 (2) Columna 100 Å LC (20 X 4.0 mm) Mercury MS TM, Fase móvil A: Formiato de amonio 10 mM en agua: acetonitrilo (98: 2), Fase móvil B: formiato de amonio 10 mM en agua: acetonitrilo (2:98).

EJEMPLO 125

8-((2S,5S)-4-(bis(4-fluorofenil)metil)-2-isopropil-5-metilpiperazin-1-il)-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo

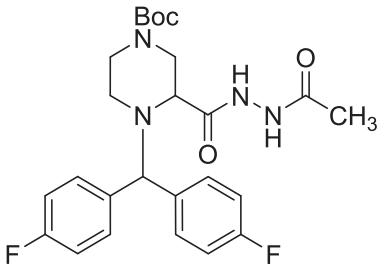


(125)

A una solución de (2S,5S)-1-(bis(4-fluorofenil) metil)-5-isopropil-2-metilpiperazina (27 mg, 0.078 mmol), trifluorometanosulfonato de 6-ciano-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-4-ilo (20.90 mg, 0.063 mmol) en acetonitrilo (2 mL) se añadió DIPEA (0.041 ml, 0.235 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 80 ºC durante 2 horas y se evaporó a sequedad. El material crudo se purificó mediante HPLC preparativa (Columna: X-Bridge Phenyl (250mm x 19mm ID, 5 µm), Fase móvil A: Tampon: acetato de amonio 10 mM en agua pH-4.5, Fase móvil B: acetonitrilo, Flujo: 17 mL/min). Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se evaporaron a sequedad para proporcionar 8-((2S,5S)-4-(bis(4-fluorofenil)metil)-2-isopropil-5-metilpiperazin-1-il)-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridin-2-carbonitrilo (1 mg, rendimiento del 2.4%); LCMS: *m/z* = 528.3 (M+H); rt 2.517 min. Método: XBridge BEH XP C18 (50 x 2.1) mm, 2.5 µm, fase móvil A: agua al 95%: acetonitrilo al 5%; acetato de amonio 10 mM, Fase móvil B: agua al 5% : acetonitrilo al 95%; acetato de amonio 10 mM, Flujo: 1.1 mL/min. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.16 (d, *J*=9.0 Hz, 1H), 8.08 (d, *J*=9.0 Hz, 1H), 7.40 (dd, *J*=8.8, 5.8 Hz, 2H), 7.30 (dd, *J*=8.5, 5.5 Hz, 2H), 7.22-6.97 (m, 4H), 6.02 (s, 1H), 5.32 (s, 1H), 4.16 (br. s., 1H), 3.89 (br. s., 1H), 3.60-3.50 (m, 3H), 3.21 (dd, *J*=13.3, 9.8 Hz, 1H), 2.72 (dd, *J*=13.3, 6.8 Hz, 1H), 2.42-2.35 (m, 1H), 1.24 (s, 1H), 1.19-1.06 (m, 3H), 1.03-0.86 (m, 6H). Un pico de protones fusionado con un pico de disolvente residual.

INTERMEDIO 84

3-(2-Acetilhidrazina-1-carbonil)-4-(bis(4-fluorofenil)metil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo

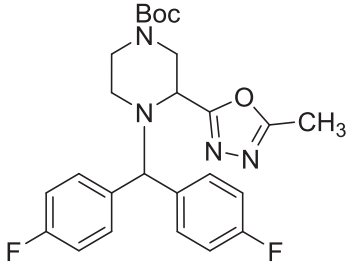


(I-84)

A una solución de ácido 1-(bis(4-fluorofenil)metil)-4-(terc-butoxicarbonil) piperazina-2-carboxílico (450 mg, 1.041 mmol) en DMF (2 mL) se añadió HATU (791 mg, 2.081 mmol) y DIPEA (0.363 ml, 2.081 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 10 minutos, se añadió acetohidracida (116 mg, 1.561 mmol) y la agitación se continuó durante 16 horas. Se añadió agua fría a la mezcla de reacción y los sólidos se separaron, se filtraron y se lavaron con agua. Los sólidos se lavaron con éter dietílico (20 mL) y se evaporaron a alto vacío para obtener 3-(2-acetilhidracina-1-carbonil)-4-(bis(4-fluorofenil)metil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (300 mg, 49.6% de rendimiento); LCMS: *m/z* = 489.2 (M+H); rt 2.782 min; Método: Columna Kinetex XB-C18 (75 x 3 mm - 2.6 µm), Fase móvil A: Formiato de amonio 10 mM en agua: acetonitrilo (98:2); Fase móvil B: formiato de amonio 10 mM en agua: acetonitrilo (2:98).

INTERMEDIO 85

4-(Bis(4-fluorofenil)metil)-3-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo



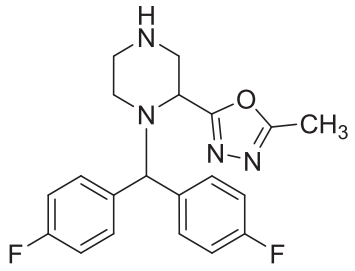
(I-85)

A una solución de 3-(2-acetilhidracina-1-carbonil)-4-(bis(4-fluorofenil)metil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (350 mg, 0.716 mmol) en tetrahidrofurano (2 ml) se agregó Reactivo de Burgess (512 mg, 2.149 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 80 ºC durante 16 horas. LCMS mostró 24%

de material de partida y 37% de producto. Se añadió otro lote de reactivo de Burgess (512 mg, 2.149 mmol) y se continuó calentando durante otras 16 horas. La masa de reacción se calentó a sequedad. El material crudo se purificó mediante ISCO® (Columna: RediSep de sílice de 40g, corrida de solvente: EtOAc al 0-50% en éter de petróleo). El producto se eluyó en EtOAc al 45% en éter de petróleo para proporcionar 4-(bis(4-fluorofenil)metil)-3-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (250 mg, 70.5% de rendimiento); LCMS: m/z = 471.2 (M+H); rt 2.084 min; Column-Luna 3.0 C18 (2) Columna de 100 Å LC (20 x 4.0 mm) Mercury MS TM, Fase móvil A: TFA al 0.1% en agua Milli-Q, Fase móvil B: TFA al 0.1% en acetonitrilo.

INTERMEDIO 86

2-(1-(bis(4-fluorofenil)metil)piperazin-2-il)-5-metil-1,3,4-oxadiazola

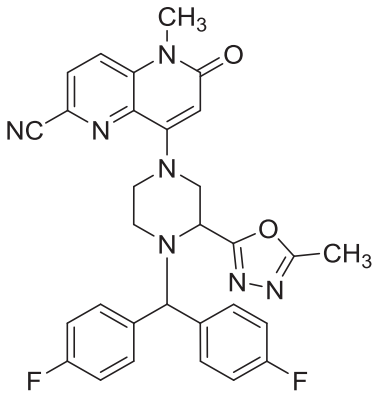


(I-86)

A una solución de 4-(bis(4-fluorofenil)metil)-3-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (230 mg, 0.489 mmol) en diclometano (5 mL) se añadió TFA (0.377 mL, 4.89 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas y se evaporó a sequedad. Método: AQUITY UPLC BEH C18 (3.0 x 50mm) 1.7 µm, Fase móvil A: acetato de amonio 10 mM: acetonitrilo (95:5) Fase móvil B: acetato de amonio 10 mM: acetonitrilo (5:95), Flujo: 0.7 mL/min.

EJEMPLO 126

8-(4-(bis(4-fluorofenil)metil)-3-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)piperazin-1-il)-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo

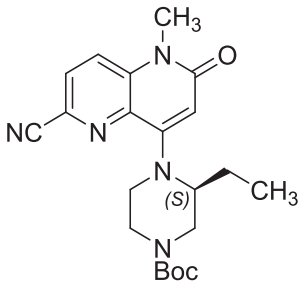


(126)

A una solución de 2-(1-(bis(4-fluorofenil)metil)piperazin-2-il)-5-metil-1,3,4-oxadiazola (50 mg, 0.135 mmol) y trifluorometanosulfonato de 6-ciano-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-4-ilo (36.0 mg, 0.108 mmol) en acetonitrilo (4 mL) se añadió DIPEA (0.071 mL, 0.405 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 80 ºC durante 2 horas. y se evapora a sequedad. El material crudo se purificó mediante HPLC preparativa (Columna: Xbridge Phenyl (250 mm x 19 mm ID, 5 µm) Fase móvil A = acetato de amonio 10 mM en agua Fase móvil B: acetonitrilo: Flujo d e MeOH 17 ml/min). Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se evaporaron a sequedad para proporcionar 8-(4-(bis(4-fluorofenil)metil)-3-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)piperazin-1- il)-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridin-2-carbonitrilo (7.1 mg, 9.14% de rendimiento); LCMS: *m/z* = 554.3 (M+H); rt 2.178 min. Método: XBridge BEH XP C18 (50 x 2.1) mm, 2.5 µm, fase móvil A: agua al 95%: Acetonitrilo al 5%: TFA al 0.1%, fase móvil B: agua al 5%: acetonitrilo al 95%; TFA al 0.1%, flujo: 1.1 mL/min. ^{1}H RMN (400 MHz, METHANOL-d_4) δ ppm 8.08-8.14 (m, 1 H), 8.06 (s, 1 H), 7.54-7.59 (m, 2 H), 7.25-7.29 (m, 2 H), 7.09-7.19 (m, 4 H), 6.12 (s, 1 H), 5.01 (s, 1 H), 4.71-4.77 (m, 1 H), 4.14-4.18 (m, 1 H), 3.61-3.68 (m, 1 H), 3.51 (s, 3 H), 3.34-3.39 (m, 2 H), 3.15-3.23 (m, 1 H), 2.69-2.75 (m, 1 H), 2.43 (s, 3 H).

INTERMEDIO 87

(S)-4-(6-ciano-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-4-il)-3-etilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo

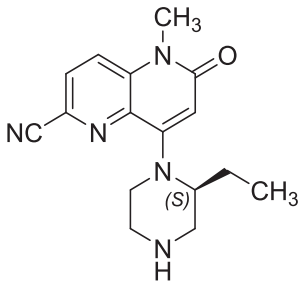


(I-87)

A una solución de (S)-3-etilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo (150 mg, 0.700 mmol), trifluorometanosulfonato de 6-ciano-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-4-ilo (187 mg, 0.560 mmol) en acetonitrilo (2 mL) se añadió DIPEA (0.244 mL, 1.400 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 80 ºC durante 2 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo dos veces con acetato de etilo (20 mL). La capa orgánica se separó, se secó sobre Na_2SO_4 y se evaporó a sequedad. El material crudo se purificó mediante ISCO® (Columna: RediSep de sílice de 24g, corrida de solvente: EtOAc al 0-50% en éter de petróleo). El producto se eluyó en EtOAc al 30 % en éter de petróleo para proporcionar (S)-4-(6-ciano-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-4-il)-3-etilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo (55 mg, 0.082 mmol, 11.66 % de rendimiento); LCMS: *m/z* = 398.4 (M+H); rt 1.63 min. Método: AQUITY UPLC BEH C18 (3.0 x 50 mm) 1.7 µm, Fase móvil A: acetato de amonio 10 mM: acetonitrilo (95:5) Fase móvil B: acetato de amonio 10 mM: acetonitrilo (5:95), Flujo: 0.7 mL/min.

INTERMEDIO 88

(S)-8-(2-etilpiperazin-1-il)-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo



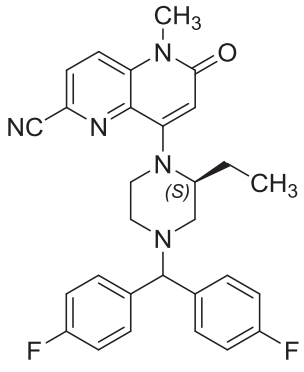
(I-88)

A una solución de (S)-4-(6-ciano-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-4-il)-3-etilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo (50 mg, 0.126 mmol) en

diclorometano (5 mL) se añadió TFA (0.097 ml, 1.258 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y se evaporó a sequedad. El semisólido se lavó con éter dietílico para proporcionar (S)-8-(2-etilpiperazin-1-il)-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo, TFA (38 mg, 68% de rendimiento) como un sólido; LCMS: *m/z* = 298.4 (M+H); rt 0.65 min. Método: AQUITY UPLC BEH C18 (3.0 x 50 mm) 1.7 µm, Fase móvil A: acetato de amonio 10 mM: acetonitrilo (95:5) Fase móvil B: acetato de amonio 10 mM: acetonitrilo (5:95), Flujo: 0.7 mL/min.

EJEMPLO 127

(S)-8-(4-(bis(4-fluorofenil)metil)-2-etilpiperazin-1-il)-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo



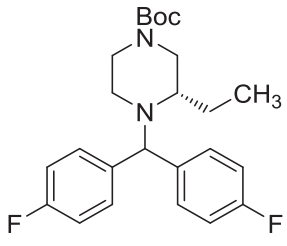
(127)

A una solución de (S)-1-(bis(4-fluorofenil)metil)-2-etilpiperazina (75 mg, 0.213 mmol) sal de TFA y trifluorometanosulfonato de 6-ciano-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-4-ilo (56.7 mg, 0.170 mmol) en acetonitrilo (2 mL) se añadió DIPEA (0.041 ml, 0.425 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 80 ºC durante 2 horas. y se evapora a sequedad. El material crudo se purificó mediante HPLC preparativa (Columna: SUNFIRE C18 (150 mm x 19 mm ID, 5 µm). Fase móvil A = Tampon: acetato de amonio 10 mM en agua Fase móvil B = Flujo de acetonitrilo: 17 mL/min). Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se evaporaron a sequedad para proporcionar (S)-8-(4-(bis(4-fluorofenil)metil)-3-etilpiperazin-1-il)-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo (5 mg, rendimiento del 3.3 %); LCMS: m/z = 500.3 (M+H); rt 2,92 min; Método: XBridge BEH XP C18 (50 x 2.1) mm, 2.5 µm, fase móvil A: agua al

95%: acetonitrilo al 5%; acetato de amonio 10 mM, Fase móvil B: agua al 5%: acetonitrilo al 95%; acetato de amonio 10 mM, Flujo: 1.1 mL/min. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.12-8.16 (m, 1 H), 8.05-8.08 (m, 1 H), 7.44-7.59 (m, 4 H), 7.11-7.23 (m, 4 H), 6.03 (s, 1 H), 4.57-4.70 (m, 1 H), 4.40 (s, 1 H), 3.53 (s, 3 H), 3.34-3.49 (m, 2 H), 2.70-2.82 (m, 2 H), 2.25 (dd, J=11.5, 2.9 Hz, 1 H), 1.99-2.18 (m, 2 H), 1.62-1.77 (m, 1 H), 0.67 (t, J=7.5 Hz, 3 H).

INTERMEDIO 89

(S)-4-(bis(4-fluorofenil)metil)-3-etilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo

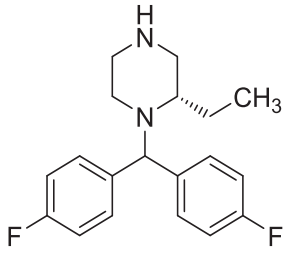


(I-89)

A una solución de (S)-3-etilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo (150 mg, 0.700 mmol) y 4,4'-(clorometileno)bis(fluorobenceno) (0.131 ml, 0.700 mmol) en acetonitrilo (2 ml) se añadió DIPEA (0.244 mL, 1.400 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 80 ºC durante 2 horas. y se diluyó con agua. La mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo (20 mL). La capa orgánica se separó, se secó sobre Na_2SO_4 y se evaporó a sequedad. El crudo se purificó mediante ISCO® (Columna: RediSep de sílice de 24g, corrida de solvente: EtOAc al 0-50% en éter de petróleo). El producto se eluyó en EtOAc al 30 % en éter de petróleo para proporcionar (S)-4-(bis(4-fluorofenil)metil)-3-etilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo (50 mg, 8.8 % de rendimiento); LCMS: *m/z* = 417.4 (M+H); rt 2.39 min. Método: AQUITY UPLC BEH C18 (3.0 x 50 mm) 1.7 µm, Fase móvil A: acetato de amonio 10 mM: acetonitrilo (95:5) Fase móvil B: acetato de amonio 10 mM: acetonitrilo (5:95), Flujo: 0.7 mL/min.

INTERMEDIO 90

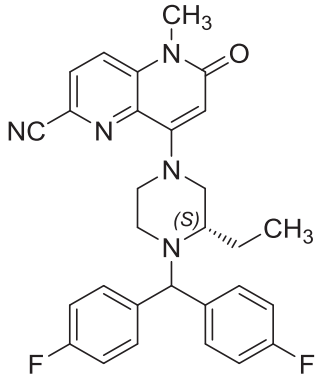
(S)-1-(bis(4-fluorofenil)metil)-2-etilpiperazina


(I-90)

A una solución de (S)-4-(bis(4-fluorofenil)metil)-3-etilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo (50 mg, 0.120 mmol) en 1,4-dioxano (5 mL) se añadió HCl en dioxano (0.036 mL, 1.200 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y se evaporó a sequedad. El semisólido obtenido se lavó con éter dietílico para proporcionar (S)-1-(bis(4-fluorofenil)metil)-2-etilpiperazina, HCl (35 mg, 32.3% de rendimiento) como un sólido; LCMS: *m/z* = 317.4 (M+H); rt 1.50 min. Método: AQUITY UPLC BEH C18 (3.0 x 50 mm) 1.7 µm, Fase móvil A: acetato de amonio 10 mM: acetonitrilo (95:5) Fase móvil B: acetato de amonio 10 mM: acetonitrilo (5:95), Flujo: 0.7 mL/min.

EJEMPLO 128

(S)-8-(4-(bis(4-fluorofenil)metil)-3-etilpiperazin-1-il)-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo

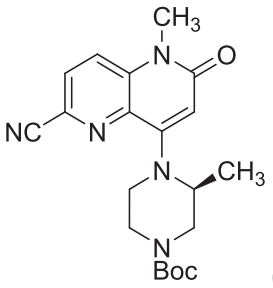

(128)

A una solución de (S)-1-(bis(4-fluorofenil)metil)-2-etilpiperazina, HCl (75 mg, 0.213 mmol) y trifluorometanosulfonato de 6-ciano-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-4-ilo (56.7 mg, 0.170 mmol) en acetonitrilo (2 mL) se añadió DIPEA (0.041 ml, 0.425 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 80 ºC durante 2 horas. y se evapora a sequedad. El material crudo se purificó mediante HPLC

preparativa (Columna: SUNFIRE C18 (150 mm x 19 mm ID, 5 µm) Fase móvil A: Tampon: acetato de amonio 10 mM en agua Fase móvil B: acetonitrilo Flujo: 17 ml/min). Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se evaporaron a sequedad para proporcionar (S)-8-(4-(bis(4-fluorofenil)metil)-3-etilpiperazin-1-il)-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo (39 mg, rendimiento del 36.4 %); LCMS: m/z = 500.3 (M+H); rt 2,92 min; Método: XBridge BEH XP C18 (50 x 2.1) mm, 2.5 µm, fase móvil A: agua al 95%: acetonitrilo al 5%; acetato de amonio 10 mM, Fase móvil B: agua al 5%: acetonitrilo al 95%; acetato de amonio 10 mM, Flujo: 1.1 mL/min. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.14 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 8.07 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 7.56 (dd, *J*=8.4, 5.7 Hz, 2H), 7.51 (dd, *J*=8.6, 5.6 Hz, 2H), 7.15 (t, *J*=8.6 Hz, 4H), 6.11 (s, 1H), 4.98 (s, 1H), 4.23 (d, *J*=12.0 Hz, 1H), 3.53 (s, 3H), 3.40 (d, *J*=11.5 Hz, 1H), 3.12-3.02 (m, 2H), 2.99 (d, *J*=10.8 Hz, 1H), 2.76-2.64 (m, 1H), 2.00-1.86 (m, 1H), 1.76-1.60 (m, 1H), 0.77 (t, *J*=7.3 Hz, 3H). Un pico de protones fusionado con un pico de disolvente residual.

INTERMEDIO 91

(S)-4-(6-ciano-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-4-il)-3-metilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo



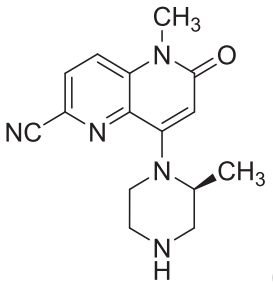
(I-91)

A una solución de (S)-3-metilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo (361 mg, 1.800 mmol) en acetonitrilo (5 mL) a temperatura ambiente se añadió DIPEA (0.786 ml, 4.50 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 85 °C durante 15 minutos y se añadió trifluorometanosulfonato de 6-ciano-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-4-ilo (500 mg, 1.500 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 85 °C durante la noche. La mezcla de reacción se concentró bajo

presión reducida. El residuo se disolvió en acetato de etilo (100 mL) y la capa orgánica se lavó con agua y salmuera y se secó sobre sulfato de sodio. El disolvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice usando una columna flash de 24g, eluyendo con EtOAc al 30% en éter de petróleo. Las fracciones se concentraron bajo presión reducida para proporcionar el (S)-4-(6-ciano-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-4-il) metilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo (200 mg, 31.6% de rendimiento); LCMS: m/z = 384.4 (M+H); rt 1.49 min; Método LCMS: Fase móvil A: Tampón: acetonitrilo (95:5) Fase móvil B: Tampón: acetonitrilo (5:95) Método:% B: 0 min-20 %: 1.1 min -90%: 1.7 min -90% Columna: AQUITY UPLC BEH C18 (3.0 x 50 mm) 1.7 µm Flujo: 0.7 mL/min.

INTERMEDIO 92

(S)-5-metil-8-(2-metilpiperazin-1-il)-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo, TFA



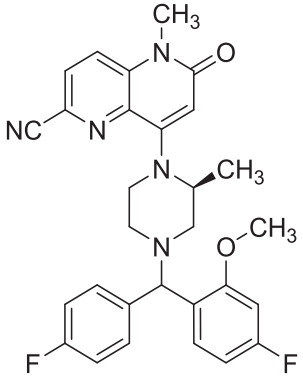
(I-92)

A una solución de (S)-4-(6-ciano-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-4-il)-3-metilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo (120 mg, 0.313 mmol) en DCM (5 ml) a 0 °C se añadió TFA (0.241 mL, 3.13 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La reacción de la mezcla fue concentrada bajo presión. El residuo se lavó con una mezcla de éter de petróleo:éter dietílico (1:1) y se secó a alto vacío para obtener (S)-5-metil-8-(2-metilpiperazin-1-il)-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo, TFA (130 mg, 91% de rendimiento); LCMS: m/z = 284.2 (M+H); rt 0.46 min. Método LCMS: Fase móvil A: Tampón: acetonitrilo (95:5) Fase móvil B: Tampón: acetonitrilo (5:95) Método:% B: 0 min-20 %: 1.1 min -90 %: 1.7 min-90% Columna: AQUITY

UPLC BEH C18 (3.0 x 50 mm) 1.7 µm Flujo: 0.7 mL/min.

EJEMPLOS 129 Y 130:

8-((2S)-4-((4-fluoro-2-metoxifenil)(4-fluorofenil)metil)-2-metilpiperazin-1-il)-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo



(129-130)

A una solución de sal de TFA de (S)-5-metil-8- (2-metilpiperazin-1-il)-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo (70 mg, 0.176 mmol) en acetonitrilo (2 mL) a temperatura ambiente se añadió DIPEA (0.092 mL, 0.528 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 85 °C durante 15 minutos y se añadió 1-(cloro(4-fluorofenil)metil)-4-fluoro-2-metoxibenceno (47.3 mg, 0.176 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 85 °C durante la noche. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida. El residuo se disolvió en EtOAc y se lavó con agua, salmuera y se secó sobre sulfato de sodio. El disolvente se evaporó bajo presión reducida para proporcionar una mezcla diastereomérica. Los enantiómeros se separaron usando HPLC quiral. Separación quiral (Inj. Vol .: 10 Método del instrumento: 3gr-15% -100 bar Co-Solvente: 0.2% NH4OH en metanol + acetonitrilo (1: 1) Columna: Chiralcel OJH (250 x 4.6) mm. La separación de la mezcla diastereomérica dio Diastereómero 1 (homochiral) y Diastereómero 2 (homoquiral). Las fracciones que contenían los productos se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga.

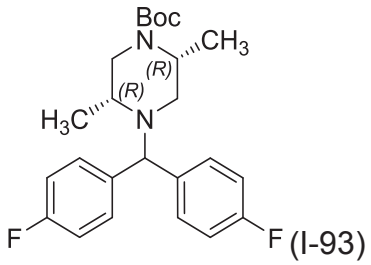
Ejemplo 129: Diastereómero 1: (3 mg, 3.3 % de rendimiento); LCMS: m/z = 516.2 (M+H); rt 2.242 min; Método A de LCMS: agua al 95%: Acetonitrilo al 5%; acetato de amonio B 10 mM: agua al 5%: acetonitrilo al 95%; acetato de amonio 10 mM Flujo: 1.1 mL/min Temp: 50 °C. Columna: XBridge BEH XP C18

(50 x 2.1) mm, 2.5 µm. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.15 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 8.07 (d, *J*=9.0 Hz, 1H), 7.66 (dd, *J*=8.6, 7.1 Hz, 1H), 7.42 (dd, *J*=8.8, 5.6 Hz, 2H), 7.12 (t, *J*=8.9 Hz, 2H), 6.93-6.75 (m, 2H),6.04 (s, 1H), 4.87 (br. s., 1H), 4.72 (s, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.53 (s, 3H), 3.46-3.37 (m, 1H), 3.34(br. s., 1H), 2.88 (d, *J*=9.8 Hz, 1H), 2.61-2.52 (m, 1H), 2.35 (dd, *J*=11.7, 3.4 Hz, 1H), 2.18 -2.03 (m, 1H), 1.24-1.09 (m, 3H). F

Ejemplo 130: Diastereómero 2: (4.5 mg, 4.81 % de rendimiento); LCMS: *m/z* = 516.3 (M+H); rt 1.329 min; Método A de LCMS: agua al 95%: Acetonitrilo al 5%; acetato de amonio B 10 mM: Agua al 5% : acetonitrilo al 95%; Flujo de acetato de amonio 10 mM: 1.1 mL/min Temp: 50 °C; Columna: XBridge BEH XP C18 (50 x 2.1) mm, 2.5 µm. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.15 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 8.07 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 7.66-7.57 (m,1H), 7.45 (dd, *J*=8.7, 5.5 Hz, 2H), 7.19-7.03 (m, 2H), 6.96 (s, 1H), 6.88-6.75 (m, 2H), 6.04 (s,1H), 4.89 (br. s., 1H), 4.70 (s, 1H), 3.87-3.72 (m, 3H), 3.53 (s, 3H), 3.41-3.34 (m, 2H), 2.94 (dd, *J*=12.7, 6.8 Hz, 1H), 2.79-2.67 (m, 1H), 2.55 (s, 1H), 2.36-2.27 (m, 1H), 2.14 (t, *J*=11.1Hz, 1H), 1.34-1.08 (m, 4H).

INTERMEDIO 93

(2R,5S)-4-(bis(4-fluorofenil)metil)-2,5-dimetilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo



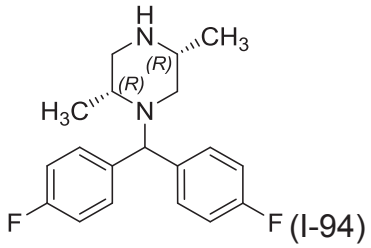
(I-93)

A una solución de 4,4'-(clorometileno)bis(fluorobenceno) (130 mg, 0.545 mmol) en acetonitrilo (20 mL) a temperatura ambiente se añadió (2R,5R)-2,5-dimetilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo (128 mg, 0.599 mmol) y DIPEA (5.50 ml, 1.634 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante la noche. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida, el residuo se disolvió en DCM y se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y

se concentró bajo presión reducida. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice usando una columna flash de 24 g, eluyendo con EtOAc al 30% en éter de petróleo. Las fracciones se concentraron bajo presión reducida para proporcionar (2R,5R)-4-(bis (4-fluorofenil)metil)-2,5-dimetilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo (150 mg, rendimiento del 58.2%); LCMS: m/z = 417.4 (M+H); rt 1.72 min. Método LCMS: M. fase A: acetato de amonio 10 mM: acetonitrilo (95:5) Fase móvil B: acetato de amonio 10 mM: acetonitrilo (5:95) Método:% B: 0 min-20:2 min-100: 2.3 min-100 Flujo: 0.7 mL/min Columna: AQUITY UPLC BEH C18 (3.0 x 50 mm) 1.7 µm.

INTERMEDIO 94

(2R,5R)-1-(bis(4-fluorofenil)metil)-2,5-dimetilpiperazina, HCl



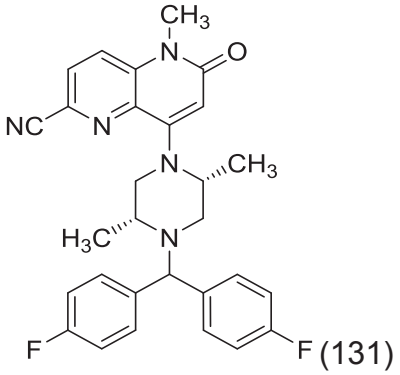
(I-94)

A una solución de (2R,5R)-4-(bis(4-fluorofenil)metil)-2,5-dimetilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo (120 mg, 0.288 mmol) en dioxano (5 mL) a 0 °C se añadió HCl en dioxano (0.088 mL, 2.88 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida y el residuo se lavó con 1:1 dietil éter: éter de petróleo y se secó a alto vacío para obtener (2R,5R)-1-(bis(4-fluorofenil)metil)-2,5-dimetilpiperazina, HCl (100 mg, 58.4% de rendimiento); LCMS: m/z = 317.4 (M+H); rt 1.38 min. Método LCMS: Fase móvil A: Tampón: acetonitrilo (95:5) Fase móvil B: Tampón: acetonitrilo (5:95) Método: %B: 0 min-20 %: 1.1min -90 %:1.7min-90 % Columna: AQUITY UPLC BEH C18 (3.0 x 50 mm) 1.7 µm, Flujo: 0.7 mL/min.

EJEMPLO 131

8-((2R,5R)-4-(bis(4-fluorofenil)metil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-5-metil-6-oxo-5,6-

dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo



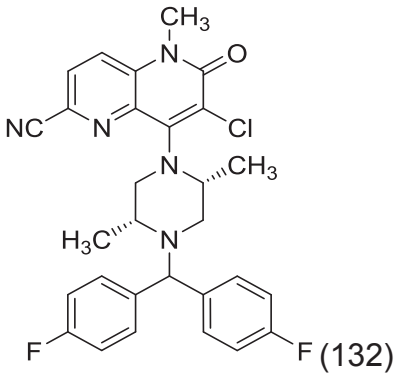
(131)

A una solución de trifluorometanosulfonato 6-ciano-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-4-ilo (100 mg, 0.300 mmol) en acetonitrilo (5 mL) se añadió a temperatura ambiente (2R,5R)-1-(bis(4-fluorofenil)metil)-2,5-dimetilpiperazina, HCl (116 mg, 0.330 mmol) y DIPEA (0.157 ml, 0.900 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante la noche. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida. El residuo se disolvió en DCM y se lavó con agua, salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró bajo presión reducida. El material crudo se purificó mediante HPLC preparativa con las siguientes condiciones: Columna: Waters XBridge C18, 150 mm x 19 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: acetonitrilo al 5:95: agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95:5 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Gradiente: una retención de 2 minutos al 30 % B, 30-72% B durante 25 minutos, luego se mantuvo 5 minutos a 100 % B; Tasa de flujo: 15 ml/min; Temperatura de columna: 25 °C. Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga para producir 8-((2R,5R)-4-(bis(4-fluorofenil metil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-5-metil-6 -oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo (16.2 mg, rendimiento del 10.4%); LCMS: m/z = 500.2 (M+H); rt 2.303 min; Método LCMS: A: agua al 95%: Acetonitrilo al 5%; acetato de amonio B 10 mM: agua al 5%: acetonitrilo al 95%; acetato de amonio 10 mM; Flujo: 1.1 mL/min; Temperatura: 50 °C Columna: XBridge BEH XP C18 (50 x 2.1) mm, 2.5 µm. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.14 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 8.06 (d, *J*=9.0 Hz, 1H), 7.42 (dd, *J*=8.6, 5.6 Hz, 2H), 7.35 (dd, *J*=8.7, 5.7 Hz, 2H), 7.25-7.07 (m, 4H), 6.07 (s, 1H), 5.30 (s, 1H),4.50 (br. s., 1H), 3.53 (s, 3H), 3.36

(d, *J*=12.0 Hz, 1H), 3.28-3.20 (m, 1H), 2.67-2.55 (m, 2H),2.37 (dd, *J*=12.2, 3.9 Hz, 1H), 1.34-1.23 (m, 3H), 1.19 (d, *J*=6.4 Hz, 3H).

EJEMPLO 132

8-((2R,5R)-4-(bis(4-fluorofenil)metil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-7-cloro-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo



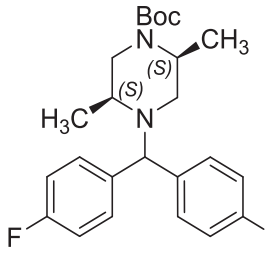
(132)

A una solución de 8-((2R,5R)-4-(bis(4-fluorofenil)metil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo (30 mg, 0.060 mmol) en diclorometano (2 ml) a temperatura ambiente se añadio NCS (16.04 mg, 0.120 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se detuvo con una solución de $NaHCO_3$ al 10%. La mezcla de reacción se extrajo con DCM y se lavó con agua, salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró bajo presión reducida.. El material crudo se purificó mediante HPLC preparativa con las siguientes condiciones: Columna: Waters XBridge C18, 150 mm x 19 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: acetonitrilo al 5:95: agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95:5 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Gradiente: una retención de 0 minutos al 50 % B, 50-77% B durante 15 minutos, luego se mantuvo 5 minutos a 100 % B; Tasa de flujo: 15 ml/min; Temperatura de columna: 25 °C. La recolección de fracciones fue activada por señales de MS Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga para proporcionar 8-((2R,5R)-4-(bis(4-fluorofenil)metil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-7-cloro-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo (7.6 mg, rendimiento del 23.7 %); LCMS: m/z = 534.3 (M+H); rt 1.534

min. Método LCMS: A: agua al 95%: Acetonitrilo al 5%; acetato de amonio B 10 mM: Agua al 5% : acetonitrilo al 95%; Flujo de acetato de amonio 10 mM: 1.1 mL/min Temp: 50 °C Columna: XBridge BEH XP C18 (50 x 2.1) mm, 2.5 µm. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.23 (s, 2H), 7.64-7.45 (m, 4H), 7.24-7.07 (m, 4H), 4.88 (s,1H), 4.16 (br. s., 1H), 3.83-3.56 (m, 4H), 3.01-2.83 (m, 2H), 2.48 (br. s., 1H), 2.45-2.36 (m,1H), 1.24 (d, *J*=6.1 Hz, 3H), 0.76 (d, *J*=6.4 Hz, 3H).

INTERMEDIO 95

(2S,5S)-4-(bis(4-fluorofenil)metil)-2,5-dimetilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo

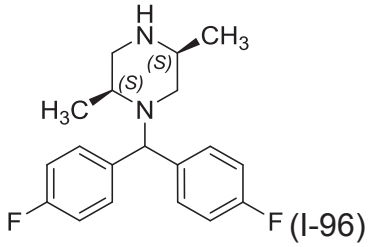


(I-95)

A una solución de 4,4'-(clorometileno)bis(fluorobenceno) (200 mg, 0.838 mmol) en acetonitrilo (20 mL) a temperatura ambiente se añadió (2S,5S)-2,5-dimetilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo (198 mg, 0.922 mmol) y DIPEA (0.439 mL, 2.51 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 85 °C durante la noche y se concentró bajo presión reducida para proporcionar el residuo. El residuo se disolvió en DCM (100 mL) y se lavó con agua (20 mL), salmuera (20 mL) y se secó sobre sulfato de sodio y se concentró bajo presión reducida. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice usando una columna flash de 24 g, eluyendo con EtOAc al 30% en éter de petróleo. Las fracciones se concentraron bajo presión reducida para proporcionar (2S,5S)-4-(bis(4-fluorofenil)metil)-2,5-dimetilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo (200 mg, rendimiento del 51.8 %); LCMS: m/z = 417.4 (M+H); rt 1.74 min. Método LCMS: Fase móvil A: Tampón: acetonitrilo (95: 5) Fase móvil B: Tampón: acetonitrilo (5:95) Método: %B: 0 min-20 %:1.1min -90 %: 1.7 min-90% Columna: AQUITY UPLC BEH C18 (3.0 x 50 mm) 1.7 µm, Flujo: 0.7 mL/min.

INTERMEDIO 96

(2S,5S)-1-(bis(4-fluorofenil)metil)-2,5-dimetilpiperazina

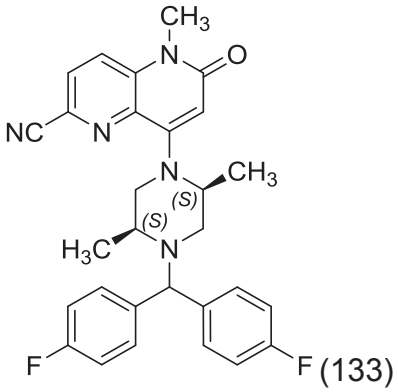


(I-96)

A una solución de (2S,5S)-4-(bis(4-fluorofenil)metil)-2,5-dimetilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo (120 mg, 0.288 mmol) en dioxano (5 mL) a 0 °C se añadió HCl en dioxano (0.088 mL, 2.88 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. y concentrado bajo presion reducida. El residuo se lavó con éter dietílico: éter de petróleo (1:1) y se secó a alto vacío para obtener (2S,5S)-1-(bis(4-fluorofenil)metil)-2,5-dimetilpiperazina, HCl (90 mg, 61.3 % de rendimiento); LCMS: m/z = 317.4 (M+H); rt 1.30 min. Método LCMS: Fase móvil A: Tampón: acetonitrilo (95: 5) Fase móvil B: Tampón: acetonitrilo (5:95) Método: %B: 0 min-20 %:1.1min -90 %: 1.7 min-90% Columna: AQUITY UPLC BEH C18 (3.0 x 50 mm) 1.7 µm, Flujo: 0.7 mL/min.

EJEMPLO 133

8-((2S,5S)-4-(bis(4-fluorofenil)metil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo



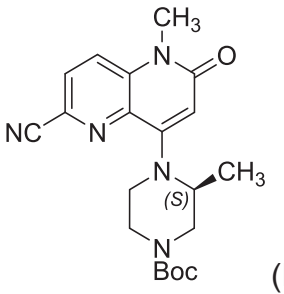
(133)

A una solución de trifluorometanosulfonato 6-ciano-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-4-ilo (70 mg, 0.210 mmol) en acetonitrilo (5 mL) se añadió a

temperatura ambiente (2S,5S)-1-(bis(4-fluorofenil)metil)-2,5-dimetilpiperazina, HCl (82 mg, 0.231 mmol) y DIPEA (0.110 mL, 0.630 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante la noche. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida. El residuo se disolvió en DCM, se lavó con agua, salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró bajo presión reducida. El material crudo se purificó mediante HPLC preparativa con las siguientes condiciones: Columna: Waters XBridge C18, 150 mm x 19 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: acetonitrilo al 5:95: agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95:5 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Gradiente: una retención de 0 minutos al 15% B, 15-55% B durante 25 minutos, luego se mantuvo 5 minutos a 100 % B; Tasa de flujo: 15 ml/min; Temperatura de columna: 25 °C. Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga para producir 8-((2S,5S)-4-(bis(4-fluorofenil metil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-5-metil-6 -oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo (8.7 mg, rendimiento del 7.8 %); LCMS: m/z = 500.2 (M+H); rt 2.296 min. Método LCMS: A: agua al 95%: Acetonitrilo al 5%; acetato de amonio B 10 mM: Agua al 5% : acetonitrilo al 95%; Flujo de acetato de amonio 10 mM: 1.1 mL/min Temp: 50 °C Columna: XBridge BEH XP C18 (50 x 2.1) mm, 2.5 µm. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.14 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 8.06 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 7.50-7.29 (m,4H), 7.27-7.02 (m, 4H), 6.07 (s, 1H), 5.30 (s, 1H), 4.50 (br. s., 1H), 3.53 (s, 3H), 3.42-3.34(m, 1H), 3.29-3.21 (m, 1H), 2.67-2.54 (m, 2H), 2.36 (dd, *J*=11.5, 7.6 Hz, 1H), 1.34-1.22 (m,3H), 1.19 (d, *J*=6.4 Hz, 3H).

INTERMEDIO 97

(S)-4-(6-ciano-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-4-il)-3-metilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo

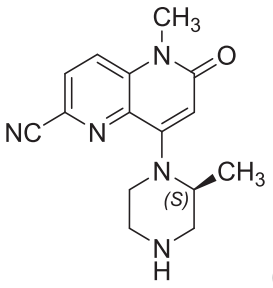


(I-97)

A una solución de (S)-3-metilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo (361 mg, 1.800 mmol) en acetonitrilo (5 mL) a temperatura ambiente se añadió DIPEA (0.786 ml, 4.50 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 85 °C durante 15 minutos y se añadió trifluorometanosulfonato de 6-ciano-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-4-ilo (500 mg, 1.500 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 85 °C durante la noche. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida y el residuo se disolvió en acetato de etilo (100 mL). La capa orgánica se lavó con agua, salmuera y se secó sobre sulfato de sodio. El disolvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice usando una columna flash de 24 g, eluyendo con EtOAc al 30% en éter de petróleo. Las fracciones se concentraron bajo presión reducida para proporcionar (S)-4-(6-ciano-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-4-il) metilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo (200 mg, 31.6% de rendimiento); LCMS: m/z = 384.4 (M+H); rt 1.49 min. Método LCMS: Fase móvil A: Tampón: acetonitrilo (95:5) Fase móvil B: Tampón: acetonitrilo (5:95) Método: %B: 0 min-20 %:1.1min -90 %:1.7min-90 % Columna: AQUITY UPLC BEH C18 (3.0 x 50 mm) 1.7 µm, Flujo: 0.7 mL/min.

INTERMEDIO 98

(S)-5-metil-8-(2-metilpiperazin-1-il)-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo, TFA

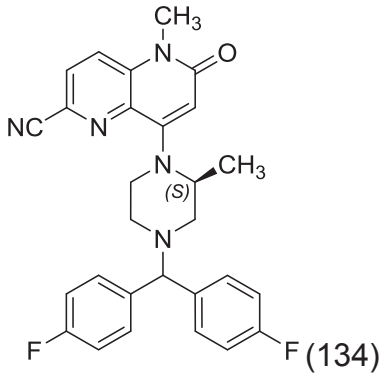


(I-98)

A una solución de (S)-4-(6-ciano-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-4-il)-3-metilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo (120 mg, 0.313 mmol) en DCM (5 ml) a 0 °C se añadió TFA (0.241 mL, 3.13 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La reacción de la mezcla fue concentrada bajo presión. El residuo se lavó con una mezcla de éter de petróleo:éter dietílico (1:1) y se secó a alto vacío para obtener (S)-5-metil-8-(2-metilpiperazin-1-il)-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo, TFA (130 mg, 91% de rendimiento); LCMS: m/z = 284.2 (M+H); rt 0.46 min. Método LCMS: Fase móvil A: NH_4OAc 10 mM: acetonitrilo (95:5) Fase móvil B: NH^4OAc 10 mM: acetonitrilo (5:95) Método:% B: 0 min-20 %: 1.1 min -90 %:1.7min-90 % Columna: AQUITY UPLC BEH C18 (3.0 x 50 mm) 1.7 µm, Flujo: 0.7 mL/min.

EJEMPLO 134

(S)-8-(4-(bis(4-fluorofenil)metil)-2-metilpiperazin-1-il)-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo



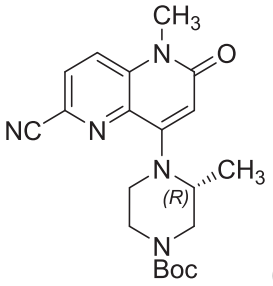
(134)

A una solución de (S)-5-metil-8- (2-metilpiperazin-1-il)-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo, TFA (40 mg, 0.101 mmol) en acetonitrilo (2 mL) a temperatura ambiente se añadió DIPEA (0.053 mL, 0.302 mmol). La mezcla de

reacción se calentó a 85º °C durante 15 minutos y se añadió 4,4'-(clorometileno)bis(fluorobenceno) (24.02 mg, 0.101 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 85 °C durante la noche. El disolvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo se disolvió en DCM y se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró bajo presión reducida.. El material crudo se purificó mediante HPLC preparativa usando las siguientes condiciones: Columna: Waters XBridge C18, 150 mm x 19 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: acetonitrilo al 5:95: agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95:5 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Gradiente: una retención de 0 minutos al 15% B, 15-55% B durante 25 minutos, luego se mantuvo 5 minutos a 100 % B; Tasa de flujo: 15 ml/min; Temperatura de columna: 25 °C. Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga para proporcionar (S)-8-(4-(bis(4-fluorofenil)metil)-2-metilpiperazin-1-il)-5-metil-6 -oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo (7,7 mg, rendimiento del 15.0 %); LCMS: m/z = 486.3 (M+H); rt 2.22 min. Método LCMS: A: agua al 95%: Acetonitrilo al 5%; acetato de amonio B 10 mM: agua al 5%: acetonitrilo al 95%; acetato de amonio 10 mM; Flujo: 1.1 mL/min Temp: 50 °C Columna: XBridge BEH XP C18 (50 x 2.1 mm), 2.5 µm. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.13-8.19 (m, 1 H), 8.06-8.10 (m, 1 H), 7.43-7.57 (m, 4 H), 7.11-7.20 (m, 4 H), 6.04 (s, 1 H), 4.82-4.92 (m, 1 H), 4.43 (s, 1 H), 3.53 (s, 3 H), 3.35-3.47 (m, 2 H), 2.74-2.84 (m, 1 H), 2.60-2.70 (m, 1 H), 2.31-2.42 (m, 1 H), 2.10-2.21 (m, 1 H), 1.21 (d, *J*=6.6 Hz, 3 H).

INTERMEDIO 99

(R)-4-(6-ciano-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-4-il)-3-metilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo

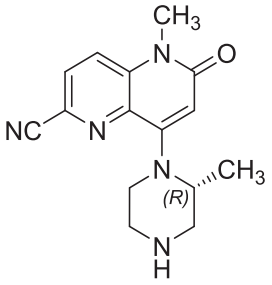


(I-99)

A una solución de (R)-3-metilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo (144 mg, 0.720 mmol) en acetonitrilo (5 mL) a temperatura ambiente se añadió DIPEA (0.314 mL, 1.800 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 85 °C durante 15 minutos y se añadió trifluorometanosulfonato de 6-ciano-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-4-ilo (200 mg, 0.600 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 85 °C durante la noche y se concentró bajo presión reducida. El residuo se disolvió en DCM, se lavó con agua y salmuera y se secó sobre sulfato de sodio. El disolvente se evaporó bajo presión reducida para proporcionar (R)-4-(6-ciano-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-4-il)-3-metilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo (200 mg, 33.0% de rendimiento); LCMS: m/z = 384.4 (M+H); rt 1.50 min. Método LCMS: Fase móvil A: Tampón: acetonitrilo (95:5) Fase móvil B: Tampón:acetonitrilo (5:95) Método:% B: 0 min-20 %:1.1 min -90 %:1.7 min-90 % Columna: AQUITY UPLC BEH C18 (3.0 x 50 mm) 1.7 µm, Flujo: 0.7 mL/min.

INTERMEDIO 100

(R)-5-metil-8-(2-metilpiperazin-1-il)-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo, TFA



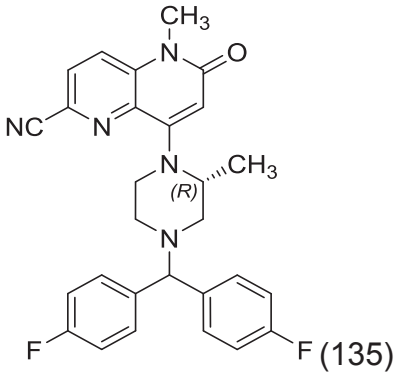
(I-100)

A una solución de (R)-4-(6-ciano-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-4-il)-3-metilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo (120 mg, 0.313 mmol) en DCM (5

mL) a 0 °C se añadió TFA (0.241 mL, 3.13 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La reacción de la mezcla fue concentrada bajo presión. El residuo se lavó con mezcla de éter de petróleo: EtOAc (1:1) y se seco a alto vacío para proporcionar (R)-5-metil-8-(2-metilpiperazin-1-il)-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2 -carbonitrilo, TFA (130 mg, 91% de rendimiento); LCMS: m/z = 284.4 (M+H); rt 0.46 min. Método LCMS: Fase móvil A: Tampón: acetonitrilo (95: 5); Fase móvil B: Tampón:acetonitrilo (5:95) Método:% B: 0 min-20 %: 1.1 min -90 %: 1.7 min-90% Columna: AQUITY UPLC BEH C18 (3.0 x 50 mm) 1.7 µm, Flujo: 0.7 mL/min.

EJEMPLO 135

(R)-8-(4-(bis(4-fluorofenil)metil)-2-metilpiperazin-1-il)-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo



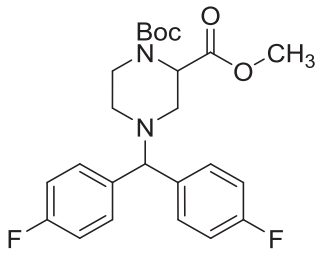
(135)

A una solución de (R)-5-metil-8- (2-metilpiperazin-1-il)-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo, TFA (100 mg, 0.252 mmol) en acetonitrilo (5 mL) a temperatura ambiente se añadió DIPEA (0.132 mL, 0.755 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 85 °C durante 15 minutos y se añadió 4,4'-(clorometileno)bis(fluorobenceno) (60.1 mg, 0.252 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 85 °C durante la noche y se concentró bajo presión reducida. El residuo se disolvió en DCM y se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró bajo presión reducida.. El material crudo se purificó mediante HPLC preparativa con las siguientes condiciones: Columna: Waters XBridge C18, 150 mm x 19 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: acetonitrilo al 5:95: agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95:5

acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Gradiente: una retención de 3 minutos al 30 % B, 30-70 % B durante 25 minutos, luego se mantuvo 5 minutos a 100 % B; Tasa de flujo: 15 ml/min; Temperatura de columna: 25 °C. Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga para proporcionar (R)-8-(4-(bis(4-fluorofenil)metil)-2-metilpiperazin-1-il)-5-metil-6 -oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo (17.7 mg, rendimiento del 14.3 %); LCMS: m/z = 486.3 (M+H); rt 2.223 min. Método LCMS: A: agua al 95%: Acetonitrilo al 5%; acetato de amonio B 10 mM: agua al 5%: acetonitrilo al 95%; acetato de amonio 10 mM Flujo: 1.1 mL/min Temp: 50 °C Columna: XBridge BEH XP C18 (50 x 2.1) mm, 2.5 µm. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.15 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 8.07 (d, *J*=9.0 Hz, 1H), 7.61-7.41 (m,4H), 7.27-7.05 (m, 4H), 6.04 (s, 1H), 4.87 (br. s., 1H), 4.43 (s, 1H), 3.53 (s, 3H), 3.45-3.34(m, 2H), 2.79 (d, *J*=9.3 Hz, 1H), 2.71-2.61 (m, 1H), 2.40-2.30 (m, 1H), 2.20-2.12 (m, 1H),1.32-1.13 (m, 3H).

INTERMEDIO 101

4-(bis(4-fluorofenil)metil)piperazina-1,2-dicarboxilato de 1-(terc-butil)2-metilo



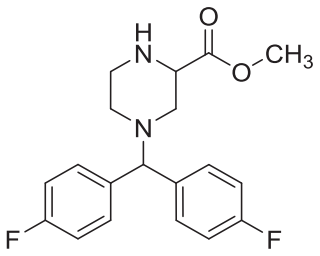
(I-101)

A una solución de 4,4'-(clorometileno)bis(fluorobenceno) (4 g, 16.76 mmol) en acetonitrilo (20 mL) a temperatura ambiente se añadió piperazina-1,2-dicarboxilato de 1- (terc-butil) 2-metilo (8.19 g, 33.5 mmol), DIPEA (5.85 mL, 33.5 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante la noche. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida. El residuo se disolvió en DCM, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró abajo presión reducida. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice usando una columna flash de 24 g, eluyendo con EtOAc al 30% en éter de petróleo. Las fracciones se concentraron bajo presión

reducida para proporcionar 4-(bis(4-fluorofenil)metil)piperazina-1,2-dicarboxilato de 1-(terc-butil) 2-metiol (5 g, rendimiento del 26.4 %); LCMS: m/z = 447.6 (M+H); rt 2.22 min. Método LCMS: Fase móvil A: Tampón: acetonitrilo (95:5) Fase móvil B: Tampón:acetonitrilo (5:95) Método:% B: 0 min-20 %:1.1 min -90 %:1.7 min-90 % Columna: AQUITY UPLC BEH C18 (3.0 x 50 mm) 1.7 µm, Flujo: 0.7 mL/min.

INTERMEDIO 102

4-(bis(4-fluorofenil)metil)piperazina-2-carboxilato de metilo, HCl

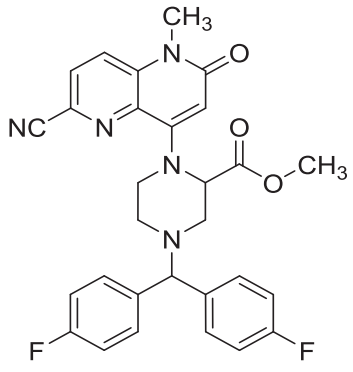


(I-102)

A una solución de 4-(bis(4-fluorofenil)metil)piperazina-1,2-dicarboxilato de 1-(terc-butil) 2-metilo (1 g, 2.240 mmol) en 1,4-dioxano (5 mL) a temperatura ambiente se añadió HCl en 1,4-dioxano (5.60 mL, 22.40 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida y se lavó en una mezcla de éter de petróleo: éter dietílico (1:1) y se secó a alto vacío para proporcionar 4-(bis(4-fluorofenil)metil)piperazina-2-carboxilato de metilo, HCl (900 mg, 94% de rendimiento); LCMS: m/z = 347.2 (M+H); rt 2.67 min. Método LCMS: Columna Kinetex XB-C18 (75 X 3 mm - 2.6 µm) M. Fase A: Formiato de amonio 10 mM en agua: acetonitrilo (98: 2) M.Fase B: Formiato de amonio 10 mM en agua acetonitrilo (2:98).

EJEMPLOS 136 A 137

4-(bis(4-fluorofenil)metil)-1-(6-ciano-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-4-il)piperazina-2-carboxilato de metilo



(136-137)

A una solución de trifluorometanosulfonato 6-ciano-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-napftiridin-4-ilo trifluoromethanesulfonate (200 mg, 0.600 mmol) en acetonitrilo (5 mL) se añadió a temperatura ambiente 4-(bis(4-fluorofenil)metil)piperazina-2-carboxilato de metilo, HCl (230 mg, 0.600 mmol) y DIPEA (0.314 mL, 1.800 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante la noche. La reacción se inactivó con agua. La mezcla de reacción se extrajo con DCM (2 x 100 ml), la capa orgánica combinada se lavó con agua y salmuera y se secó sobre sulfato de sodio. El disolvente se evaporó bajo presión reducida. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice usando una columna *flash* de 24 g y EtOAc al 100% en éter de petróleo. Las fracciones se concentraron bajo presión reducida para proporcionar una mezcla enantiomérica. Los enantiómeros se separaron usando HPLC quiral. Separación quiral: (Columna: Lux C5 (250 x30x5) PRHP112F250-0001 Fase móvil A- Pureza cruda: - Fase móvil B- DEA al 0.1% en metanol:acetonitrilo (70:30) Solubilidad: DMSO: flujo de metanol: 35 gradiente ISO) de mezcla enantiomérica proporcionó el Ejemplo 136 (Enantiómero 1) y el Ejemplo 137 (Enantiómero 2). Las fracciones que contenían los productos se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga.

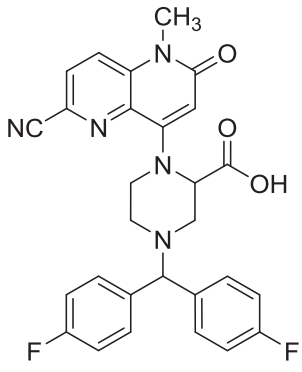
Ejemplo 136: Enantiómero 1: (8.9 mg, 2.8 % de rendimiento); LCMS: m/z = 530.2 (M+H); rt 2.18 min; Método LCMS: A: agua al 95%: Acetonitrilo al 5% ; acetato de amonio 10 mM, B: Agua al 5% : acetonitrilo al 95%; Flujo de acetato de amonio 10 mM: 1.1 mL/min Temp: 50 °C Columna: XBridge BEH XP C18 (50 x 2.1) mm, 2.5 µm. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.15 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 8.08 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 7.54-7.34 (m,4H), 7.30-7.06 (m, 4H), 6.14 (s, 1H), 5.80

(br. s., 1H), 4.47 (s, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.60-3.38(m, 5H), 3.28 (d, *J*=11.7 Hz, 1H), 2.80 (d, *J*=9.5 Hz, 1H), 2.54 (d, *J*=6.6 Hz, 1H), 2.45 (dd, *J*=11.4, 3.3 Hz, 1H), 2.24-2.11 (m, 1H).

Ejemplo 137: Enantiómero 2: (8.4 mg, 2.6 % de rendimiento); LCMS: m/z = 530.3 (M+H); rt 2.183 min. Método LCMS: A: agua al 95%: Acetonitrilo al 5%; acetato de amonio B 10 mM: Agua al 5% : acetonitrilo al 95%; Flujo de acetato de amonio 10 mM: 1.1 mL/min Temp: 50 °C Columna: XBridge BEH XP C18 (50 x 2.1) mm, 2.5 µm. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.14 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 8.07 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 7.54-7.37 (m,4H), 7.29-7.07 (m, 4H), 6.14 (s, 1H), 5.80 (br. s., 1H), 4.46 (s, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.60-3.40(m, 5H), 3.28 (d, *J*=11.5 Hz, 1H), 2.80 (d, *J*=10.3 Hz, 1H), 2.45 (dd, *J*=11.5, 3.4 Hz, 1H), 2.20 (td, *J*=11.1, 4.5 Hz, 1H).

EJEMPLO 138

Ácido 4-(bis(4-fluorofenil)metil)-1-(6-ciano-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-4-il)piperazina-2-carboxílico



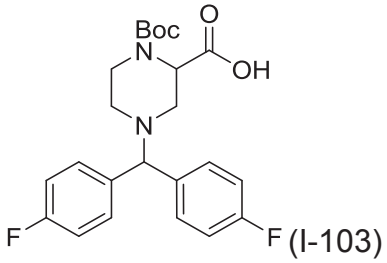
(138)

A una solución de 4-(bis(4-fluorofenil)metil)-1-(6-ciano-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-4-il)piperazina-2-carboxilato de metilo (60 mg, 0.113 mmol) en DMF (2 mL) a temperatura ambiente se añadió cloruro de litio (48.0 mg, 1.133 mmol). La mezcla de reacción se mantuvo a 150 °C durante 30 mins. La mezcla de reacción se filtró a través de un filtro de jeringa y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El material crudo se purificó mediante HPLC preparativa con las siguientes condiciones: Columna: Waters XBridge C18, 150 mm x 19 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: acetonitrilo al 5:95: agua con

acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95:5 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Gradiente: una retención de 2 minutos al 12% B, 12-42% B durante 25 minutos, luego se mantuvo 5 minutos a 100 % B; Tasa de flujo: 15 ml/min; Temperatura de columna: 25 °C. La recolección de fracciones fue activada por señales de MS Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga para proporcionar ácido 4-(bis(4-fluorofenil)metil)-1-(6-ciano-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-4-il)piperazina-2-carboxílico (8.9 mg, 14.2 % de rendimiento); LCMS: m/z = 516.2 (M+H); rt 1.702 min. Método LCMS: A: agua al 95%: Acetonitrilo al 5%; acetato de amonio B 10 mM: agua al 5%: acetonitrilo al 95%; acetato de amonio 10 mM; Flujo: 1.1 mL/min Temp: 50 °C Columna: XBridge BEH XP C18 (50 x 2.1) mm, 2.5 µm. ^{1}H RMN (400 MHz, METHANOL-d_4) δ 8.08 (dd, *J*=8.9, 4.3 Hz, 1H), 7.99 (dd, *J*=9.0, 5.1 Hz,1H), 7.62-7.36 (m, 4H), 7.13-6.94 (m, 4H), 6.22 (s, 1H), 5.89 (br. s.,1H), 4.40 (s, 1H), 3.79-3.68 (m, 1H), 3.59-3.45 (m, 2H), 2.96 (d, *J*=11.0 Hz,1H), 2.52 (dd, *J*=11.5, 3.7 Hz, 1H), 2.38-2.26 (m, 1H).

INTERMEDIO 103

Ácido 4-(bis(4-fluorofenil)metil)-1-(terc-butoxicarbonil)piperazina-2-carboxílico



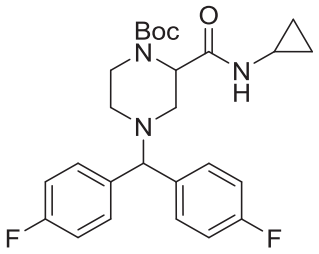
(I-103)

A una solución de 4-(bis(4-fluorofenil)metil)piperazina-1,2-dicarboxilato de 1-(terc-butil)-3-metilo (1.8 g, 4.03 mmol) en THF (10 mL) y agua (5 mL) se añadió LiOH (0,483 g, 20.16 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Los volátiles se eliminaron de la mezcla de reacción bajo presión reducida. El residuo se disolvió en agua y la capa acuosa se lavó con éter dietílico (2 x 50 mL). La capa acuosa se acidificó con HCl 1.5 N y se extrajo con EtOAc (2 x 100 mL). La capa orgánica combinada se lavó con agua y salmuera y se secó sobre sulfato de sodio. El disolvente se

concentró bajo presión reducida para proporcionar ácido 4-(bis(4-fluorofenil)metil)-1-(terc-butoxicarbonil)piperazina-2-carboxílico (1.5 g, 61.1% de rendimiento); LCMS: m/z = 433.4 (M+H); rt 1.39 min. Método LCMS: Fase móvil A: Tampón: acetonitrilo (95:5) Fase móvil B: Tampón: acetonitrilo (5:95) Método: %B: 0 min-20 %: 1.1 min -90 %: 1.7 min-90 % Columa: AQUITY UPLC BEH C18 (3.0 x 50 mm) 1.7 µm, Flujo: 0.7 mL/min.

INTERMEDIO 104

4-(bis(4-fluorofenil)metil)-2-(ciclopropilcarbamoil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo

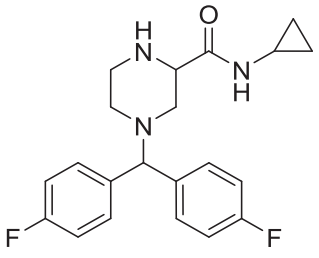


(I-104)

A una solución de ácido 4-(bis(4-fluorofenil) metil)-1- (terc-butoxicarbonil)piperazina-2-carboxílico (500 mg, 1.156 mmol) en DMF (2 mL) a temperatura ambiente se agregó HATU (528 mg, 1.387 mmol), DIPEA (0.606 ml, 3.47 mmol) y ciclopropanamina (0.160 mL, 2.312 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. La reacción se inactivó con agua. La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo (2 x 100 mL), la capa orgánica combinada se lavó con agua y salmuera y se secó sobre sulfato de sodio. El disolvente se evaporó bajo presión reducida. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice usando una columna *flash* de 24 g y EtOAc al 40 % en éter de petróleo. Las fracciones se concentraron bajo presión reducida para proporcionar 4-(bis(4-fluorofenil)metil)-2-(ciclopropilcarbamoil) piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (450 mg, rendimiento del 79 %); LCMS: m/z = 472.2 (M+H); rt 3.434 min. Método LCMS: Columna-Kinetex XB-C18 (75 X 3 mm-2.6 µm). Mfase A: Formiato de amonio 10 mM en agua: acetonitrilo (98: 2) M.Fase B: formiato de amonio 10 mM en agua: acetonitrilo (2:98).

INTERMEDIO 105

4-(bis(4-fluorofenil)metil)-N-ciclopropilpiperazina-2-carboxamida, HCl

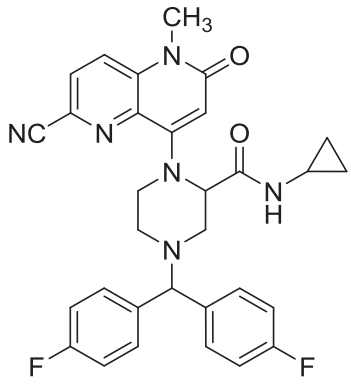


(I-105)

A una solución de 4-(bis(4-fluorofenil)metil)-2-(ciclopropilcarbamoil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (350 mg, 0.742 mmol) en dioxano (5 mL) a temperatura ambiente se añadió HCl en 1,4-dioxano (5 mL, 20.00 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche y se concentró bajo presión reducida. El residuo se lavó con una mezcla de éter de petróleo: Éter dietílico (1:1) y se secó a alto vacío para proporcionar 4-(bis (4-fluorofenil)metil)-N-ciclopropilpiperazina-2-carboxamida, HCl (300 mg, 50.5% de rendimiento); LCMS: m/z = 372.5 (M+H); rt 1.46 min. Método LCMS: Fase móvil A: Tampón: acetonitrilo (95:5) Fase móvil B: Tampón:acetonitrilo (5:95) Método:% B: 0 min-20 %: 1.1 min -90 %: 1.7 min -90 % Columna: AQUITY UPLC BEH C18 (3.0 x 50 mm) 1.7 µm, Flujo: 0.7 mL/min.

EJEMPLOS 139 A 140

4-(bis(4-fluorofenil)metil)-1-(6-ciano-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-4-il)-N-ciclopropilpiperazina-2-carboxamida



(139-140)

A una solución de 4-(bis(4-fluorofenil)metil)-N-ciclopropilpiperazina-2-

carboxamida, HCl (98 mg, 0.240 mmol) en acetonitrilo (5 mL) a temperatura ambiente se añadió DIPEA (0.126 mL, 0.720 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 85 °C durante 15 minutos y se añadió trifluorometanosulfonato de 6-ciano-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-4-ilo (80 mg, 0.240 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 85 °C durante la noche y se concentró bajo presión reducida. El residuo se disolvió en DCM (100 mL), la capa orgánica se lavó con agua y salmuera y se secó sobre sulfato de sodio. El disolvente se evaporó bajo presión reducida. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice usando una columna *flash* de 24 g y EtOAc al 100% en éter de petróleo. Las fracciones se concentraron bajo presión reducida. El material crudo se purificó mediante HPLC preparativa con las siguientes condiciones: Columna: Waters XBridge C18, 150 mm x 19 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: acetonitrilo al 5:95: agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95:5 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Gradiente: una retención de 0 minutos al 15% B, 15-60 % B durante 25 minutos, luego se mantuvo 5 minutos a 100 % B; Tasa de flujo: 15 ml/min; Temperatura de columna: 25 °C. Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga para proporcionar 4-(bis(4-fluorofenil)metil)-1- (6-ciano-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,5- naftiridin-4-il)-N-ciclopropilpiperazina-2-carboxamida. Los enantiómeros se separaron usando HPLC quiral. Separación quiral: Columna: C2/160 (250 X 20) mm, 5 micras M. Fase A: M. Fase B: DEA al 0.1% en metanol. Flujo: 20 ml/min Tiempo (min) /% B: 0/100, 15/100. Las fracciones que contenían los productos se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga.

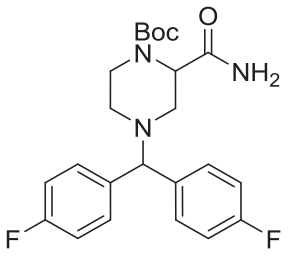
Ejemplo 139: Enantiómero 1: (6.4 mg, 4.6 % de rendimiento); LCMS: m/z = 555.3 (M+H); rt 2.001 min; Método LCMS: A: agua al 95%: Acetonitrilo al 5%; acetato de amonio B 10 mM: agua al 5%: acetonitrilo al 95%; acetato de amonio 10 mM. Flujo: 1.1 mL/min Temp: 50 °C Columna: XBridge BEH XP C18 (50 x 2.1) mm, 2.5 µm. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.14 (d, J=8.8 Hz, 1 H), 8.04-8.10 (m, 1 H), 7.76-7.80 (m, 1 H), 7.41-7.48 (m, 4 H), 7.10-7.19 (m, 4 H), 6.07 (s, 1 H), 5.33 (br s, 1 H), 4.40 (s, 1 H), 3.77-3.87 (m, 1 H), 3.53 (s, 3 H),

3.44-3.50 (m, 1 H), 3.17-3.24 (m, 1 H), 2.71-2.78 (m, 1 H), 2.58-2.65 (m, 1 H), 2.33 (s, 1 H), 2.13-2.22 (m, 1 H), 0.54-0.75 (m, 2 H), 0.29-0.48 (m, 2 H).

Ejemplo 140: Enantiómero 2: (5.6 mg, 4.1 % de rendimiento); LCMS: m/z = 555.3 (M+H); rt 2.001 min; Método LCMS: A: agua al 95%: Acetonitrilo al 5%; acetato de amonio B 10 mM: agua al 5%: acetonitrilo al 95%; acetato de amonio 10 mM; Flujo: 1.1 mL/min Temp: 50 °C; Columna: XBridge BEH XP C18 (50 x 2.1) mm, 2.5 µm. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.14 (d, *J*=8.8 Hz, 1 H), 8.03-8.11 (m, 1 H), 7.78 (d, *J*=3.9 Hz, 1 H), 7.40-7.47 (m, 4 H), 7.09-7.19 (m, 4 H), 6.07 (s, 1 H), 5.31-5.37 (m, 1 H), 4.40 (s, 1 H), 3.77-3.87 (m, 1 H), 3.53 (s, 3 H), 3.44-3.50 (m, 1 H), 3.17-3.23 (m, 1 H), 2.72-2.78 (m, 1 H), 2.59-2.66 (m, 1 H), 2.34 (br d, *J*=1.7 Hz, 1 H), 2.14-2.23 (m, 1 H), 0.64-0.73 (m, 1 H), 0.54-0.63 (m, 1 H), 0.40-0.49 (m, 1 H), 0.29-0.38 (m, 1 H).

INTERMEDIO 106

4-(bis(4-fluorofenil)metil)-2-carbamoilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo



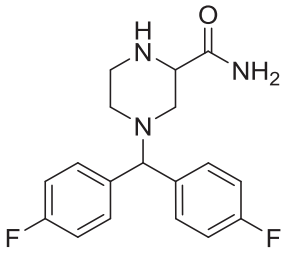
(I-106)

A una solución de ácido 4-(bis(4-fluorofenil) metil)-1- (terc-butoxicarbonil)piperazina-2-carboxílico (500 mg, 1.156 mmol) en DMF (2 mL) a temperatura ambiente se agregó HATU (879 mg, 2.312 mmol), DIPEA (0.606 ml, 3.47 mmol) y cloruro de amonio (124 mg, 2,312 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. La reacción se inactivó con agua. La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo (2 x 100 mL). La capa orgánica combinada se lavó con agua y salmuera y se secó sobre sulfato de sodio. El disolvente se evaporó bajo presión reducida. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice usando una columna *flash* de 24 g y EtOAc al 30 % en éter de petróleo. Las fracciones se concentraron bajo presión reducida para proporcionar 4-(bis(4-fluorofenil)metil)-

2-carbamoilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo (400 mg, rendimiento del 52.1%); LCMS: m/z = 432.4 (M+H); rt 1.81 min. Método LCMS: Fase móvil A: Tampón: acetonitrilo (95:5) Fase móvil B: Tampón: acetonitrilo (5:95) Método: %B: 0 min-20 %: 1.1min -90 %: 1.7min-90% Columna: AQUITY UPLC BEH C18 (3.0 x 50 mm) 1.7 µm, Flujo: 0.7 mL/min.

INTERMEDIO 107

4-(bis(4-fluorofenil)metil)piperazina-2-carboxamida

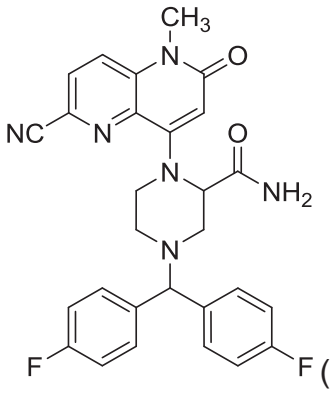


(I-107)

A una solución de 4-(bis(4-fluorofenil)metil)-2-carbamoilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo (100 mg, 0.232 mmol) en dioxano (5 mL) a temperatura ambiente se añadió HCl en 1,4-dioxano (0.579 mL, 2.318 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. y concentrado bajo presion reducida. El residuo se lavó con una mezcla de éter de petróleo: éter dietílico (1:1) y se secó a alto vacío para obtener 4-(bis(4-fluorofenil)metil)piperazina-2-carboxamida, HCl (75 mg, 45.9% de rendimiento) ; LCMS: m/z = 332.3 (M+H); rt 1.25 min. Método LCMS: Fase móvil A: Tampón: acetonitrilo (95:5) Fase móvil B: Tampón:acetonitrilo (5:95) Método:% B: 0 min-20 %: 1.1 min -90 %: 1.7 min-90 % Columa: AQUITY UPLC BEH C18 (3.0 x 50 mm) 1.7 µm, Flujo: 0.7 mL/min.

EJEMPLOS 141 Y 142:

4-(bis(4-fluorofenil)metil)-1-(6-ciano-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-4-il)piperazina-2-carboxamida



(141-142)

A una solución de trifluorometanosulfonato de 6-ciano-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-4-ilo (200 mg, 0.600 mmol) en acetonitrilo (5 mL) se añadió a temperatura ambiente 4-(bis (4-fluorofenil)metil)piperazina-2-carboxamida, HCl (221 mg, 0.600 mmol) y DIPEA (0.314 mL, 1.800 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante la noche y se concentró bajo presión reducida. El residuo se disolvió en DCM, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró bajo presión reducida para proporcionar una mezcla enantiomérica. Los enantiómeros se separaron usando HPLC quiral. Método de separación quiral: Columna: DAD-1 CELULOSA-2 (250 X 4,6 mm), 5 µm, DAD-2 CELULOSA-4 (250 X 4.6 mm), 5 micrones de fase móvil: DEA al 0.1% en acetonitrilo: metanol:70: 30 Flujo: 2.0 mL\min de mezcla enantiomérica proporcionó el Ejemplo 141 (enantiómero 1) y el Ejemplo 142 (enantiómero 2). Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga.

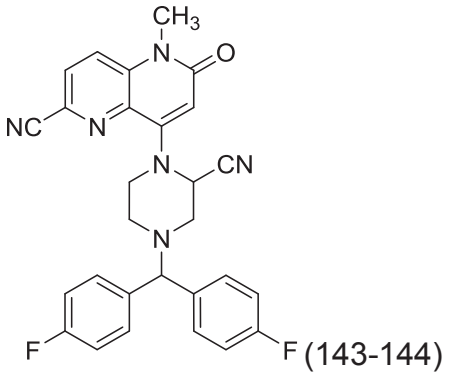
Ejemplo 141: Enantiómero 1: (5.9 mg, 1,9% de rendimiento); LCMS: m/z = 515.2 (M+H); rt 1.846 min; Método LCMS: A: agua al 95%: Acetonitrilo al 5%; acetato de amonio B 10 mM: Agua al 5% : acetonitrilo al 95%; Flujo de acetato de amonio 10 mM: 1.1 mL/min Temp: 50 °C Columna: XBridge BEH XP C18 (50 x 2.1) mm, 2.5 µm. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.14 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 8.07 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 7.57-7.34 (m,4H), 7.28-7.06 (m, 5H), 6.99 (br. s., 1H), 6.08 (s, 1H), 5.33 (br. s., 1H), 4.45 (s, 1H), 3.86 -3.69 (m, 1H), 3.62-3.41 (m, 4H), 3.28 (br. s., 1H), 2.75 (d, *J*=10.0 Hz, 1H), 2.38 (dd, *J*=11.9, 3.8 Hz, 1H), 2.26-2.11 (m, 1H).

Ejemplo 142: Enantiómero 2: (6.4 mg, 2.1 % de rendimiento); LCMS: m/z

= 515.2 (M+H); rt 1.846 min; Método LCMS: A: agua al 95%: Acetonitrilo al 5%; acetato de amonio B 10 mM: agua al 5%: acetonitrilo al 95%; acetato de amonio 10 mM Flujo: 1.1 mL/min Temp: 50 °C Columna: XBridge BEH XP C18 (50 x 2.1) mm, 2.5 µm. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.14 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 8.07 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 7.61-7.38 (m,4H), 7.31-7.05 (m, 5H), 6.99 (br. s., 1H), 6.08 (s, 1H), 5.33 (br. s., 1H), 4.45 (s, 1H), 3.85 -3.71 (m, 1H), 3.61-3.42 (m, 4H), 3.28 (br. s., 1H), 2.75 (d, *J*=10.3 Hz, 1H), 2.38 (dd, *J*=11.7,3.9 Hz, 1H), 2.25-2.11 (m, 1H).

EJEMPLOS 143 Y 144:

8-(4-(bis(4-fluorofenil)metil)-2-cianopiperazin-1-il)-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrila



(143-144)

A una solución de 4-(bis(4-fluorofenil)metil) -1-(6-ciano-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-4-il)piperazina-2-carboxamida (200 mg, 0.389 mmol) en DCM (5 ml) a 0 °C se añadió TEA (0.217 mL, 1.555 mmol) y anhídrido trifluoroacético (0.110 mL, 0.777 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La reacción se detuvo con una solución de $NaHCO_3$ al 10%. La mezcla de reacción se extrajo con DCM y la capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró bajo presión reducida para proporcionar una mezcla enantiomérica. Los enantiómeros se separaron usando HPLC quiral. Método de separación quiral: MPB: DEA al 0.1% acetonitrilo, Columna: Celulosa C5 (30*250 mm), gradiente de 5 µm: -tiempo: 0.00 20.00% de B Conc : 100 100 Flujo: 30 mL/min. Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se secaron mediante

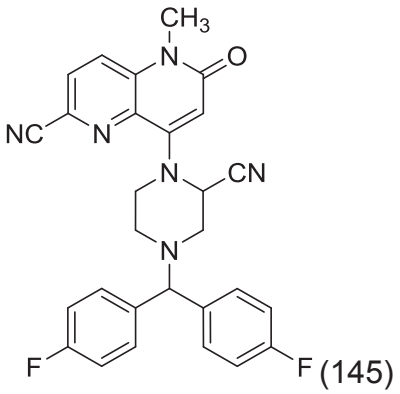
evaporación centrífuga.

Ejemplo 143: Enantiómero 1: (2.4 mg, 1.2 % de rendimiento); LCMS: *m/z* = 497.2 (M+H); rt 2.096 min. A: agua al 95%: Acetonitrilo al 5%; acetato de amonio B 10 mM: Agua al 5% : acetonitrilo al 95%; Flujo de acetato de amonio 10 mM: 1.1 mL/min Temp: 50 °C Columna: XBridge BEH XP C18 (50 x 2.1) mm, 2.5 µm. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.22 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 8.16 (d, *J*=9.0 Hz, 1H), 7.52 (dt, *J*=8.6, 5.5 Hz, 4H), 7.30-7.10 (m, 4H), 6.35 (s, 1H), 5.89 (br. s., 1H), 4.67 (s, 1H), 3.58 (s, 3H),3.48 (d, *J*=12.5 Hz, 1H), 3.29-3.22 (m, 1H), 3.10 (d, *J*=11.7 Hz, 1H) 2.90-2.86 (m, 1H), 2.28 (t, *J*=11.4 Hz, 1H) (un protón fusionado con un pico residual de DMSO-d_6).

Ejemplo 144: Enantiómero 2: (2 mg, 1.0 % de rendimiento); LCMS: m/z = 497.2 (M+H); rt 2.097 min. Método LCMS: A: agua al 95%: Acetonitrilo al 5%; acetato de amonio B 10 mM: agua al 5%: acetonitrilo al 95%; acetato de amonio 10 mM Flujo: 1.1 mL/min. Temp: 50 °C Columna: XBridge BEH XP C18 (50 x 2.1) mm, 2.5 µm. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.21 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 8.16 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 7.62-7.41 (m,4H), 7.21 (td, *J*=8.9, 2.3 Hz, 4H), 6.35 (s, 1H), 5.89 (br. s., 1H), 4.67 (s, 1H), 3.58 (s, 3H), 3.47(d, *J*=11.5 Hz, 1H), 3.29-3.21 (m, 1H), 3.10 (d, *J*=11.7 Hz, 1H), 2.93-2.82 (m, 1H), 2.32 -2.21 (m, 1H).

EJEMPLO 145

8-(4-(bis(4-fluorofenil)metil)-2-cianopiperazin-1-il)-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrila



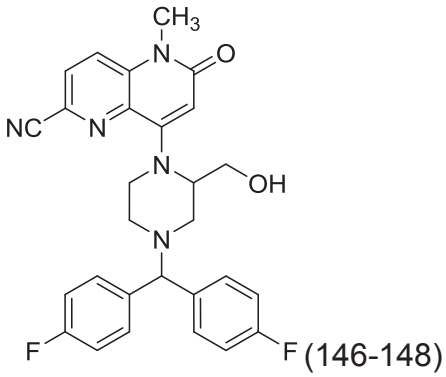
(145)

A una solución de 4-(bis(4-fluorofenil)metil) -1-(6-ciano-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-4-il)piperazina-2-carboxamida (30 mg, 0.058 mmol) en DCM

(5 mL) a 0 °C se añadió TEA (0.033 mL, 0.233 mmol) y anhídrido trifluoroacético (0.016 mL, 0.117 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La reacción se detuvo con una solución de $NaHCO_3$ al 10%. La mezcla de reacción se extrajo con DCM. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró bajo presión reducida. El material crudo se purificó mediante HPLC preparativa con las siguientes condiciones: Columna: Sunfire C18, 21 x 150 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: acetato de amonio 10 mM pH-4.5 con ácido acético; Fase móvil B: acetonitrilo; Gradiente: 50-70 % de B durante 9 minutos, luego una retención de 5 minutos a 100% de B; Flujo: 20 mL/min. Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga para proporcionar el 8-(4-(bis(4-fluorofenil)metil)-2-cianopiperazin-1-il)-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo (2.5 mg, rendimiento del 8.4 %); LCMS: m/z = 497.2 (M+H); rt 2.02 min. Método LCMS: A: agua al 95%: Acetonitrilo al 5%; acetato de amonio B 10 mM: Agua al 5% : acetonitrilo al 95%; Flujo de acetato de amonio 10 mM: 1.1 mL/min Temp: 50 °C Columna: XBridge BEH XP C18 (50 x 2.1) mm, 2.5 µm. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.21 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 8.16 (d, *J*=9.0 Hz, 1H), 7.52 (dt, *J*=8.7, 5.6 Hz, 4H), 7.32-7.12 (m, 4H), 6.35 (s, 1H), 5.89 (br. s., 1H), 4.67 (s, 1H), 3.58 (s, 3H),3.47 (d, *J*=12.0 Hz, 1H), 3.26 (br. s., 1H), 3.10 (d, *J*=12.5 Hz, 1H), 2.87 (d, *J*=13.4 Hz, 1H), 2.28(t, *J*=10.4 Hz, 1H). Un pico de protones se oscureció con el pico de humedad.

EJEMPLOS 146 A 148

8-(4-(bis(4-fluorofenil)metil)-2-(hidroximetil)piperazin-1-il)-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo



(146-148)

A una solución de trifluorometanosulfonato de 6-ciano-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-4-ilo (650 mg, 1.951 mmol) en acetonitrilo (5 mL) se añadió a temperatura ambiente (4-(bis(4-fluorofenil)metil)piperazin-2-il)metanol, HCl (692 mg, 1.951 mmol) y DIPEA (1.022 mL, 5.85 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 85 °C durante la noche y se concentró bajo presión reducida. El residuo se disolvió en EtOAc, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró bajo presión reducida. El compuesto crudo se purificó por ISCO® (usando una columna de gel de sílice de 24g; usando acetato de etilo 20 % -40 % /éter de petróleo). Las fracciones se concentraron bajo presión reducida en una mezcla enantiomérica. El compuesto se purificó adicionalmente mediante HPLC preparativa con las siguientes condiciones: Columna: Sunfire C18, 19 x 150 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: acetato de amonio 10 mM pH-4.5 con ácido acético; Fase móvil B: metanol: acetonitrilo (1:1); Gradiente: 60-100 % de B durante 20 minutos, luego una retención de 5 minutos a 100% de B; Flujo: 17 mL/min. Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga.

Ejemplo 146: Racemato: Columna de separación quiral: Celulosa C2 (250*21 mm) 5 micrones de fase móvil A: DEA al 0.1% en acetonitrilo: IPA (90:10) Fase móvil B: Flujo: 20 ml/min de mezcla enantiomérica dió el Enantiómero 1 y el Enantiómero 2.

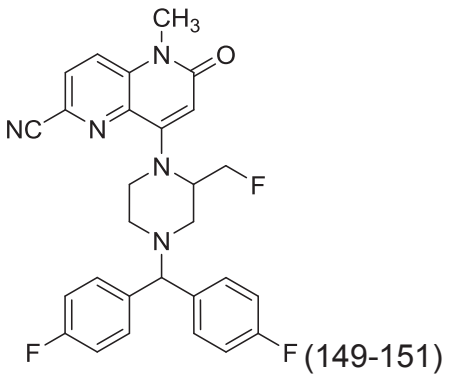
Ejemplo 147: Enantiómero 1: (7.5 mg, 0.7 % de rendimiento); LCMS: m/z = 502.3 (M+H); rt 1.525 min; Método LCMS: A: agua al 95%: Acetonitrilo al 5%; acetato de amonio B 10 mM: agua al 5%: acetonitrilo al 95%; acetato de amonio 10 mM Flujo: 1.1 mL/min Temp: 50 °C Columna: XBridge BEH XP C18 (50 x 2.1)

mm, 2.5 µm. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.13-8.17 (m, 1 H), 8.04-8.07 (m, 1 H), 7.46-7.51 (m, 4 H), 7.12-7.19 (m, 4 H), 6.02 (s, 1 H), 4.90-4.99 (m, 1 H), 4.41 (s, 1 H), 3.80-3.87 (m, 1 H), 3.65-3.70 (m, 1 H), 3.53 (s, 3 H), 3.35-3.44 (m, 2 H), 3.27-3.33 (m, 1 H), 2.86-2.95 (m, 1 H), 2.27-2.32 (m, 1 H), 2.05-2.18 (m, 1 H).

Ejemplo 148: Enantiómero 2: (5.7 mg, 0.5 % de rendimiento); LCMS: m/z = 502.3 (M+H); rt 1.522 min; Método LCMS: A: agua al 95%: Acetonitrilo al 5%; acetato de amonio B 10 mM: Agua al 5% : acetonitrilo al 95%; Flujo de acetato de amonio 10 mM: 1.1 mL/min; Temperatura: 50 °C Columna: XBridge BEH XP C18 (50 x 2.1) mm, 2.5 µm. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.12-8.16 (m, 1 H), 8.04-8.07 (m, 1 H), 7.46-7.51 (m, 4 H), 7.12-7.18 (m, 4 H), 6.02 (s, 1 H), 4.91-5.01 (m, 1 H), 4.41 (s, 1 H), 3.82-3.86 (m, 1 H), 3.65-3.70 (m, 1 H), 3.53 (s, 3 H), 2.87-2.94 (m, 1 H), 2.81-2.84 (m, 1 H), 2.27-2.32 (m, 1 H), 2.10-2.18 (m, 1 H), (2 picos de protones se oscurecieron con el pico de humedad).

EJEMPLOS 149 A 151

8-(4-(bis(4-fluorofenil)metil)-2-(hidroximetil)piperazin-1-il)-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo



(149-151)

A una solución de 8-(4-(bis(4-fluorofenil)metil)-2-(hidroximetil)piperazin-1-il) -5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo (140 mg, 0.279 mmol) en DCM (5 ml) a 0 °C se añadió DAST (0.037 mL, 0.279 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La reacción se detuvo con solución de $NaHCO_3$. La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo (2 x 100 mL). La capa orgánica combinada se lavó con agua y salmuera

y se secó sobre sulfato de sodio. El disolvente se evaporó bajo presión reducida para proporcionar una mezcla enantiomérica (Ejemplo 149). El producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa (método LCMS preparación: Columna: Waters XBridge C18, 150 mm x 19 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95:5 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Gradiente: una retención de 5 minutos al 30 % B, 30-66% B durante 20 minutos, luego se mantuvo 5 minutos a 100 % B; Tasa de flujo: 15 ml/min; Temperatura de columna: 25 °C. La recolección de fracciones fue activada por señales de MS Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga.

Ejemplo 149: Racemato: Columna de separación quiral: Lux-celulosa C4 (250 X 21.2) mm, 5 micras M. Fase A: M. Fase B: flujo de metanol: 20 ml/min isocrático de la mezcla enantiomérica proporcionó el enantiómero 1 y el enantiómero 2.

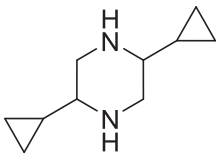
Ejemplo 150: Enantiómero 1: (2 mg, 1.4 % de rendimiento); LCMS: m/z = 504.2 (M+H); rt 2.20 min; Método LCMS: A: agua al 95%: Acetonitrilo al 5%; acetato de amonio B 10 mM: Agua al 5% : acetonitrilo al 95%; Flujo de acetato de amonio 10 mM: 1.1 mL/min Temp: 50 °C Columna: XBridge BEH XP C18 (50 x 2.1) mm, 2.5 µm. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.16 (d, *J*=8.8 Hz, 1 H), 8.05-8.12 (m, 1 H), 7.44-7.55 (m, 4 H), 7.12-7.20 (m, 4 H), 6.10 (s, 1 H), 5.28-5.39 (m, 1 H), 4.93-5.14 (m, 1 H), 4.55-4.74 (m, 1 H), 4.43 (s, 1 H), 3.48-3.55 (m, 4 H), 3.24-3.29 (m, 1 H), 2.82-2.89 (m, 2 H), 2.36-2.42 (m, 1 H), 2.13-2.21 (m, 1 H)

Ejemplo 151: Enantiómero 2: (2 mg, 1.4 % de rendimiento); LCMS: m/z = 504.2 (M+H); rt 2.207 min; Método LCMS: A: agua al 95%: Acetonitrilo al 5%; acetato de amonio B 10 mM: agua al 5%: acetonitrilo al 95%; acetato de amonio 10 mM; Flujo: 1.1 mL/min; Temperatura: 50 °C Columna: XBridge BEH XP C18 (50 x 2.1) mm, 2.5 µm^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.16 (d, *J*=8.8 Hz, 1 H), 8.06-8.11 (m, 1 H), 7.45-7.56 (m, 4 H), 7.13-7.20 (m, 4 H), 6.10 (s, 1 H), 5.28-5.38 (m, 1 H), 4.93-5.13 (m, 1 H), 4.56-4.74 (m, 1 H), 4.43 (s, 1 H), 3.48-3.56 (m, 4 H), 3.25-3.29 (m, 1 H), 2.81-2.88 (m, 2 H), 2.36-2.43 (m, 1 H), 2.12-2.23 (m, 1

H).

INTERMEDIO 108

2,5-diciclopropilpiperazina, sal de diacetato

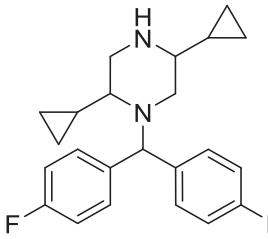


(I-108)

A una solución de 2,5-diciclopropilpirazina (100 mg, 0.624 mmol) en ácido acético (5 mL) a temperatura ambiente se añadió óxido de platino (IV) (35 mg, 0.154 mmol). El recipiente de reacción se evacuó y se aplicó un globo de hidrógeno. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente bajo una atmósfera de hidrógeno durante 5 horas. El globo de hidrógeno se retiró y la mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de celite. El filtrado se concentró bajo presión reducida para proporcionar un residuo. El residuo se lavó con 1:1 de éter dietílico: éter de petróleo y se secó a alto vacío para obtener la 2,5-diciclopropilpiperazina, sal de ácido diacético (130 mg, rendimiento del 52.2%); LCMS: m/z = 167.4 (M+H); rt 0.45 min. Método LCMS: Fase móvil A: Tampón: acetonitrilo (95:5) Fase móvil B: Tampón: acetonitrilo (5:95) Método: %B: 0 min-20 %: 1.1 min -90 %: 1.7 min-90% Columna: AQUITY UPLC BEH C18 (3.0 x 50 mm) 1.7 µm, Flujo: 0.7 mL/min.

INTERMEDIO 109

1-(bis(4-fluorofenil)metil)-2,5-diciclopropilpiperazina



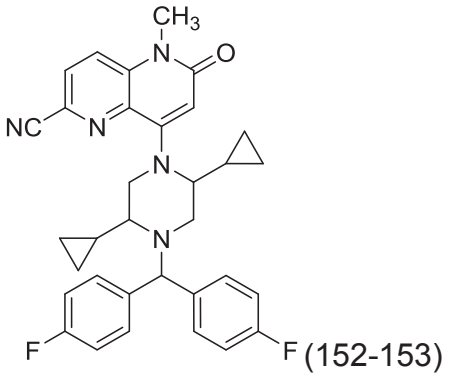
(I-109)

A una solución de 4,4'-(clorometileno)bis(fluorobenceno) (60 mg, 0.251 mmol) en acetonitrilo (20 mL) a temperatura ambiente se añadió 2,5-diciclopropilpiperazina (41.8 mg, 0.251 mmol) y DIPEA (0.132 mL, 0.754 mmol).

La mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante la noche. La mezcla de reacción cruda se concentró bajo presión reducida. El residuo se disolvió en DCM y se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró bajo presión reducida.. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice usando una columna *flash* de 24 g y metanol al 5% en $CHCl_3$. Las fracciones se concentraron bajo presión reducida para proporcionar 1-(bis(4-fluorofenil)metil)-2,5-diciclopropilpiperazina (40 mg, 16.0% de rendimiento); LCMS: m/z = 369.4 (M+H); Rt 1.65 y 1,71 min. Método LCMS: Fase móvil A: Tampón: acetonitrilo (95:5) Fase móvil B: Tampón:acetonitrilo (5:95) Método:% B: 0 min-20 %: 1.1 min -90 %: 1.7 min-90 % Columa: AQUITY UPLC BEH C18 (3.0 x 50 mm) 1.7 µm, Flujo: 0.7 mL/min.

EJEMPLOS 152 Y 153:

8-(4-(bis(4-fluorofenil)metil)-2,5-diciclopropilpiperazin-1-il)-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo



(152-153)

A una solución de 1-(bis(4-fluorofenil)metil)-2,5-diciclopropilpiperazina (65 mg, 0.176 mmol) en acetonitrilo (2 mL) a temperatura ambiente se añadió DIPEA (0.092 mL, 0.529 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 85 °C durante 10 minutos y se añadió trifluorometanosulfonato de 6-ciano-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-4-ilo (58.8 mg, 0.176 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 85 °C durante la noche. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida. El residuo se disolvió en DCM, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró abajo presión reducida. Columna de separación quiral: Celulosa-C4 (250*21 mm) 5 µm; Fase móvil A: Fase móvil

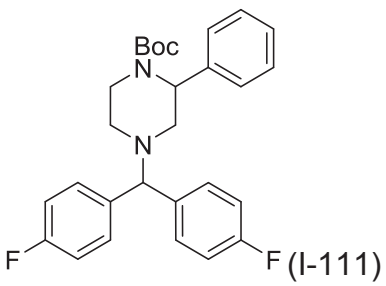
B: Flujo de metanol: 20 ml/min de mezcla isomérica dió el isómero 1 y el isómero 2.

Ejemplo 152: Isómero 1: (0.6 mg, 0.6 % de rendimiento); LCMS: m/z = 552.3 (M+H); rt 1.81 min. Método LCMS: A: agua al 95%: acetonitrilo al 5%; acetato de amonio B 10 mM: Agua al 5% : acetonitrilo al 95%; acetato de amonio 10 mM: Flujo: 1.1 mL/min Temp: 50 °C Columna: XBridge BEH XP C18 (50 x 2.1) mm, 2.5 µm. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.11-8.15 (m, 1 H), 8.03-8.09 (m, 1 H), 7.45-7.52 (m, 2 H), 7.28-7.34 (m, 2 H), 7.12-7.24 (m, 4 H), 6.07 (s, 1 H), 5.84 (s, 1 H), 3.91-3.97 (m, 1 H), 3.51-3.58 (m, 4 H), 2.79-2.84 (m, 1 H), 2.35-2.38 (m, 1 H), 1.99-2.06 (m, 1 H), 1.78-1.88 (m, 1 H), 0.98-1.11 (m, 1 H), 0.83-0.89 (m, 1 H), 0.67-0.74 (m, 1 H), 0.52-0.61 (m, 1 H), 0.41-0.48 (m, 2 H), 0.32-0.41 (m, 1 H), 0.23-0.31 (m, 1 H), -0.08--0.02 (m, 1 H), -0.28--0.15 (m, 1 H).

Ejemplo 153: Isómero 2: (0.5 mg, 1.0 % de rendimiento); LCMS: m/z = 552.3 (M+H); rt 2.55 min. Método LCMS: A: agua al 95%: acetonitrilo al 5%; acetato de amonio B 10 mM: agua al 5%: acetonitrilo al 95%; acetato de amonio 10 mM; Flujo: 1.1 mL/min; Temperatura: 50 °C Columna: XBridge BEH XP C18 (50 x 2.1) mm, 2.5 µm. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.18-8.09 (m, 1H), 8.09-7.99 (m, 1H), 7.48 (dd, *J*=8.0, 5.5Hz, 2H), 7.30 (dd, *J*=8.5, 5.5 Hz, 2H), 7.26-6.98 (m, 4H), 6.07 (s, 1H), 5.84 (s, 1H), 3.92 (br.s., 1H), 3.59-3.49 (m, 3H), 3.42 (d, *J*=1.0 Hz, 2H), 2.82 (d, *J*=9.0 Hz, 1H), 2.36 (br. s., 1H),2.03 (d, *J*=9.0 Hz, 1H), 1.83 (br. s., 2H), 0.86 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 0.70 (br. s., 1H),0.55 (d, *J*=5.0 Hz, 1H), 0.43 (br. s., 1H), 0.37 (br. s., 1H), 0.28 (d, *J*=5.5 Hz, 1H), -0.04 (d, *J*=4.5 Hz, 1H), -0.22 (br. s., 1H).

INTERMEDIO 111

4-(bis(4-fluorofenil)metil)-2-fenilpiperazina-1-carboxilato detrc.butilo

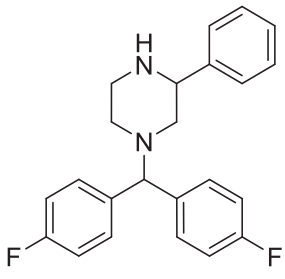


(I-111)

A una solución de 4,4'-(clorometileno)bis(fluorobenceno) (75 mg, 0.314 mmol) en acetonitrilo (20 mL) a temperatura ambiente se añadió 2-fenilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo (91 mg, 0.346 mmol).) y DIPEA (0.165 ml, 0.943 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante la noche y se concentró bajo presión reducida. El residuo se disolvió en DCM, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró abajo presión reducida. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice usando una columna flash de 24 g, eluyendo con EtOAc al 30% en éter de petróleo. Las fracciones se concentraron bajo presión reducida para proporcionar el producto 4- (bis(4-fluorofenil)metil)-2-fenilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo (100 mg, 65.2% de rendimiento); LCMS: m/z = 465.5 (M+H); rt 1.63 min. Método LCMS: M. Fase A: acetato de amonio 10 mM: acetonitrilo (95:5) Fase móvil B: acetato de amonio 10 mM: acetonitrilo (5:95) Método: %B: 0 min-20:2min-100:2.3min-100 Flujo: 0.7 mL/min Columna: AQUITY UPLC BEH C18 (3.0 x 50 mm) 1.7 µm.

INTERMEDIO 112

1-(bis(4-fluorofenil)metil)-3-fenilpiperazina, HCl



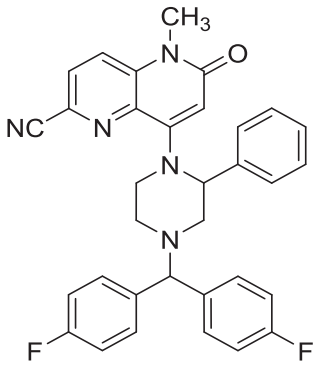
(I-112)

A una solución de 4-(bis(4-fluorofenil)metil)-2-fenilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo (80 mg, 0.172 mmol) en dioxano (5 mL) a 0 °C se añadió HCl en dioxano (0.052 mL, 1.722 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. y concentrado bajo presion reducida. El residuo se lavó con éter de petróleo: éter dietílico (1:1) y se secó a alto vacío para proporcionar 1-(bis(4-fluorofenil)metil)-3-fenilpiperazina, HCl (60 mg, 58.8% de rendimiento); LCMS: m/z = 365.4 (M+H); rt 0.80 min. Método LCMS: M. Fase A: Acetato de amonio 10 mM: acetonitrilo (95:5); Fase móvil B: Acetato de amonio

10 mM: acetonitrilo (5:95) Método:% B: 0 min-20:2 min-100: 2.3min-100; Flujo: 0.7 mL/min Columna: AQUITY UPLC BEH C18 (3.0 x 50 mm) 1.7 µm.

EJEMPLOS 154 A 156

8-(4-(bis(4-fluorofenil)metil)-2-fenilpiperazin-1-il)-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrila



(154-156)

A una solución de 1-(bis(4-fluorofenil)metil)-3-fenilpiperazina, HC (80 mg, 0.200 mmol) en acetonitrilo (2 mL) a temperatura ambiente se añadió DIPEA (0.105 mL, 0.599 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 85 °C durante 10 minutos y se añadió trifluorometanosulfonato de 6-ciano-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-4-ilo (66.5 mg, 0.200 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 85 °C durante la noche y se concentró bajo presión reducida. El residuo se disolvió en DCM y la capa orgánica se lavó con agua (50 ml) y salmuera (50 mL), se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró bajo presión reducida para proporcionar el Ejemplo 154 (Racemato). Los enantiómeros se separaron usando HPLC quiral. Método de separación quiral: Columna/dimensiones: Lux Amylose-2 (250 X 4.6) mm, 5 µm; % CO_2: 85%; Cosolvente%: DEA al 15% de 0.2% en etanol; Flujo total: 4.0 g/min; Contrapresión: 100 bar; Temperatura: 30 °C; UV: 225 nm.

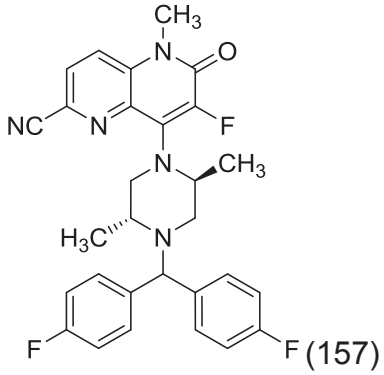
Ejemplo 155: Enantiómero 1: (6.4 mg, 5.86% de rendimiento); LCMS: m/z = 548.2 (M+H); rt 2.405 min. Método LCMS: A: agua al 95%: acetonitrilo al 5%; acetato de amonio B 10 mM: agua al 5%: acetonitrilo al 95%; acetato de amonio 10 mM; Flujo: 1.1 mL/min; Temperatura: 50 °C Columna: XBridge BEH XP C18 (50 x 2.1) mm, 2.5 µm. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.14-8.20 (m, 1 H),

8.05-8.09 (m, 1 H), 7.41-7.51 (m, 4 H), 7.31-7.34 (m, 2 H), 7.24-7.29 (m, 2 H), 7.10-7.21 (m, 5 H), 6.00 (s, 1 H), 5.28-5.38 (m, 1 H), 4.50 (s, 1 H), 3.78-3.88 (m, 1 H), 3.48 (s, 3 H), 3.25 (br d, *J*=16.4 Hz, 1 H), 2.61-2.77 (m, 3 H), 2.52-2.58 (m, 1 H).

Ejemplo 156: Enantiómero 2: (5.5 mg, 4.93% de rendimiento); LCMS: m/z = 548.2 (M+H); rt 2.404 min. Método LCMS: A: agua al 95%: acetonitrilo al 5%; acetato de amonio B 10 mM: agua al 5%: acetonitrilo al 95%; acetato de amonio 10 mM; Flujo: 1.1 mL/min; Temperatura: 50 °C; Columna: XBridge BEH XP C18 (50 x 2.1) mm, 2.5 µm ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.15-8.18 (m, 1 H), 8.07 (d, *J*=8.8 Hz, 1 H), 7.41-7.50 (m, 4 H), 7.31-7.34 (m, 2 H), 7.24-7.29 (m, 2 H), 7.10-7.21 (m, 5 H), 6.00 (s, 1 H), 5.27-5.38 (m, 1 H), 4.50 (s, 1 H), 3.76-3.89 (m, 1 H), 3.48 (s, 3 H), 3.21-3.28 (m, 1 H), 2.66-2.76 (m, 3 H), (1 H oscurecido con el pico de solvente residual).

EJEMPLO 157

8-((2S,5R)-4-(bis(4-fluorofenil)metil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-7-fluoro-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo



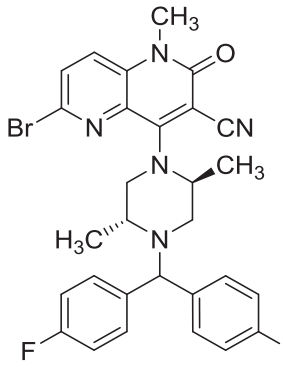
(157)

A una solución de 8-((2S,5R)-4-(bis(4-fluorofenil)metil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo (50 mg, 0.055 mmol) en acetonitrilo (1 ml) se añadió Selectfluor (19.50 mg, 0.055 mmol) disuelto en agua (0.15 ml) y THF (0.15 ml) a °C. La mezcla de reacción se colocó bajo nitrógeno y se agitó a 0 ºC, se calentó a temperatura ambiente durante 1.5 h, y luego se agitó durante 3 horas. El disolvente se eliminó bajo presión reducida. El material crudo se purificó mediante HPLC preparativa con

las siguientes condiciones: Columna: Waters XBridge C18, 150 mm x 19 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: acetonitrilo al 5:95: agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95:5 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Gradiente: una retención de 2 minutos al 31% B, 31-75% B durante 25 minutos, luego se mantuvo 5 minutos a 100 % B; Tasa de flujo: 15 ml/min; Temperatura de columna: 25 °C. La recolección de fracciones fue activada por señales de MS Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga para proporcionar 8-((2S,5R)-4-(bis(4-fluorofenil)metil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-7-fuoro-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo (3.6 mg, rendimiento del 12.6 %); LCMS: m/z = 518.3 (M+H); rt 2,391 min; Método: Columna X Bridge BEH XP C18 (50 x 2.1 mm 2.5 µm; tasa de flujo 1.1 mL/min; tiempo de gradiente de 3 min; temperatura: 50 °C, disolvente B al 0% a disolvente B al 100%; monitoreo a 220 nm (Solvente A: agua al 95 %: acetonitrilo al 5%; acetato de amonio 10 mM; disolvente B: agua al 5 %: acetonitrilo al 95%; acetato de amonio 10 mM). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.26-8.03 (m, 2H), 7.67-7.50 (m, 4H), 7.15 (td, *J*=8.8, 6.4 Hz, 4H), 4.77 (s, 1H), 4.20 (d, *J*=6.6 Hz, 1H), 4.01 (d, *J*=12.2 Hz, 1H), 3.61 (s, 3H), 3.07-2.91 (m, 2H), 2.90 (s, 1H), 2.29 (d, *J*=9.8 Hz, 1H), 1.30 (d, *J*=6.6 Hz, 3H), 1.00 (d,*J*=6.4 Hz, 3H).

EJEMPLO 158

4-((2S,5R)-4-(bis(4-fluorofenil)metil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-6-bromo-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrilo



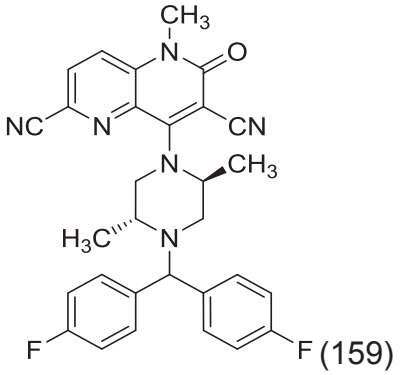
(158)

A una solución agitada de trifluorometanosulfonato de 6-bromo-3-ciano-1-

metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-4-ilo (0.1 g, 0.243 mmol) y (2R,5S)-1-(bis(4-fluorofenil)metil)-2,5-dimetilpiperazina, HCl (0.077 g, 0.243 mmol) en acetonitrilo (10 mL) DIPEA (0.127 mL, 0.728 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 85 ºC durante 2 horas. El disolvente se eliminó bajo presión reducida. El compuesto crudo se purificó por Combi (columna de sílice de 24 g, se eluyó con metanol al 0-5% /DCM) para proporcionar 4-((2S,5R)-4- (bis(4-fluorofenil)metil) -2,5- dimetilpiperazin-1-il)-6-bromo-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrilo (65 mg, 38.7% de rendimiento) como un semisólido; LCMS: *m/z* = 580.2 (M+H); rt 2.30 min. Método: Columna-ACQUITY UPLC BEH C18 (3.0 x 50 mm) 1.7 µm; Fase móvil A: Tampón: acetonitrilo (95: 5); Fase móvil B: Tampón: acetonitrilo (5:95), Tampón: acetato de amonio 10 mM; Gradiente: 20-100% de B durante 2.0 minutos, luego una retención de 0.3 minutos a 100% de B, tasa de flujo 0.7 mL/min.

EJEMPLO 159

8-((2S,5R)-4-(bis(4-fluorofenil)metil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2,7-dicarbonitrilo



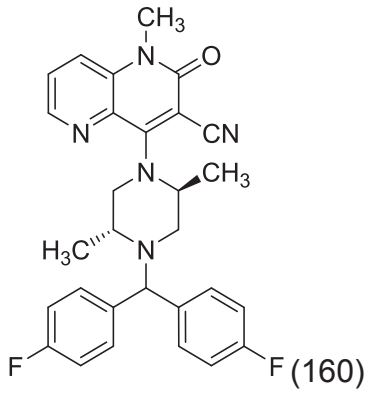
(159)

Una solución agitada de 4-((2S,5R)-4- (bis (4-fluorofenil)metil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-6-bromo-1-metil-2-oxo-1, 2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carbonitrilo (50 mg, 0.086 mmol), dppf (2.88 mg, 5.19 µmol), zinc (1.130 mg, 0.017 mmol) y cianuro de zinc (20.30 mg, 0.183 mmol) en NMP (1 mL) se desgasificó durante 1 min bajo una atmósfera de nitrógeno. A continuación, se añadió $Pd_2(dba)_3$ (7.92 mg, 8.64 µmol) y la mezcla de reacción se calentó a 80 ºC durante 2 horas. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó

con agua, la capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se evaporó bajo presión reducida. El material crudo se purificó mediante HPLC preparativa con las siguientes condiciones: Columna: Waters XBridge C18, 150 mm x 19 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo: agua con ácido trifluoroacético al 0.1%; Fase móvil B: 95:5 acetonitrilo: agua con ácido trifluoroacético al 0.1%; Gradiente: una retención de 2 minutos al 12% B, 12-57% B durante 25 minutos, luego se mantuvo 5 minutos a 100 % B; Tasa de flujo: 15 ml/min; Temperatura de columna: 25 °C. La recolección de fracciones fue activada por señales de MS Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga para proporcionar 8-((2S,5R)-4-(bis(4-fluorofenil)metil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2,7-dicarbonitrilo (8.9 mg, rendimiento del 19.6 %); LCMS: *m/z* = 525.3 (M+H); rt 2.361 min. Método: Columna X Bridge BEH XP C18 (50 x 2.1 mm 2.5 µm; tasa de flujo 1.1 mL/min; tiempo de gradiente de 3 min; temperatura: 50 °C, disolvente B al 0% a disolvente B al 100%; monitoreo a 220 nm (Solvente A: agua al 95 %: acetonitrilo al 5%; acetato de amonio 10 mM; disolvente B: agua al 5 %: acetonitrilo al 95%; acetato de amonio 10 mM). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.26 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 8.16 (d, *J*=9.0 Hz, 1H), 7.62 (dd, *J*=10.9, 5.3 Hz, 2H), 7.64 (dd, *J*=10.9, 5.5 Hz, 2H), 7.26-7.07 (m, 4H), 4.74 (s, 2H), 4.27-4.18 (m, 1H), 3.54 (s, 3H), 3.42 (d, *J*=11.2 Hz, 1H), 3.17-3.08 (m, 1H), 3.03 (br. s., 1H), 2.41 (d,*J*=12.0 Hz, 1H), 1.44 (d, *J*=6.6 Hz, 3H), 0.94-0.86 (m, 3H).

EJEMPLO 160

4-((2S,5R)-4-(bis(4-fluorofenil)metil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrilo



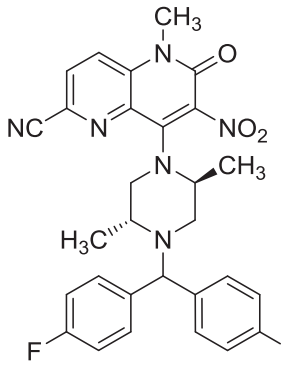
(160)

A una solución agitada de 4-((2S,5R)-4-(bis(4-fluorofenil)metil) -2,5-dimetilpiperazin-1-il)-6-bromo-1-metil-2-oxo-1 , 2-dihidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrilo (50 mg, 0.086 mmol) en acetato de etilo (2 mL) se añadió Pd-C al 10% (60 mg, 0.056 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas en una atmósfera de hidrógeno. La mezcla de reacción se filtró a través de una capa de celite, se lavó con acetato de etilo y el filtrado se evaporó bao presión reducida. El material crudo se purificó mediante HPLC preparativa con las siguientes condiciones: Columna: Waters XBridge C18, 150 mm x 19 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: acetonitrilo al 5:95: agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95:5 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Gradiente: una retención de 0 minutos al 20 % B, 20-75% B durante 25 minutos, luego se mantuvo 5 minutos a 100 % B; Tasa de flujo: 15 ml/min; Temperatura de columna: 25 °C. Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga para producir 4-((2S,5R)-4-(bis(4-fluorofenil metil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-1-metil-2 -oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrilo (18.9 mg, rendimiento del 43.8 %); LCMS: *m/z* = 500.3 (M+H); rt 2.5763 min. Método: Columna X Bridge BEH XP C18 (50 x 2.1 mm 2.5 µm; tasa de flujo 1.1 mL/min; tiempo de gradiente de 3 min; temperatura: 50 °C, disolvente B al 0% a disolvente B al 100%; monitoreo a 220 nm (Solvente A: agua al 95 %: acetonitrilo al 5%; acetato de amonio 10 mM; disolvente B: agua al 5 %: acetonitrilo al 95%; acetato de amonio 10 mM). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.53 (d, *J*=3.2 Hz, 1H), 8.00 (d, *J*=7.6 Hz, 1H), 7.70 (dd, *J*=8.6, 4.4 Hz, 1H), 7.67-7.44 (m, 4H), 7.15 (td, *J*=8.8, 2.9 Hz, 4H), 4.90 (br. s., 1H), 4.71 (s,1H), 4.26 (d, *J*=9.3 Hz, 1H), 3.53 (s, 3H), 3.39 (d, *J*=13.2 Hz,

1H), 3.14 (d, *J*=8.3 Hz, 1H), 3.02 (d, *J*=6.4 Hz, 1H), 2.35 (d, *J*=11.7 Hz, 1H), 1.41 (d, *J*=6.6 Hz, 3H), 0.89 (d, *J*=6.4 Hz, 3H).

EJEMPLO 161

8-((2S,5R)-4-(bis(4-fluorofenil)metil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-5-metil-7-nitro-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo



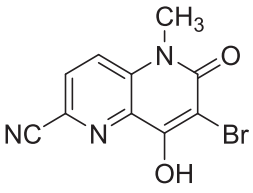
(161)

A una solución agitada de (2R,5S)-1-(bis(4-fluorofenil)metil)-2,5-dimetilpiperazina, se añadió HCl (78 mg, 0.222 mmol) en acetonitrilo seco (3 mL) DIPEA (0.032 mL, 0.185 mmol), seguido de fluorometanosulfonato de 6-ciano-1-metil-3-nitro-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-4-ilo (70 mg, 0.185 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 85 ºC durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y el disolvente se eliminó bajo presión reducida. El material crudo se purificó mediante HPLC preparativa con las siguientes condiciones: Columna: Waters XBridge C18, 150 mm x 19 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: acetonitrilo al 5:95: agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95:5 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Gradiente: una retención de 0 minutos al 20 % B, 20-75% B durante 25 minutos, luego se mantuvo 5 minutos a 100 % B; Tasa de flujo: 15 ml/min; Temperatura de columna: 25 °C. La recolección de fracciones fue activada por señales de MS Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga para proporcionar 8-((2S,5R)-4-(bis(4-fluorofenil)metil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-5-metil-7-nitro-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrile (82.8 mg, rendimiento del 80 %); LCMS: *m/z* = 545.2 (M+H); rt 2.383 min. Método: Columna X Bridge BEH XP C18 (50 x 2.1 mm 2.5

µm; tasa de flujo 1.1 mL/min; tiempo de gradiente de 3 min; temperatura: 50 °C, disolvente B al 0% a disolvente B al 100%; monitoreo a 220 nm (Solvente A: agua al 95 %: acetonitrilo al 5%; acetato de amonio 10 mM; disolvente B: agua al 5 %: acetonitrilo al 95%; acetato de amonio 10 mM). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.29 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 8.21 (d, *J*=9.0 Hz, 1H), 7.59 (ddd, *J*=8.8, 5.4, 3.4 Hz, 4H), 7.13 (td, *J*=8.8, 1.7 Hz, 4H), 4.76 (s, 1H), 4.65 (d, *J*=5.9 Hz, 1H), 3.75 (dd, *J*=12.0, 2.9 Hz, 1H), 3.59 (s, 3H), 3.11 (dd, *J*=11.4, 3.5 Hz, 1H), 3.02-2.91 (m, 1H), 2.64 (d, *J*=11.5 Hz, 1H), 2.37-2.29 (m, 1H), 1.36 (d, *J*=6.6 Hz, 3H), 0.94 (d, *J*=6.6 Hz, 3H).

INTERMEDIO 113

7-bromo-8-hidroxi-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo

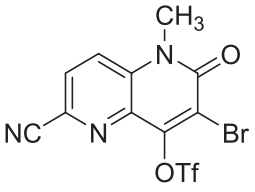


(I-113)

A una solución agitada de 8-hidroxi-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo (1000 mg, 4.97 mmol) en DMF seco (10 mL) se añadió NBS (973 mg, 5.47 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. El disolvente se eliminó bajo presión reducida para proporcionar un residuo. El residuo se disolvió en agua y se agitó durante 10 min. El material sólido se filtró y se lavó con éter de petróleo para proporcionar 7-bromo-8-hidroxi-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo (0.8 g, 56.9% de rendimiento) como un sólido blancuzco; LCMS: *m/z* = 282 (M+H); rt 1.599 min. Método: Columna-KINETEX-XB-C18 (75 x 3 mm- 2.6 µm); Fase móvil A: Formiato de amonio 10 mM en agua: acetonitrilo (98: 2); Fase móvil B: formiato de amonio 10 mM en agua: acetonitrilo (2:98); Gradiente: 20-100% de B durante 4 minutos, tasa de flujo de 1.0 ml/min, luego una retención de 0.6 minutos a 100% de tasa de flujo de 1.5 ml/min; luego gradiente: 100-20% de B durante 0.1 minutos, tasa de flujo de 1.5 mL/min.

INTERMEDIO 114

Trifluorometanosulfonato de 3-bromo-6-ciano-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-4-ilo

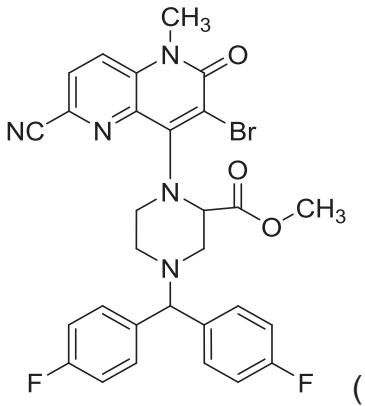


(I-114)

A una solución agitada de 7-bromo-8-hidroxi-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo (0.175 g, 0.625 mmol) y TEA (0.131 ml, 0.937 mmol) en DCM seco (10 ml) se añadió anhídrido trifluorometanosulfónico (0.137 ml, 0.812 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se diluyó con DCM y se lavó con agua, seguido de lavado con salmuera, la capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se evaporó bajo presión reducida para proporcionar trifluorometanosulfonato de 3-bromo-6-ciano-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-4-ilo (190 mg, 53.9% de rendimiento) como un sólido amarillo pálido; LCMS: *m/z* = 414 (M+H); rt 1.61 min. Método: Columna- AQUITY UPLC BEH C18 (3.0 x 50 mm) 1.7 µm; Fase móvil A: Tampón: acetonitrilo (95: 5); Fase móvil B: Tampón: acetonitrilo (5:95), Tampón: acetato de amonio 10 mM; Gradiente: 20-100% de B durante 2.0 minutos, luego una retención de 0.3 minutos a 100% de B, tasa de flujo 0.7 mL/min.

EJEMPLO 162

4-(bis(4-fluorofenil)metil)-1-(3-bromo-6-ciano-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-4-il)piperazina-2-carboxilato de metilo

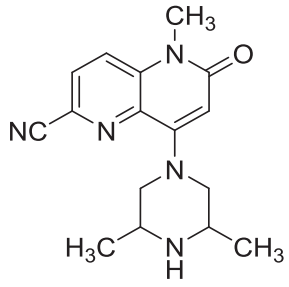


(162)

Una solución de 4-(bis(4-fluorofenil)metil)piperazina-2-carboxilato de metilo, HCl (134 mg, 0.349 mmol) y DIPEA (0.127 ml, 0.728 mmol) en acetonitrilo (2 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos. A continuación, se añadió trifluorometanosulfonato de 3-bromo-6-ciano-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-4-ilo (120 mg, 0.291 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 85 °C durante 3 horas. La mezcla de reacción se evaporó bajo presión reducida. El material crudo se purificó mediante HPLC preparativa con las siguientes condiciones: Columna: Sunfire C18, 19 x 150 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: acetonitrilo; Gradiente: 50-80 % de B durante 16 minutos, luego una retención de 5 minutos a 100% de B; Flujo: 17 mL/min. Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga para proporcionar 4-(bis(4-fluorofenil)metil)-1-(3-bromo-6-ciano-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-4-il)piperazinea-2-carboxilato de metilo (5.4 mg, 3.01 % de rendimiento). *m/z* = 610,1 (M+H); rt 2.330 min. Método: Columna X Bridge BEH XP C18 (50 x 2.1 mm 2.5 µm; tasa de flujo 1.1 mL/min; tiempo de gradiente de 3 min; temperatura: 50 °C, disolvente B al 0% a disolvente B al 100%; monitoreo a 220 nm (Solvente A: agua al 95 %: acetonitrilo al 5%; acetato de amonio 10 mM; disolvente B: agua al 5 %: acetonitrilo al 95%; acetato de amonio 10 mM. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.17-8.21 (m, 1 H), 8.11-8.16 (m, 1 H), 7.42-7.51 (m, 4 H), 7.13-7.21 (m, 5 H), 4.78-4.83 (m, 1 H), 4.48 (s, 1 H), 4.04-4.14 (m, 1 H), 3.74 (s, 3 H), 3.64 (s, 3 H), 3.52-3.59 (m, 1 H), 3.08-3.15 (m, 1 H), 2.69-2.75 (m, 1 H), 2.53-2.55 (m, 1 H), 2.35-2.41 (m, 1 H).

INTERMEDIO 115

8-(3,5-dimetilpiperazin-1-il)-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo

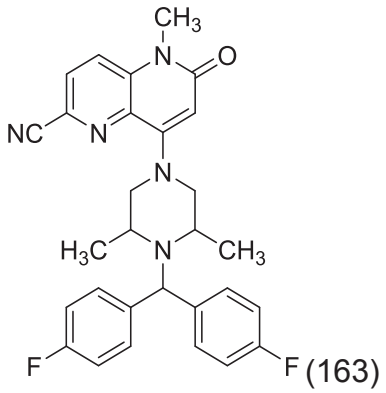


(I-115)

A una solución agitada de fluorometanosulfonato de 6-ciano-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-4-ilo (300 mg, 0.900 mmol) y 2,6-dimetilpiperazina (103 mg, 0.900 mmol) en acetonitrilo (10 ml) se añadió DIPEA (0.472 ml, 2.70 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 85 ºC durante 16 horas. El disolvente se eliminó bajo presión reducida para proporcionar 8- (3,5-dimetilpiperazin-1-il)-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo (0.22 g, 74.0% de rendimiento) como sólido de color marrón claro. LCMS: *m/z* = 298,4 (M+H); rt 0.62 min. Método: Columna- AQUITY UPLC BEH C18 (3.0 x 50 mm) 1.7 µm; Fase móvil A: Tampón: acetonitrilo (95: 5); Fase móvil B: Tampón: acetonitrilo (5:95), Tampón: acetato de amonio 10 mM; Gradiente: 20-100% de B durante 2.0 minutos, luego una retención de 0.3 minutos a 100% de B, tasa de flujo 0.7 mL/min.

EJEMPLO 163

8-(4-(bis(4-fluorofenil)metil)-3,5-dimetilpiperazin-1-il)-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo

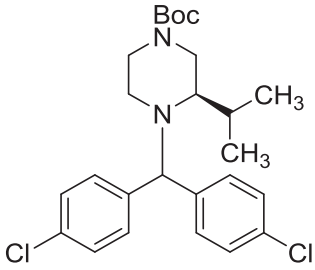


(163)

A una solución agitada de 8-(3,5-dimetilpiperazin-1-il)-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo (101 mg, 0-.341 mmol) y Trifluorometanosulfonato de bis(4-fluorofenil)metilo (150 mg, 0.426 mmol) en acetonitrilo (5 mL) se añadió DIPEA (0.223 ml, 1.277 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 85 ºC durante 16 horas. El disolvente se eliminó bajo presión reducida. El material crudo se purificó mediante HPLC preparativa con las siguientes condiciones: Columna: Waters XBridge C18, 150 mm x 19 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: acetonitrilo al 5:95: agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95:5 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Gradiente: una retención de 0 minutos al 15% B, 15-55% B durante 25 minutos, luego se mantuvo 5 minutos a 100 % B; Tasa de flujo: 15 ml/min; Temperatura de columna: 25 °C. Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga para proporcionar 8-(4-(bis(4-fluorofenil)metil)-3,5-dimetilpiperazin-1-il)-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo (7.1 mg, rendimiento del 3.3 %); LCMS: *m/z* = 500,3 (M+H); rt 2.410 min. Método: Columna X Bridge BEH XP C18 (50 x 2.1 mm 2.5 µm; tasa de flujo 1.1 mL/min; tiempo de gradiente de 3 min; temperatura: 50 °C, disolvente B al 0% a disolvente B al 100%; monitoreo a 220 nm (Solvente A: agua al 95 %: acetonitrilo al 5%; acetato de amonio 10 mM; disolvente B: agua al 5 %: acetonitrilo al 95%; acetato de amonio 10 mM. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.13 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 8.06 (d, *J*=8.5 Hz, 1H), 7.59 (dd, *J*=8.3, 5.8 Hz, 4H), 7.13 (t, *J*=8.5 Hz, 4H), 6.09 (s, 1H), 5.16 (s, 1H), 3.83 (d, *J*=11.0 Hz, 2H), 3.53 (s, 3H), 3.15-2.96 (m, 4H), 1.18 (d, *J*=6.5 Hz, 6H).

INTERMEDIO 122

(R)-4-(bis(4-clorofenil)metil)-3-isopropilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo

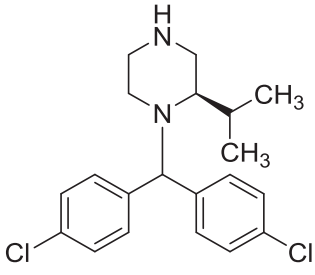


(I-122)

A una solución agitada de (R)-1-Boc-3-isopropil-piperazina (100 mg, 0.438 mmol) y 4,4'-(bromometileno)bis(clorobenceno) (180 mg, 0.569 mmol) en acetonitrilo (4 mL)) se añadió DIPEA (0.229 ml, 1.314 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 85 ºC durante 16 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y el disolvente se eliminó bajo presión reducida para proporcionar el compuesto crudo. El compuesto crudo se disolvió en acetato de etilo y se lavó con agua, la capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se evaporó bajo presión reducida. El material crudo se disolvió en DCM cargado en una placa TLC preparativa. La placa se desarrolló utilizando EA+PE al 5%, el producto se marcó, la sílice se disolvió en metanol al 10% /DCM, se agitó durante 10 minutos, el filtrado se eliminó bajo presión reducida para proporcionar (R)-4(bis (4-clorofenil)metil)-3-isopropilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo (190 mg, 84% de rendimiento) como un semisólido; LCMS: *m/z* = 464,2 (M+H); rt 4.233 min. Método: Columna-KINETEX-XB-C18 (75 x 3 mm- 2.6 µm); Fase móvil A: Formiato de amonio 10 mM en agua: acetonitrilo (98: 2); Fase móvil B: formiato de amonio 10 mM en agua: acetonitrilo (2:98); Gradiente: 20-100% de B durante 4 minutos, tasa de flujo de 1.0 ml/min, luego una retención de 0.6 minutos a 100% de tasa de flujo de 1.5 ml/min; luego Gradiente: 100-20% de B durante 0.1 minutos, tasa de flujo de 1.5 mL/min.

INTERMEDIO 123

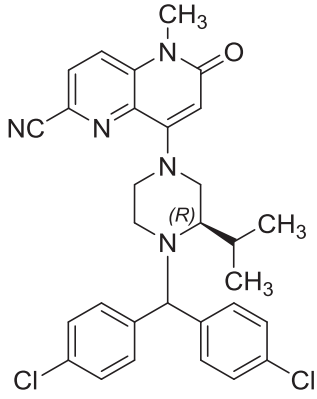
(R)-1-(bis(4-clorofenil)metil)-2-isopropilpiperazina, HCl


(I-123)

A una solución agitada de (R)-4-(bis(4-clorofenil) metil)-3-isopropilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo (190 mg, 0.410 mmol) en DCM (4 mL) se añadió HCl en dioxano (6 ml, 197 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El disolvente se eliminó bajo presión reducida para proporcionar (R)-1-(bis (4-clorofenil)metil)-2-isopropilpiperazina, HCl (160 mg, 81% de rendimiento) como un sólido blancuzco; LCMS: *m/z* = 363,3 (M+H); rt 1.92 min. Método: Columna- AQUITY UPLC BEH C18 (3.0 x 50 mm) 1.7 µm; Fase móvil A: Tampón: acetonitrilo (95: 5); Fase móvil B: Tampón: acetonitrilo (5:95), Tampón: acetato de amonio 10 mM; Gradiente: 20-100% de B durante 2.0 minutos, luego una retención de 0.3 minutos a 100% de B, tasa de flujo 0.7 mL/min.

EJEMPLO 167

(R)-8-(4-(bis(4-clorofenil)metil)-3-isopropilpiperazin-1-il)-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo

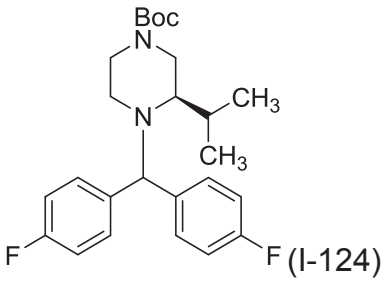

(167)

A una solución agitada de (R)-1-(bis(4-clorofenil)metil)-2-isopropilpiperazina, se añadió HCl (0.07 g, 0.175 mmol) en acetonitrilo seco (5 mL) DIPEA (0.092 ml, 0.525 mmol) , seguido de la adición de

fluorometanosulfonato de 6-ciano-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-4-ilo (0.064 g, 0.193 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 85 ºC durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y el disolvente se eliminó bajo presión reducida. El material crudo se purificó mediante HPLC preparativa con las siguientes condiciones: Columna: Waters XBridge C18, 150 mm x 19 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: acetonitrilo al 5:95: agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95:5 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Gradiente: una retención de 0 minutos al 20 % B, 20-85% B durante 25 minutos, luego se mantuvo 5 minutos a 100 % B; Tasa de flujo: 15 ml/min; Temperatura de columna: 25 °C. La recolección de fracciones fue activada por señales de MS Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga para proporcionar (R)-8-(4-(bis(4-clorofenil)metil)-3-isopropilpiperazin-1-il)-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo (33.9 mg, rendimiento del 35.2 %); LCMS: *m/z* = 546,2 (M+H); rt 2.975 min. Método: Columna X Bridge BEH XP C18 (50 x 2.1 mm 2.5 µm; tasa de flujo 1.1 mL/min; tiempo de gradiente de 3 min; temperatura: 50 °C, disolvente B al 0% a disolvente B al 100%; monitoreo a 220 nm (Solvente A: agua al 95 %: acetonitrilo al 5%; acetato de amonio 10 mM; disolvente B: agua al 5 %: acetonitrilo al 95%; acetato de amonio 10 mM. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.15 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 8.08 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 7.55-7.44 (m,4H), 7.44-7.31 (m, 4H), 6.12 (s, 1H), 5.51 (s, 1H), 3.81 (dd, *J*=13.0, 3.7 Hz, 1H), 3.62-3.44(m, 4H), 3.40-3.33 (m, 1H), 3.16-3.03 (m, 2H), 2.54 (br. s.,2H), 2.26 (d, *J*=8.6 Hz, 1H), 1.09 (d, *J*=6.8 Hz, 3H), 0.94 (d, *J*=6.6 Hz, 3H).

INTERMEDIO 124

(R)-4-(bis(4-fluorofenil)metil)-3-isopropilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo

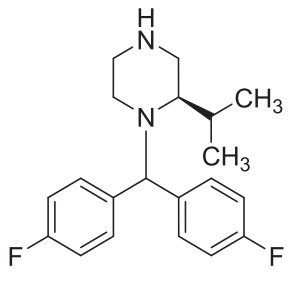


(I-124)

A una solución agitada de (R)-1-Boc-3-isopropil-piperazina (100 mg, 0.438 mmol) y bis(4-fluorofenil)metanol (0.113 ml, 0.657 mmol) en acetonitrilo (4 mL) se añadió DIPEA (0.229 mL, 1.314 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 85 ºC durante 16 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y el disolvente se eliminó bajo presión reducida. El material crudo se disolvió en DCM cargado en una placa TLC preparativa. La placa se desarrolló utilizando EA+PE al 5%, y el producto se marcó, y la sílice se disolvió en metanol al 10% /DCM, se agitó durante 10 minutos, el filtrado se eliminó bajo presión reducida para proporcionar (R)-4(bis(4-fluorofenil)metil)-3-isopropilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo (80 mg, 34,4 % de rendimiento) como un semisólido; LCMS: *m/z* = 431,4 (M+H); rt 1.80 min. Método: Columna- AQUITY UPLC BEH C18 (3.0 x 50 mm) 1.7 µm; Fase móvil A: Tampón: acetonitrilo (95: 5); Fase móvil B: Tampón: acetonitrilo (5:95), Tampón: acetato de amonio 10 mM; Gradiente: 20-100% de B durante 2.0 minutos, luego una retención de 0.3 minutos a 100% de B, tasa de flujo 0.7 mL/min.

INTERMEDIO 125

(R)-1-(bis(4-fluorofenil)metil)-2-isopropilpiperazina, HCl



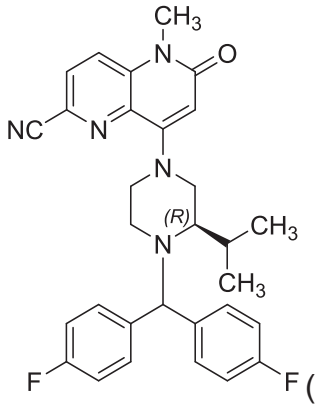
(I-125)

A una solución agitada de (R)-4-(bis(4-fluorofenil) metil)-3-isopropilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo (80 mg, 0.186 mmol) en DCM (3 mL) se añadió HCl en dioxano (3.0 mL, 12.00 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El disolvente se eliminó bajo presión reducida para proporcionar (R)-1-(bis (4-flourofenil)metil)-2-isopropilpiperazina, HCl (60 mg, 76 % de rendimiento) como un sólido blancuzco; LCMS: *m/z* = 331.4 (M+H); rt 2.469 min. (LCMS) Método: Columna-KINETEX-XB-C18 (75 X 3 mm-2.6 µm); Fase móvil A: TFA al 0,1% en agua Milli-

Q; Fase móvil B: TFA al 0.1% en acetonitrilo; Gradiente: 20-100% de B durante 4.0 minutos, tasa de flujo de 1.0 mL/min, luego una retención de 0.6 minutos a una tasa de flujo de 100% B a 1.5 mL/min, 100-20% de B durante 0.1 minutos, tasa de flujo a 1.5 mL/min.

EJEMPLO 168

(R)-8-(4-(bis(4-fluorofenil)metil)-3-isopropilpiperazin-1-il)-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo



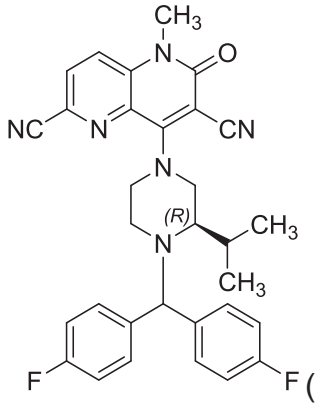
(168)

A una solución agitada de (R)-1-(bis(4-fluorofenil)metil)-2-isopropilpiperazina, (60 mg, 0.164 mmol) en acetonitrilo (2 mL) se añadió DIPEA (0.086 mL, 0.491 mmol) y fluorometanosulfonato de 6-ciano-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-4-ilo (59,9 mg, 0.180 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 85 ºC durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y el disolvente se eliminó bajo presión reducida. El material crudo se purificó mediante HPLC preparativa con las siguientes condiciones: Columna: Waters XBridge C18, 150 mm x 19 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: acetonitrilo al 5:95: agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95:5 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Gradiente: una retención de 2 minutos al 9% B, 9-38% B durante 25 minutos, luego se mantuvo 5 minutos a 100 % B; Tasa de flujo: 15 ml/min; Temperatura de columna: 25 °C. Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga para proporcionar (R)-8-(4-(bis(4-fluorofenil)metil)-3-isopropilpiperazin-1-il)-5-metil-6 -oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo (40.7 mg, rendimiento del 48.5 %); LCMS:

m/z = 514,3 (M+H); rt 2.492 min. Método: Columna X Bridge BEH XP C18 (50 x 2.1 mm 2.5 µm; tasa de flujo 1.1 mL/min; tiempo de gradiente de 3 min; temperatura: 50 °C, disolvente B al 0% a disolvente B al 100%; monitoreo a 220 nm (Solvente A: agua al 95 %: acetonitrilo al 5%; acetato de amonio 10 mM; disolvente B: agua al 5 %: acetonitrilo al 95%; acetato de amonio 10 mM. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.15 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 8.08 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 7.62-7.44 (m,4H), 7.28-7.06 (m, 4H), 6.12 (s, 1H), 5.49 (s, 1H), 3.82 (dd, *J*=12.5, 3.9 Hz, 1H), 3.66-3.44 (m, 4H), 3.41-3.33 (m, 1H), 3.21-2.99 (m, 2H), 2.90 (s, 1H), 2.55 (br. s., 1H), 2.30-2.17 (m,1H), 1.09 (d, *J*=6.6 Hz, 3H), 0.94 (d, *J*=6.4 Hz, 3H).

EJEMPLO 169

(R)-8-(4-(bis(4-fluoroenil)metil)-3-isopropilpiperazin-1-il)-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2,7-dicarbonitrilo



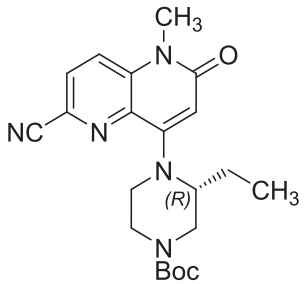
(169)

A una solución agitada de (R)-1-(bis(4-fluorofenil)metil)-2-isopropilpiperazina, se añadió HIP (30 mg, 0.082 mmol) en acetonitrilo (5 mL) DIPEA (0.043 ml, 0.245 mmol) y Trifluorometanosulfonato de 3,6-diciano-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-4-ilo (32.2 mg, 0.090 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 85 ºC durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y el disolvente se eliminó bajo presión reducida. El material crudo se purificó mediante HPLC preparativa con las siguientes condiciones: Columna: Waters XBridge C18, 150 mm x 19 mm, partículas de 5

μm; Fase móvil A: acetonitrilo al 5:95: agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95:5 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Gradiente: una retención de 0 minutos al 35% B, 35-82% B durante 20 minutos, luego se mantuvo 5 minutos a 100 % B; Tasa de flujo: 15 ml/min; Temperatura de columna: 25 °C. Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga para proporcionar (R)-8-(4-(bis (4-fluorofenil)metil)-3-isopropilpiperazin-1-il) -5-metil-6-oxo-5 ,6-dihidro-1,5-naftiridina-2,7-dicarbonitrilo (17.6 mg, 40.0% de rendimiento); LCMS: m/z = 539.3 (M+H); rt 2.439 min. Método: Columna X Bridge BEH XP C18 (50 x 2.1 mm 2.5 μm; tasa de flujo 1.1 mL/min; tiempo de gradiente de 3 min; temperatura: 50 °C, 0% de disolvente B a 100% de disolvente B; monitoreo a 220 nm (Solvente A: agua al 95 %: acetonitrilo al 5%; acetato de amonio 10 mM; disolvente B: agua al 5 %: acetonitrilo al 95%; acetato de amonio 10 mM. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.25 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 8.15 (d, *J*=9.0 Hz, 1H), 7.59-7.37 (m,4H), 7.27-7.05 (m, 4H), 5.56 (s, 1H), 4.26 (dd, *J*=13.2, 3.4 Hz, 1H), 3.91 (d, *J*=12.7 Hz, 1H), 3.83-3.64 (m, 2H), 3.53 (s, 3H), 3.42-3.32 (m, 1H), 2.56 (d, *J*=14.7 Hz, 1H), 2.48 (d, *J*=3.9, Hz, 1H), 2.26 (dd, *J*=14.1, 7.2 Hz, 1H), 1.06 (d, *J*=6.8 Hz, 3H), 0.71 (d, *J*=6.6 Hz, 3H).

INTERMEDIO 126

(R)-4-(6-ciano-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-4-il)-3-etilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo



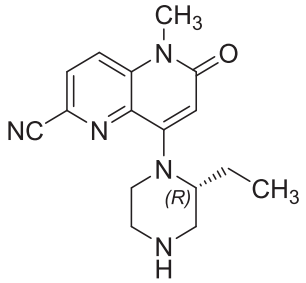
(I-126)

A una solución agitada de (R)-1-BOC-3-etil piperazina (100 mg, 0.467 mmol) en DMA (2 mL) se añadió DIPEA (0.244 mL, 1.400 mmol) y trifluorometanosulfonato de 6-ciano-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-4-ilo

(171 mg, 0,513 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 85 ºC durante 16 horas. El disolvente se eliminó bajo presión reducida. El compuesto crudo se purificó mediante Combi (columna de sílice de 40 g, se eluyó con acetato de etilo al 100-80% /éter de petróleo) para proporcionar (R)-4-(6-ciano-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-4-il) -3-etilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo (180 mg, 87% de rendimiento) como un semisólido; LCMS: m/z = 398.2 (M+H); rt 2.702 min. Método: Columna-KINETEX-XB-C18 (75 x 3 mm- 2.6 µm); Fase móvil A: Formiato de amonio 10 mM en agua: acetonitrilo (98: 2); Fase móvil B: formiato de amonio 10 mM en agua: acetonitrilo (2:98); Gradiente: 40-100% de B durante 25 minutos, tasa de flujo de 1.0 ml/min, luego una retención de 5 minutos a 100% de tasa de flujo de 1.5 ml/min; luego Gradiente: B al 100% durante 2 minutos, tasa de flujo 1.5 ml/min; Gradiente: B al 100% durante 4 minutos, tasa de flujo 1.5 ml/min.

INTERMEDIO 127

(R)-8-(2-etllpiperazin-1-il)-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo, TFA



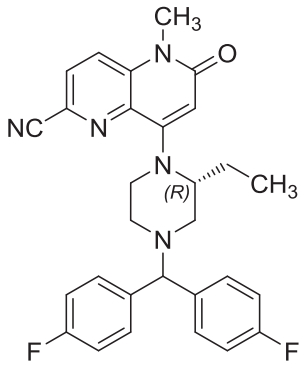
(I-127)

A una solución agitada de (R)-4-(6-ciano-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-4-il)-3-etilpiperazina-1- carboxilato de terc-butilo (180 mg, 0.453 mmol) en DCM (3 mL) TFA (0.035 ml, 0.453 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El disolvente se eliminó bajo presión reducida para proporcionar la sal de TFA de (R)-8-(2-etilpiperazin-1-il)-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2- carbonitrilo (100 mg, 42.9% de rendimiento) como una goma; LCMS: m/z = 298.4 (M+H); rt 0.66 min. Método: Columna-AQUITY UPLC BEH C18 (3.0 x 50 mm) 1.7 µm; Fase móvil A: Tampón:

acetonitrilo (95: 5); Fase móvil B: Tampón: acetonitrilo (5:95), Tampón: acetato de amonio 10 mM; Gradiente: 20-100% de B durante 2.0 minutos, luego una retención de 0.3 minutos a 100% de B, tasa de flujo 0.7 mL/min.

EJEMPLO 170

(R)-8-(4-(bis(4-fluorofenil)metil)-2-etilpiperazin-1-il)-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo



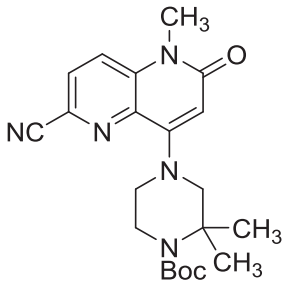
(170)

A una solución agitada de (R)-8-(2-etilpiperazin-1-il)-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo, TFA (100 mg, 0.243 mmol) en acetonitrilo (3 mL) se añadió DIPEA (0.127 ml, 0.729 mmol) y 4,4'-(clorometileno)bis(fluorobenceno) (0.091 ml, 0.486 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 85 ºC durante 16 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y el disolvente se eliminó bajo presión reducida. El material crudo se purificó mediante HPLC preparativa con las siguientes condiciones: Columna: Waters XBridge C18, 150 mm x 19 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: acetonitrilo al 5:95: agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95:5 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Gradiente: una retención de 0 minutos al 15% B, 15-65% B durante 25 minutos, luego se mantuvo 5 minutos a 100 % B; Tasa de flujo: 15 ml/min; Temperatura de columna: 25 °C. La recolección de fracciones fue activada por señales de MS Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga para proporcionar (R)-8-(4-(bis(4-fluorofenil)metil)-2-etilpiperazin-1-il)-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo (13.8 mg, rendimiento del 10.8 %); LCMS: m/z = 500.2 (M+H); rt 2.601 min. Método:

Columna X Bridge BEH XP C18 (50 x 2.1 mm 2.5 µm; tasa de flujo 1.1 mL/min; tiempo de gradiente de 3 min; temperatura: 50 °C, 0% de disolvente B a 100% de disolvente B; monitoreo a 220 nm (Solvente A: agua al 95 %: acetonitrilo al 5%; acetato de amonio 10 mM; disolvente B: agua al 5 %: acetonitrilo al 95%; acetato de amonio 10 mM. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.14 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 8.06 (d, *J*=9.0 Hz, 1H), 7.50 (dd, *J*=8.7, 5.5 Hz, 2H), 7.53 (dd, *J*=8.7, 5.5 Hz, 2H), 7.24-7.06 (m,4H), 6.02 (s, 1H), 4.63 (br. s., 1H), 4.40 (s, 1H), 3.52 (s, 3H), 3.43 (d, *J*=6.6 Hz, 2H), 2.83-2.69 (m, 2H), 2.25 (dd, *J*=11.4, 3.3 Hz, 1H), 2.17-1.98 (m, 2H), 1.74-1.62 (m, 1H), 0.67 (t, *J*=7.5,Hz, 3H).

INTERMEDIO 128

4-(6-ciano-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-4-il)-2,2-dimetilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo



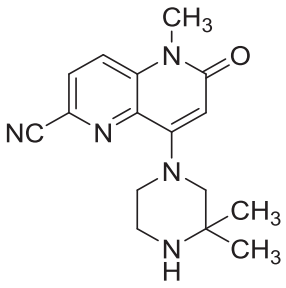
(I-128)

A una solución agitada de fluorometanosulfonato de 6-ciano-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-4-ilo (0.373 g, 1.120 mmol) y 2,2-dimetilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo (0.2 g, 0.933 mmol) en acetonitrilo (10 mL) se añadió DIPEA (0.472 mL, 2.80 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 85 ºC durante 16 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y el disolvente se eliminó bajo presión reducida. El compuesto crudo se purificó mediante Combi (columna de sílice de 24 g, se eluyó con acetato de etilo al 50-60 % /éter de petróleo) para proporcionar 4-(6-ciano-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-4-il) -2,2-dimetilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo (0.22 g, 55.1 % de rendimiento) como una goma; LCMS: m/z = 398.4 (M+H); rt 0.65 min. Método: Columna- AQUITY UPLC BEH C18 (3.0 x 50 mm) 1.7 µm; Fase móvil A: Tampón: acetonitrilo (95: 5); Fase móvil B: Tampón: acetonitrilo (5:95),

Tampón: acetato de amonio 10 mM; Gradiente: 20-100% de B durante 2.0 minutos, luego una retención de 0.3 minutos a 100% de B, tasa de flujo 0.7 mL/min.

INTERMEDIO 129

8-(3,3-dimetipiperazin-1-il)-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo, TFA

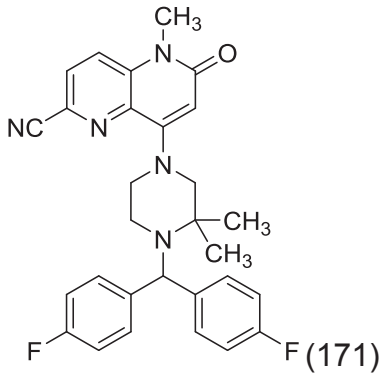


(I-129)

A una solución agitada de 4-(6-ciano-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-4-il)-2,2-dimetilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo (0.1 g, 0.252 mmol) en DCM seco (2 mL) se añadió TFA (0.5 mL, 6.49 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El disolvente se eliminó bajo presión reducida para proporcionar un compuesto crudo y se trituró con DCM y éter de petróleo para proporcionar 8-(3,3-dimetilpiperazin-1-il)-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo, TFA (0.099 g, 81% de rendimiento) como semisólido; LCMS: m/z = 298.4 (M+H); rt 0.61 min. Método: Columna- AQUITY UPLC BEH C18 (3.0 x 50 mm) 1.7 µm; Fase móvil A Tampón: acetonitrilo (95: 5); Fase móvil B: Tampón: acetonitrilo (5:95), Tampón: acetato de amonio 10 mM; Gradiente: 20-100% de B durante 2.0 minutos, luego una retención de 0.3 minutos a 100% de B, tasa de flujo 0.7 mL/min.

EJEMPLO 171

8-(4-(bis(4-fluorofenil)metil)-3,3-dimetilpiperazin-1-il)-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrila



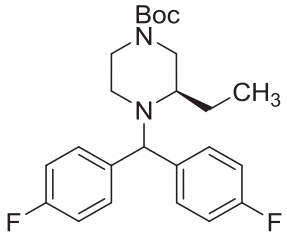
(171)

A una solución agitada de 8-(3,3-dimetilpiperazin-1-il)-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo, TFA (50 mg, 0.168 mmol), y DIPEA (0.088 mL, 0.504 mmol) en acetonitrilo (2 mL) se añadió trifluorometanosulfonato de bis(4-fluorofenil)metilo (71.1 mg, 0,202 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 85 ºC durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y el disolvente se eliminó bajo presión reducida. El material crudo se purificó mediante HPLC preparativa con las siguientes condiciones: Columna: Waters XBridge C18, 150 mm x 19 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: acetonitrilo al 5:95: agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95:5 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Gradiente: una retención de 0 minutos al 40 % B, 40-74% B durante 20 minutos, luego se mantuvo 5 minutos a 100 % B; Tasa de flujo: 15 ml/min; Temperatura de columna: 25 °C. La recolección de fracciones fue activada por señales de MS Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga para proporcionar 8-(4-(bis(4-fluorofenil)metil)-3,3-dimetilpiperazin-1-il)-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo (6 mg, rendimiento del 7.1 %); LCMS: m/z = 500.3 (M+H); rt 2.456 min. Método: Columna X Bridge BEH XP C18 (50 x 2.1 mm 2.5 µm; tasa de flujo 1.1 mL/min; tiempo de gradiente de 3 min; temperatura: 50 °C, 0% de disolvente B a 100% de disolvente B; monitoreo a 220 nm (Solvente A: agua al 95 %: acetonitrilo al 5%; acetato de amonio 10 mM; disolvente B: agua al 5 %: acetonitrilo al 95%; acetato de amonio 10 mM. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.15 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 8.07 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 7.33 (dd, *J*=8.6, 5.6 Hz, 4H), 7.24-6.97 (m, 4H), 6.08 (s, 1H), 5.53 (s, 1H), 3.62-3.48 (m, 4H), 3.39 (s, 2H), 2.61 (br. s., 2H), 1.24 (s, 3H), 1.16 (s, 6H). Un

pico de protones fue oscurecido por la humedad.

INTERMEDIO 130

(R)-4-(bis(4-fluorofenil)metil)-3-etilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo

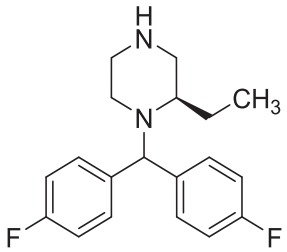


(I-130)

A una solución agitada de (R)-3-etilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo (0.3 g, 1.400 mmol) y DIPEA (0.733 ml, 4.20 mmol) en acetonitrilo (5 mL) se añadió 4,4'- (clorometileno)bis(fluorobenceno) (0.392 ml, 2.100 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 85 ºC durante 16 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y el disolvente se eliminó bajo presión reducida. El compuesto crudo se purificó por Combi (columna de sílice de 40 g, se eluyó con acetato de etilo al 5-10%/éter de petróleo) para proporcionar (R)-4-(bis(4-fluorofenil)metil)-3-etilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo (0.333 g, 48,8% de rendimiento) como una goma incolora; LCMS: m/z = 417.4 (M+H); rt 1.62 min. Método: Columna- AQUITY UPLC BEH C18 (3.0 x 50 mm) 1.7 µm; Fase móvil A: Tampón: acetonitrilo (95: 5); Fase móvil B: Tampón: acetonitrilo (5:95), Tampón: acetato de amonio 10 mM; Gradiente: 20-100% de B durante 2.0 minutos, luego una retención de 0.3 minutos a 100% de B, tasa de flujo 0.7 mL/min.

INTERMEDIO 131

(R)-1-(bis(4-fluorofenil)metil)-2-etilpiperazina, HCl

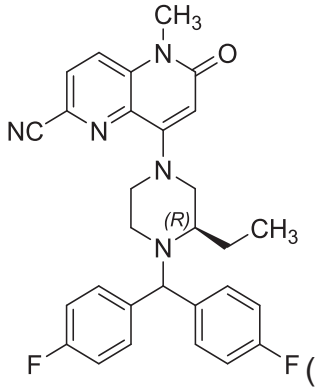


(I-131)

A una solución agitada de (R)-4-(bis(4-fluorofenil)metil)-3-etilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo (0.2 g, 0.480 mmol) en DCM (2 mL) se añadió HCl en dioxano (4 mL, 132 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 horas. El disolvente se eliminó bajo presión reducida para proporcionar (R)-1-(bis (4-flourofenil)metil)-2-etilpiperazina, HCl (0.169 g, 73.8 % de rendimiento) como un sólido blancuzco; LCMS: m/z = 317.4 (M+H); rt 1.46 min. Método: Columna- AQUITY UPLC BEH C18 (3.0 x 50 mm) 1.7 µm; Fase móvil A: Tampón: acetonitrilo (95: 5); Fase móvil B: Tampón: acetonitrilo (5:95), Tampón: acetato de amonio 10 mM; Gradiente: 20-100% de B durante 2.0 minutos, luego una retención de 0.3 minutos a 100% de B, tasa de flujo 0.7 mL/min.

EJEMPLO 172

(R)-8-(4-(bis(4-fluorofenil)metil)-3-etilpiperazin-1-il)-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo



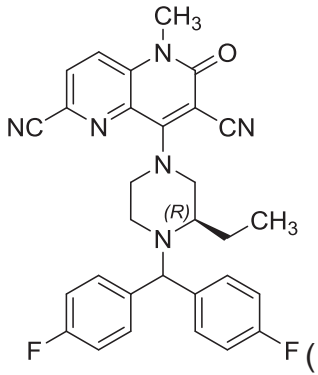
(172)

A una solución agitada de (R)-1-(bis(4-fluorofenil)metil)-2-etilpiperazina, HCl (0.169 g, 0.479 mmol) en acetonitrilo (5 mL) se añadió DIPEA (0.251 mL, 1.437 mmol) y fluorometanosulfonato de 6-ciano-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-4-ilo (0.176 g, 0.527 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 85 ºC durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y el disolvente se eliminó bajo presión reducida. El material crudo se purificó mediante HPLC preparativa Columna: X-Bridge Phenyl (250 mm x 4.6 mm de diámetro interno, 5 µm), fase móvil A = tampón: acetato de amonio 10 mM en agua; Fase móvil B = acetonitrilo Flujo: 1 mL/min Gradiente: 10-40 % de B

durante 15 minutos, luego una retención de 5 minutos a 100% de B; Flujo: 15 mL/min. Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga para proporcionar (R)-8-(4-(bis(4-fluorofenil)metil)-3-etilpiperazin-1-il)-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo (90 mg, rendimiento del 37.2 %); LCMS: m/z = 500.2 (M+H); rt 3.822 min. Método: Columna-KINETEX-XB-C18 (75 x 3 mm- 2.6 µm); Fase móvil A: Formiato de amonio 10 mM en agua: acetonitrilo (98: 2); Fase móvil B: formiato de amonio 10 mM en agua: acetonitrilo (2:98); Gradiente: 20-100% de B durante 4 minutos, tasa de flujo de 1.0 ml/min, luego una retención de 0.6 minutos a 100% de tasa de flujo de 1.5 ml/min; luego Gradiente: 100-20% de B durante 0.1 minutos, tasa de flujo de 1.5 mL/min. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.18-8.12 (m, 1H), 8.10-8.05 (m, 1H), 7.61-7.47 (m, 4H), 7.15 (td, *J*=9.0, 1.0 Hz, 4H), 6.11 (s, 1H), 4.99 (s, 1H), 4.23 (d, *J*=12.0 Hz, 1H), 3.54 (s, 3H), 3.41 (d, *J*=11.5 Hz, 1H), 3.12-2.97 (m, 2H), 2.76-2.66 (m, 1H), 2.54 (d, *J*=6.0 Hz, 2H), 1.94 (ddd, *J*=13.3, 9.3, 7.5 Hz, 1H), 1.70 (dd, *J*=12.5, 7.5 Hz, 1H), 0.77 (t, *J*=7.5 Hz, 3H).

EJEMPLO 173

(R)-8-(4-(bis(4-fluorofenil)metil)-3-etilpiperazin-1-il)-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2,7-dicarbonitrilo



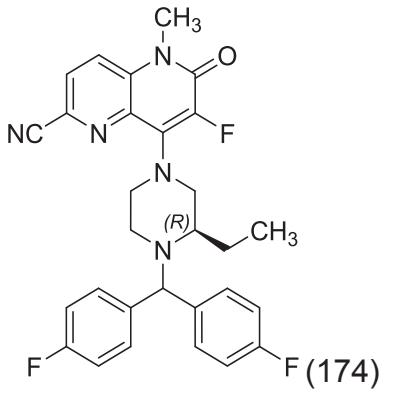
(173)

A una solución agitada de (R)-1-(bis(4-fluorofenil)metil)-2-etilpiperazina, se añadió HIP (30 mg, 0.085 mmol) en acetonitrilo (5 mL) DIPEA (0.045 mL, 0.255 mmol) seguido de la adición por goteo de trifluorometanosulfonato de 3,6-diciano-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-4-ilo (33.5 mg, 0.094 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 85 ºC durante 2 horas. La mezcla de reacción

se enfrió a temperatura ambiente y el disolvente se eliminó bajo presión reducida. El material crudo se purificó mediante HPLC preparativa con las siguientes condiciones: Columna: Waters XBridge C18, 150 mm x 19 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: acetonitrilo al 5:95: agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95:5 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Gradiente: una retención de 0 minutos al 25% B, 25-78% B durante 20 minutos, luego se mantuvo 5 minutos a 100 % B; Tasa de flujo: 15 ml/min; Temperatura de columna: 25 °C. Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga para proporcionar (R)-8-(4-(bis(4-fluorofenil)metil)-3-etilpiperazin-1-il)-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2,7-dicarbonitrilo (12.4 mg, rendimiento del 27.8%); LCMS: m/z = 525.3 (M+H); rt 2.364 min. Método: Columna X Bridge BEH XP C18 (50 x 2.1 mm 2.5 µm; tasa de flujo 1.1 mL/min; tiempo de gradiente de 3 min; temperatura: 50 °C, 0% de disolvente B a 100% de disolvente B; monitoreo a 220 nm (Solvente A: agua al 95 %: acetonitrilo al 5%; acetato de amonio 10 mM; disolvente B: agua al 5 %: acetonitrilo al 95%; acetato de amonio 10 mM. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.25 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 8.15 (d, *J*=9.0 Hz, 1H), 7.65-7.44 (m,4H), 7.16 (t, *J*=8.7 Hz, 4H), 5.15 (s, 1H), 4.07 (d, *J*=13.0 Hz, 1H), 4.00-3.86 (m, 2H), 3.62 (t, *J*=10.1 Hz, 1H), 3.53 (s, 3H), 3.05 (t, *J*=10.3 Hz, 1H), 2.70-2.62 (m, 1H), 2.56 (d, *J*=13.0 Hz, 1H), 1.78-1.64 (m, 1H), 1.62-1.47 (m, 1H), 0.63 (t, *J*=7.5 Hz, 3H).

EJEMPLO 174

(R)-8-(4-(bis(4-fluorofenil)metil)-3-etilpiperazin-1-il)-7-fluoro-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo



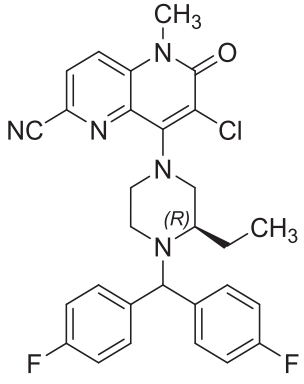
(174)

Una solución se preparó disolviendo (R)-8-(4-(bis(4-fluorofenil)metil)-3-etilpiperazin-1-il) -5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo (55 mg, 0.110 mmol) en acetonitrilo (2 mL). La solución se enfrió a 0 °C y se añadió Selectfluor (50.7 mg, 0.143 mmol) en agua (0.15 mL) y THF (0.15 mL). La mezcla de reacción se colocó bajo nitrógeno, se agitó a 0 ºC, se calentó a temperatura ambiente durante 1.5 h, y luego se agitó durante 3 horas. El disolvente se eliminó bajo presión reducida. El material crudo se purificó mediante HPLC preparativa con las siguientes condiciones: Columna: Waters XBridge C18, 150 mm x 19 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: acetonitrilo al 5:95: agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95:5 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Gradiente: una retención de 0 minutos al 35% B, 35-100 % B durante 20 minutos, luego se mantuvo 5 minutos a 100 % B; Tasa de flujo: 15 ml/min; Temperatura de columna: 25 °C. Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga para proporcionar (R)-8-(4-(bis(4-fluorofenil)metil)-3-etilpiperazin-1-il)-7-fluoro-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo (4.3 mg, rendimiento del 7.6 %); LCMS: m/z = 518.3 (M+H); rt 2.669 min. Método: Columna X Bridge BEH XP C18 (50 x 2.1 mm 2.5 µm; tasa de flujo 1.1 mL/min; tiempo de gradiente de 3 min; temperatura: 50 °C, 0% de disolvente B a 100% de disolvente B; monitoreo a 220 nm (Solvente A: agua al 95 %: acetonitrilo al 5%; acetato de amonio 10 mM; disolvente B: agua al 5 %: acetonitrilo al 95%; acetato de amonio 10 mM. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.24-8.03 (m, 2H), 7.67-7.37 (m, 4H), 7.14 (t, *J*=8.7 Hz,4H), 5.03 (s, 1H), 3.72-3.52 (m, 4H), 3.52-3.35 (m, 3H), 2.76 (dt, *J*=12.4, 6.1 Hz, 2 H), 2.03 -1.90 (m, 1H), 1.80-1.62

(m, 1H), 0.66 (t, *J*=7.3 Hz, 3H).

EJEMPLO 175

(R)-8-(4-(bis(4-fluorofenil)metil)-3-etilpiperazin-1-il)-7-cloro-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo



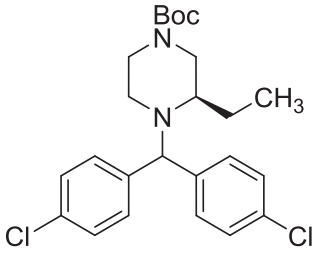
(175)

A una solución agitada de (R)-8-(4-(bis(4-fluorofenil)metil)-3-etilpiperazin-1-il)-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5. -naftiridina-2-carbonitrilo (40 mg, 0.080 mmol) en DCM seco (3 mL) se añadió NCS (16.04 mg, 0.120 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. El disolvente se eliminó bajo presión reducida. El material crudo se purificó mediante HPLC preparativa con las siguientes condiciones: Columna: Waters XBridge C18, 150 mm x 19 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: acetonitrilo al 5:95: agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95:5 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Gradiente: una retención de 0 minutos al 35% B, 35-100 % B durante 20 minutos, luego se mantuvo 5 minutos a 100 % B; Tasa de flujo: 15 ml/min; Temperatura de columna: 25 °C. Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga para proporcionar (R)-8-(4-(bis(4-fluorofenil)metil)-3-etilpiperazin-1-il)-7-cloro-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo (31.4 mg, rendimiento del 69.1 %); LCMS: m/z = 534.3 (M+H); rt 2.752 min. Método: Columna X Bridge BEH XP C18 (50 x 2.1 mm 2.5 µm; tasa de flujo 1.1 mL/min; tiempo de gradiente de 3 min; temperatura: 50 °C, 0% de disolvente B a 100% de disolvente B; monitoreo a 220 nm (Solvente A: agua al 95 %: acetonitrilo al 5%; acetato de amonio 10 mM; disolvente B: agua al 5 %: acetonitrilo al 95%; acetato de amonio 10 mM.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.17 (q, *J*=8.8 Hz, 2H), 7.68-7.46 (m, 4H), 7.25-7.06 (m,4H), 5.05 (s, 1H), 3.82 (d, *J*=10.0 Hz, 1H), 3.63 (s, 3H), 3.58 (d, *J*=13.2 Hz, 1H), 3.49-3.33 (m,2H), 2.98 (t, *J*=9.7 Hz, 1H), 2.45 (br. s., 1H), 2.08 (s, 1H), 1.82-1.70 (m, 1H), 1.67 (br. s., 1H),0.53 (t, *J*=7.5 Hz, 3H).

INTERMEDIO 132

(R)-4-(bis(4-clorofenil)metil)-3-etilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo

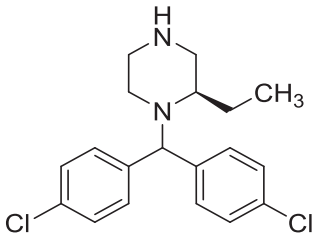


(I-132)

A una solución agitada de (R)-3-etilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo (0.18 g, 0.840 mmol) y DIPEA (0.440 ml, 2.52 mmol) en acetonitrilo (5 mL) se añadió DIPEA (0.440 mL, 2.52 mmol)) seguido por la adición de 4,4'-(bromometileno)bis(clorobenceno) (0.292 g, 0.924 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 85 ºC durante 16 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y el disolvente se eliminó bajo presión reducida. El compuesto crudo se purificó por Combi (columna de sílice de 24 g, se eluyó con acetato de etilo al 5-10%/éter de petróleo) para proporcionar (R)-4-(bis(4-clorofenil)metil)-3-etilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo (0.333 g, 98 % de rendimiento) como una goma incolora; LCMS: m/z = 449.2 (M+H); rt 2.02 min. Método: Columna-KINETEX-XB-C18 (75 x 3 mm- 2.6 µm); Fase móvil A: Formiato de amonio 10 mM en agua: acetonitrilo (98: 2); Fase móvil B: formiato de amonio 10 mM en agua: acetonitrilo (2:98); Gradiente: 20-100% de B durante 4 minutos, tasa de flujo de 1.0 ml/min, luego una retención de 0.6 minutos a 100% de tasa de flujo de 1.5 ml/min; luego Gradiente: 100-20% B durante 0.1 minutos, tasa de flujo 1.5 mL/min

INTERMEDIO 133

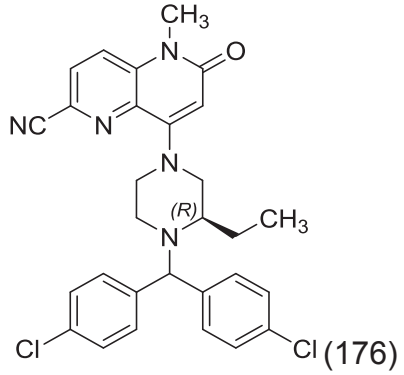
(R)-1-(bis(4-clorofenil)metil)-2-etilpiperazina, HCl.


(I-133)

A una solución agitada de (R)-4-(bis(4-clorofenil)metil)-3-etilpiperazina-1-carboxilato (0.37 g, 0.823 mmol) en DCM seco (3 mL) se añadió HCl en dioxano (9 mL, 36.0 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El disolvente se eliminó bajo presión reducida para proporcionar (R)-1-(bis (4-clorofenil)metil)-2-etilpiperazina, HCl (0.3 g, 83 % de rendimiento) como un sólido blancuzco; LCMS: m/z = 349.3 (M+H); rt 1.79 min. Método: Columna- AQUITY UPLC BEH C18 (3.0 x 50 mm) 1.7 µm; Fase móvil A: Tampón: acetonitrilo (95: 5); Fase móvil B: Tampón: acetonitrilo (5:95), Tampón: acetato de amonio 10 mM; Gradiente: 20-100% de B durante 2.0 minutos, luego una retención de 0.3 minutos a 100% de B, tasa de flujo 0.7 mL/min.

EJEMPLO 176

(R)-8-(4-(bis(4-clorofenil)metil)-3-etilpiperazin-1-il)-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo

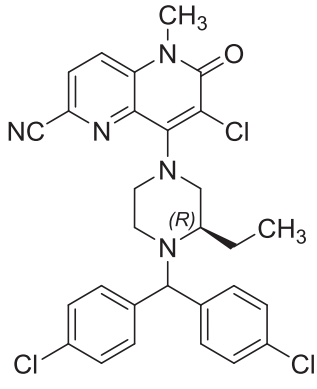

(176)

A una solución agitada de (R)-1-(bis(4-clorofenil)metil)-2-etilpiperazina, se añadió HCl (0.1 g, 0.259 mmol) en acetonitrilo (5 mL) DIPEA (0.136 mL, 0.778 mmol) y trifluorometanosulfonato de 6-ciano-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-4-ilo (0.095 g, 0.285 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 85 ºC durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y el

disolvente se eliminó bajo presión reducida. El compuesto crudo se purificó mediante combo (columna de sílice de 12 g, se eluyó con acetato de etilo al 5-10% /éter de petróleo) para proporcionar (R)-8-(4-(bis(4-clorofenil)metil)-3-etilpiperazina-1-il)-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridin-2-carbonitrilo (125 mg, 49.8% de rendimiento) como una goma; LCMS: m/z = 532.3 (M+H); rt 2.32 min. Método: Columna- AQUITY UPLC BEH C18 (3.0 x 50 mm) 1.7 µm; Fase móvil A: Tampón: acetonitrilo (95: 5); Fase móvil B: Tampón: acetonitrilo (5:95), Tampón: acetato de amonio 10 mM; Gradiente: 20-100% de B durante 2.0 minutos, luego una retención de 0.3 minutos a 100% de B, tasa de flujo 0.7 mL/min.

EJEMPLO 177

(R)-8-(4-(bis(4-clorofenil)metil)-3-etilpiperazin-1-il)-7-cloro-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo



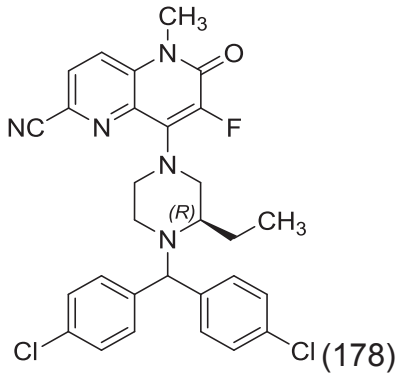
(177)

A una solución agitada de (R)-8-(4-(bis(4-clorofenil)metil)-3-etilpiperazin-1-il)-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5. -naftiridina-2-carbonitrilo (30 mg, 0.056 mmol) en DCM seco (3 mL) se añadió NCS (11.28 mg, 0.085 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. El disolvente se eliminó bajo presión reducida. El material crudo se purificó mediante HPLC preparativa con las siguientes condiciones: Columna: Waters XBridge C18, 150 mm x 19 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: acetonitrilo al 5:95: agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95:5 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Gradiente: una retención de 0 minutos al 35% B, 35-100 % B durante 20 minutos, luego se mantuvo 5 minutos a 100 % B; Tasa de flujo: 15

ml/min; Temperatura de columna: 25 °C. Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga para proporcionar (R)-8-(4-(bis(4-clorofenil)metil)-3-etilpiperazin-1-il)-7-cloro-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo (12.9 mg, 40.4% de rendimiento); LCMS: m/z = 566.2 (M+H); rt 2.864 min. Método: Columna X Bridge BEH XP C18 (50 x 2.1 mm 2.5 µm; tasa de flujo 1.1 mL/min; tiempo de gradiente de 3 min; temperatura: 50 °C, 0% de disolvente B a 100% de disolvente B; monitoreo a 220 nm (Solvente A: agua al 95 %: acetonitrilo al 5%; acetato de amonio 10 mM; disolvente B: agua al 5 %: acetonitrilo al 95%; acetato de amonio 10 mM. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.17 (q, *J*=9.0 Hz, 2H), 7.58 (d, *J*=8.6 Hz, 2H), 7.55-7.44 (m,2H), 7.39 (dd, *J*=8.6, 1.5 Hz, 4H), 5.06 (s, 1H), 3.82 (dd, *J*=12.5, 2.4 Hz, 1H), 3.63 (s, 3H), 3.58 (d, *J*=12.5 Hz, 1H), 3.48-3.33 (m, 2H), 3.00 (dd, *J*=11.0, 8.6 Hz, 1H), 2.58-2.52 (m, 1H), 2.46,(d, *J*=12.2 Hz, 1H), 1.85-1.71 (m, 1H), 1.67 (d, *J*=7.3 Hz, 1H), 0.54 (t, *J*=7.3 Hz, 3H).

EJEMPLO 178

(R)-8-(4-(bis(4-clorofenil)metil)-3-etilpiperazin-1-il)-7-fluoro-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo



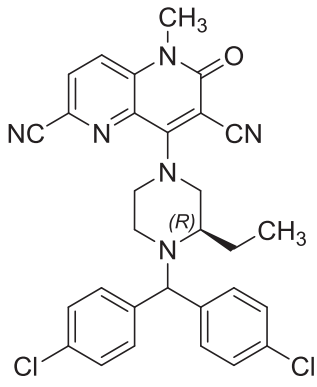
(178)

Una solución se preparó disolviendo (R)-8-(4-(bis(4-clorofenil)metil)-3-etilpiperazin-1-il)-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo (90 mg, 0.169 mmol) en acetonitrilo (3 mL). La solución se enfrió a 0 °C y Selectfluor (78 mg, 0.220 mmol) disuelta en agua (0.2 mL) y se añadió tetrahidrofurano (0.2 mL). La mezcla de reacción se colocó bajo nitrógeno, se agitó a 0 ºC, se calentó a temperatura ambiente durante 1.5 h, y luego se agitó durante 3 horas. El

disolvente se eliminó bajo presión reducida. El material crudo se purificó mediante HPLC preparativa con las siguientes condiciones: Columna: Waters XBridge C18, 150 mm x 19 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: acetonitrilo al 5:95: agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95:5 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Gradiente: una retención de 0 minutos al 35% B, 35-100 % B durante 20 minutos, luego se mantuvo 5 minutos a 100 % B; Tasa de flujo: 15 ml/min; Temperatura de columna: 25 °C. Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga para proporcionar (R)-8-(4-(bis(4-clorofenil)metil)-3-etilpiperazin-1-il)-7-fluoro-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo (2 mg, 2.1% de rendimiento); LCMS: m/z = 550.2 (M+H); rt 2.783 min. Método: Columna X Bridge BEH XP C18 (50 x 2.1 mm 2.5 µm; tasa de flujo 1.1 mL/min; tiempo de gradiente de 3 min; temperatura: 50 °C, 0% de disolvente B a 100% de disolvente B; monitoreo a 220 nm (Solvente A: agua al 95 %: acetonitrilo al 5%; acetato de amonio 10 mM; disolvente B: agua al 5 %: acetonitrilo al 95%; acetato de amonio 10 mM. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.21-8.09 (m, 2H), 7.57 (d, *J*=8.6 Hz, 2H), 7.51 (d, *J*=8.6 Hz,2H), 7.39 (dd, *J*=8.6, 1.2 Hz, 4H), 5.05 (s, 1H), 3.72-3.56 (m, 4H), 3.51-3.39 (m, 3H), 2.78 (dd, *J*=13.0, 5.9 Hz, 1H), 2.45 (br. s., 2H), 1.96 (d, *J*=8.1 Hz, 1H), 1.71 (br. s., 1H), 0.68 (t, *J*=7.5 Hz, 3H).

EJEMPLO 179

(R)-8-(4-(bis(4-clorofenil)metil)-3-etilpiperazin-1-il)-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2,7-dicarbonitrilo



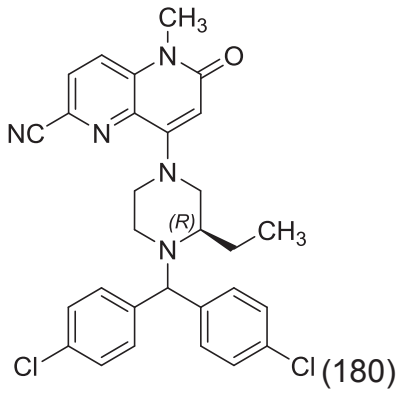
(179)

A una solución agitada de (R)-1-(bis(4-clorofenil)metil)-2-etilpiperazina, se

añadió HCl (30 mg, 0.078 mmol) en acetonitrilo (5 mL) DIPEA (0.041 mL, 0.233 mmol) y trifluorometanosulfonato de 3,6-diciano-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-4-ilo (30.6 mg, 0.086 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 85 ºC durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y el disolvente se eliminó bajo presión reducida. El material crudo se purificó mediante HPLC preparativa con las siguientes condiciones: Columna: Waters XBridge C18, 150 mm x 19 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: acetonitrilo al 5:95: agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95:5 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Gradiente: una retención de 0 minutos al 35% B, 35-82% B durante 20 minutos, luego se mantuvo 5 minutos a 100 % B; Tasa de flujo: 15 ml/min; Temperatura de columna: 25 °C. Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga para proporcionar (R)-8-(4-(bis(4-clorofenil)metil)-3-etilpiperazin-1-il)-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2,7-dicarbonitrilo (18.5 mg, 42.7% de rendimiento); LCMS: m/z = 557.2 (M+H); rt 2.635 min. Método: Columna X Bridge BEH XP C18 (50 x 2.1 mm 2.5 µm; tasa de flujo 1.1 mL/min; tiempo de gradiente de 3 min; temperatura: 50 °C, 0% de disolvente B a 100% de disolvente B; monitoreo a 220 nm (Solvente A: agua al 95 %: acetonitrilo al 5%; acetato de amonio 10 mM; disolvente B: agua al 5 %: acetonitrilo al 95%; acetato de amonio 10 mM. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.25 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 8.15 (d, *J*=9.0 Hz, 1H), 7.52 (d, *J*=8.6 Hz, 2H), 7.56 (d, *J*=8.6 Hz, 2H), 7.40 (d, *J*=8.6 Hz, 4H), 5.17 (s, 1H), 4.07 (d, *J*=13.7 Hz, 1H), 3.94 (br. s., 2H), 3.62 (t, *J*=10.1 Hz, 1H), 3.53 (s, 3H), 3.06 (t, *J*=10.4 Hz, 1H), 2.66 (d, *J*=9.8 Hz, 1H), 2.56 (br. s., 1H), 1.70 (br. s., 1H), 1.62-1.50 (m, 1H), 0.64 (t, *J*=7.3 Hz, 3H).

EJEMPLO 180

(R)-8-(4-(bis(4-clorofenil)metil)-3-etilpiperazin-1-il)-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo

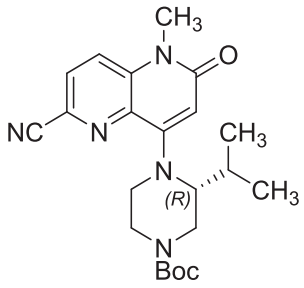

(180)

A una solución agitada de (R)-1-(bis(4-clorofenil)metil)-2-etilpiperazina, se añadió HCl (0.05 g, 0.130 mmol) en acetonitrilo (5 mL) DIPEA (0.068 mL, 0.389 mmol) y trifluorometanosulfonato de 6-ciano-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-4-ilo (0.048 g, 0.143 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 85 ºC durante 2 horas. El disolvente se eliminó bajo presión reducida. El material crudo se purificó mediante HPLC preparativa con las siguientes condiciones: Columna: Waters XBridge C18, 150 mm x 19 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: acetonitrilo al 5:95: agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95:5 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Gradiente: una retención de 0 minutos al 10 % B, 10-45% B durante 25 minutos, luego se mantuvo 5 minutos a 100 % B; Tasa de flujo: 15 ml/min; Temperatura de columna: 25 °C. Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga para proporciona (R)-8-(4- (bis(4-clorofenil)metil)-3-etilpiperazin-1-il)-5-metil-6-oxo-5 ,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo (23.5 mg, 33.4% de rendimiento); LCMS: m/z = 532.2 (M+H); rt 2.873 min. Método: Columna X Bridge BEH XP C18 (50 x 2.1 mm 2.5 µm; tasa de flujo 1.1 mL/min; tiempo de gradiente de 3 min; temperatura: 50 °C, 0% de disolvente B a 100% de disolvente B; monitoreo a 220 nm (Solvente A: agua al 95 %: acetonitrilo al 5%; acetato de amonio 10 mM; disolvente B: agua al 5 %: acetonitrilo al 95%; acetato de amonio 10 mM. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.15 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 8.08 (d, *J*=9.0 Hz, 1H), 7.55 (d, *J*=8.6 Hz, 2H), 7.50 (d, *J*=8.3 Hz, 2H), 7.39 (d, *J*=7.1 Hz, 4H), 6.12 (s, 1H), 5.00 (s, 1H), 4.23 (d, *J*=11.2 Hz, 1H), 3.54 (s, 3H), 3.42 (d, *J*=12.2 Hz, 1H), 3.10 (d, *J*=11.5 Hz, 2H), 3.03 (d, *J*=10.3, Hz, 2H), 2.75 (d, *J*=14.9 Hz, 1H), 1.93 (s, 1H), 1.71 (br. s., 1H), 0.78 (t, *J*=7.2 Hz,

3H).

INTERMEDIO 134

(R)-4-(6-ciano-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-4-il)-3-isopropilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo

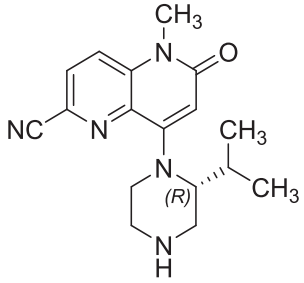


(I-134)

A una solución agitada de piperazina de (R)-1-Boc-3-isopropil-piperazina (180 mg, 0.788 mmol) en DMA (1 mL) se añadió DIPEA (0.413 mL, 2.365 mmol) y . trifluorometanosulfonato de 6-ciano-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-4-ilo (263 mg, 0.788 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 85 ºC durante 16 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y el disolvente se eliminó bajo presión reducida. El residuo se disolvió en acetato de etilo y se lavó con agua, la capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se evaporó bajo presión reducida. El material crudo se disolvió en DCM y se cargó en una placa TLC preparativa. La placa se desarrolló utilizando acetato de etilo al 5% en éter de petróleo y el producto se marcó y la sílice se disolvió en metanol al 10% /DCM, se agitó durante 10 minutos, se filtró y se lavó con DCM, el filtrado se eliminó bajo presión reducida para obtener (R)-4-(6-ciano-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-4-il)-3-isopropilpiperazina-1-carboxilato de rec-butilo (140 mg, 41.9 % de rendimiento) como semisólido; LCMS: m/z = 412.2 (M+H); rt 2.888 min. Método: Columna-KINETEX-XB-C18 (75 x 3 mm- 2.6 µm); Fase móvil A: Formiato de amonio 10 mM en agua: acetonitrilo (98: 2); Fase móvil B: formiato de amonio 10 mM en agua: acetonitrilo (2:98); Gradiente: 20-100% de B durante 4 minutos, tasa de flujo de 1.0 ml/min, luego una retención de 0.6 minutos a 100% de tasa de flujo de 1.5 ml/min; luego Gradiente: 100-20% de B durante 0.1 minutos, tasa de flujo de 1.5 mL/min.

INTERMEDIO 135

(R)-8-(2-isopropilpiperazin-1-il)-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo, TFA

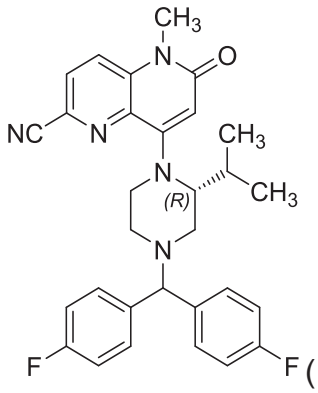


(I-135)

A una solución agitada de (R)-4-(6-ciano-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-4-il)-3-isopropilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo (140 mg, 0.340 mmol) en DCM (3 mL) TFA (3 mL, 38.9 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El disolvente se eliminó bajo presión reducida para proporcionar la sal de TFA de (R)-8-(2-isopropilpiperazin-1-il)-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo (70 mg, 33.9 % de rendimiento) como una goma; LCMS: m/z = 312.2 (M+H); rt 0.81 min. Método: Columna- AQUITY UPLC BEH C18 (3.0 x 50 mm) 1.7 µm; Fase móvil A: Tampón: acetonitrilo (95: 5); Fase móvil B: Tampón: acetonitrilo (5:95), Tampón: acetato de amonio 10 mM; Gradiente: 20-100% de B durante 2.0 minutos, luego una retención de 0.3 minutos a 100% de B, tasa de flujo 0.7 mL/min.

EJEMPLO 181

(R)-8-(4-(bis(4-fluorofenil)metil)-2-isopropilpiperazin-1-il)-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo



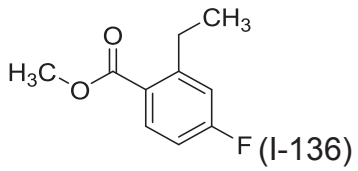
(181)

A una solución agitada de (R)-8-(2-isopropilpiperazin-1-il)-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo, TFA (60 mg, 0.141 mmol) en acetonitrilo (3 mL) se añadió DIPEA (0.074 mL, 0.423 mmol) y 4,4'-(clorometileno)bis(fluorobenceno) (0.053 mL, 0.282 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 85 ºC durante 16 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y el disolvente se eliminó bajo presión reducida. El material crudo se purificó mediante HPLC preparativa con las siguientes condiciones: Columna: Waters XBridge C18, 150 mm x 19 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: acetonitrilo al 5:95: agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95:5 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Gradiente: una retención de 0 minutos al 15% B, 15-70 % B durante 25 minutos, luego se mantuvo 5 minutos a 100 % B; Tasa de flujo: 15 ml/min; Temperatura de columna: 25 °C. La recolección de fracciones fue activada por señales de MS Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga para proporcionar (R)-8-(4-(bis(4-fluorofenil)metil)-2-isopropilpiperazin-1-il)-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo (9.2 mg, rendimiento del 12.7 %); LCMS: *m/z* = *m/z* = 514.3 (M+H); rt 2.656 min. Método: Columna X Bridge BEH XP C18 (50 x 2.1 mm 2.5 µm; tasa de flujo 1.1 mL/min; tiempo de gradiente de 3 min; temperatura: 50 °C, 0% de disolvente B a 100% de disolvente B; monitoreo a 220 nm (Solvente A: agua al 95 %: acetonitrilo al 5%; acetato de amonio 10 mM; disolvente B: agua al 5 %: acetonitrilo al 95%; acetato de amonio 10 mM. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.13 (d, *J*=9.0 Hz, 1H), 8.04 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 7.51 (d, *J*=5.4Hz, 4H), 7.25-7.04 (m, 4H), 6.04 (s, 1H), 4.36 (br. s., 2H), 3.51 (br. s., 5H), 2.92-2.73 (m, 3H),

2.18 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 2.06 (br. s., 1H), 0.77 (d, *J*=6.6 Hz, 4H), 0.81 (d, *J*=6.6 Hz, 2H).

INTERMEDIO 136

2-etil-4-fluorobenzoato de metilo



(I-136)

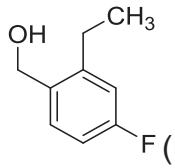
2-etil-4-fluorobenzoato de metilo se preparó de acuerdo con el método general descrito en el documento WO 2017/048950.

Se disolvió bromuro de zinc (8 g, 35.5 mmol) en THF (88 ml) en un matraz de fondo redondo de 250 mL bajo nitrógeno. Se añadió por goteo bromuro de etilmagnesio (3 M en éter, 11.78 ml, 35.3 mmol) durante 10 minutos. Se formó una suspensión espesa cuando se añadió el reactivo de Grignard, pero la mezcla de reacción se diluyó después de añadir aproximadamente la mitad del reactivo. La mezcla de reacción se enfrió en un baño de hielo seco para formar una suspensión muy espesa. Se añadio Pd(dppf)([1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropalladio(II)) (1.293 g, 1.767 mmol) y 2-bromo-4-fluorobenzoato de metilo (4.12 g, 17.67 mmol) a la parte superior de la suspensión. Se retiró el baño de refrigeración. A medida que aumentó la temperatura, la reacción se mezcló a mano para homogeneizarla hasta que la barra de agitación comenzó a agitarse. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El análisis de TLC en hexanos: acetato de etilo 2:1 mostró material de partida con una conversión de aproximadamente 50% en un producto de Rf más alto. La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 3 horas. Se demostró que el material de partida era consumido por TLC. La mezcla de reacción se enfrió en un baño de hielo y se añadio100 mL de cloruro de amonio saturado. La mezcla se particionó entre acetato de etilo y agua. La porción orgánica se concentró y se cromatografió con acetato de etilo y hexanos en una columna de gel de sílice de 80 g para obtener 2-etil-4-fluorobenzoato de metilo (2.7 g, 14.82 mmol, 84% de rendimiento). ^{1}H RMN (400

MHz, cloroformo-d) □ 7.93 (dd, J=8.8, 6.1 Hz, 1H), 7.00 (dd, J=9.9, 2.6 Hz, 1H), 6.94 (td, J=8.3, 2.7 Hz, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.03 (q, J=7.3 Hz, 2H), 1.26 (t, J=7.5 Hz, 3H).

INTERMEDIO 137

(2-etil-4-fluorofenil)metanol



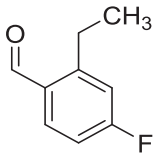
(I-137)

Se preparó (2-etil-4-fluorofenil)metanol usando el procedimiento general descrito en Vadola, P. A. J. Org.. *Chem.* 2012, 77, 6689−6702.

En un matraz de fondo redondo de 500 mL secado en horno, se diluyó hidruro de litio y aluminio (LAH) en THF (11.11 ml, 22.23 mmol) con THF seco (30 mL) bajo nitrógeno y se enfrió en un baño de hielo. Usando un embudo de goteo secado al horno, se añadió por goteo 2-etil-4-fluorobenzoato de metilo (2.7 g, 14.82 mmol) en THF (60 mL) a la solución de LAH. La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente. La reacción se controló mediante TLC en acetato de etilo al 30% en hexanos. Después de la reducción completa del material de partida, la mezcla de reacción se enfrió a 0 ºC. La reacción se detuvo con agua (3 mL), se agitó durante 5 minutos, con KOH al 20% (9 mL), se agitó durante 5 minutos y finalmente con agua (15 mL). Después de agitar durante 5 minutos, la suspensión se filtró, el filtrado se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró al vacío. El material se volvió a disolver en acetato de etilo, se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró al vacío para proporcionar (2-etil-4-fluorofenil)metanol (2.3 g, 100% de rendimiento).

INTERMEDIO 138

2-etil-4-fluorobenzaldehido

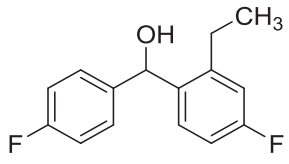


(I-138)

Se preparó 2-etil-4-fluorobenzaldehído de acuerdo con el método general descrito en Wipf, P. Org*. Lett.,* 2003, 5 (7), pp 1155–1158. En un matraz de fondo redondo seco de 500 mL, se disolvió (2-etil-4-fluorofenil)metanol (2.3 g, 14.8 mmol) en diclorometano (74.0 mL) y se añadió clorocromato de piridinio (6.38 g, 29.6 mmol). Después de 1 hora, TLC en acetato de etilo: hexanos 1:2 mostró que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se filtró a través de un tampón de gel de sílice. El gel de sílice se eluyó con diclorometano hasta que no se detectó actividad UV en el efluente. Las porciones orgánicas se combinaron y el disolvente se eliminó para proporcionar 2-etil-4-fluorobenzaldehído (2 g, 13.14 mmol, 89% de rendimiento) como un aceite de color amarillo pálido. ^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ 10.24 (s, 1H), 7.87 (dd, J=8.4, 6.0 Hz, 1H), 7.10-6.98 (m, 2H), 3.10 (q, J=7.5 Hz, 2H), 1.31 (t, J=7.6 Hz, 3H).

INTERMEDIO 139

(2-etil-4-fluorofenil)(4-fluorofenil)metanol (racémico)



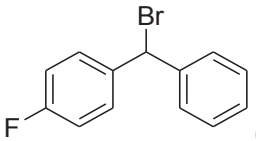
(I-139)

En un matraz de fondo redondo y seco de 250 mL, se disolvió 2-etil-4-fluorobenzaldehído (1 g, 6.57 mmol) en THF (32.9 mL) y se enfrió en un baño de hielo bajo nitrógeno. A esta solución fría, se añadió bromuro de (4-fluorofenil)magnesio (3.94 mL, 7.89 mmol, 2M en éter). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 45 minutos y luego a temperatura ambiente durante 10 minutos. La reacción se detuvo mediante la adición de 3 mL de cloruro de amonio acuoso saturado. La mezcla se particionó entre acetato de etilo y agua. La porción orgánica se extrajo una vez con salmuera, se concentró y el residuo

se cromatografió en una columna de gel de sílice de 24 g con acetato de etilo al 0-60% en hexanos. La muestra se secó a alto vacío durante la noche para proporcionar (2-etil-4-fluorofenil)(4-fluorofenil)metanol (2 g, 55%) como un sólido cristalino. El análisis de RMN mostró que este material era> 95% puro. ^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ 7.44 (dd, *J*=9.3, 5.9 Hz, 1H), 7.33-7.29 (m, 2H), 7.04 (t, *J*=8.6 Hz, 2H), 6.98-6.91 (m, 2H), 6.05 (d, *J*=3.2 Hz, 1H), 2.79-2.46 (m, 2H), 2.09 (d, *J*=3.9 Hz, 1H), 1.16 (t, *J*=7.5 Hz, 3H). Condiciones analíticas de LC\MS: Vol de inyección = 3 μL, Inicio% B 2, final %B 98, Tiempo de gradiente 1.5 minutos, Tasa de flujo 0.8 ml/min, longitud de onda 220 nm, par de solventes acetonitrilo/agua /TFA, disolvente A 100% agua / 0.05% TFA, disolvente B 100% acetonitrilo / 0.05% TFA, Columna Acquity BEH C18 21. X 50 mm 1.7 μm, Temperatura del horno = 40 °C. Resultados de LC\MS; tiempo de retención 1.6 minutos, se observó una masa de 231.0 (M^+-OH).

INTERMEDIO 140

1-(bromo(fenil)metil)-4-fluorobenceno (racémico)

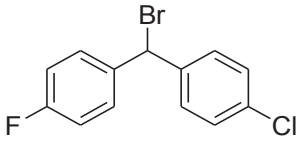


(I-140)

(4-fluorofenil)(fenil)metanol (52 mg, 0.257 mmol) y trifenilfosfina (70.8 mg, 0.270 mmol) se combinaron en tetrahidrofurano (1029 µL). La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se agitó durante 2 minutos hasta que fue homogénea. Se añadió perbromometano (90 mg, 0.270 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El análisis por LC/MS indicó que la reacción se había completado. Los sólidos se eliminaron mediante filtración y la solución transparente se concentró al vacío para proporcionar 1-(bromo(fenil)metil)-4-fluorobenceno como una mezcla racémica.

INTERMEDIO 141

1-(bromo(4-clorofenil)metil)-4-fluorobenceno (racémico)



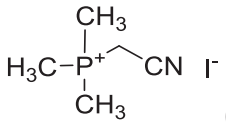
(I-141)

Se combinó (4-clorofenil)(4-fluorofenil) metanol (52 mg, 0.220 mmol) y trifenilfosfina (60.5 mg, 0.231 mmol) en tetrahidrofurano (879 µl), se enfriaron a 0 °C y se agitaron durante 2 minutos hasta homogeneidad. Se añadió perbromometano (77 mg, 0,231 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El análisis por LC/MS indicó que la reacción se había completado. Los sólidos se eliminaron mediante filtración y la solución transparente se concentró al vacío para proporcionar 1-(bromo(4-clorofenil)metil)-4-fluorobenceno como una mezcla racémica.

INTERMEDIO 142

Estereoquímica: A

Yoduro de (cianometil)trimetilfosfonio



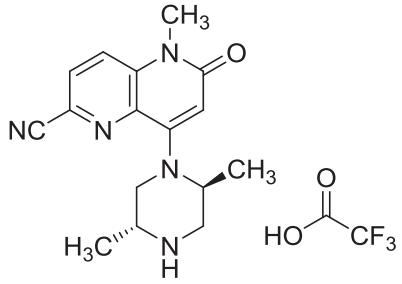
(I-142)

Se preparó yoduro de (cianometil)trimetilfosfonio de acuerdo con el método general descrito en Zaragoza, F., J. Org. *Chem.* 2001, *66,* 2518-2521. En un matraz de fondo redondo de 1 L, se diluyó trimetilfosfina en tolueno (100 mL, 100 mmol) con THF (50,0 ml) y tolueno (50.0 mL) y se enfrió en un baño de hielo. La mezcla de reacción se agitó vigorosamente mientras se añadió por goteo yodoacetonitrilo (7 mL, 16,7 g, 68.3 mmol) para proporcionar un precipitado de color canela. El baño de enfriamiento se retiró y la mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. El matraz se colocó en un sonicador para romper los sólidos agrupados. La mezcla de reacción se agitó durante 4 horas adicionales. Los sólidos se recolectaron mediante filtración y se secaron al vacío para proporcionar yoduro de (cianometil)trimetilfosfonio (16.6 g, 68.3 mmol, 68.3% de rendimiento). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 4.03 (d, J=16.4 Hz, 2H), 2.05 (d, J=15.4 Hz, 9H).

INTERMEDIO 143

Estereoquímica: H

8-((2S,5R)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo, TFA



(I-143)

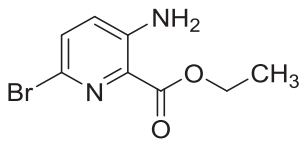
A una solución de fluorometanosulfonato de 6-ciano-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-4-ilo (65 g, 195 mmol) y (2R,5S)-2 ,5-dimetilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo (43.9 g, 205 mmol) en acetonitrilo (1.3 L) se añadió DIPEA (0.102 L, 585 mmol). La solución se agitó a 80 °C durante 6 horas. El disolvente se eliminó y el residuo crudo se cromatografió en gel de sílice (producto Rf 0,4 en acetato de etilo al 100%). Se obtuvo el producto, (2R,5S)-4-(6-ciano-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-4-il)-2,5-dimetilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo (75 g, 189 mmol, rendimiento del 97%). LCMS: m/z = 398.2 (M+H); rt 2.7 min. Método: Columna Kinetex XB-C18 (75X3 mm-2.6 µm), tasa de flujo 1 ml/min; tiempo de gradiente 4 min; 20% disolvente B a 100% disolvente B; Monitoreo a 254 nm (Solvente A: agua al 98 %: acetonitrilo al 2%; formiato de amonio 10 mM; disolvente B: agua al 2 %: acetonitrilo al 98%; formiato de amonio 10 mM.

A una solución de (2R,5S)-4-(6-ciano-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-4-il)-2,5-dimetilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo (30 g, 75 mmol) en acetato de etilo (1000 mL) a 0 °C se añadió HCl (4 M en dioxano) (189 mL, 755 mmol) y se dejó que la temperatura alcanzara la temperatura ambiente mientras se agitaba durante 6 horas. El análisis de LC/MS mostró ~ 90% de masa de producto a 0.60 RT junto con ~ 4% de una masa de subproducto de amida (consistente con hidrólisis de nitrilo) a 0.44 RT. La mezcla de reacción se

diluyó con metil t-butil éter (MTBE, 2000 ml), se agitó durante 15 minutos y la sal de HCl del producto se filtró, se lavó con MTBE (100 mL). La sal de HCl se disolvió en agua (300 mL) y el pH se ajustó a ~ 8 utilizando bicarbonato de sodio acuoso al 10%. La porción orgánica se extrajo con DCM (5 x 250 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 x 300 mL), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron para proporcionar 8-((2S, 5R) -2,5-dimetilpiperazin-1-il) -5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo (20 g, 65.2 mmol, 86% de rendimiento). LCMS: m/z = 298.2 (M+H); rt 0.5 min. Método: Columna Kinetex XB-C18 (75X3mm-2.6µm), caudal de 1 mL/min; tiempo de gradiente 4 min; 20% disolvente B a 100% disolvente B; Monitoreo a 254 nm (Solvente A: agua al 98 %: acetonitrilo al 2%; formiato de amonio 10 mM; disolvente B: agua al 2 %: acetonitrilo al 98%; formiato de amonio 10 mM. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.79 (d, J= 8.8 Hz, 1H), 7.70 (d, J= 12,3.2 Hz, 1H), 6.29 (s, 1H), 3.80 (dd, J= 8.8 Hz, 1H) 3.70 (m, 1H), 3.65 (s, 3H), 3.29 (m, 2H), 2.80 (m, 2H), 1.19 (d, J= 6 Hz, 3H), 1.15 (d, J= 6 Hz, 3H). ^{13}C RMN (75 MHz, Cloroformo-d) δ 161.9, 155.0, 138.5, 137.0, 128.2, 125.0, 122.2, 117.2, 111.3, 56.5, 51.9, 50.0, 49.5, 29.0, 18.8, 15.4.

INTERMEDIO 144

3-amino-6-bromopicolinato de etilo



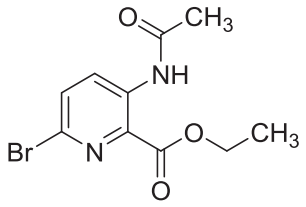
(I-144)

Se suspendió 3-aminopicolinato de etilo (8.0 g, 48.1 mmol) en agua (66 mL) en un matraz de fondo redondo de tres cuellos de 250 mL equipado con un agitador mecánico, un embudo de adición y una sonda de temperatura de termocupla. Se añadió lentamente ácido sulfúrico (1.7 mL, 31.9 mmol) y ácido acético (3.31 mL, 57.8 mmol) mientras se sumergía el matraz en un baño de agua a temperatura ambiente para controlar la temperatura. A la mezcla de reacción, se añadió una solución de bromo (2.5 mL, 48.5 mmol) en ácido acético (17.5 mL, 306 mmol) durante 15 minutos a temperatura ambiente con agitación

vigorosa mientras se mantenía la temperatura interna de la mezcla de reacción por debajo de 23 °C. El baño de agua se retiró y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La suspensión de la reacción se filtró y se enjuagó con una pequeña cantidad de agua, y luego se secó al vacío a temperatura ambiente para proporcionar 3-amino-6-bromopicolinato de etilo (9.305 g) como un sólido de color amarillo. LCMS: Columna: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2.1 x 50 mm, partículas de 1.7 µm; Fase móvil A: agua al 100% con 0.05% de ácido trifluoroacético; Fase móvil B: acetonitrilo al 100% con 0.05% de ácido trifluoroacético; Temperatura: 40 °C; Gradient:e: 2-98 % de B durante 1,5 minutos, luego una retención de 0,5 minutos a 98% de B; Flujo: 0.8 mL/min; Detección: UV a 220 nm. Tiempo de retención 0.94 min .; Obs. Aductos: [M+H]; Obs. Masas: 245,0. ^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ 7.44 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.21 (d, J=8.7 Hz, 1H), 6.88 (br. s., 2H), 4.29 (q, J=7.1 Hz, 2H), 1.31 (t, J=7.1 Hz, 3H).

INTERMEDIO 145

3-acetamido-6-bromopicolinato de etilo



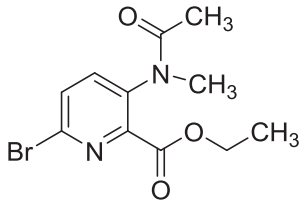
(I-145)

Se disolvió-amino-6-bromopicolinato de etilo (1.31 g, 5.35 mmol) en THF (6 ml) seguido de la adición de anhídrido acético (1.6 mL, 16.96 mmol). La mezcla de reacción fue una suspensión/solución parcial. La mezcla de reacción se colocó bajo una atmósfera de nitrógeno y se calentó a reflujo. La mezcla de reacción se volvió homogénea en 15 minutos. La mezcla de reacción se sometió a reflujo durante 4 horas. Los compuestos volátiles de reacción se eliminaron al vacío utilizando un evaporador rotatorio. Se añadió una pequeña cantidad de acetato de etilo al residuo de la reacción y se filtró un sólido casi incoloro y se secó al vacío para proporcionar 3-acetamido-6-bromopicolinato de etilo (787 mg). LCMS: Columna: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2.1 x 50 mm, partículas

de 1.7 µm; Fase móvil A: agua al 100% con 0.05% de ácido trifluoroacético; Fase móvil B: acetonitrilo al 100% con 0.05% de ácido trifluoroacético; Temperatura: 40 °C; Gradient:e: 2-98 % de B durante 1,5 minutos, luego una retención de 0,5 minutos a 98% de B; Flujo: 0.8 mL/min; Detección: UV a 220 nm. Tiempo de retención 0.98 min .; Obs. Aductos: [M+H]; Obs. Masas: 287.0. ^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ 10.40 (s, 1H), 8.32 (d, J=8.7 Hz, 1H), 7.83 (d, J=8.8 Hz, 1H), 4.33 (q, J=7.1 Hz, 2H), 2.12 (s, 3H), 1.32 (t, J=7.2 Hz, 3H). La eliminación del disolvente del filtrado proporcionó 695 mg adicionales de producto (87% de pureza).

INTERMEDIO 146

6-bromo-3-(N-metilacetamido)picolinato de etilo



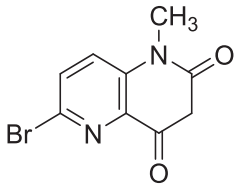
(I-146)

Se preparó una solución disolviendo 3-acetamido-6-bromopicolinato de etilo (5 g, 17.41 mmol) en DMF (100 mL). A continuación, se añadió carbonato de cesio (8.15 g, 25.01 mmol) y yoduro de metilo (1.75 mL, 28.0 mmol). La mezcla de reacción se colocó bajo una atmósfera de nitrógeno y se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y 40 minutos. El disolvente se eliminó al vacío utilizando una combinación de evaporador rotatorio/bomba de vacío. Se añadió acetato de etilo y DCM al residuo de reacción junto con cloroformo y tolueno. La mezcla se filtró a través de una almohadilla de celite para eliminar las sales. Los disolventes se eliminaron de nuevo al vacío utilizando un evaporador rotatorio. El residuo de la reacción se disolvió de nuevo en cloroformo y tolueno y se filtró a través de un lecho de celite para eliminar las partículas insolubles aún presentes. La eliminación de los disolventes al vacío produjo 5.35 g del producto como un aceite de color naranja. LCMS; Columna: Waters Acquity BEH 2.1 mm x 50 mm, 1.7 µm partículas; Fase móvil A: 10:90 acetonitrilo: agua con TFA al 0.1% ; Fase móvil B: 90:10 acetonitrilo:agua con

TFA al 0.1%; Temperatura: 40 °C; Gradiente 0% B a 100% B durante 2 minutos, luego 1 minuto retención en 100% B; Flujo: 1 mL/min; Detección: MS y UV (220 nm). Volumen de inyección: 1 □L. Tiempo de retención 1,07 min .; Obs. Aductos: [M+H]; Obs. Masas: 301,1. La NMR de protones muestra las características de rotación restringida (rotámeros); ^{1}H RMN (500 MHz, CLOROFORMO-d) δ 7.72 (d, J=8.4 Hz, 0.8H), 7.66 (d, J=8.4 Hz, 0.2H), 7.51 (d, J=8.4 Hz, 0.8H), 7.45 (d, J=8.4 Hz, 0.2H), 4.50-4.36 (m, 2.0H), 3.37 (s, 0.6H), 3.19 (s, 2.4H), 2.24 (s, 0.6H), 1.82 (s, 2.5H), 1.43-1.36 (m, 3.1H).

INTERMEDIO 147

6-bromo-4-hidroxi-1-metil-1,5-naftiridin-2(1H)-ona



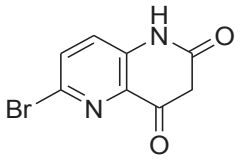
(I-147)

Un matraz de fondo redondo de 25 mL se cargó con KHMDS (4.3 mL, 2.150 mmol) (0.5 M en tolueno), se colocó bajo nitrógeno y se enfrió a -78 ºC. A la solución de KHMDS se añadió lentamente una solución de 6-bromo-3- (N-metilacetamido)picolinato de etilo (215 mg, 0.714 mmol) en THF (2.5 ml) durante aproximadamente 3 minutos. La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se añadió una mezcla 1:1 de acetato de etilo y agua para llenar el embudo de separación de 60 mL. Las fases se dejaron separar. La fase acuosa se acidificó con 2.5 mL de ácido clorhídrico 1N y se concentró en el evaporador rotatorio utilizando una bomba de vacío. El residuo crudo se agitó en un matraz Erlenmeyer con 7 mL de agua. Se recolectó un sólido de color amarillo y se secó al vacío para proporcionar el compuesto del título (130.2 mg, 72%). LCMS; Columna: Waters Acquity UPLC BEH C18 2.1 mm x 50 mm, 1.7 □m partículas; Fase móvil A: agua al 100 con TFA al 0.05% ; Fase móvil B: 100 acetonitrilo TFA al 0,05%; Temperatura: 40 °C; Gradiente 2% B a 98% B durante 1.5 minutos, luego 1 minuto retención a 100% B; Flujo: 0.8 mL/min; Detección: MS y UV (220 nm). Volumen de inyección: 3 □L. Tiempo de retención 0,8 min .; Obs. Aductos:

[M+H]; Obs. Masas: 254.9, 256.9.

INTERMEDIO 148

6-bromo-4-hidroxi-1,5-naftiridin-2(1H)-ona

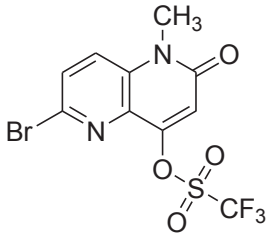


(I-148)

A una solución de KHMDS (0,5 M en tolueno) (27.2 mL, 13.58 mmol) a -78 °C se añadió lentamente una solución de 3-acetamido-6-bromopicolinato de etilo (1.3 g, 4.53 mmol) en THF (20 mL) . La mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 1 hora y luego se retiró el baño de enfriamiento. Después de calentar a temperatura ambiente, la solución amarilla se volvió de color naranja claro. Se añadió acetato de etilo seguido de agua y el color volvió a amarillo. Las fases se separaron y la capa acuosa amarilla se trató con HCl (1N) y se precipitó un sólido blanco. El sólido amarillo se recolectó por filtración para proporcionar el producto (950 mg, 76%). LCMS; Columna: Waters Acquity BEH 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μm partículas; Fase móvil A: 10:90 acetonitrilo: agua con TFA al 0.1% ; Fase móvil B: 90:10 acetonitrilo:agua con TFA al 0.1%; Temperatura: 40 °C; Gradiente 0% B a 100% B durante 2 minutos, luego 1 minuto retención en 100% B; Flujo: 1 mL/min; Detección: MS y UV (220 nm). Volumen de inyección: 1 □L. Tiempo de retención 0,7 min .; Obs. Aductos: [M+H]; Obs. Masas: 240.9 242.9.

INTERMEDIO 149

Trifluorometanosulfonato de 6-bromo-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-4-ilo



(I-149)

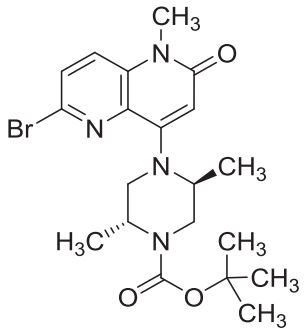
En un matraz de fondo redondo, se combinó 6-bromo-1-metil-1,5-

naftiridina-2,4(1H,3H)-diona (200 mg, 0.784 mmol) con DMAP (9.58 mg, 0.078 mmol), DIPEA (0.205 mL, 1.176 mmol) y DCM (20 mL). A la suspensión resultante, se añadió por goteo una solución de anhídrido trifluorometanosulfónico (0.141 ml, 0.863 mmol) en diclorometano (2 mL) a 0 °C. La solución se agitó durante 3 horas. El análisis por LC/MS indicó que la reacción se había completado. El disolvente se eliminó bajo presión reducida y el producto crudo se purificó mediante cromatografía con hexano:acetato de etilo 1:1 en una columna de gel de sílice de 24 g para proporcionar el producto como un sólido blanco (260 mg, 86%). Condiciones analíticas de LC\MS: Vol de inyección = 1 μL, Inicio% B 0,% final B 100, Tiempo de gradiente 2 minutos, Tasa de flujo 1 mL/min, Longitud de onda 220 nm, Par de solvente acetonitrilo/agua / TFA, disolvente A 10% Acetonitrilo/90% Agua / 0.1% TFA, disolvente B 90% de acetonitrilo/10% de agua/0.1% de TFA, Columna Acquity BEH C18 21. X 50 mm 1.7 μm, Temperatura del horno = 40 °C. Resultados de LC\MS; tiempo de retención de 1.5 minutos, masa observada 386.7.388.7 (M +).

INTERMEDIO 150

Estereoquímica: H

(2R,5S)-4-(6-bromo-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-4-il)-2,5-dimetilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo



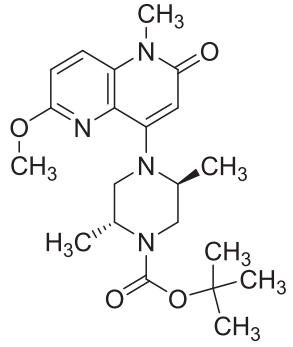
(I-150)

A una mezcla de 2,5-dimetilpiperazna-1-carboxilato de (2R,5S)-tert-butilo (156 mg, 0.705 mmol) y trifluorometanosulfonato de 6-bromo-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1, 5-naftiridin-4-ilo (260 mg, 0,672 mmol) en acetonitrilo (6.7 mL) se añadió DIPEA (0,.52 mL, 2.015 mmol). La reacción se calentó a 80 ºC durante

la noche. El análisis por LC/MS indicó que la reacción se había completado. El disolvente se eliminó y el material crudo se purificó en una columna de gel de sílice usando un gradiente de metano al 1-20% en diclorometano para proporcionar el compuesto del título (0,28 g, 92% de rendimiento). Condiciones analíticas de LC\MS: Vol de inyección = 1 μL, Inicio% B 0,% final B 100, Tiempo de gradiente 2 minutos, Tasa de flujo 1 ml / min, Longitud de onda 220 nm, Par de solvente acetonitrilo/agua/TFA, disolvente A 10% de acetonitrilo / 90% de agua / 0.1% de TFA, disolvente B 90% de acetonitrilo/10% de agua / 0.1% de TFA, Columna Acquity BEH C18 21. X 50 mm 1.7 μm, Temperatura del horno= 40 °C. Resultados de LC\MS; Tiempo de retención 1.7 minutos, masa observada.451.0, 453.1 (M+1).

INTERMEDIO 151

(2R,5S)-4-(6-metoxi-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-4-il)-2,5-dimetilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo



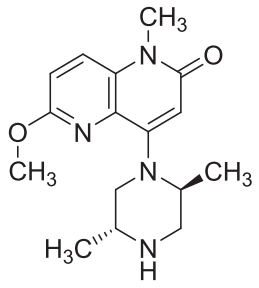
(I-151)

Se cargó (2R,5S)-4-(6-bromo-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-4-il)-2,5-dimetilpiperazina-1-carboxilato de tec-butilo (270 mg, 0.598 mmol), acetato de paladio (II) (13.43 mg, 0.060 mmol), carbonato de cesio (195 mg, 0.598 mmol) y 2-(di-1-adamantilfosfino)-3,6-dimetoxi-2' , 4', 6'-tri-i-propil-1,1'-bifenilo (77 mg, 0,120 mmol) en un tubo de microondas bajo nitrógeno. Se añadió acetonitrilo (2 mL) y metanol (0.1 mL) y la mezcla se calentó a 80 ºC durante 6 horas. LC/MS indicó la finalización de la reacción. Una porción del material crudo se purificó mediante LC/MS preparativa para obtener una muestra analítica con las siguientes condiciones: Columna: XBridge C18, 200 mm x 19

mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: acetonitrilo al 5:95: agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95:5 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Gradiente: una retención de 0 minutos al 26% B, 26-66% B durante 20 minutos, luego se mantuvo 4 minutos a 100 % B; Tasa de flujo: 20 ml/min; Temperatura de columna: 25 °C. La recolección de fracciones fue activada por señales de MS y UV. Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga. El rendimiento del producto fue de 9.3 mg y su pureza estimada por análisis LCMS fue del 95%. Se utilizó LC/MS analítica para determinar la pureza final. Condiciones de inyección 1: Columna: Waters XBridge C18, 2.1 mm x 50 mm, partículas de 1.7 µm; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95:5 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradient:e: 0% B a 100% B durante 3 minutos, luego se mantuvo 0.50 minutos a 100% B; Fluido: 1 mL/min; Detección: MS y UV (220 nm). Resultados de la inyección 1: Pureza: 97,1%; Masa observada: 403.16; Tiempo de retención: 1.85 min. Condiciones de inyección 2: Columna: Waters XBridge C18, 2.1 mm x 50 mm, partículas de 1.7 µm; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo: agua con ácido trifluoroacético al 0.1%; Fase móvil B: 95:5 acetonitrilo: agua con ácido trifluoroacético al 0.1%; Temperatura: 50 °C; Gradient:e: 0% B a 100% B durante 3 minutos, luego se mantuvo 0.50 minutos a 100% B; Fluido: 1 mL/min; Detección: MS y UV (220 nm). Resultados de la inyección 2: Pureza: 95,1 %; Masa observada: 403.17; Tiempo de retención: 1.66 min. ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.96 (d, *J*=9.2 Hz, 1H), 7.12 (d, *J*=9.2 Hz, 1H), 5.93 (s, 1H), 4.99 (br s, 1H), 4.44-4.28 (m, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.56 (s, 3H), 3.31-3.17 (m, 1H), 3.14 (br s, 1H), 3.09-2.93 (m, 1H), 1.43 (br s, 9H), 1.20 (br d, *J*=6.7 Hz, 3H), 0.96 (br d, *J*=6.4 Hz, 3H).

INTERMEDIO 152

4-((2S,5R)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-6-metoxi-1-metil-1,5-naftiridin-2(1H)-ona, TFA

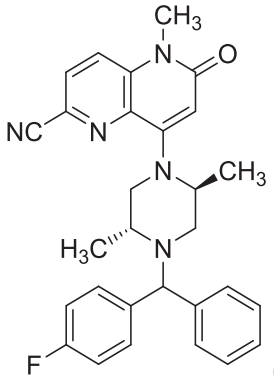


(I-152)

A una solución de diclorometano (4 mL) de (2R,5S)-4- (6-metoxi-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-4-il)-2,5-dimetilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo (220 mg, 0.547 mmol) de TFA (0.758 ml, 9.84 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. El análisis por LC/MS indicó que la reacción se había completado. El disolvente se eliminó y el material crudo se usó sin purificación adicional. Condiciones analíticas de LC\MS: Vol de inyección = 3 μL, Inicio% B 2, final %B 98, Tiempo de gradiente 1.5 minutos, Tasa de flujo 0.8 ml/min, longitud de onda 220 nm, par de solventes acetonitrilo/agua /TFA, disolvente A 100% Agua / 0.05% TFA, disolvente B 100% acetonitrilo / 0.05% TFA, Columna Acquity BEH C18 21. X 50 mm 1.7 μm, Temperatura del horno= 40 °C. Resultados de LC\MS; Tiempo de retención 1.1 minutos, masa observada.303.3 (M+1). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.95 (d, *J*=9.3 Hz, 1H), 7.09 (d, *J*=9.0 Hz, 1H), 6.04 (s, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.74-3.64 (m, 1H), 3.57-3.43 (m, 3H), 3.31 (s, 3H), 3.16 (dd, *J*=12.3, 3.3 Hz, 1H), 3.05 (td, *J*=6.8, 2.9 Hz, 1H), 2.60-2.53 (m, 1H), 1.02 (dd, *J*=7.8, 6.4 Hz, 6H).

EJEMPLO 182

8-[(2S,5R)-4-[(4-fluorofenil)(fenil)metil]-2,5-dimetilpiperazin-1-il]-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo



(182)

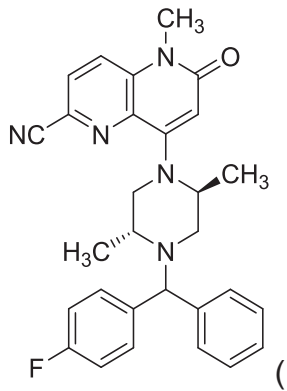
En un recipiente de reacción herméticamente cerrado, se combinó 8-((2S,5R)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo, TFA (41.1 mg, 100 µmol), (4-fluorofenil)(fenil)metanol (28.3 mg, 140 µmol) e yoduro de (cianometil)trimetilfosfonio (48.6 mg, 200 µmol) en acetonitrilo (200 µl). Se añadió la base de Hunig (75 µL, 429 µmol) y la mezcla de reacción se calentó a 110 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se inyectó directamente en una columna de gel de sílice de 12 g y se eluyó con acetato de etilo al 20-100% en hexanos para proporcionar el Ejemplo 182 como una mezcla diastomérica. Condiciones analíticas de LC\MS: Vol de inyección = 3 µL, Inicio% B 0, Final% B 100, Tiempo de gradiente 2 minutos, Tasa de flujo 1 ml / min, Longitud de onda 220 nm, Par de solvente acetonitrilo / agua /TFA, disolvente A 10% de acetonitrilo, 90% de agua / 0.05% de TFA, disolvente B 10% de agua, 90% de acetonitrilo / 0.05% TFA, Columna Acquity BEH C18 21. X 50 mm 1.7 µm, Temperatura del horno = 40 °C. Resultados de LC\MS; tiempo de retención de 1.4 minutos, masa observada 482.5 (M^+).

El material crudo se purificó adicionalmente mediante LC/MS preparativa con las siguientes condiciones: Columna: XBridge C18, partículas de 200 mm x 19 mm, 5 µm; Fase móvil A: acetonitrilo al 5:95: agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95:5 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Gradiente: una retención de 0 minutos al 47% B, 47-87% B durante 20 minutos, luego se mantuvo 4 minutos a 100 % B; Tasa de flujo: 20 ml/min; Temperatura de columna: 25 °C. La recolección de fracciones fue activada por señales de MS Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga para proporcionar 14.4 mg del compuesto del

título (30% de rendimiento). Peso molecular calculado 481.575. Condiciones de LC\MS QC-ACN-TFA-XB: Ion MS Observado 482.2, tiempo de retención 1.6 minutos. ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.18-8.10 (m, 1H), 8.06 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 7.68-7.48 (m, 4H), 7.39-7.26 (m, 2H), 7.25-7.08 (m, 3H), 6.00 (s, 1H), 4.67 (br s, 1H), 4.59 (br d, *J*=6.7 Hz, 1H), 3.76-3.62 (m, 1H), 3.55 (br d, *J*=12.8 Hz, 1H), 3.15-3.04 (m, 1H), 2.90-2.81 (m, 1H), 2.36 (br dd, *J*=17.4, 11.9 Hz, 1H), 1.35-1.28 (m, 3H), 1.24 (s, 1H), 1.07 (br t, *J*=5.6 Hz, 3H).

EJEMPLOS 183 Y 184

8-[(2S,5R)-4-[(4-fluorofenil)(fenil)metil]-2,5-dimetilpiperazin-1-il]-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo



(183-184)

El ejemplo 182 se separó en diastereómeros individuales utilizando cromatografía en fase sólida quiral: Columna: Chiralpak OJ-H, 21 x 250 mm; 5 micras, Fase móvil: 90% CO_2 / 10% metanol, Condiciones de flujo: 45 mL/min, longitud de onda del detector: 225 nm, Detalles de la inyección: 500 µl, 15 mg disueltos en 1 mL de metanol/acetonitrilo.

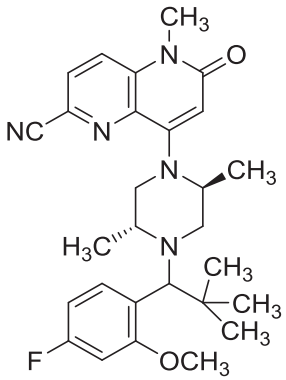
El primer diastereómero eluyente, Ejemplo 183 (66.4 mg), se aisló con un rendimiento del 20.2%. Se utilizó LC/MS analítica para determinar la pureza final. Condiciones de inyección 1: Columna: Waters XBridge C18, 2.1 mm x 50 mm, partículas de 1.7 µm; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95:5 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradient:e: 0% B a 100% B durante 3 minutos, luego se mantuvo 0.50 minutos a 100% B; Fluido: 1 mL/min; Detección: MS y UV (220 nm). Resultados de la inyección 1: Pureza: 100,0 %; Masa observada: 482.1;

Tiempo de retención: 2.49 min. Condiciones de inyección 2: Columna: Waters XBridge C18, 2.1 mm x 50 mm, partículas de 1.7 µm; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo: agua con ácido trifluoroacético al 0.1%; Fase móvil B: 95:5 acetonitrilo: agua con ácido trifluoroacético al 0.1%; Temperatura: 50 °C; Gradient:e: 0% B a 100% B durante 3 minutos, luego se mantuvo 0.50 minutos a 100% B; Fluido: 1 mL/min; Detección: MS y UV (220 nm). Resultados de la inyección 2: Pureza: 100,0 %; Masa observada: 482.11; Tiempo de retención: 1.75 min.

El segundo diastereómero eluyente, Ejemplo 184 (71.7 mg), se aisló con un rendimiento del 21.9%. Se utilizó LC/MS analítica para determinar la pureza final. Condiciones de inyección 1: Columna: Waters XBridge C18, 2.1 mm x 50 mm, partículas de 1.7 µm; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95:5 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradient:e: 0% B a 100% B durante 3 minutos, luego se mantuvo 0.50 minutos a 100% B; Fluido: 1 mL/min; Detección: MS y UV (220 nm). Resultados de la inyección 1: Pureza: 100,0 %; Masa observada: 482.11; Tiempo de retención: 2.51 min. Condiciones de inyección 2: Columna: Waters XBridge C18, 2.1 mm x 50 mm, partículas de 1.7 µm; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo: agua con ácido trifluoroacético al 0.1%; Fase móvil B: 95:5 acetonitrilo: agua con ácido trifluoroacético al 0.1%; Temperatura: 50 °C; Gradient:e: 0% B a 100% B durante 3 minutos, luego se mantuvo 0.50 minutos a 100% B; Fluido: 1 mL/min; Detección: MS y UV (220 nm). Resultados de la inyección 2: Pureza: 100,0 %; Masa observada: 482.1; Tiempo de retención: 1.76 min.

EJEMPLOS 185 Y 186

8-[(2S,5R)-4-[1-(4-fluoro-2-metoxifenil)-2,2-dimetilpropil]-2,5-dimetilpiperazin-1-il]-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo



(185-186)

Se selló en un vial 2 dram, 8-((2S,5R)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo, TFA (60 mg, 0.117 mmol), 1-(1-cloro-2,2-dimetilpropil)-4-fluoro-2-metoxibenceno (32.3 mg, 0.140 mmol) y yoduro de sodio (175 mg, 1.167 mmol) bajo nitrógeno. Se añadío la base de Hunig (0.102 ml, 0.583 mmol) y acetonitrilo (2 mL). La mezcla de reacción se calentó a 110 °C durante 5 horas en un reactor de microondas. El análisis LC/MS indicó que la reacción se había completado, con M+1 y M+42 (M+acetonitrilo) observados.

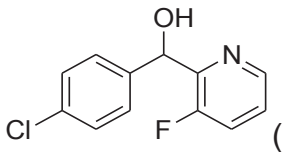
Los diastereómeros se separaron usando HPLC preparativa no quiral. El primer diastereómero eluyente, Ejemplo 185 (4.2 mg), se aisló con un rendimiento del 7.3%. Se utilizó LC/MS analítica para determinar la pureza final. Condiciones de inyección 1: Columna: Waters XBridge C18, 2.1 mm x 50 mm, partículas de 1.7 µm; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo: agua con ácido trifluoroacético al 0.1%; Fase móvil B: 95:5 acetonitrilo: agua con ácido trifluoroacético al 0.1%; Temperatura: 50 °C; Gradient:e: 0% B a 100% B durante 3 minutos, luego se mantuvo 0.50 minutos a 100% B; Fluido: 1 mL/min; Detección: MS y UV (220 nm). Resultados de la inyección 1: Pureza: 98,3 %; Masa observada: 492.2; Tiempo de retención: 1.55 min. Condiciones de inyección 2: Columna: Waters XBridge C18, 2.1 mm x 50 mm, partículas de 1.7 µm; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95:5 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradient:e: 0% B a 100% B durante 3 minutos, luego se mantuvo 0.50 minutos a 100% B; Fluido: 1 mL/min; Detección: MS y UV (220 nm). Resultados de la inyección 2: Pureza: 97,7 %; Masa observada: 492.21; Tiempo de

retención: 2.75 min.

El segundo diastereómero eluyente, Ejemplo 186 (3.7 mg), se aisló con un rendimiento del 6.4%. Se utilizó LC/MS analítica para determinar la pureza final. Condiciones de inyección 1: Columna: Waters XBridge C18, 2.1 mm x 50 mm, partículas de 1.7 µm; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo: agua con ácido trifluoroacético al 0.1%; Fase móvil B: 95:5 acetonitrilo: agua con ácido trifluoroacético al 0.1%; Temperatura: 50 °C; Gradient:e: 0% B a 100% B durante 3 minutos, luego se mantuvo 0.50 minutos a 100% B; Fluido: 1 mL/min; Detección: MS y UV (220 nm). Resultados de la inyección 1: Pureza: 98,4 %; Masa observada: 492.18; Tiempo de retención: 1.58 min. Condiciones de inyección 2: Columna: Waters XBridge C18, 2.1 mm x 50 mm, partículas de 1.7 µm; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95:5 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradient:e: 0% B a 100% B durante 3 minutos, luego se mantuvo 0.50 minutos a 100% B; Fluido: 1 mL/min; Detección: MS y UV (220 nm). Resultados de la inyección 2: Pureza: 99.2 %; Masa observada: 492.21; Tiempo de retención: 2.79 min.

INTERMEDIO 153

(4-Clorofenil)(3-fluoropiridin-2-il)metanol



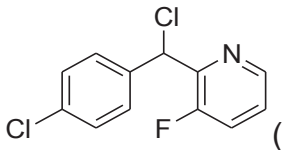
(I-153)

En un matraz de fondo redondo y seco de 250 mL, se disolvió 3-fluoropicolinaldehído (677 mg, 5.41 mmol) en THF (20 mL) y se enfrió en un baño de hielo bajo nitrógeno. A esta solución fría, se añadió bromuro de (4-clorofenil)magnesio en éter dietílico (6.49 ml, 6.49 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0 ºC durante 45 minutos y a temperatura ambiente durante 10 minutos. La reacción se detuvo mediante la adición de 3 mL de cloruro de amonio acuoso saturado. La mezcla se particionó entre acetato de etilo y salmuera. La porción orgánica se concentró y el residuo se cromatografió en

una columna de gel de sílice de 24 g con acetato de etilo al 0-60% en hexanos. Las fracciones que contenían el producto se combinaron, se concentraron y se secaron a alto vacío durante la noche. El análisis de RMN mostró que este material era> 95% puro. ^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ 8.43 (br d, J=2.9 Hz, 1H), 7.48-7.17 (m, 6H), 5.98 (br s, 1H), 5.29 (br d, J=4.4 Hz, 1H). Condiciones analíticas de LC\MS: Vol de inyección = 3 μL, Inicio% B 2, final %B 98, Tiempo de gradiente 1.5 minutos, Tasa de flujo 0.8 ml/min, longitud de onda 220 nm, par de solventes acetonitrilo/agua /TFA, disolvente A 100% agua / 0.05% TFA, disolvente B 100% acetonitrilo / 0.05% TFA, Columna Acquity BEH C18 21. X 50 mm 1.7 μm, Temperatura del horno= 40 °C. Resultados de LC\MS; Tiempo de retención 1.3 minutos, masa observada.237.9 (M+1).

INTERMEDIO 154

2-(cloro(4-clorofenil)metil)-3-fluoropiridina

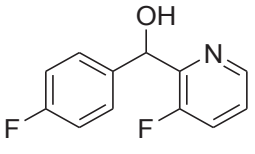


(I-154)

En un matraz de fondo redondo de 250 mL, se disolvió (4-clorofenil) (3-fluoropiridin-2-il)metanol (750 mg, 3.16 mmol) en diclorometano (15.779 ml) y se añadió cloruro de tionilo (4.61 mL, 63.1 mmol) El recipiente de reacción se cerró herméticamente y se calentó a 40 ºC durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se vertió en 100 mL de carbonato de potasio saturado en un baño de agua con hielo. La mezcla se particionó entre diclorometano y agua. Las porciones orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de magnesio y se filtraron. El disolvente se eliminó para proporcionar 2-(cloro(4-clorofenil)metil)-3-fluoropiridina (793 mg, 3.10 mmol, 98% de rendimiento). ^{1}H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 8.50 (d, J=4.6 Hz, 1H), 7.56 (d, J=8.3 Hz, 2H), 7.43 (ddd, J=9.7, 8.4, 1.2 Hz, 1H), 7.35 (d, J=8.6 Hz, 2H), 7.31 (dd, J=8.3, 4.2 Hz, 1H), 6.40 (s, 1H).

INTERMEDIO 155

(4-fluorofenil)(3-fluoropiridin-2-il)metanol

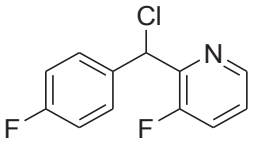


(I-155)

En un matraz de fondo redondo y seco de 250 mL, se disolvió 3-fluoropicolinaldehído (545 mg, 4.36 mmol) en THF (20 mL) y se enfrió en un baño de hielo bajo nitrógeno. A esta solución fría se añadió bromuro de (4-fluorofenil)magnesio en dietiléter (2.61 mL, 5.23 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0 ºC durante 45 minutos y a temperatura ambiente durante 10 minutos. La reacción se detuvo mediante la adición de 3 mL de cloruro de amonio acuoso saturado. La mezcla se particionó entre acetato de etilo y salmuera. La porción orgánica se concentró y el residuo se cromatografió en una columna de gel de sílice de 24g con acetato de etilo al 0-60% en hexanos. Las fracciones que contenían el producto se combinaron, se concentraron y se secaron a alto vacío durante la noche. El análisis de RMN mostró que este material era> 95% puro. ^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ 8.44 (br d, *J*=3.2 Hz, 1H), 7.52-7.23 (m, 4H), 7.02 (br t, *J*=8.3 Hz, 2H), 5.99 (br d, *J*=6.1 Hz, 1H), 5.27 (br d, *J*=6.4 Hz, 1H). Condiciones analíticas de LC\MS: Vol de inyección = 3 μL, Inicio% B 2, final %B 98, Tiempo de gradiente 1.5 minutos, Tasa de flujo 0.8 ml/min, longitud de onda 220 nm, par de solventes acetonitrilo/agua /TFA, disolvente A 100% agua / 0.05% TFA, disolvente B 100% acetonitrilo / 0.05% TFA, Columna Acquity BEH C18 21. X 50 mm 1.7 μm, Oven Temp= 40 °C. LC\MS results; retention time 1.2 minutes, observed mass 221.9 (M^{+1}).

INTERMEDIO 156

2-(chloro(4-fluorofenil)metil)-3-fluoropiridina



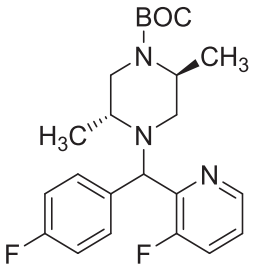
(I-156)

En un matraz de fondo redondo de 250 mL, se disolvió (4-fluorofenil)(3-fluoropiridin-2-il)metanol (613 mg, 2.77 mmol) en diclorometano (12 mL) y se

añadió cloruro de tionilo (4.04 mL, 55.4 mmol) . El recipiente de reacción se cerró herméticamente y se calentó a 40 ºC durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se vertió en 100 mL de carbonato de potasio saturado en un baño de agua con hielo. La mezcla se particionó entre diclorometano y agua. Las porciones orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de magnesio y se filtraron. El disolvente se eliminó para proporcionar 2-(cloro(4-fluorofenil)metil)-3-fluoropiridina (798 mg, 3.33 mmol) como un aceite transparente. ^{1}H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 8.51 (d, *J*=4.4 Hz, 1H), 7.60 (dd, *J*=8.7, 5.3 Hz, 2H), 7.43 (ddd, *J*=9.7, 8.4, 1.2 Hz, 1H), 7.33-7.29 (m, 1H), 7.07 (t, *J*=8.7 Hz, 2H), 6.42 (s, 1H).

INTERMEDIOS157 Y 158

(2S,5R)-4-((4-fluorofenil)(3-fluoropiridin-2-il)metil)-2,5-dimetilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo



(I-157 y I-158)

En un matraz de fondo redondo, se disolvió 2-(cloro(4-fluorofenil)metil)-3-fluoropiridina (790 mg, 3.30 mmol) en acetonitrilo (16.5 mL). A esta solución, se añadió yoduro de potasio (54.7 mg, 0.330 mmol), trietilamina (0.919 mL, 6,59 mmol) y (2S,5R)-2,5-dimetilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo (706 mg, 3.30 mmol) secuencialmente. Después de calentar a 75 °C durante 5 horas, TLC en acetato de etilo/hexanos 2:3 mostró una traza de material de partida y dos compuestos nuevos de menor rf. LS\MS fue consistente con 2 productos principales, cada uno con el MW correcto correspondiente a los dos diastereómeros separables. El material crudo se cromatografió en una columna de gel de sílice de 24 g con acetato de etilo al 10-50% en hexanos para separar dos fracciones principales etiquetadas como Aislado 1 y Aislado 02. LCMS mostró que cada fracción era consistente con un solo diastereómero

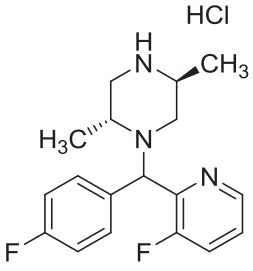
contaminado con una pequeña cantidad del otro diastereómero.

Intermedio 157: Aislado-1, primera fracción de elución. Condiciones analíticas de LC\MS: Vol de inyección = 1 μL, Inicio% B 0, Final% B 100, Tiempo de gradiente 2 minutos, Tasa de flujo 1 ml / min, Longitud de onda 220 nm, Par de solvente acetonitrilo / agua /TFA, disolvente A 10% de acetonitrilo, 90% de agua / 0.05% de TFA, disolvente B 10% de agua, 90% de acetonitrilo / 0.05% TFA, Columna Acquity BEH C18 21. X 50 mm 1.7 μm, Temperatura del horno = 40 °C. Resultados de LC\MS; tiempo de retención de 1.27 minutos, masa observada 418.5 (MH^+).

Intermedio 158: Aislado-2, segunda fracción de elución. Condiciones analíticas de LC\MS: Vol de inyección = 1 μL, Inicio% B 0, Final% B 100, Tiempo de gradiente 2 minutos, Tasa de flujo 1 ml / min, Longitud de onda 220 nm, Par de solvente acetonitrilo / agua /TFA, disolvente A 10% de acetonitrilo, 90% de agua / 0.05% de TFA, disolvente B 10% de agua, 90% de acetonitrilo / 0.05% TFA, Columna Acquity BEH C18 21. X 50 mm 1.7 μm, Temperatura del horno = 40 °C. Resultados de LC\MS; tiempo de retención de 1.31 minutos, masa observada 418.1 (MH^+).

INTERMEDIOS 159 Y 160

(2R,5S)-1-((4-fluorofenil)(3-fluoropiridin-2-il)metil)-2,5-dimetilpiperazina, HCl



(I-159 y I-160)

Una solución de cada diastereómero separado de (2S,5R)-4 -((4-fluorofenil) (3-fluoropiridin-2-il) metil)-2,5-dimetilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo (422 mg, 1.011) mmol) en diclorometano (20 mL) se enfrió en un baño de hielo y se añadió ácido clorhídrico (4 M en dioxano) (4 mL, 16.00 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La

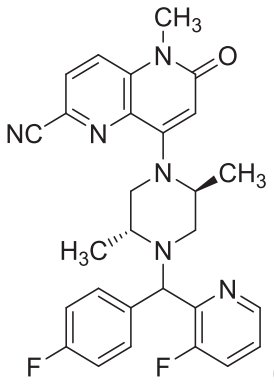
reacción se juzgó completa por TLC. El disolvente se eliminó y el residuo se secó a alto vacío.

Intermedio 159: Diastereómero 1 de la primera muestra eluyente de (2S,5R)-4 -((4-fluorofenil)(3-fluoropiridin-2-il)metil)-2,5-dimetilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo (350 mg, 0.989 mmol, 98% de rendimiento). Condiciones analíticas de LC\MS: Vol de inyección = 1 μL, Inicio% B 0, Final% B 100, Tiempo de gradiente 2 minutos, Tasa de flujo 1 ml / min, Longitud de onda 220 nm, Par de solvente acetonitrilo / agua /TFA, disolvente A 10% de acetonitrilo, 90% de agua / 0.1% de TFA, disolvente B 10% de agua, 90% de acetonitrilo / 0.1% TFA, Columna Acquity BEH C18 21. X 50 mm 1.7 μm, Temperatura del horno = 40 °C. Resultados de LC\MS; tiempo de retención de 1.3 minutos, masa observada 318.0 (MH^+).

Intermedio 160: Diastereómero 2 de la segunda muestra de elución de (2S,5R)-4 -((4-fluorofenil)(3-fluoropiridin-2-il)metil)-2,5-dimetilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo (350 mg, 0.989 mmol, 98% de rendimiento). Condiciones analíticas de LC\MS: Vol de inyección = 1 μL, Inicio% B 0, Final% B 100, Tiempo de gradiente 2 minutos, Tasa de flujo 1 ml / min, Longitud de onda 220 nm, Par de solvente acetonitrilo / agua /TFA, disolvente A 10% de acetonitrilo, 90% de agua / 0.1% de TFA, disolvente B 10% de agua, 90% de acetonitrilo / 0.1% TFA, Columna Acquity BEH C18 21. X 50 mm 1.7 μm, Temperatura del horno = 40 °C. Resultados de LC\MS; tiempo de retención de 1.4 minutos, masa observada 318.0 (MH^+).

EJEMPLO 187

8-[(2S,5R)-4-[(4-fluorofenil)(3-fluoropIridin-2-il)metil]-2,5-dimetilpiperazin-1-il]-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo



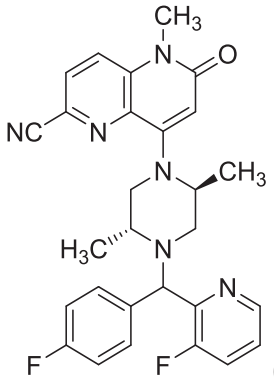
(187)

El Intermedio 159, diastereómero 1 de (2R,5S)-1-((4-fluorofenil)(3-fluoropiridin-2-il)metil)-2,5-dimetilpiperazina, HCl (317 mg, 1.000 mmol) y fluorometanosulfonato de 6-ciano-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-4-ilo (333 mg, 1 mmol) se disolvió en acetonitrilo (10 mL). Se añadió base de Hunig (700 µl, 4.00 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 80 ºC durante la noche. El material crudo se cromatografió con metanol al 0-15% en acetato de etilo en una columna de gel de sílice de 24 g para proporcionar 8-((2S,5R)-4 -((4-fluorofenil)(3-fluoropiridin-2-il)metilo)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo (73 mg, 0.143 mmol, 14% de rendimiento). ^{1}H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 8.43 (d, *J*=4.4 Hz, 1H), 7.79-7.74 (m, 1H), 7.72-7.64 (m, 3H), 7.33 (ddd, *J*=10.1, 8.5, 1.2 Hz, 1H), 7.18 (dt, *J*=8.4, 4.2 Hz, 1H), 7.03 (t, *J*=8.7 Hz, 2H), 6.11 (s, 1H), 5.19 (s, 1H), 4.57 (br s, 1H), 3.86-3.76 (m, 1H), 3.68-3.63 (m, 1H), 3.62 (s, 3H), 3.27-3.19 (m, 1H), 3.14 (dd, *J*=11.5, 3.7 Hz, 1H), 2.27 (br d, *J*=10.8 Hz, 1H), 1.38 (d, *J*=6.6 Hz, 3H), 1.18 (d, *J*=6.4 Hz, 3H). Condiciones analíticas de LC\MS: Vol de inyección = 1 µL, Inicio% B 0, Final% B 100, Tiempo de gradiente 2 minutos, Tasa de flujo 1 ml / min, Longitud de onda 220 nm, Par de solvente acetonitrilo / agua /TFA, disolvente A 10% de acetonitrilo, 90% de agua / 0.1% de TFA, disolvente B 10% de agua, 90% de acetonitrilo / 0.1% TFA, Columna Acquity BEH C18 21. X 50 mm 1.7 µm, Temperatura del horno = 40 °C. Resultados de LC\MS; tiempo de retención de 1.7 minutos, masa observada 501.1 (MH^+).

EJEMPLO 188

Estereoquímica H

8-[(2S,5R)-4-[(4-fluorofenil)(3-fluoropiridin-2-il)metil]-2,5-dimetilpiperazin-1-il]-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo

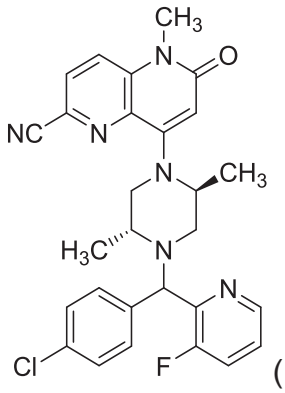


(188)

El Ejemplo 188 se preparó a partir del Intermedio 160, diastereómero 2 de (2R,5S)-1-((4-fluorofenil)(3-fluoropiridin-2-il)metil)-2,5-dimetilpiperazina, según el procedimiento general del Ejemplo 187. El compuesto (175 mg) se aisló con un rendimiento del 35%. ^{1}H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 8.49 (d, J=4.6 Hz, 1H), 7.80-7.74 (m, 1H), 7.70-7.65 (m, 3H), 7.38 (td, J=9.2, 1.2 Hz, 1H), 7.20 (dt, J=8.4, 4.2 Hz, 1H), 7.01 (t, J=8.7 Hz, 2H), 6.13 (s, 1H), 5.16 (s, 1H), 4.51 (br s, 1H), 3.86 (br d, J=11.0 Hz, 1H), 3.72 (dd, J=12.2, 3.2 Hz, 1H), 3.63 (s, 3H), 3.21-3.13 (m, 1H), 3.03 (dd, J=11.9, 3.5 Hz, 1H), 1.38 (d, J=6.6 Hz, 3H), 1.19 (d, J=6.6 Hz, 3H). Condiciones analíticas de LC\MS: Vol de inyección = 1 μL, Inicio% B 0, Final% B 100, Tiempo de gradiente 2 minutos, Tasa de flujo 1 ml / min, Longitud de onda 220 nm, Par de solvente acetonitrilo / agua /TFA, disolvente A 10% de acetonitrilo, 90% de agua / 0.1% de TFA, disolvente B 10% de agua, 90% de acetonitrilo / 0.1% TFA, Columna Acquity BEH C18 21. X 50 mm 1.7 μm, Temperatura del horno = 40 °C. Resultados de LC\MS; tiempo de retención de 1.7 minutos, masa observada 501.1 (MH^+).

EJEMPLOS 189 Y 190

8-[(2S,5R)-4-[(4-clorofenil)(3-fluoropiridin-2-il)metil]-2,5-dimetilpiperazin-1-il]-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo



(189-190)

En un matraz de fondo redondo de 100 mL, se disolvió 2-(cloro (4-clorofenil)metil)-3-fluoropiridina (775 mg, 3.03 mmol) en acetonitrilo (8400 µl). A esta solución, se añdió 8-((2S,5R)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo (500 mg , 1.681 mmol), trietilamina (469 µl, 3.36 mmol) y yoduro de potasio (27.9 mg, 0.168 mmol) secuencialmente. La mezcla de reacción se selló bajo nitrógeno y se calentó a 75 ºC durante 2 horas. El material bruto se cromatografió con acetato de etilo al 0-100% en hexanos. Se separaron dos picos amplios y se aislaron, cada uno con la masa correcta. La coinyección en LCMS mostró dos picos y los cambios de H-RMN fueron similares pero no idénticos, consistentes con los diastereoisómeros.

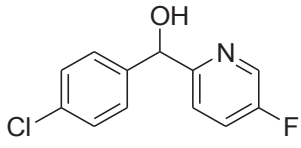
Ejemplo 189: Diastereómero 1 (425 mg, 0.806 mmol, 47.9% de rendimiento); Condiciones analíticas de LC\MS: Vol de inyección = 1 µL, Inicio% B 0, Final% B 100, Tiempo de gradiente 2 minutos, Tasa de flujo 1 ml / min, Longitud de onda 220 nm, Par de solvente acetonitrilo / agua /TFA, disolvente A 10% de acetonitrilo, 90% de agua / 0.05% de TFA, disolvente B 10% de agua, 90% de acetonitrilo / 0.05% TFA, Columna Acquity BEH C18 21. X 50 mm 1.7 µm, Temperatura del horno = 40 °C. Resultados de LC\MS; tiempo de retención de 1.8 minutos, masa observada 517.1 (MH^+). ^{1}H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 8.40 (d, J=4.4 Hz, 1H), 7.79-7.72 (m, 1H), 7.69-7.61 (m, 3H), 7.36-7.26 (m, 3H), 7.16 (dt, J=8.4, 4.2 Hz, 1H), 6.08 (s, 1H), 5.17 (s, 1H), 4.54 (br s, 1H), 3.78 (br d, J=9.0 Hz, 1H), 3.65-3.60 (m, 1H), 3.59 (s, 3H), 3.25-3.16 (m, 1H), 3.12 (dd, J=11.5, 3.4 Hz, 1H), 2.24 (br d, J=11.5 Hz, 1H), 1.35 (d, J=6.6 Hz, 3H), 1.16 (d, J=6.6 Hz, 3H).

Ejemplo 190: Diastereómero 2: (50 mg, 0.081 mmol, rendimiento del

4.83%); Condiciones analíticas de LC\MS: Vol de inyección = 1 μL, Inicio% B 0, Final% B 100, Tiempo de gradiente 2 minutos, Tasa de flujo 1 ml / min, Longitud de onda 220 nm, Par de solvente acetonitrilo / agua /TFA, disolvente A 10% de acetonitrilo, 90% de agua / 0.05% de TFA, disolvente B 10% de agua, 90% de acetonitrilo / 0.05% TFA, Columna Acquity BEH C18 21. X 50 mm 1.7 μm, Temperatura del horno = 40 °C. Resultados de LC\MS; tiempo de retención de 1.8 minutos, masa observada 517.1 (MH+). ^{1}H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 8.48 (d, J=4.6 Hz, 1H), 7.81-7.74 (m, 1H), 7.66 (dd, J=12.1, 8.7 Hz, 3H), 7.41-7.34 (m, 1H), 7.34-7.27 (m, 3H), 7.23-7.13 (m, 1H), 6.12 (s, 1H), 5.15 (s, 1H), 4.49 (br s, 1H), 3.86 (br d, J=10.8 Hz, 1H), 3.71 (dd, J=12.2, 2.9 Hz, 1H), 3.63 (s, 3H), 3.19-3.11 (m, 1H), 3.04 (dd, J=11.7, 3.4 Hz, 1H), 2.47 (dd, J=11.9, 1.1 Hz, 1H), 1.38 (d, J=6.6 Hz, 3H), 1.19 (d, J=6.4 Hz, 3H).

INTERMEDIO 161

(4-Clorofenil)(5-fluoropiridin-2-il)metanol

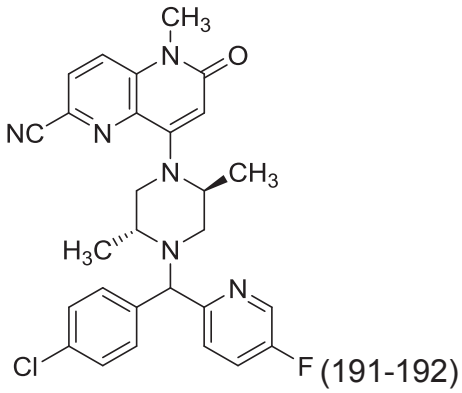


(161)

Se preparó (4-clorofenil)(5-fluoropiridin-2-il)metanol de acuerdo con el procedimiento general descrito para la preparación del Intermedio 153 (4-clorofenil)(3-fluoropiridin-2-il)metanol. ^{1}H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 8.44 (br s, 1H), 7.47-7.27 (m, 5H), 7.19 (br s, 1H), 5.76 (br s, 1H), 5.04-4.49 (br m, 1H).

EJEMPLOS 191 Y 192

8-[(2S,5R)-4-[(4-clorofenil)(5-fluoropiridin-2-il)metil]-2,5-dimetilpiperazin-1-il]-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo



(191-192)

Se preparó (8-[(2S,5R)-4-[(4-clorofenil)(5-fluoropiridin-2-il)metil]-2,5-dimetilpiperazin-1-il]-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridin-2-carbonitrilo de acuerdo con el procedimiento general descrito para la preparación del Ejemplo 182, 8-[(2S,5R)-4-[(4-fluorofenil)(fenil)metilo]-2,5-dimetilpiperazin-1-il]-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo. Los diastereoisómeros se separaron usando cromatografía en fase sólida quiral: Columna: Chiral AD, 30 x 250 mm, 5 micras, Fase móvil: 70% CO_2 / 30% IPA con 0.1% DEA, Condiciones de flujo: 100 mL/min, longitud de onda del detector: 220 nm, Detalles de la inyección: 1000 µL 15.8 mg disueltos en 3 mL de metanol.

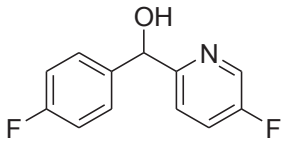
Ejemplo 191: El primer diastereómero eluyente (5.5 mg) se aisló con un rendimiento del 6.6%. Se utilizó LC/MS analítica para determinar la pureza final. Condiciones de inyección 1: Columna: Waters XBridge C18, 2.1 mm x 50 mm, partículas de 1.7 µm; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo: agua con ácido trifluoroacético al 0.1%; Fase móvil B: 95:5 acetonitrilo: agua con ácido trifluoroacético al 0.1%; Temperatura: 50 °C; Gradient:e: 0% B a 100% B durante 3 minutos, luego se mantuvo 0.50 minutos a 100% B; Fluido: 1 mL/min; Detección: MS y UV (220 nm). Resultados de la inyección 1: Pureza: 100,0 %; Masa observada: 517.25; Tiempo de retención: 1.61 min. Condiciones de inyección 2: Columna: Waters XBridge C18, 2.1 mm x 50 mm, partículas de 1.7 µm; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95:5 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradient:e: 0% B a 100% B durante 3 minutos, luego se mantuvo 0.50 minutos a 100% B; Fluido: 1 mL/min; Detección: MS y UV (220 nm). Resultados de la inyección 2: Pureza: 98,9 %; Masa observada: 517.07; Tiempo de

retención: 2.26 min.

Ejemplo 192: El segundo diastereómero eluyente (6.4 mg) se aisló con un rendimiento del 7.7%. Se utilizó LC/MS analítica para determinar la pureza final. Condiciones de inyección 1: Columna: Waters XBridge C18, 2.1 mm x 50 mm, partículas de 1.7 µm; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo: agua con ácido trifluoroacético al 0.1%; Fase móvil B: 95:5 acetonitrilo: agua con ácido trifluoroacético al 0.1%; Temperatura: 50 °C; Gradient:e: 0% B a 100% B durante 3 minutos, luego se mantuvo 0.50 minutos a 100% B; Fluido: 1 mL/min; Detección: MS y UV (220 nm). Resultados de la inyección 1: Pureza: 96,3 %; Masa observada: 517.22; Tiempo de retención: 1.67 min. Condiciones de inyección 2: Columna: Waters XBridge C18, 2.1 mm x 50 mm, partículas de 1.7 µm; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95:5 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradient:e: 0% B a 100% B durante 3 minutos, luego se mantuvo 0.50 minutos a 100% B; Fluido: 1 mL/min; Detección: MS y UV (220 nm). Resultados de la inyección 2: Pureza: 100,0 %; Masa observada: 516.97; Tiempo de retención: 2.26 min.

INTERMEDIO 162

(4-fluorofenil)(5-fluoropiridin-2-il)metanol



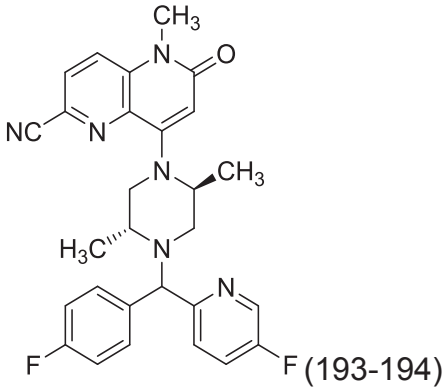
(I-162)

Se preparó (4-fluorofenil)(5-fluoropiridin-2-il)metanol según el procedimiento general utilizado para preparar el Intermedio 153 (4-clorofenil)(3-fluoropiridin-2-il) metanol. ^{1}H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 8.44 (br s, 1H), 7.49-7.27 (m, 3H), 7.18 (br d, *J*=3.9 Hz, 1H), 7.05 (br t, *J*=7.9 Hz, 2H), 5.77 (br s, 1H), 4.78 (br s, 1H).

EJEMPLOS 193 Y 194

8-[(2S,5R)-4-[(4-fluorofenil)(5-fluoropiridin-2-il)metil]-2,5-dimetilpiperazin-1-il]-5-

metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo



(193-194)

Los diastereómeros se prepararon de acuerdo con el procedimiento general usado para preparar los Ejemplos 183-184.

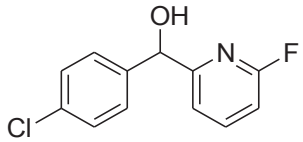
Ejemplo 193: El primer diastereómero eluyente (16.4 mg) se aisló con un rendimiento del 20.4%. Se utilizó LC/MS analítica para determinar la pureza final. Condiciones de inyección 1: Columna: Waters XBridge C18, 2.1 mm x 50 mm, partículas de 1.7 µm; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95:5 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradient:e: 0% B a 100% B durante 3 minutos, luego se mantuvo 0.50 minutos a 100% B; Fluido: 1 mL/min; Detección: MS y UV (220 nm). Resultados de la inyección 1: Pureza: 100,0 %; Masa observada: 501.17; Tiempo de retención: 2.26 min. Condiciones de inyección 2: Columna: Waters XBridge C18, 2.1 mm x 50 mm, partículas de 1.7 µm; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo: agua con ácido trifluoroacético al 0.1%; Fase móvil B: 95:5 acetonitrilo: agua con ácido trifluoroacético al 0.1%; Temperatura: 50 °C; Gradient:e: 0% B a 100% B durante 3 minutos, luego se mantuvo 0.50 minutos a 100% B; Fluido: 1 mL/min; Detección: MS y UV (220 nm). Resultados de la inyección 2: Pureza: 100,0 %; Masa observada: 501.18, 501.18; Tiempo de retención: 1.42, 1.45 min.

Ejemplo 194: El segundo diastereómero eluyente (6.8 mg) se aisló con un rendimiento del 8.4%. Se utilizó LC/MS analítica para determinar la pureza final. Condiciones de inyección 1: Columna: Waters XBridge C18, 2.1 mm x 50 mm, partículas de 1.7 µm; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo: agua con ácido trifluoroacético al 0.1%; Fase móvil B: 95:5 acetonitrilo: agua con ácido

trifluoroacético al 0.1%; Temperatura: 50 °C; Gradient:e: 0% B a 100% B durante 3 minutos, luego se mantuvo 0.50 minutos a 100% B; Fluido: 1 mL/min; Detección: MS y UV (220 nm). Resultados de la inyección 1: Pureza: 97,8 %; Masa observada: 501.2; Tiempo de retención: 1.51 min. Condiciones de inyección 2: Columna: Waters XBridge C18, 2.1 mm x 50 mm, partículas de 1.7 µm; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95:5 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradient:e: 0% B a 100% B durante 3 minutos, luego se mantuvo 0.50 minutos a 100% B; Fluido: 1 mL/min; Detección: MS y UV (220 nm). Resultados de la inyección 2: Pureza: 100,0 %; Masa observada: 501.02; Tiempo de retención: 2.11 min.

INTERMEDIO 163

(4-Clorofenil)(6-fluoropiridin-2-il)metanol

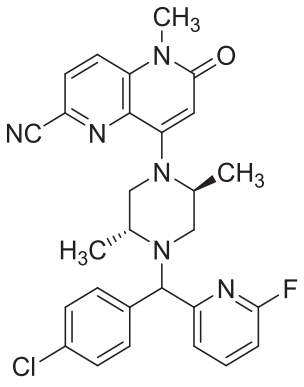


(I-163)

Se preparó (4-clorofenil)(6-fluoropiridin-2-il)metanol de acuerdo con el procedimiento general utilizado para preparar el Intermedio 153, (4-clorofenil)(3-fluoropiridin-2-il)metanol. ^{1}H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 7.78 (q, *J*=7.8 Hz, 1H), 7.35 (m, 5H), 7.11 (dd, *J*=7.3, 2.2 Hz, 1H), 6.86 (dd, *J*=8.1, 2.4 Hz, 1H), 5.75 (d, *J*=4.4 Hz, 1H), 4.09 (d, *J*=4.6 Hz, 1H).

EJEMPLOS 195 Y 196

8-[(2S,5R)-4-[(4-clorofenil)(6-fluoropiridin-2-il)metil]-2,5-dimetilpiperazin-1-il]-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo



(195-196)

Los diastereómeros se prepararon y separaron de acuerdo con el procedimiento general utilizado para preparar el Ejemplo 182, 8-[(2S,5R)-4- [(4-fluorofenil(fenil)metil]-2,5-dimetilpiperazin-1-il]-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo.

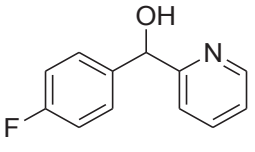
Ejemplo 195: El primer diastereómero eluyente (4.1 mg) se aisló con un rendimiento del 4.9 %. Se utilizó LC/MS analítica para determinar la pureza final. Condiciones de inyección 1: Columna: Waters XBridge C18, 2.1 mm x 50 mm, partículas de 1.7 µm; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo: agua con ácido trifluoroacético al 0.1%; Fase móvil B: 95:5 acetonitrilo: agua con ácido trifluoroacético al 0.1%; Temperatura: 50 °C; Gradient:e: 0% B a 100% B durante 3 minutos, luego se mantuvo 0.50 minutos a 100% B; Fluido: 1 mL/min; Detección: MS y UV (220 nm). Resultados de la inyección 1: Pureza: 95,8 %; Masa observada: 516.92; Tiempo de retención: 1.7 min. Condiciones de inyección 2: Columna: Waters XBridge C18, 2.1 mm x 50 mm, partículas de 1.7 µm; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95:5 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradient:e: 0% B a 100% B durante 3 minutos, luego se mantuvo 0.50 minutos a 100% B; Fluido: 1 mL/min; Detección: MS y UV (220 nm). Resultados de la inyección 2: Pureza: 98,7 %; Masa observada: 516.93; Tiempo de retención: 2.37 min.

Ejemplo 196: El segundo diastereómero eluyente (4 mg) se aisló con un rendimiento del 4.8%. Se utilizó LC/MS analítica para determinar la pureza final. Condiciones de inyección 1: Columna: Waters XBridge C18, 2.1 mm x 50 mm, partículas de 1.7 µm; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo: agua con ácido

trifluoroacético al 0.1%; Fase móvil B: 95:5 acetonitrilo: agua con ácido trifluoroacético al 0.1%; Temperatura: 50 °C; Gradient:e: 0% B a 100% B durante 3 minutos, luego se mantuvo 0.50 minutos a 100% B; Fluido: 1 mL/min; Detección: MS y UV (220 nm). Resultados de la inyección 1: Pureza: 97,9 %; Masa observada: 517.05, 517.1; Tiempo de retención: 1.61, 1.71 min. Condiciones de inyección 2: Columna: Waters XBridge C18, 2.1 mm x 50 mm, partículas de 1.7 µm; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95:5 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradient:e: 0% B a 100% B durante 3 minutos, luego se mantuvo 0.50 minutos a 100% B; Fluido: 1 mL/min; Detección: MS y UV (220 nm). Resultados de la inyección 2: Pureza: 98,7 %; Masa observada: 517.18; Tiempo de retención: 2.37 min.

INTERMEDIO 164

(4-fluorofenil)(piridin-2-il)metanol

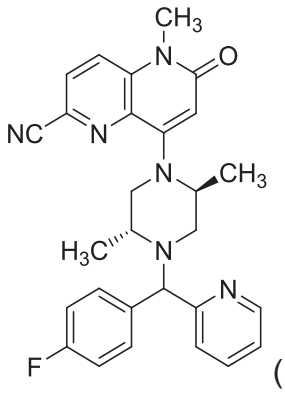


(I-164)

Se preparó (4-fluorofenil)(piridin-2-il)metanol de acuerdo con el procedimiento general utilizado para preparar el Intermedio 153, (4-clorofenil)(3-fluoropiridin-2-il) metanol. ^{1}H RMN (500 MHz, CLOROFORMO-d) δ 8.59 (d, *J*=4.9 Hz, 1H), 7.65 (td, *J*=7.6, 1.7 Hz, 1H), 7.36 (dd, *J*=8.6, 5.4 Hz, 2H), 7.23 (dd, *J*=7.2, 5.0 Hz, 1H), 7.14 (d, *J*=7.8 Hz, 1H), 7.04 (t, *J*=8.7 Hz, 2H), 5.75 (d, *J*=2.0 Hz, 1H), 5.43-5.14 (m, 1H).

EJEMPLOS 197 Y 198

8-[(2S,5R)-4-[(4-fluorofenil)(piridin-2-il)metil]-2,5-dimetilpiperazin-1-il]-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo



(197-198)

Los diastereoisómeros se prepararon y separaron de acuerdo con el procedimiento general utilizado para preparar los Ejemplos 183-184.

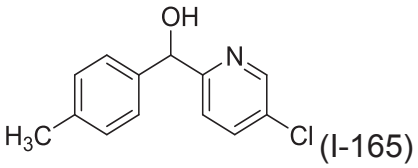
Ejemplo 197: El primer diastereómero eluyente (5.8 mg) se aisló con un rendimiento del 7.5%. Se utilizó LC/MS analítica para determinar la pureza final. Condiciones de inyección 1: Columna: Waters XBridge C18, 2.1 mm x 50 mm, partículas de 1.7 µm; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95:5 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradient:e: 0% B a 100% B durante 3 minutos, luego se mantuvo 0.50 minutos a 100% B; Fluido: 1 mL/min; Detección: MS y UV (220 nm). Resultados de la inyección 1: Pureza: 98,6 %; Masa observada: 483.24; Tiempo de retención: 1.96 min. Condiciones de inyección 2: Columna: Waters XBridge C18, 2.1 mm x 50 mm, partículas de 1.7 µm; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo: agua con ácido trifluoroacético al 0.1%; Fase móvil B: 95:5 acetonitrilo: agua con ácido trifluoroacético al 0.1%; Temperatura: 50 °C; Gradient:e: 0% B a 100% B durante 3 minutos, luego se mantuvo 0.50 minutos a 100% B; Fluido: 1 mL/min; Detección: MS y UV (220 nm). Resultados de la inyección 2: Pureza: 100,0 %; Masa observada: 483.23; Tiempo de retención: 1.47 min.

Ejemplo 198: El segundo diastereómero eluyente (5.2 mg) se aisló con un rendimiento del 6.7%. Se utilizó LC/MS analítica para determinar la pureza final. Condiciones de inyección 1: Columna: Waters XBridge C18, 2.1 mm x 50 mm, partículas de 1.7 µm; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95:5 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradient:e: 0% B a 100% B durante 3 minutos, luego

se mantuvo 0.50 minutos a 100% B; Fluido: 1 mL/min; Detección: MS y UV (220 nm). Resultados de la inyección 1: Pureza: 93,7 %; Masa observada: 483.24; Tiempo de retención: 1.95 min. Condiciones de inyección 2: Columna: Waters XBridge C18, 2.1 mm x 50 mm, partículas de 1.7 µm; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo: agua con ácido trifluoroacético al 0.1%; Fase móvil B: 95:5 acetonitrilo: agua con ácido trifluoroacético al 0.1%; Temperatura: 50 °C; Gradient:e: 0% B a 100% B durante 3 minutos, luego se mantuvo 0.50 minutos a 100% B; Fluido: 1 mL/min; Detección: MS y UV (220 nm). Resultados de la inyección 2: Pureza: 99,3 %; Masa observada: 483.21; Tiempo de retención: 1.46 min.

INTERMEDIO 165

(5-cloropiridin-2-il)(p-tolil)metanol

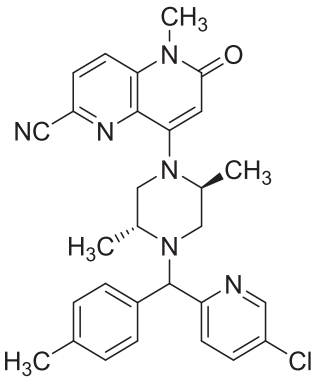


(I-165)

Se preparó (5-cloropiridin-2-il)(p-tolil)metanol de acuerdo con el procedimiento general utilizado para preparar el Intermedio 153, (4-clorofenil)(3-fluoropiridin-2-il)metanol. ^{1}H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 8.53 (s, 1H), 7.61 (dd, *J*=8.3, 1.7 Hz, 1H), 7.26 (br d, *J*=7.8 Hz, 2H), 7.21-7.11 (m, 3H), 5.75 (br s, 1H), 4.72 (br s, 1H), 2.36 (s, 3H).

EJEMPLOS 199 Y 200

8-[(2S,5R)-4-[(5-cloropiridin-2-il)(4-metilfenil)metil]-2,5-dimetilpiperazin-1-il]-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo


(201-202)

Los diastereoisómeros se prepararon y separaron de acuerdo con el procedimiento general utilizado para preparar los Ejemplos 183-184.

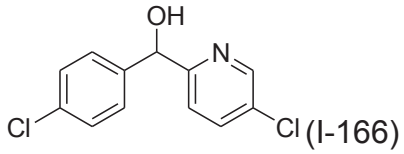
Ejemplo 199: El primer diastereómero eluyente (7.5 mg) se aisló con un rendimiento del 9.1%. Se utilizó LC/MS analítica para determinar la pureza final. Condiciones de inyección 1: Columna: Waters XBridge C18, 2.1 mm x 50 mm, partículas de 1.7 µm; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo: agua con ácido trifluoroacético al 0.1%; Fase móvil B: 95:5 acetonitrilo: agua con ácido trifluoroacético al 0.1%; Temperatura: 50 °C; Gradient:e: 0% B a 100% B durante 3 minutos, luego se mantuvo 0.50 minutos a 100% B; Fluido: 1 mL/min; Detección: MS y UV (220 nm). Resultados de la inyección 1: Pureza: 99,1 %; Masa observada: 513.27; Tiempo de retención: 1.58 min. Condiciones de inyección 2: Columna: Waters XBridge C18, 2.1 mm x 50 mm, partículas de 1.7 µm; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95:5 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradient:e: 0% B a 100% B durante 3 minutos, luego se mantuvo 0.50 minutos a 100% B; Fluido: 1 mL/min; Detección: MS y UV (220 nm). Resultados de la inyección 2: Pureza: 100,0 %; Masa observada: 513.03; Tiempo de retención: 2.36 min.

Ejemplo 200: El segundo diastereómero eluyente (7 mg) se aisló con un rendimiento del 8.5%. Se utilizó LC/MS analítica para determinar la pureza final. Condiciones de inyección 1: Columna: Waters XBridge C18, 2.1 mm x 50 mm, partículas de 1.7 µm; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo: agua con ácido trifluoroacético al 0.1%; Fase móvil B: 95:5 acetonitrilo: agua con ácido trifluoroacético al 0.1%; Temperatura: 50 °C; Gradient:e: 0% B a 100% B durante

3 minutos, luego se mantuvo 0.50 minutos a 100% B; Fluido: 1 mL/min; Detección: MS y UV (220 nm). Resultados de la inyección 1: Pureza: 98,8 %; Masa observada: 513.25; Tiempo de retención: 1.6 min. Condiciones de inyección 2: Columna: Waters XBridge C18, 2.1 mm x 50 mm, partículas de 1.7 µm; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95:5 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradient:e: 0% B a 100% B durante 3 minutos, luego se mantuvo 0.50 minutos a 100% B; Fluido: 1 mL/min; Detección: MS y UV (220 nm). Resultados de la inyección 2: Pureza: 100,0 %; Masa observada: 513.43; Tiempo de retención: 2.37 min.

INTERMEDIO 166

(4-clorofenil)(5-cloropiridin-2-il)metanol

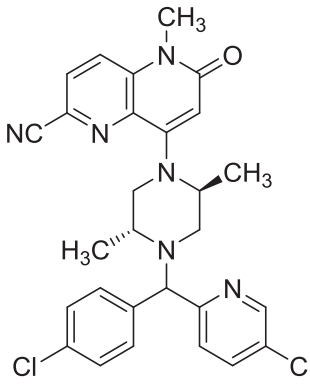


(I-166)

Se preparó (4-clorofenil)(5-cloropiridin-2-il)metanol de acuerdo con el procedimiento general utilizado para preparar el Intermedio 153, (4-clorofenil)(3-fluoropiridin-2-il)metanol. ^{1}H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 8.54 (br s, 1H), 7.64 (br d, *J*=7.3 Hz, 1H), 7.33 (m, 4H), 7.15 (br d, *J*=8.3 Hz, 1H), 5.74 (br d, *J*=3.4 Hz, 1H), 4.76 (br d, *J*=3.9 Hz, 1H).

EJEMPLOS 201 Y 202

8-[(2S,5R)-4-[(4-clorofenil)(5-cloropiridin-2-il)metil]-2,5-dimetilpiperazin-1-il]-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo



(201-202)

Los diastereómeros se prepararon y separaron de acuerdo con el procedimiento general descrito para la preparación de los Ejemplos 183-184.

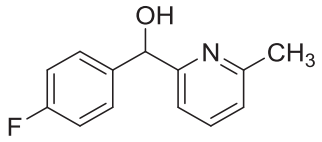
Ejemplo 201: El primer diastereómero eluyente (2.6 mg) se aisló con un rendimiento del 3%. Se utilizó LC/MS analítica para determinar la pureza final. Condiciones de inyección 1: Columna: Waters XBridge C18, 2.1 mm x 50 mm, partículas de 1.7 µm; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo: agua con ácido trifluoroacético al 0.1%; Fase móvil B: 95:5 acetonitrilo: agua con ácido trifluoroacético al 0.1%; Temperatura: 50 °C; Gradient:e: 0% B a 100% B durante 3 minutos, luego se mantuvo 0.50 minutos a 100% B; Fluido: 1 mL/min; Detección: MS y UV (220 nm). Resultados de la inyección 1: Pureza: 95,6 %; Masa observada: 533.2; Tiempo de retención: 1.66 min. Condiciones de inyección 2: Columna: Waters XBridge C18, 2.1 mm x 50 mm, partículas de 1.7 µm; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95:5 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradient:e: 0% B a 100% B durante 3 minutos, luego se mantuvo 0.50 minutos a 100% B; Fluido: 1 mL/min; Detección: MS y UV (220 nm). Resultados de la inyección 2: Pureza: 98,8 %; Masa observada: 533.12; Tiempo de retención: 2.43 min.

Ejemplo 202: El segundo diastereómero eluyente (2.8 mg) se aisló con un rendimiento del 3.3%. Se utilizó LC/MS analítica para determinar la pureza final. Condiciones de inyección 1: Columna: Waters XBridge C18, 2.1 mm x 50 mm, partículas de 1.7 µm; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo: agua con ácido trifluoroacético al 0.1%; Fase móvil B: 95:5 acetonitrilo: agua con ácido trifluoroacético al 0.1%; Temperatura: 50 °C; Gradient:e: 0% B a 100% B durante

3 minutos, luego se mantuvo 0.50 minutos a 100% B; Fluido: 1 mL/min; Detección: MS y UV (220 nm). Resultados de la inyección 1: Pureza: 94,9 %; Masa observada: 533.23; Tiempo de retención: 1.75 min. Condiciones de inyección 2: Columna: Waters XBridge C18, 2.1 mm x 50 mm, partículas de 1.7 µm; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95:5 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradient:e: 0% B a 100% B durante 3 minutos, luego se mantuvo 0.50 minutos a 100% B; Fluido: 1 mL/min; Detección: MS y UV (220 nm). Resultados de la inyección 2: Pureza: 100,0 %; Masa observada: 532.97; Tiempo de retención: 2.43 min.

INTERMEDIO 167

(4-fluorofenil)(6-metilpiridin-2-il)metanol

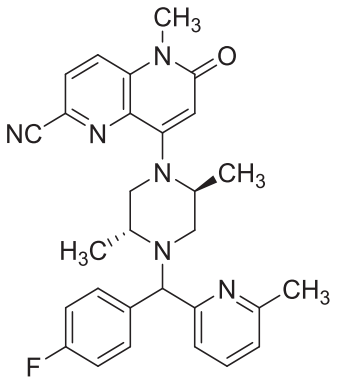


(I-167)

Se preparó (4-fluorofenil)(6-metilpiridin-2-il)metanol de acuerdo con el procedimiento general utilizado para preparar el Intermedio 153, (4-clorofenil)(3-fluoropiridin-2-il)metanol. ^{1}H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 7.53 (t, *J*=7.7 Hz, 1H), 7.42-7.31 (m, 2H), 7.12-6.98 (m, 3H), 6.88 (d, *J*=7.6 Hz, 1H), 5.75-5.63 (m, 2H), 2.62 (s, 3H). Condiciones analíticas de LC\MS: Vol de inyección = 3 µL, Inicio% B 2, final %B 98, Tiempo de gradiente 1.5 minutos, Tasa de flujo 0.8 ml/min, longitud de onda 220 nm, par de solventes acetonitrilo/agua /TFA, disolvente A 100% agua / 0.05% TFA, disolvente B 100% acetonitrilo / 0.05% TFA, Columna Acquity BEH C18 21. X 50 mm 1.7um, Temperatura del horno = 40 °C. Resultados de LC\MS; tiempo de retención 1.1 minutos, masas observadas 218.3 (M+1) y 200.2 (M^{+}-OH).

EJEMPLOS 203 Y 204

8-[(2S,5R)-4-[(4-fluorofenil)(6-metilpiridin-2-il)metil]-2,5-dimetilpiperazin-1-il]-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo



(203-204)

Los diastereómeros se prepararon y separaron de acuerdo con el procedimiento general descrito para preparar los Ejemplos 183-184.

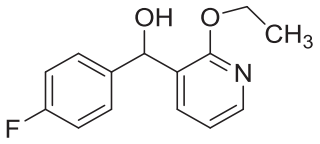
Ejemplo 203: El primer diastereómero eluyente (6.7 mg) se aisló con un rendimiento del 11.5%. Se utilizó LC/MS analítica para determinar la pureza final. Condiciones de inyección 1: Columna: Waters XBridge C18, 2.1 mm x 50 mm, partículas de 1.7 µm; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo: agua con ácido trifluoroacético al 0.1%; Fase móvil B: 95:5 acetonitrilo: agua con ácido trifluoroacético al 0.1%; Temperatura: 50 °C; Gradient:e: 0% B a 100% B durante 3 minutos, luego se mantuvo 0.50 minutos a 100% B; Fluido: 1 mL/min; Detección: MS y UV (220 nm). Resultados de la inyección 1: Pureza: 96,0 %; Masa observada: 497.3; Tiempo de retención: 1.45 min. Condiciones de inyección 2: Columna: Waters XBridge C18, 2.1 mm x 50 mm, partículas de 1.7 µm; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95:5 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradient:e: 0% B a 100% B durante 3 minutos, luego se mantuvo 0.50 minutos a 100% B; Fluido: 1 mL/min; Detección: MS y UV (220 nm). Resultados de la inyección 2: Pureza: 96,8 %; Masa observada: 497.25; Tiempo de retención: 2.09 min.

Ejemplo 204: El segundo diastereómero eluyente (7.8 mg) se aisló con un rendimiento del 13.4%. Se utilizó LC/MS analítica para determinar la pureza final. Condiciones de inyección 1: Columna: Waters XBridge C18, 2.1 mm x 50 mm, partículas de 1.7 µm; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo: agua con ácido trifluoroacético al 0.1%; Fase móvil B: 95:5 acetonitrilo: agua con ácido trifluoroacético al 0.1%; Temperatura: 50 °C; Gradient:e: 0% B a 100% B durante

3 minutos, luego un retención de 0.50 minutos a 100% B; Fluido: 1 ml/min; Detección: MS y UV (220 nm). Resultados de la inyección 1: Pureza: 97,6 %; Masa observada: 497.08; Tiempo de retención: 1.45 min. Condiciones de inyección 2: Columna: Waters XBridge C18, 2.1 mm x 50 mm, partículas de 1.7 µm; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95:5 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradient:e: 0% B a 100% B durante 3 minutos, luego se mantuvo 0.50 minutos a 100% B; Fluido: 1 mL/min; Detección: MS y UV (220 nm). Resultados de la inyección 2: Pureza: 97,9 %; Masa observada: 497.31; Tiempo de retención: 2.08 min.

INTERMEDIO 168

(2-etoxipiridin-3-il)(4-fluorofenil)metanol



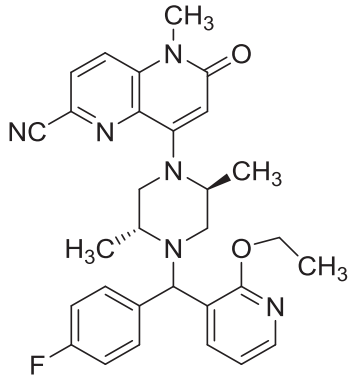
(I-168)

Se preparó (2-etoxipiridin-3-il)(4-fluorofenil)metanol según el procedimiento general descrito para preparar el Intermedio 153, (4-clorofenil)(3-fluoropiridin-2-il)metanol. ^{1}H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 8.09 (br d, *J*=4.6 Hz, 1H), 7.56 (d, *J*=7.3 Hz, 1H), 7.37 (dd, *J*=7.9, 5.7 Hz, 2H), 7.04 (t, *J*=8.6 Hz, 2H), 6.90 (dd, *J*=6.8, 5.4 Hz, 1H), 5.95 (d, *J*=3.7 Hz, 1H), 4.40 (q, *J*=6.9 Hz, 2H), 2.98 (br d, *J*=4.6 Hz, 1H), 1.36 (t, *J*=7.1 Hz, 3H). Condiciones analíticas de LC\MS: Vol de inyección = 1 µL, Inicio% B 0, Final% B 100, Tiempo de gradiente 1,5 minutos, Tasa de flujo 1 ml / min, Longitud de onda 200 nm, Par de solvente acetonitrilo / agua /TFA, disolvente A 10% de acetonitrilo, 90% de agua / 0.1% de TFA, disolvente B 10% de agua, 90% de acetonitrilo / 0.1% TFA, Columna Acquity BEH 21. X 50 mm 1.7 µm, Temperatura del horno = 40 °C. Resultados de LC\MS; tiempo de retención de 1.2 minutos, masa observada 248.1 (M^+).

EJEMPLOS 205 Y 206

8-[(2S,5R)-4-[(2-etoxipiridin-3-il)(4-fluorofenil)metil]-2,5-dimetilpiperazin-1-il]-5-

metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo



(205-206)

Los diastereoisómeros se prepararon y separaron de acuerdo con el procedimiento general utilizado para preparar los Ejemplos 183-184.

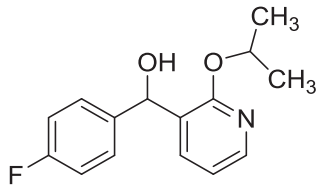
Ejemplo 205: El primer diastereómero eluyente (5.8 mg) se aisló con un rendimiento del 6.8%. Se utilizó LC/MS analítica para determinar la pureza final. Condiciones de inyección 1: Columna: Waters XBridge C18, 2.1 mm x 50 mm, partículas de 1.7 µm; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95:5 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradient:e: 0% B a 100% B durante 3 minutos, luego se mantuvo 0.50 minutos a 100% B; Fluido: 1 mL/min; Detección: MS y UV (220 nm). Resultados de la inyección 1: Pureza: 94,4 %; Masa observada: 527.19; Tiempo de retención: 2.41 min. Condiciones de inyección 2: Columna: Waters XBridge C18, 2.1 mm x 50 mm, partículas de 1.7 µm; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo: agua con ácido trifluoroacético al 0.1%; Fase móvil B: 95:5 acetonitrilo: agua con ácido trifluoroacético al 0.1%; Temperatura: 50 °C; Gradient:e: 0% de B a 100% de B durante 3 minutos, luego se realizó una retención de 0.50 minutos a 100% de B; Flujo: 1 mL/min; Detección: MS y UV (220 nm). Resultados de la inyección 2: Pureza: 98,8 %; Masa observada: 527.12; Tiempo de retención: 1.71 min.

Ejemplo 206: El segundo diastereómero eluyente (6.9 mg) se aisló con un rendimiento del 8.1%. Se utilizó LC/MS analítica para determinar la pureza final. Condiciones de inyección 1: Columna: Waters XBridge C18, 2.1 mm x 50 mm, partículas de 1.7 µm; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95:5 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10

mM; Temperatura: 50 °C; Gradient:e: 0% B a 100% B durante 3 minutos, luego se mantuvo 0.50 minutos a 100% B; Fluido: 1 mL/min; Detección: MS y UV (220 nm). Resultados de la inyección 1: Pureza: 98,8 %; Masa observada: 527.1; Tiempo de retención: 2.39 min. Condiciones de inyección 2: Columna: Waters XBridge C18, 2.1 mm x 50 mm, partículas de 1.7 µm; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo: agua con ácido trifluoroacético al 0.1%; Fase móvil B: 95:5 acetonitrilo: agua con ácido trifluoroacético al 0.1%; Temperatura: 50 °C; Gradient:e: 0% de B a 100% de B durante 3 minutos, luego se realizó una retención de 0.50 minutos a 100% de B; Flujo: 1 mL/min; Detección: MS y UV (220 nm). Resultados de la inyección 2: Pureza: 98,8 %; Masa observada: 527.17; Tiempo de retención: 1.68 min.

INTERMEDIO 169

(4-fluorofenil)(2-isopropoxipiridin-3-il)metanol



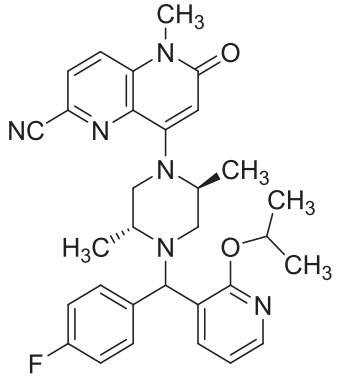
(I-169)

Se preparó (4-fluorofenil)(2-isopropoxipiridin-3-il)metanol según el procedimiento general utilizado para preparar el Intermedio 153, (4-clorofenil)(3-fluoropiridin-2-il)metanol. ^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ 8.09 (br d, *J*=4.9 Hz, 1H), 7.56 (d, *J*=7.3 Hz, 1H), 7.36 (dd, *J*=7.6, 5.6 Hz, 2H), 7.04 (t, *J*=8.3 Hz, 2H), 6.91-6.84 (m, 1H), 5.91 (d, *J*=4.9 Hz, 1H), 5.37 (dt, *J*=12.3, 6.1 Hz, 1H), 3.02 (d, *J*=5.4 Hz, 1H), 1.29 (dd, *J*=8.2, 6.7 Hz, 6H). ^{13}C RMN (101 MHz, Cloroformo-d) δ 163.4, 160.9, 160.1, 145.9, 138.3, 138.3, 135.7, 128.3, 128.3, 126.3, 116.5, 115.1, 114.9, 71.5, 68.4, 22.0. ^{19}F RMN (376 MHz, cloroformo-d) δ -115 (s, 1F). Condiciones analíticas de LC\MS: Vol de inyección = 3 µL, Inicio% B 2, final %B 98, Tiempo de gradiente 1.5 minutos, Tasa de flujo 0.8 ml/min, longitud de onda 220, par de solvente acetonitrilo/agua /TFA, disolvente A 100% agua / 0.05% TFA, disolvente B 100% acetonitrilo / 0.05% TFA, Columna Acquity BEH C18 21. X 50 mm 1.7 um, Temperatura del horno = 40 °C. Resultados de LC\MS; tiempo

de retención de 1.8 minutos, masa observada 262.0 (M^+).

EJEMPLOS 207 Y 208

8-[(2S,5R)-4-[(4-fluorofenil)[2-(propan-2-iloxi)piridin-3-il]metil]-2,5-dimetilpiperazin-1-il]-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo



(207-208)

Los diastereómeros se prepararon y separaron de acuerdo con el procedimiento general descrito en la preparación de los Ejemplos 183-184.

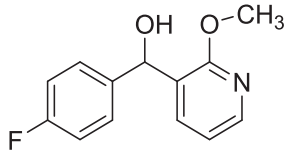
Ejemplo 207: El primer diastereómero eluyente (6.1 mg) se aisló con un rendimiento del 7%. Se utilizó LC/MS analítica para determinar la pureza final. Condiciones de inyección 1: Columna: Waters XBridge C18, 2.1 mm x 50 mm, partículas de 1.7 µm; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95:5 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradient:e: 0% B a 100% B durante 3 minutos, luego se mantuvo 0.50 minutos a 100% B; Fluido: 1 mL/min; Detección: MS y UV (220 nm). Resultados de la inyección 1: Pureza: 96,3 %; Masa observada: 541.29; Tiempo de retención: 2.53 min. Condiciones de inyección 2: Columna: Waters XBridge C18, 2.1 mm x 50 mm, partículas de 1.7 µm; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo: agua con ácido trifluoroacético al 0.1%; Fase móvil B: 95:5 acetonitrilo: agua con ácido trifluoroacético al 0.1%; Temperatura: 50 °C; Gradient:e: 0% B a 100% B durante 3 minutos, luego se mantuvo 0.50 minutos a 100% B; Fluido: 1 mL/min; Detección: MS y UV (220 nm). Resultados de la inyección 2: Pureza: 96,6 %; Masa observada: 541.26; Tiempo de retención: 1.83 min.

Ejemplo 208: El segundo diastereómero eluyente (8.6 mg) se aisló con un

rendimiento del 9.9%. Se utilizó LC/MS analítica para determinar la pureza final. Condiciones de inyección 1: Columna: Waters XBridge C18, 2.1 mm x 50 mm, partículas de 1.7 µm; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95:5 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradient:e: 0% B a 100% B durante 3 minutos, luego se mantuvo 0.50 minutos a 100% B; Fluido: 1 mL/min; Detección: MS y UV (220 nm). Resultados de la inyección 1: Pureza: 96,9 %; Masa observada: 541.32; Tiempo de retención: 2.5 min. Condiciones de inyección 2: Columna: Waters XBridge C18, 2.1 mm x 50 mm, partículas de 1.7 µm; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo: agua con ácido trifluoroacético al 0.1%; Fase móvil B: 95:5 acetonitrilo: agua con ácido trifluoroacético al 0.1%; Temperatura: 50 °C; Gradient:e: 0% B a 100% B durante 3 minutos, luego se mantuvo 0.50 minutos a 100% B; Fluido: 1 mL/min; Detección: MS y UV (220 nm). Resultados de la inyección 2: Pureza: 97,7 %; Masa observada: 541.26; Tiempo de retención: 1.85 min.

INTERMEDIO 170

(4-fluorofenil)(2-metoxipiridin-3-il)metanol



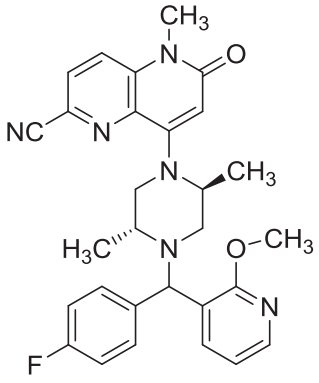
(I-170)

Se preparó (4-fluorofenil)(2-metoxipiridin-3-il)metanol de acuerdo con el procedimiento general utilizado para preparar el Intermedio 153, (4-clorofenil)(3-fluoropiridin-2-il)metanol. El análisis de ^{1}H RMN mostró que este material tenía una pureza> 95%. ^{1}H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 8.12 (d, *J*=4.9 Hz, 1H), 7.54 (d, *J*=7.1 Hz, 1H), 7.37 (dd, *J*=8.3, 5.6 Hz, 2H), 7.05 (t, *J*=8.6 Hz, 2H), 6.91 (dd, *J*=7.3, 5.1 Hz, 1H), 5.98 (d, *J*=4.6 Hz, 1H), 3.98 (s, 3H), 2.92 (d, *J*=4.6 Hz, 1H).

EJEMPLOS 209 Y 210

8-[(2S,5R)-4-[(4-fluorofenil)(2-metoxipiridin-3-il)metil]-2,5-dimetilpiperazin-1-il]-5-

metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo



(209-210)

Los diastereoisómeros se prepararon y separaron de acuerdo con el procedimiento general utilizado para preparar los Ejemplos 183-184.

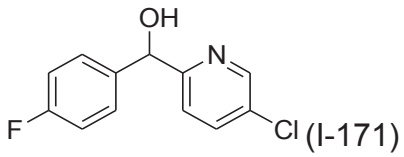
Ejemplo 209: El primer diastereómero eluyente (4.6 mg) se aisló con un rendimiento del 5.6%. Se utilizó LC/MS analítica para determinar la pureza final. Condiciones de inyección 1: Columna: Waters XBridge C18, 2.1 mm x 50 mm, partículas de 1.7 µm; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95:5 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradient:e: 0% B a 100% B durante 3 minutos, luego se mantuvo 0.50 minutos a 100% B; Fluido: 1 mL/min; Detección: MS y UV (220 nm). Resultados de la inyección 1: Pureza: 96,3 %; Masa observada: 513.19; Tiempo de retención: 2.28 min. Condiciones de inyección 2: Columna: Waters XBridge C18, 2.1 mm x 50 mm, partículas de 1.7 µm; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo: agua con ácido trifluoroacético al 0.1%; Fase móvil B: 95:5 acetonitrilo: agua con ácido trifluoroacético al 0.1%; Temperatura: 50 °C; Gradient:e: 0% B a 100% B durante 3 minutos, luego se mantuvo 0.50 minutos a 100% B; Fluido: 1 mL/min; Detección: MS y UV (220 nm). Resultados de la inyección 2: Pureza: 100,0 %; Masa observada: 513.25; Tiempo de retención: 1.68 min.

Ejemplo 210: El segundo diastereómero eluyente (7.5 mg) se aisló con un rendimiento del 9.1%. Se utilizó LC/MS analítica para determinar la pureza final. Condiciones de inyección 1: Columna: Waters XBridge C18, 2.1 mm x 50 mm, partículas de 1.7 µm; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95:5 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10

mM; Temperatura: 50 °C; Gradient:e: 0% B a 100% B durante 3 minutos, luego se mantuvo 0.50 minutos a 100% B; Fluido: 1 mL/min; Detección: MS y UV (220 nm). Resultados de la inyección 1: Pureza: 97,6 %; Masa observada: 513.27; Tiempo de retención: 2.26 min. Condiciones de inyección 2: Columna: Waters XBridge C18, 2.1 mm x 50 mm, partículas de 1.7 µm; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo: agua con ácido trifluoroacético al 0.1%; Fase móvil B: 95:5 acetonitrilo: agua con ácido trifluoroacético al 0.1%; Temperatura: 50 °C; Gradient:e: 0% B a 100% B durante 3 minutos, luego se mantuvo 0.50 minutos a 100% B; Fluido: 1 mL/min; Detección: MS y UV (220 nm). Resultados de la inyección 2: Pureza: 95,7 %; Masa observada: 513.29; Tiempo de retención: 1.58 min.

INTERMEDIO 171

(5-cloropiridin-2-il)(4-fluorofenil)metanol

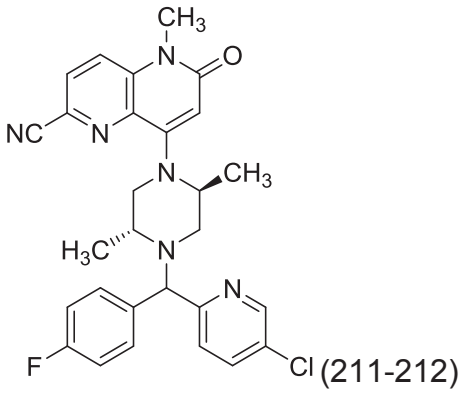


(I-171)

Se preparó (5-cloropiridin-2-il)(4-fluorofenil)metanol de acuerdo con el procedimiento general utilizado para preparar el Intermedio 153, (4-clorofenil)(3-fluoropiridin-2-il)metanol. ^{1}H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 8.52 (br s, 1H), 7.63 (br d, *J*=7.8 Hz, 1H), 7.38-7.29 (m, 2H), 7.15 (br d, *J*=8.3 Hz, 1H), 7.04 (br t, *J*=8.2 Hz, 2H), 5.75 (br s, 1H), 4.84 (br s, 1H).

EJEMPLOS 211 Y 212

8-[(2S,5R)-4-[(5-cloropiridin-2-il)(4-fluorofenil)metil]-2,5-dimetilpiperazin-1-il]-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo



(211-212)

Los diastereómeros se prepararon y separaron de acuerdo con el procedimiento general utilizado para preparar el Ejemplo 183-184.

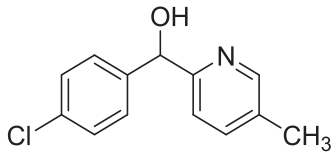
Ejemplo 211: El primer diastereómero eluyente (3.2 mg) se aisló con un rendimiento del 3.8%. Se utilizó LC/MS analítica para determinar la pureza final. Condiciones de inyección 1: Columna: Waters XBridge C18, 2.1 mm x 50 mm, partículas de 1.7 µm; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo: agua con ácido trifluoroacético al 0.1%; Fase móvil B: 95:5 acetonitrilo: agua con ácido trifluoroacético al 0.1%; Temperatura: 50 °C; Gradient:e: 0% B a 100% B durante 3 minutos, luego se mantuvo 0.50 minutos a 100% B; Fluido: 1 mL/min; Detección: MS y UV (220 nm). Resultados de la inyección 1: Pureza: 97,6 %; Masa observada: 517.22; Tiempo de retención: 1.5 min. Condiciones de inyección 2: Columna: Waters XBridge C18, 2.1 mm x 50 mm, partículas de 1.7 µm; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95:5 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradient:e: 0% B a 100% B durante 3 minutos, luego se mantuvo 0.50 minutos a 100% B; Fluido: 1 mL/min; Detección: MS y UV (220 nm). Resultados de la inyección 2: Pureza: 100,0 %; Masa observada: 517.04; Tiempo de retención: 2.27 min.

Ejemplo 212: El segundo diastereómero eluyente (3.2 mg) se aisló con un rendimiento del 3.8%. Se utilizó LC/MS analítica para determinar la pureza final. Condiciones de inyección 1: Columna: Waters XBridge C18, 2.1 mm x 50 mm, partículas de 1.7 µm; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo: agua con ácido trifluoroacético al 0.1%; Fase móvil B: 95:5 acetonitrilo: agua con ácido trifluoroacético al 0.1%; Temperatura: 50 °C; Gradient:e: 0% B a 100% B durante

3 minutos, luego se mantuvo 0.50 minutos a 100% B; Fluido: 1 mL/min; Detección: MS y UV (220 nm). Resultados de la inyección 1: Pureza: 96,6 %; Masa observada: 517.23; Tiempo de retención: 1.57 min. Condiciones de inyección 2: Columna: Waters XBridge C18, 2.1 mm x 50 mm, partículas de 1.7 µm; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95:5 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradient:e: 0% B a 100% B durante 3 minutos, luego se mantuvo 0.50 minutos a 100% B; Fluido: 1 mL/min; Detección: MS y UV (220 nm). Resultados de la inyección 2: Pureza: 100,0 %; Masa observada: 517.04; Tiempo de retención: 2.27 min.

INTERMEDIO 172

(4-clorofenil)(5-metilpiridin-2-il)metanol

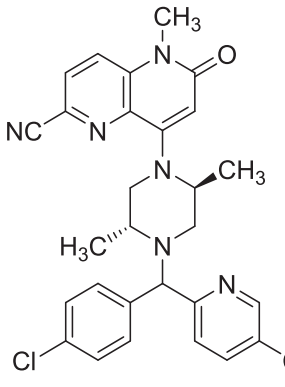


(I-172)

Se preparó (4-clorofenil)(5-metilpiridin-2-il)metanol de acuerdo con el procedimiento general utilizado para preparar el Intermedio 153, (4-clorofenil)(3-fluoropiridin-2-il)metanol. ^{1}H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 8.38 (br s, 1H), 7.45 (br d, *J*=6.8 Hz, 1H), 7.32 (br s, 4H), 7.05 (br d, *J*=7.3 Hz, 1H), 5.72 (br s, 1H), 5.58-5.22 (m, 1H).

EJEMPLOS 213 A 214

8-[(2S,5R)-4-[(4-clorofenil)(5-metilpiridin-2-il)metil]-2,5-dimetilpiperazin-1-il]-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo


(213-214)

Los diastereoisómeros se prepararon y separaron de acuerdo con el procedimiento general utilizado para preparar los Ejemplos 183-184.

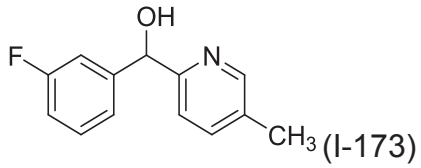
Ejemplo 213: El primer diastereómero eluyente (9.3 mg) se aisló con un rendimiento del 13.4%. Se utilizó LC/MS analítica para determinar la pureza final. Condiciones de inyección 1: Columna: Waters XBridge C18, 2.1 mm x 50 mm, partículas de 1.7 µm; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95:5 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradient:e: 0% B a 100% B durante 3 minutos, luego se mantuvo 0.50 minutos a 100% B; Fluido: 1 mL/min; Detección: MS y UV (220 nm). Resultados de la inyección 1: Pureza: 100,0 %; Masa observada: 513.1; Tiempo de retención: 2.26 min. Condiciones de inyección 2: Columna: Waters XBridge C18, 2.1 mm x 50 mm, partículas de 1.7 µm; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo: agua con ácido trifluoroacético al 0.1%; Fase móvil B: 95:5 acetonitrilo: agua con ácido trifluoroacético al 0.1%; Temperatura: 50 °C; Gradient:e: 0% B a 100% B durante 3 minutos, luego se mantuvo 0.50 minutos a 100% B; Fluido: 1 mL/min; Detección: MS y UV (220 nm). Resultados de la inyección 2: Pureza: 100,0 %; Masa observada: 513.07; Tiempo de retención: 1.63 min.

Ejemplo 214: El segundo diastereómero eluyente (31.4 mg) se aisló con un rendimiento del 45.3%. Se utilizó LC/MS analítica para determinar la pureza final. Condiciones de inyección 1: Columna: Waters XBridge C18, 2.1 mm x 50 mm, partículas de 1.7 µm; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95:5 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradient:e: 0% B a 100% B durante 3 minutos, luego

se mantuvo 0.50 minutos a 100% B; Fluido: 1 mL/min; Detección: MS y UV (220 nm). Resultados de la inyección 1: Pureza: 100,0 %; Masa observada: 513.13; Tiempo de retención: 2.27 min. Condiciones de inyección 2: Columna: Waters XBridge C18, 2.1 mm x 50 mm, partículas de 1.7 µm; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo: agua con ácido trifluoroacético al 0.1%; Fase móvil B: 95:5 acetonitrilo: agua con ácido trifluoroacético al 0.1%; Temperatura: 50 °C; Gradient:e: 0% B a 100% B durante 3 minutos, luego se mantuvo 0.50 minutos a 100% B; Fluido: 1 mL/min; Detección: MS y UV (220 nm). Resultados de la inyección 2: Pureza: 100,0 %; Masa observada: 513.12; Tiempo de retención: 1.64 min.

INTERMEDIO 173

(3-fluorofenil)(5-metilpiridin-2-il)metanol

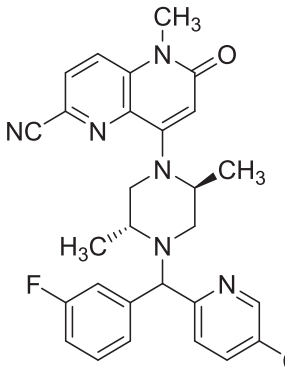


(I-173)

Se preparó (3-fluorofenil)(5-metilpiridin-2-il)metanol de acuerdo con el procedimiento general utilizado para preparar el Intermedio 153, (4-clorofenil)(3-fluoropiridin-2-il)metanol. ^{1}H RMN (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ 8.41 (br s, 1H), 7.47 (br d, *J*=4.2 Hz, 1H), 7.31 (br s, 1H), 7.20 (br s, 1H), 7.09 (br s, 2H), 6.97 (br s, 1H), 5.74 (br s, 1H), 5.33 (br s, 1H).

EJEMPLOS 215 A 216

8-[(2S,5R)-4-[(3-fluorofenil)(5-metilpiridin-2-il)metil]-2,5-dimetilpiperazin-1-il]-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo



(215-216)

Los diastereoisómeros se prepararon y separaron de acuerdo con el procedimiento general utilizado para preparar los Ejemplos 183-184.

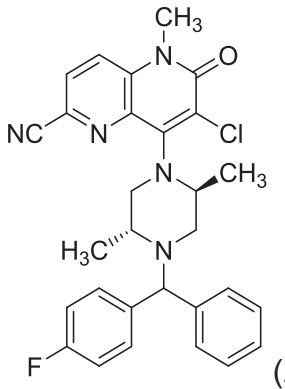
Ejemplo 215: El primer diastereómero eluyente (8.6 mg) se aisló con un rendimiento del 12.8%. Se utilizó LC/MS analítica para determinar la pureza final. Condiciones de inyección 1: Columna: Waters XBridge C18, 2.1 mm x 50 mm, partículas de 1.7 µm; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95:5 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradient:e: 0% B a 100% B durante 3 minutos, luego se mantuvo 0.50 minutos a 100% B; Fluido: 1 mL/min; Detección: MS y UV (220 nm). Resultados de la inyección 1: Pureza: 100,0 %; Masa observada: 497.07; Tiempo de retención: 2.09 min. Condiciones de inyección 2: Columna: Waters XBridge C18, 2.1 mm x 50 mm, partículas de 1.7 µm; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo: agua con ácido trifluoroacético al 0.1%; Fase móvil B: 95:5 acetonitrilo: agua con ácido trifluoroacético al 0.1%; Temperatura: 50 °C; Gradient:e: 0% B a 100% B durante 3 minutos, luego se mantuvo 0.50 minutos a 100% B; Fluido: 1 mL/min; Detección: MS y UV (220 nm). Resultados de la inyección 2: Pureza: 99,3 %; Masa observada: 497.17; Tiempo de retención: 1.46 min.

Ejemplo 216: El segundo diastereómero eluyente (8.8 mg) se aisló con un rendimiento del 13.1%. Se utilizó LC/MS analítica para determinar la pureza final. Condiciones de inyección 1: Columna: Waters XBridge C18, 2.1 mm x 50 mm, partículas de 1.7 µm; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95:5 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradient:e: 0% B a 100% B durante 3 minutos, luego

se mantuvo 0.50 minutos a 100% B; Fluido: 1 mL/min; Detección: MS y UV (220 nm). Resultados de la inyección 1: Pureza: 100,0 %; Masa observada: 497.12; Tiempo de retención: 2.1 min. Condiciones de inyección 2: Columna: Waters XBridge C18, 2.1 mm x 50 mm, partículas de 1.7 µm; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo: agua con ácido trifluoroacético al 0.1%; Fase móvil B: 95:5 acetonitrilo: agua con ácido trifluoroacético al 0.1%; Temperatura: 50 °C; Gradient:e: 0% B a 100% B durante 3 minutos, luego se mantuvo 0.50 minutos a 100% B; Fluido: 1 mL/min; Detección: MS y UV (220 nm). Resultados de la inyección 2: Pureza: 100,0 %; Masa observada: 497.21; Tiempo de retención: 1.47 min.

EJEMPLOS 217 Y 218

7-cloro-8-[(2S,5R)-4-[(4-fluorofenil)(fenil)metil]-2,5-dimetilpiperazin-1-il]-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo



(217-218)

Se preparó una solución de DMF (1 mL) de una mezcla de diastereómeros de 8-((2S,5R)-4-((4-fluorofenil)(fenil)metil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-5-metil -6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo (30 mg, 0.062 mmol). Se añadió N-clorosuccinimida (12.48 mg, 0.093 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El análisis por LC/MS indicó que la reacción se había completado. El material crudo se purificó mediante LC/MS preparativa con las siguientes condiciones: Columna: XBridge C18, partículas de 200 mm x 19 mm, 5 µm; Fase móvil A: acetonitrilo al 5:95: agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95:5 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Gradiente: una retención de 0 minutos al 44% B, 44-84% B

durante 25 minutos, luego se mantuvo 5 minutos a 100 % B; Tasa de flujo: 20 ml/min; Temperatura de columna: 25 °C. La recolección de fracciones fue activada por señales de MS y UV. Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga. Se aisló un sólido (22.8 mg) que contenía una mezcla de diastereómeros.

Los diastereoisómeros se separaron usando cromatografía en fase sólida quiral: Columna: OD quiral, 30 x 250 mm, 5 micrones, fase móvil: 70% CO_2/30% metanol w/0.1% dietilamina, Condiciones de flujo: 100 mL/min, longitud de onda del detector: 220 nm, Detalles de la inyección: 1300 µL 22.8 mg disueltos en 3 mL de metanol.

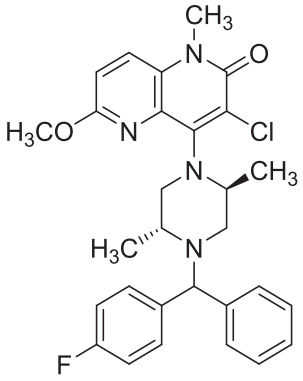
Ejemplo 217: El primer diastereómero eluyente (9.2 mg) se aisló con un rendimiento del 28.8%. Se utilizó LC/MS analítica para determinar la pureza final. Condiciones de inyección 1: Columna: Waters XBridge C18, 2.1 mm x 50 mm, partículas de 1.7 µm; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95:5 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradient:e: 0% B a 100% B durante 3 minutos, luego se mantuvo 0.50 minutos a 100% B; Fluido: 1 mL/min; Detección: MS y UV (220 nm). Resultados de la inyección 1: Pureza: 97,2 %; Masa observada: 516.1; Tiempo de retención: 2.68 min. Condiciones de inyección 2: Columna: Waters XBridge C18, 2.1 mm x 50 mm, partículas de 1.7 µm; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo: agua con ácido trifluoroacético al 0.1%; Fase móvil B: 95:5 acetonitrilo: agua con ácido trifluoroacético al 0.1%; Temperatura: 50 °C; Gradient:e: 0% B a 100% B durante 3 minutos, luego se mantuvo 0.50 minutos a 100% B; Fluido: 1 mL/min; Detección: MS y UV (220 nm). Resultados de la inyección 2: Pureza: 97,3 %

Ejemplo 218: El segundo diastereómero eluyente (9.1 mg) se aisló con un rendimiento del 28.4%. Se utilizó LC/MS analítica para determinar la pureza final. Condiciones de inyección 1: Columna: Waters XBridge C18, 2.1 mm x 50 mm, partículas de 1.7 µm; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95:5 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradient:e: 0% B a 100% B durante 3 minutos, luego

se mantuvo 0.50 minutos a 100% B; Fluido: 1 mL/min; Detección: MS y UV (220 nm). Resultados de la inyección 1: Pureza: 97,1%; Masa observada: 516.09; Tiempo de retención: 2.68 min. Condiciones de inyección 2: Columna: Waters XBridge C18, 2.1 mm x 50 mm, partículas de 1.7 µm; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo: agua con ácido trifluoroacético al 0.1%; Fase móvil B: 95:5 acetonitrilo: agua con ácido trifluoroacético al 0.1%; Temperatura: 50 °C; Gradient:e: 0% B a 100% B durante 3 minutos, luego se mantuvo 0.50 minutos a 100% B; Fluido: 1 mL/min; Detección: MS y UV (220 nm). Resultados de la inyección 2: Pureza: 97,1%; Masa observada: 516.34; Tiempo de retención: 1.79 min.

EJEMPLOS 219 Y 220

3-cloro-4-{4-[(4-fluorofenil)(fenil)metil]piperazin-1-il}-6-metoxi-1-metil-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-2-ona



(219-220)

Los diastereoisómeros se prepararon y separaron de una manera similar a la de los Ejemplos 217-218, 7-cloro-8-[(2S,5R)-4-[(4-fluorofenil)(fenil)metil]-2,5-dimetilpiperazin 1-il]-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo.

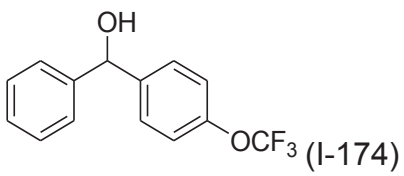
Ejemplo 219: El primer diastereómero eluyente (13.2 mg) se aisló con un rendimiento del 72.4%. Se utilizó LC/MS analítica para determinar la pureza final. Condiciones de inyección 1: Columna: Waters XBridge C18, 2.1 mm x 50 mm, partículas de 1.7 µm; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95:5 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradient:e: 0% B a 100% B durante 3 minutos, luego se mantuvo 0.50 minutos a 100% B; Fluido: 1 mL/min; Detección: MS y UV (220

nm). Resultados de la inyección 1: Pureza: 100,0 %; Masa observada: 493.17; Tiempo de retención: 2.62 min. Condiciones de inyección 2: Columna: Waters XBridge C18, 2.1 mm x 50 mm, partículas de 1.7 µm; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo: agua con ácido trifluoroacético al 0.1%; Fase móvil B: 95:5 acetonitrilo: agua con ácido trifluoroacético al 0.1%; Temperatura: 50 °C; Gradient:e: 0% B a 100% B durante 3 minutos, luego se mantuvo 0.50 minutos a 100% B; Fluido: 1 mL/min; Detección: MS y UV (220 nm). Resultados de la inyección 2: Pureza: 100,0 %; Masa observada: 520; Tiempo de retención: 1.51 min.

Ejemplo 220: El segundo diastereómero eluyente (5.9 mg) se aisló con un rendimiento del 32.3%. Se utilizó LC/MS analítica para determinar la pureza final. Condiciones de inyección 1: Columna: Waters XBridge C18, 2.1 mm x 50 mm, partículas de 1.7 µm; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95:5 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradient:e: 0% B a 100% B durante 3 minutos, luego se mantuvo 0.50 minutos a 100% B; Fluido: 1 mL/min; Detección: MS y UV (220 nm). Resultados de la inyección 1: Pureza: 100,0 %; Masa observada: 493.21; Tiempo de retención: 2.54 min. Condiciones de inyección 2: Columna: Waters XBridge C18, 2.1 mm x 50 mm, partículas de 1.7 µm; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo: agua con ácido trifluoroacético al 0.1%; Fase móvil B: 95:5 acetonitrilo: agua con ácido trifluoroacético al 0.1%; Temperatura: 50 °C; Gradient:e: 0% B a 100% B durante 3 minutos, luego se mantuvo 0.50 minutos a 100% B; Fluido: 1 mL/min; Detección: MS y UV (220 nm). Resultados de la inyección 2: Pureza: 100,0 %; Masa observada: 520; Tiempo de retención: 1.5 min.

INTERMEDIO 174

Fenil(4-(trifluorometoxi)fenil)metanol

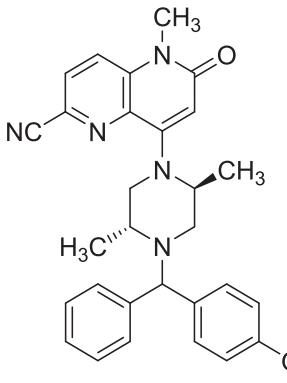


(I-174)

Se preparó fenil(4-(trifluorometoxi)fenil)metanol de acuerdo con el procedimiento general utilizado para preparar el Intermedio 153, (4-clorofenil(3-fluoropiridin-2-il)metanol. ^{1}H RMN (500 MHz, CLOROFORMO-d) δ 7.43 (d, *J*=8.5 Hz, 2H), 7.40-7.35 (m, 4H), 7.35-7.29 (m, 1H), 7.24-7.16 (m, 2H), 5.88 (d, *J*=3.4 Hz, 1H), 2.25 (d, *J*=3.5 Hz, 1H).

EJEMPLOS 221 Y 222

8-[(2S,5R)-2,5-dimetil-4-{fenil[4-(trifluorometoxi)fenil]metil}piperazin-1-il]-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo



(221-222)

Los diastereoisómeros se prepararon y separaron de acuerdo con el procedimiento general utilizado para preparar los Ejemplos 183-184.

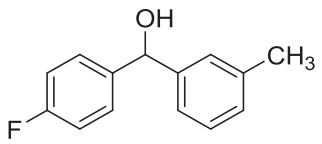
Ejemplo 221: El primer diastereómero eluyente (6.7 mg) se aisló con un rendimiento del 7.6%. Se utilizó LC/MS analítica para determinar la pureza final. Condiciones de inyección 1: Columna: Waters XBridge C18, 2.1 mm x 50 mm, partículas de 1.7 µm; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo: agua con ácido trifluoroacético al 0.1%; Fase móvil B: 95:5 acetonitrilo: agua con ácido trifluoroacético al 0.1%; Temperatura: 50 °C; Gradient:e: 0% B a 100% B durante 3 minutos, luego se mantuvo 0.50 minutos a 100% B; Fluido: 1 mL/min; Detección: MS y UV (220 nm). Resultados de la inyección 1: Pureza: 98,8 %; Masa observada: 548.26; Tiempo de retención: 2.04 min. Condiciones de inyección 2: Columna: Waters XBridge C18, 2.1 mm x 50 mm, partículas de 1.7 µm; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95:5 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradient:e: 0% B a 100% B durante 3 minutos, luego se mantuvo 0.50

minutos a 100% B; Fluido: 1 mL/min; Detección: MS y UV (220 nm). Resultados de la inyección 2: Pureza: 98,8 %; Masa observada: 548; Tiempo de retención: 2.59 min.

Ejemplo 222: El segundo diastereómero eluyente (6.4 mg) se aisló con un rendimiento del 7.3%. Se utilizó LC/MS analítica para determinar la pureza final. Condiciones de inyección 1: Columna: Waters XBridge C18, 2.1 mm x 50 mm, partículas de 1.7 µm; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo: agua con ácido trifluoroacético al 0.1%; Fase móvil B: 95:5 acetonitrilo: agua con ácido trifluoroacético al 0.1%; Temperatura: 50 °C; Gradient:e: 0% B a 100% B durante 3 minutos, luego se mantuvo 0.50 minutos a 100% B; Fluido: 1 mL/min; Detección: MS y UV (220 nm). Resultados de la inyección 1: Pureza: 98,5 %; Masa observada: 548.28; Tiempo de retención: 2.02 min. Condiciones de inyección 2: Columna: Waters XBridge C18, 2.1 mm x 50 mm, partículas de 1.7 µm; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95:5 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradient:e: 0% B a 100% B durante 3 minutos, luego se mantuvo 0.50 minutos a 100% B; Fluido: 1 mL/min; Detección: MS y UV (220 nm). Resultados de la inyección 2: Pureza: 98,6 %; Masa observada: 548.14; Tiempo de retención: 2.59 min.

INTERMEDIO 175

(4-fluorofenil)(m-tolil)metanol



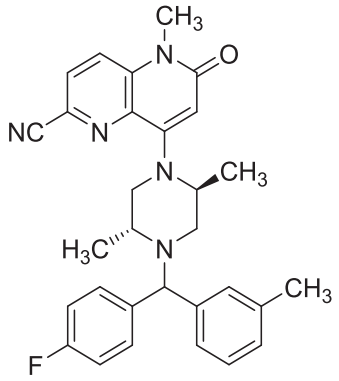
(I-175)

Se preparó (m-tolil)(piridin-2-il)metanol de acuerdo con el procedimiento general utilizado para preparar el Intermedio 153, (4-clorofenil)(3-fluoropiridin-2-il) metanol. ^{1}H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 7.37 (dd, *J*=7.7, 5.7 Hz, 2H), 7.25 (d, *J*=7.6 Hz, 1H), 7.22-7.15 (m, 2H), 7.12 (br d, *J*=7.3 Hz, 1H), 7.04 (t, *J*=8.3 Hz, 2H), 5.82 (d, *J*=2.9 Hz, 1H), 2.36 (s, 3H), 2.18 (d, *J*=3.2 Hz, 1H). Condiciones analíticas de LC\MS: Vol de inyección = 3 µL, Inicio% B 0, Final% B

100, Tiempo de gradiente 2 minutos, Tasa de flujo 1 mL/min, Longitud de onda 220 nm, Par de solvente acetonitrilo/agua /TFA, disolvente A 10% de acetonitrilo, 90% de agua / 0.05% de TFA, disolvente B 10% de agua, 90% de acetonitrilo / 0.05% TFA, Columna Acquity BEH C18 21. X 50 mm 1.7 μm, Temperatura del horno = 40 °C. Resultados de LC\MS; tiempo de retención 1.6 minutos, se observó una masa de 198.9 (M^+-OH).

EJEMPLOS 223 Y 224

8-[(2S,5R)-4-[(4-fluorofenil)(3-metilfenil)metil]-2,5-dimetilpiperazin-1-il]-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo



(223-224)

Los diastereoisómeros se prepararon y separaron de acuerdo con el procedimiento general utilizado para preparar los Ejemplos 183-184.

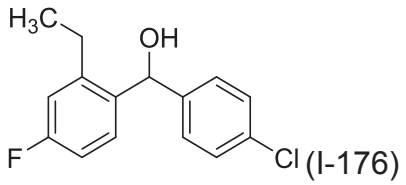
Ejemplo 223: El primer diastereómero eluyente (5.7 mg) se aisló con un rendimiento del 9.8%. Se utilizó LC/MS analítica para determinar la pureza final. Condiciones de inyección 1: Columna: Waters XBridge C18, 2.1 mm x 50 mm, partículas de 1.7 μm; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95:5 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradient:e: 0% B a 100% B durante 3 minutos, luego se mantuvo 0.50 minutos a 100% B; Fluido: 1 mL/min; Detección: MS y UV (220 nm). Resultados de la inyección 1: Pureza: 100,0 %; Masa observada: 496.21; Tiempo de retención: 2.65 min. Condiciones de inyección 2: Columna: Waters XBridge C18, 2.1 mm x 50 mm, partículas de 1.7 μm; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo: agua con ácido trifluoroacético al 0.1%; Fase móvil B: 95:5 acetonitrilo: agua con ácido trifluoroacético al 0.1%; Temperatura: 50 °C;

Gradient:e: 0% B a 100% B durante 3 minutos, luego se mantuvo 0.50 minutos a 100% B; Fluido: 1 mL/min; Detección: MS y UV (220 nm). Resultados de la inyección 2: Pureza: 100,0 %; Masa observada: 496.21; Tiempo de retención: 1.7 min.

Ejemplo 224: El segundo diastereómero eluyente (5.3 mg) se aisló con un rendimiento del 9.1%. Se utilizó LC/MS analítica para determinar la pureza final. Condiciones de inyección 1: Columna: Waters XBridge C18, 2.1 mm x 50 mm, partículas de 1.7 µm; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95:5 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradient:e: 0% B a 100% B durante 3 minutos, luego se mantuvo 0.50 minutos a 100% B; Fluido: 1 mL/min; Detección: MS y UV (220 nm). Resultados de la inyección 1: Pureza: 96,0 %; Masa observada: 496.18; Tiempo de retención: 2.54 min. Condiciones de inyección 2: Columna: Waters XBridge C18, 2.1 mm x 50 mm, partículas de 1.7 µm; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo: agua con ácido trifluoroacético al 0.1%; Fase móvil B: 95:5 acetonitrilo: agua con ácido trifluoroacético al 0.1%; Temperatura: 50 °C; Gradient:e: 0% B a 100% B durante 3 minutos, luego se mantuvo 0.50 minutos a 100% B; Fluido: 1 mL/min; Detección: MS y UV (220 nm). Resultados de la inyección 2: Pureza: 96,1 %; Masa observada: 496.19; Tiempo de retención: 1.83 min.

INTERMEDIO 176

(4-clorofenil)(2-etil-4-fluorofenil)metanol



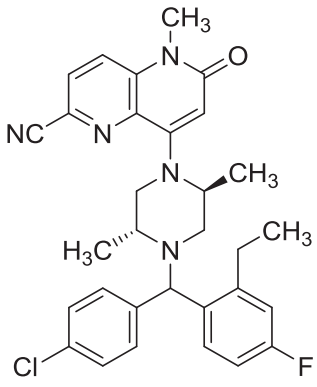
(I-176)

Se preparó (4-clorofenil)(2-etil-4-fluorofenil)metanol de acuerdo con el procedimiento general utilizado para preparar el Intermedio 153, (4-clorofenil)(3-fluoropiridin-2-il)metanol. ^{1}H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 7.39 (dd, *J*=8.3, 6.1 Hz, 1H), 7.36-7.31 (m, 2H), 7.26 (s, 1H), 6.94 (d, *J*=8.8 Hz, 2H), 6.04

(d, *J*=3.2 Hz, 1H), 2.77-2.53 (m, 2H), 2.09 (d, *J*=3.7 Hz, 1H), 1.18 (t, *J*=7.6 Hz, 3H). Condiciones analíticas de LC\MS: Vol de inyección = 3 μL, Inicio% B 2, final %B 98, Tiempo de gradiente 1.5 minutos, Tasa de flujo 0.8 ml/min, longitud de onda 220 nm, par de solventes acetonitrilo/agua /TFA, disolvente A 100% agua / 0.05% TFA, disolvente B 100% acetonitrilo / 0.05% TFA, Columna Acquity BEH C18 21. X 50 mm 1.7 μm, Temperatura del horno = 40 °C. Resultados de LC\MS; tiempo de retención 1.7 minutos, se observó una masa de 246.9, 248.7 (M^+-OH).

EJEMPLOS 225 Y 226

8-[(2S,5R)-4-[(4-clorofenil)(2-etil-4-fluorofenil)metil]-2,5-dimetilpiperazin-1-il]-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo



(225-226)

Los diastereoisómeros se prepararon y separaron de acuerdo con el procedimiento general utilizado para preparar los Ejemplos 183-184.

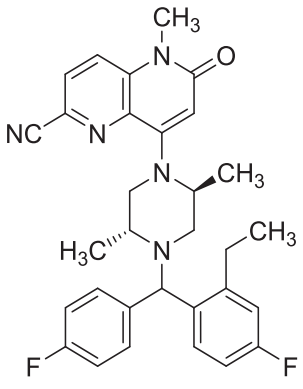
Ejemplo 225: El primer diastereómero eluyente (12.3 mg) se aisló con un rendimiento del 16.7%. Se utilizó LC/MS analítica para determinar la pureza final. Condiciones de inyección 1: Columna: Waters XBridge C18, 2.1 mm x 50 mm, partículas de 1.7 μm; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95:5 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradient:e: 0% B a 100% B durante 3 minutos, luego se mantuvo 0.50 minutos a 100% B; Fluido: 1 mL/min; Detección: MS y UV (220 nm). Resultados de la inyección 1: Pureza: 100,0 %; Masa observada: 544.26; Tiempo de retención: 2.8 min. Condiciones de inyección 2: Columna: Waters XBridge C18, 2.1 mm x 50 mm, partículas de 1.7 μm; Fase móvil A: 5:95

acetonitrilo: agua con ácido trifluoroacético al 0.1%; Fase móvil B: 95:5 acetonitrilo: agua con ácido trifluoroacético al 0.1%; Temperatura: 50 °C; Gradient:e: 0% B a 100% B durante 3 minutos, luego se mantuvo 0.50 minutos a 100% B; Fluido: 1 mL/min; Detección: MS y UV (220 nm). Resultados de la inyección 2: Pureza: 100,0 %; Masa observada: 544.15; Tiempo de retención: 2.23 min.

Ejemplo 226: El segundo diastereómero eluyente (12.4 mg) se aisló con un rendimiento del 16.9%. Se utilizó LC/MS analítica para determinar la pureza final. Condiciones de inyección 1: Columna: Waters XBridge C18, 2.1 mm x 50 mm, partículas de 1.7 µm; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95:5 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradient:e: 0% B a 100% B durante 3 minutos, luego se mantuvo 0.50 minutos a 100% B; Fluido: 1 mL/min; Detección: MS y UV (220 nm). Resultados de la inyección 1: Pureza: 100,0 %; Masa observada: 544.18; Tiempo de retención: 2.79 min. Condiciones de inyección 2: Columna: Waters XBridge C18, 2.1 mm x 50 mm, partículas de 1.7 µm; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo: agua con ácido trifluoroacético al 0.1%; Fase móvil B: 95:5 acetonitrilo: agua con ácido trifluoroacético al 0.1%; Temperatura: 50 °C; Gradient:e: 0% B a 100% B durante 3 minutos, luego se mantuvo 0.50 minutos a 100% B; Fluido: 1 mL/min; Detección: MS y UV (220 nm). Resultados de la inyección 2: Pureza: 100,0 %; Masa observada: 544.24; Tiempo de retención: 2.23 min.

EJEMPLOS 227 Y 228

8-[(2S,5R)-4-[(2-etil-4-fluorofenil)(4-fluorofenil)metil]-2,5-dimetilpiperazin-1-il]-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo



(227-228)

Los diastereómeros se prepararon y separaron de acuerdo con los procedimientos generales utilizados para preparar los Ejemplos 183-184.

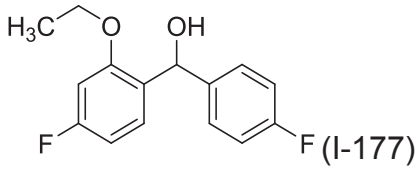
Ejemplo 227: El primer diastereómero eluyente (16.5 mg) se aisló con un rendimiento del 23.2%. Se utilizó LC/MS analítica para determinar la pureza final. Condiciones de inyección 1: Columna: Waters XBridge C18, 2.1 mm x 50 mm, partículas de 1.7 µm; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95:5 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradient:e: 0% B a 100% B durante 3 minutos, luego se mantuvo 0.50 minutos a 100% B; Fluido: 1 mL/min; Detección: MS y UV (220 nm). Resultados de la inyección 1: Pureza: 95,9 %; Masa observada: 528.33; Tiempo de retención: 2.64 min. Condiciones de inyección 2: Columna: Waters XBridge C18, 2.1 mm x 50 mm, partículas de 1.7 µm; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo: agua con ácido trifluoroacético al 0.1%; Fase móvil B: 95:5 acetonitrilo: agua con ácido trifluoroacético al 0.1%; Temperatura: 50 °C; Gradient:e: 0% B a 100% B durante 3 minutos, luego se mantuvo 0.50 minutos a 100% B; Fluido: 1 mL/min; Detección: MS y UV (220 nm). Resultados de la inyección 2: Pureza: 100,0 %; Masa observada: 528.12; Tiempo de retención: 2.01 min.

Ejemplo 228: El segundo diastereómero eluyente (14.9 mg) se aisló con un rendimiento del 20.9%. Se utilizó LC/MS analítica para determinar la pureza final. Condiciones de inyección 1: Columna: Waters XBridge C18, 2.1 mm x 50 mm, partículas de 1.7 µm; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95:5 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradient:e: 0% B a 100% B durante 3 minutos, luego

se mantuvo 0.50 minutos a 100% B; Fluido: 1 mL/min; Detección: MS y UV (220 nm). Resultados de la inyección 1: Pureza: 100,0 %; Masa observada: 528.16; Tiempo de retención: 2.68 min. Condiciones de inyección 2: Columna: Waters XBridge C18, 2.1 mm x 50 mm, partículas de 1.7 µm; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo: agua con ácido trifluoroacético al 0.1%; Fase móvil B: 95:5 acetonitrilo: agua con ácido trifluoroacético al 0.1%; Temperatura: 50 °C; Gradient:e: 0% B a 100% B durante 3 minutos, luego se mantuvo 0.50 minutos a 100% B; Fluido: 1 mL/min; Detección: MS y UV (220 nm). Resultados de la inyección 2: Pureza: 100,0 %; Masa observada: 528.14; Tiempo de retención: 2.12 min.

INTERMEDIO 177

(2-etoxi-4-fluorofenil)(4-fluorofenil)metanol

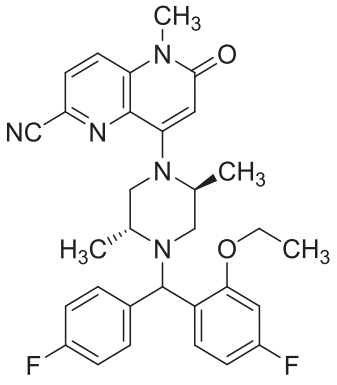


(I-177)

Se preparó (2-etoxi-4-fluorofenil)(4-fluorofenil)methanol de acuerdo con el procedimiento general utilizado para preparar el Intermedio 153, (4-clorofenil)(3-fluoropiridin-2-il)metanol. El análisis de RMN mostró que este material era> 95% puro. ^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ 7.36 (dd, *J*=7.5, 6.0 Hz, 2H), 7.24 (t, *J*=7.6 Hz, 1H), 7.03 (t, *J*=8.3 Hz, 2H), 6.66 (br t, *J*=8.4 Hz, 1H), 6.61 (br d, *J*=10.8 Hz, 1H), 6.01 (d, *J*=5.1 Hz, 1H), 4.02 (q, *J*=6.8 Hz, 2H), 2.83 (d, *J*=5.1 Hz, 1H), 1.38 (t, *J*=6.8 Hz, 3H). Condiciones analíticas de LC\MS: Vol de inyección = 3 µL, Inicio% B 2, final %B 98, Tiempo de gradiente 1.5 minutos, Tasa de flujo 0.8 ml/min, longitud de onda 220, par de solventes acetonitrilo/agua /TFA, disolvente A 100% agua / 0.05% TFA, disolvente B 100% acetonitrilo / 0.05% TFA, Columna Acquity BEH C18 21. X 50 mm 1.7 µm, Temperatura del horno = 40 °C. Resultados de LC\MS; tiempo de retención 1.8 minutos, se observó una masa de 247.0 (M^{+}-OH).

EJEMPLOS 229 Y 230

8-[(2S,5R)-4-[(2-etoxi-4-fluorofenil)(4-fluorofenil)metil]-2,5-dimetilpiperazin-1-il]-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo



(229-230)

Los diastereoisómeros se prepararon y separaron de acuerdo con el procedimiento general utilizado para preparar los Ejemplos 183-184.

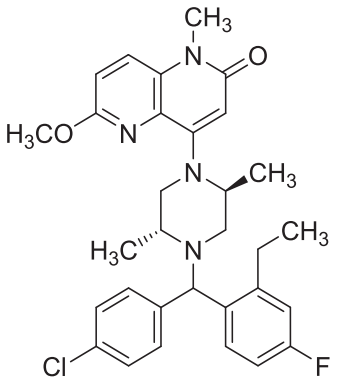
Ejemplo 229: El primer diastereómero eluyente (12.2 mg) se aisló con un rendimiento del 19.2%. Se utilizó LC/MS analítica para determinar la pureza final. Condiciones de inyección 1: Columna: Waters XBridge C18, 2.1 mm x 50 mm, partículas de 1.7 µm; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95:5 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradient:e: 0% B a 100% B durante 3 minutos, luego se mantuvo 0.50 minutos a 100% B; Fluido: 1 mL/min; Detección: MS y UV (220 nm). Resultados de la inyección 1: Pureza: 96,6 %; Masa observada: 544.32; Tiempo de retención: 2.7 min. Condiciones de inyección 2: Columna: Waters XBridge C18, 2.1 mm x 50 mm, partículas de 1.7 µm; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo: agua con ácido trifluoroacético al 0.1%; Fase móvil B: 95:5 acetonitrilo: agua con ácido trifluoroacético al 0.1%; Temperatura: 50 °C; Gradient:e: 0% B a 100% B durante 3 minutos, luego se mantuvo 0.50 minutos a 100% B; Fluido: 1 mL/min; Detección: MS y UV (220 nm). Resultados de la inyección 2: Pureza: 100,0 %; Masa observada: 544.17; Tiempo de retención: 1.83 min.

Ejemplo 230: El segundo diastereómero eluyente (15.4 mg) se aisló con un rendimiento del 24.2%. Se utilizó LC/MS analítica para determinar la pureza final. Condiciones de inyección 1: Columna: Waters XBridge C18, 2.1 mm x 50 mm, partículas de 1.7 µm; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo: agua con acetato de

amonio 10 mM; Fase móvil B: 95:5 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradient:e: 0% B a 100% B durante 3 minutos, luego se mantuvo 0.50 minutos a 100% B; Fluido: 1 mL/min; Detección: MS y UV (220 nm). Resultados de la inyección 1: Pureza: 97,1%; Masa observada: 544.06; Tiempo de retención: 2.69 min. Condiciones de inyección 2: Columna: Waters XBridge C18, 2.1 mm x 50 mm, partículas de 1.7 µm; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo: agua con ácido trifluoroacético al 0.1%; Fase móvil B: 95:5 acetonitrilo: agua con ácido trifluoroacético al 0.1%; Temperatura: 50 °C; Gradient:e: 0% B a 100% B durante 3 minutos, luego se mantuvo 0.50 minutos a 100% B; Fluido: 1 mL/min; Detección: MS y UV (220 nm). Resultados de la inyección 2: Pureza: 100,0 %; Masa observada: 544.15; Tiempo de retención: 1.81 min.

EJEMPLOS 231 Y 232

4-[(2S,5R)-4-[(4-clorofenil)(2-etil-4-fluorofenil)metil]-2,5-dimetilpiperazin-1-il]-6-metoxi-1-metil-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-2-ona



(231-232)

Los diastereoisómeros se prepararon y separaron de acuerdo con el procedimiento general utilizado para preparar los Ejemplos 183-184.

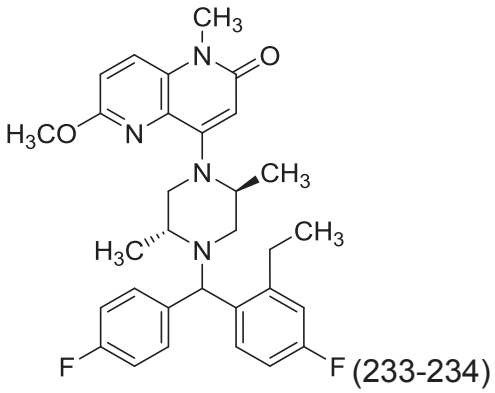
Ejemplo 231: El primer diastereómero eluyente (6.6 mg) se aisló con un rendimiento del 7.3%. Se utilizó LC/MS analítica para determinar la pureza final. Condiciones de inyección 1: Columna: Waters XBridge C18, 2.1 mm x 50 mm, partículas de 1.7 µm; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95:5 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradient:e: 0% B a 100% B durante 3 minutos, luego

se mantuvo 0.50 minutos a 100% B; Fluido: 1 mL/min; Detección: MS y UV (220 nm). Resultados de la inyección 1: Pureza: 100,0 %; Masa observada: 548.96; Tiempo de retención: 2.84 min. Condiciones de inyección 2: Columna: Waters XBridge C18, 2.1 mm x 50 mm, partículas de 1.7 µm; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo: agua con ácido trifluoroacético al 0.1%; Fase móvil B: 95:5 acetonitrilo: agua con ácido trifluoroacético al 0.1%; Temperatura: 50 °C; Gradient:e: 0% B a 100% B durante 3 minutos, luego se mantuvo 0.50 minutos a 100% B; Fluido: 1 mL/min; Detección: MS y UV (220 nm). Resultados de la inyección 2: Pureza: 100,0 %; Masa observada: 549.22; Tiempo de retención: 2.28 min.

Ejemplo 232: El segundo diastereómero eluyente (8.7 mg) se aisló con un rendimiento del 9.6%. Se utilizó LC/MS analítica para determinar la pureza final. Condiciones de inyección 1: Columna: Waters XBridge C18, 2.1 mm x 50 mm, partículas de 1.7 µm; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95:5 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradient:e: 0% B a 100% B durante 3 minutos, luego se mantuvo 0.50 minutos a 100% B; Fluido: 1 mL/min; Detección: MS y UV (220 nm). Resultados de la inyección 1: Pureza: 100,0 %; Masa observada: 548.9; Tiempo de retención: 2.82 min. Condiciones de inyección 2: Columna: Waters XBridge C18, 2.1 mm x 50 mm, partículas de 1.7 µm; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo: agua con ácido trifluoroacético al 0.1%; Fase móvil B: 95:5 acetonitrilo: agua con ácido trifluoroacético al 0.1%; Temperatura: 50 °C; Gradient:e: 0% B a 100% B durante 3 minutos, luego se mantuvo 0.50 minutos a 100% B; Fluido: 1 mL/min; Detección: MS y UV (220 nm). Resultados de la inyección 2: Pureza: 100,0 %; Masa observada: 548.92; Tiempo de retención: 2.28 min.

EJEMPLOS 233 Y 234

4-[(2S,5R)-4-[(2-etil-4-fluorofenil)(4-fluorofenil)metil]-2,5-dimetilpiperazin-1-il]-6-metoxi-1-metil-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-2-ona



(233-234)

Los diastereoisómeros se prepararon y separaron de acuerdo con el procedimiento general utilizado para preparar los Ejemplos 183-184.

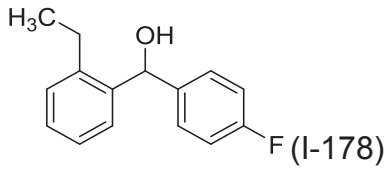
Ejemplos 233: El primer diastereómero eluyente (11.4 mg) se aisló con un rendimiento del 13%. Se utilizó LC/MS analítica para determinar la pureza final. Condiciones de inyección 1: Columna: Waters XBridge C18, 2.1 mm x 50 mm, partículas de 1.7 µm; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95:5 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradient:e: 0% B a 100% B durante 3 minutos, luego se mantuvo 0.50 minutos a 100% B; Fluido: 1 mL/min; Detección: MS y UV (220 nm). Resultados de la inyección 1: Pureza: 95,9 %; Masa observada: 532.94; Tiempo de retención: 2.7 min. Condiciones de inyección 2: Columna: Waters XBridge C18, 2.1 mm x 50 mm, partículas de 1.7 µm; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo: agua con ácido trifluoroacético al 0.1%; Fase móvil B: 95:5 acetonitrilo: agua con ácido trifluoroacético al 0.1%; Temperatura: 50 °C; Gradient:e: 0% B a 100% B durante 3 minutos, luego se mantuvo 0.50 minutos a 100% B; Fluido: 1 mL/min; Detección: MS y UV (220 nm). Resultados de la inyección 2: Pureza: 96,4 %; Masa observada: 532.93; Tiempo de retención: 2.08 min.

Ejemplos 234: El segundo diastereómero eluyente (13.2 mg) se aisló con un rendimiento del 15%. Se utilizó LC/MS analítica para determinar la pureza final. Condiciones de inyección 1: Columna: Waters XBridge C18, 2.1 mm x 50 mm, partículas de 1.7 µm; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95:5 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradient:e: 0% B a 100% B durante 3 minutos, luego

se mantuvo 0.50 minutos a 100% B; Fluido: 1 mL/min; Detección: MS y UV (220 nm). Resultados de la inyección 1: Pureza: 98,1 %; Masa observada: 532.95; Tiempo de retención: 2.7 min. Condiciones de inyección 2: Columna: Waters XBridge C18, 2.1 mm x 50 mm, partículas de 1.7 µm; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo: agua con ácido trifluoroacético al 0.1%; Fase móvil B: 95:5 acetonitrilo: agua con ácido trifluoroacético al 0.1%; Temperatura: 50 °C; Gradient:e: 0% B a 100% B durante 3 minutos, luego se mantuvo 0.50 minutos a 100% B; Fluido: 1 mL/min; Detección: MS y UV (220 nm). Resultados de la inyección 2: Pureza: 94,8 %; Masa observada: 532.96; Tiempo de retención: 2.08 min.

INTERMEDIO 178

(2-etilfenil)(4-fluorofenil)metanol

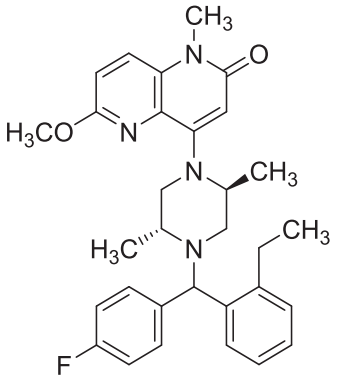


(I-178)

Se preparó (2-etilfenil)(4-fluorofenil)metanol de acuerdo con el procedimiento general utilizado para preparar el Intermedio 153, (4-clorofenil)(3-fluoropiridin-2-il)metanol. El análisis de RMN mostró que este material era> 95% puro. ^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ 7.47 (d, *J*=7.1 Hz, 1H), 7.36-7.21 (m, 6H (integra la altura debida al cloroformo residual.), 7.03 (t, *J*=8.6 Hz, 2H), 6.10 (br s, 1H), 2.77-2.52 (m, 2H), 1.17 (t, *J*=7.6 Hz, 3H). Condiciones analíticas de LC\MS: Vol de inyección = 1 µL, Inicio% B 0, Final% B 100, Tiempo de gradiente 1,5 minutos, Tasa de flujo 1 ml / min, Longitud de onda 200, Par de solvente acetonitrilo / agua /TFA, disolvente A 10% de acetonitrilo, 90% de agua / 0.1% de TFA, disolvente B 10% de agua, 90% de acetonitrilo / 0.1% TFA, Columna Acquity BEH 21. X 50 mm 1.7 µm, Temperatura del horno = 40 °C. Resultados de LC\MS; tiempo de retención 1.4 minutos, se observó una masa de 213.1 (M^+-OH).

EJEMPLOS 235 Y 236

4-[(2S,5R)-4-[(2-etilfenil)(4-fluorofenil)metil]-2,5-dimetilpiperazin-1-il]-6-metoxi-1-metil-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-2-ona



(235-236)

Los diastereoisómeros se prepararon y separaron de acuerdo con el procedimiento general utilizado para preparar los Ejemplos 183-184.

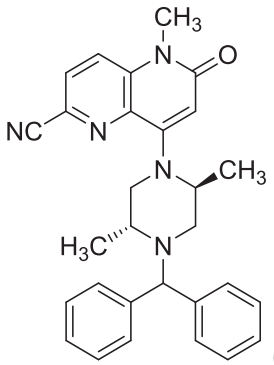
Ejemplo 235: El primer diastereómero eluyente (9.7 mg) se aisló con un rendimiento del 11.4%. Se utilizó LC/MS analítica para determinar la pureza final. Condiciones de inyección 1: Columna: Waters XBridge C18, 2.1 mm x 50 mm, partículas de 1.7 µm; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95:5 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradient:e: 0% B a 100% B durante 3 minutos, luego se mantuvo 0.50 minutos a 100% B; Fluido: 1 mL/min; Detección: MS y UV (220 nm). Resultados de la inyección 1: Pureza: 100,0 %; Masa observada: 514.98; Tiempo de retención: 2.76 min. Condiciones de inyección 2: Columna: Waters XBridge C18, 2.1 mm x 50 mm, partículas de 1.7 µm; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo: agua con ácido trifluoroacético al 0.1%; Fase móvil B: 95:5 acetonitrilo: agua con ácido trifluoroacético al 0.1%; Temperatura: 50 °C; Gradient:e: 0% B a 100% B durante 3 minutos, luego se mantuvo 0.50 minutos a 100% B; Fluido: 1 mL/min; Detección: MS y UV (220 nm). Resultados de la inyección 2: Pureza: 94,1 %; Masa observada: 514.98; Tiempo de retención: 2 min.

Ejemplo 236: El segundo diastereómero eluyente (10.5 mg) se aisló con un rendimiento del 12.4%. Se utilizó LC/MS analítica para determinar la pureza final. Condiciones de inyección 1: Columna: Waters XBridge C18, 2.1 mm x 50 mm, partículas de 1.7 µm; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo: agua con acetato de

amonio 10 mM; Fase móvil B: 95:5 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradient:e: 0% B a 100% B durante 3 minutos, luego se mantuvo 0.50 minutos a 100% B; Fluido: 1 mL/min; Detección: MS y UV (220 nm). Resultados de la inyección 1: Pureza: 95,8 %; Masa observada: 514.96; Tiempo de retención: 2.76 min. Condiciones de inyección 2: Columna: Waters XBridge C18, 2.1 mm x 50 mm, partículas de 1.7 µm; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo: agua con ácido trifluoroacético al 0.1%; Fase móvil B: 95:5 acetonitrilo: agua con ácido trifluoroacético al 0.1%; Temperatura: 50 °C; Gradient:e: 0% B a 100% B durante 3 minutos, luego se mantuvo 0.50 minutos a 100% B; Fluido: 1 mL/min; Detección: MS y UV (220 nm). Resultados de la inyección 2: Pureza: 100,0 %; Masa observada: 514.97; Tiempo de retención: 1.99 min.

EJEMPLO 237

8-[(2S,5R)-4-(difenilmetil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il]-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo



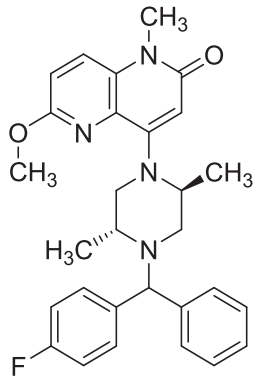
(237)

En un recipiente de reacción herméticamente cerrado, se combinó 8-((2S,5R)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo, TFA (41.1 mg, 100 µmol), difenil metanol (25.8 mg, 140 µmol) e yoduro de (cianometil)trimetilfosfonio (48.6 mg, 200 µmol) en acetonitrilo (200 µl). Se añadió la base de Hunig (75 µL, 429 µmol) y la mezcla de reacción se calentó a 110 °C durante 3 horas. El análisis LC\MS mostró la presencia del producto. El material crudo se purificó mediante LC/MS preparativa con las siguientes condiciones: Columna: XBridge C18, partículas de 200 mm x 19 mm,

5 µm; Fase móvil A: acetonitrilo al 5:95: agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95:5 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Gradiente: una retención de 0 minutos al 42% B, 42-82% B durante 25 minutos, luego se mantuvo 5 minutos a 100 % B; Tasa de flujo: 20 ml/min; Temperatura de columna: 25 °C. La recolección de fracciones fue activada por señales de MS y UV. Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga. Peso molecular calculado 463.585. Condiciones de LC\MS QC-ACN-TFA-XB: Ion MS Observado 464.2, tiempo de retención 1.54 minutos.

EJEMPLOS 238 Y 239

4-[(2S,5R)-4-[(4-fluorofenil)(fenil)metil]-2,5-dimetilpiperazin-1-il]-6-metoxi-1-metil-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-2-ona



(238-239)

Se combino 4-((2S,5R)-2,5-dimetilpiperazin-1-il) -6-metoxi-1-metil-1,5-naftiridin-2(1H)-ona (50 mg, 0.165 mmol) y 1- (bromo(fenil)metil)-4-fluorobenceno (70.1 mg, 0.265 mmol) con diisopropil etil amina (0.173 ml, 0.992 mmol) en acetonitrilo (3 mL). La mezcla de reacción se calentó a 55 ºC durante la noche. El material crudo se purificó mediante LC/MS preparativa con las siguientes condiciones: Columna: XBridge C18, partículas de 200 mm x 19 mm, 5 µm; Fase móvil A: acetonitrilo al 5:95: agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95:5 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Gradiente: una retención de 0 minutos al 38% B, 38-78% B durante 25 minutos, luego se mantuvo 4 minutos a 100 % B; Tasa de flujo: 20 ml/min; Temperatura de columna: 25 °C. La recolección de fracciones fue activada por señales de MS y UV. Las

fracciones que contenían el producto se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga. Peso molecular calculado 486.591. Condiciones de LC\MS QC-ACN-TFA-XB: Ion MS Observado 487.2, tiempo de retención 1.62 minutos.

Los diastereómeros se separaron de acuerdo con el procedimiento general usado para preparar los Ejemplos 183-184.

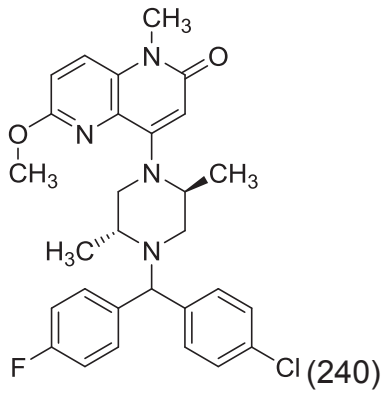
Ejemplo 238: El primer diastereómero eluyente (5.9 mg) se aisló con un rendimiento del 7.3%. Se utilizó LC/MS analítica para determinar la pureza final. Condiciones de inyección 1: Columna: Waters XBridge C18, 2.1 mm x 50 mm, partículas de 1.7 µm; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95:5 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradient:e: 0% B a 100% B durante 3 minutos, luego se mantuvo 0.50 minutos a 100% B; Fluido: 1 mL/min; Detección: MS y UV (220 nm). Resultados de la inyección 1: Pureza: 100,0 %; Masa observada: 487.1; Tiempo de retención: 1.59 min. Condiciones de inyección 2: Columna: Waters XBridge C18, 2.1 mm x 50 mm, partículas de 1.7 µm; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo: agua con ácido trifluoroacético al 0.1%; Fase móvil B: 95:5 acetonitrilo: agua con ácido trifluoroacético al 0.1%; Temperatura: 50 °C; Gradient:e: 0% B a 100% B durante 3 minutos, luego se mantuvo 0.50 minutos a 100% B; Fluido: 1 mL/min; Detección: MS y UV (220 nm). Resultados de la inyección 2: Pureza: 100,0 %; Masa observada: 487.45; Tiempo de retención: 1.75 min.

Ejemplo 239: El segundo diastereómero eluyente (6 mg) se aisló con un rendimiento del 7.5%. Se utilizó LC/MS analítica para determinar la pureza final. Condiciones de inyección 1: Columna: Waters XBridge C18, 2.1 mm x 50 mm, partículas de 1.7 µm; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95:5 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradient:e: 0% B a 100% B durante 3 minutos, luego se mantuvo 0.50 minutos a 100% B; Fluido: 1 mL/min; Detección: MS y UV (220 nm). Resultados de la inyección 1: Pureza: 95,8 %; Masa observada: 487.22; Tiempo de retención: 1.6 min. Condiciones de inyección 2: Columna: Waters

XBridge C18, 2.1 mm x 50 mm, partículas de 1.7 µm; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo: agua con ácido trifluoroacético al 0.1%; Fase móvil B: 95:5 acetonitrilo: agua con ácido trifluoroacético al 0.1%; Temperatura: 50 °C; Gradient:e: 0% B a 100% B durante 3 minutos, luego se mantuvo 0.50 minutos a 100% B; Fluido: 1 mL/min; Detección: MS y UV (220 nm). Resultados de la inyección 2: Pureza: 100,0 %; Masa observada: 487.45; Tiempo de retención: 1.76 min.

EJEMPLO 240

4-[(2S,5R)-4-[(4-clorofenil)(4-fluorofenil)metil]-2,5-dimetilpiperazin-1-il]-6-metoxi-1-metil-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-2-ona



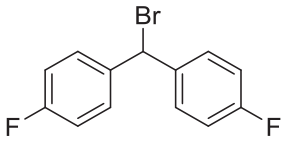
(240)

Se combino 4-((2S,5R)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-6-metoxi-1-metil-1,5-naftiridin-2(1H)-ona (50 mg, 0.165 mmol) y 1-(bromo(4-clorofenil)metil)-4-fluorobenceno (49.5 mg, 0.165 mmol) con diisopropil etil amina (0.173 ml, 0.992 mmol) en acetonitrilo (3 ml) y la mezcla de reacción se calentó a 55 °C durante la noche . LC/MS indicó que la reacción se había completado. El material crudo se purificó mediante LC/MS preparativa con las siguientes condiciones: Columna: XBridge C18, partículas de 200 mm x 19 mm, 5 µm; Fase móvil A: acetonitrilo al 5:95: agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95:5 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Gradiente: una retención de 0 minutos al 42% B, 42-82% B durante 25 minutos, luego se mantuvo 5 minutos a 100 % B; Tasa de flujo: 20 ml/min; Temperatura de columna: 25 °C. La recolección de fracciones fue activada por señales de MS Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se secaron mediante evaporación

centrífuga. Peso molecular calculado 521.03. Condiciones de LC\MS QC-ACN-AA-XB: Ion MS observado 521.1, tiempo de retención 2.77 minutos.

INTERMEDIO 179

4,4'-(bromometileno)bis(fluorobenceno)

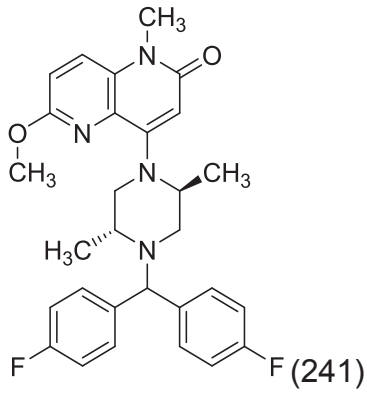


(I-179)

Se preparó 4,4'-(bromometileno)bis(fluorobenceno) de acuerdo con el procedimiento general utilizado para preparar 1-(bromo(4-clorofenil)metil) -4-fluorobenceno.

EJEMPLO 241

4-[(2S,5R)-4-[bis(4-fluorofenil)metil]-2,5-dimetilpiperazin-1-il]-6-metoxi-1-metil-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-2-ona



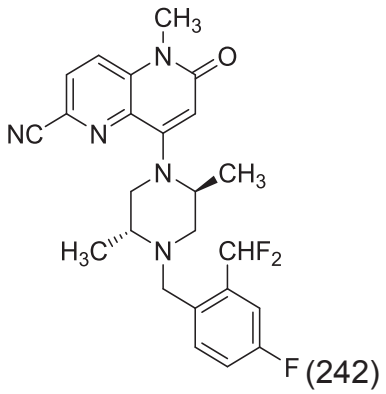
(241)

Una solución de 4-((2S,5R)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-6-metoxi-1-metil-1,5-naftiridin-2(1H)-ona (128 mg, 0.424 mmol) en acetonitrilo (3 mL) se combino con 4,4'-(bromometileno)bis(fluorobenceno) (100 mg, 0.353 mmol) y diisopropil etil amina (0.185 ml, 1.060 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 80 °C en un reactor de microondas durante 8 horas. LC/MS indicó que el material de partida fue consumido. El material crudo se purificó mediante LC/MS preparativa con las siguientes condiciones: Columna: XBridge C18, partículas de 200 mm x 19 mm, 5 µm; Fase móvil A: acetonitrilo al 5:95: agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95:5 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM;

Gradiente: una retención de 0 minutos al 40 % B, 40-80 % B durante 25 minutos, luego se mantuvo 5 minutos a 100 % B; Tasa de flujo: 20 ml/min; Temperatura de columna: 25 °C. La recolección de fracciones fue activada por señales UV. Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga. Peso molecular calculado 504.582. Condiciones de LC\MS QC-ACN-TFA-XB: Ion MS observado 505.2, tiempo de retención 1.51 minutos.

EJEMPLO 242

8-[(2S,5R)-4-{[2-(difluorometil)-4-fluorofenil]metil}-2,5-dimetilpiperazin-1-il]-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo



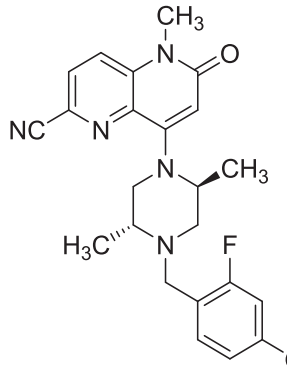
(242)

A una solución DMF (2 mL) de 8-((2S,5R)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2 -carbonitrilo (30 mg, 0.081 mmol) se añadió 2-(difluorometil)-4-fluorobenzaldehído (16.86 mg, 0.097 mmol). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió cianoborohidruro de sodio (15.22 mg, 0.242 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El análisis por LC/MS indicó que la reacción se había completado. El material crudo se purificó mediante LC/MS preparativa con las siguientes condiciones: Columna: XBridge C18, 200 mm x 19 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: acetonitrilo al 5:95: agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95:5 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Gradiente: una retención de 0 minutos al 31% B, 31-71% B durante 25 minutos, luego se mantuvo 5 minutos a 100 % B; Tasa de flujo: 20 ml/min; Temperatura de columna: 25 °C. La recolección de fracciones fue activada por

señales de MS y UV. Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga. El rendimiento del producto fue de 13.0 mg y la pureza estimada por análisis LCMS fue del 100%. Se utilizó LC/MS analítica para determinar la pureza final. Condiciones de inyección 1: Columna: Waters XBridge C18, 2.1 mm x 50 mm, partículas de 1.7 µm; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo: agua con ácido trifluoroacético al 0.1%; Fase móvil B: 95:5 acetonitrilo: agua con ácido trifluoroacético al 0.1%; Temperatura: 50 °C; Gradient:e: 0% B a 100% B durante 3 minutos, luego se mantuvo 0.50 minutos a 100% B; Fluido: 1 mL/min; Detección: MS y UV (220 nm). Resultados de la inyección 1: Pureza: 100,0 %; Masa observada: 456.08; Tiempo de retención: 1.39 min. Condiciones de inyección 2: Columna: Waters XBridge C18, 2.1 mm x 50 mm, partículas de 1.7 µm; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95:5 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradient:e: 0% B a 100% B durante 3 minutos, luego se mantuvo 0.50 minutos a 100% B; Fluido: 1 mL/min; Detección: MS y UV (220 nm). Resultados de la inyección 2: Pureza: 100,0 %; Masa observada: 456.07; Tiempo de retención: 2.22 min. % B durante 3 minutos, luego una retención de 0.50 minutos al 100% de B; Flujo: 1 mL/min; Detección: MS y UV (220 nm). Resultados de la inyección 2: Pureza: 100,0 %; Masa observada: 456.07; Tiempo de retención: 2.22 min.

EJEMPLO 243

8-[(2S,5R)-4-{[2-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil]metil}-2,5-dimetilpiperazin-1-il]-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo



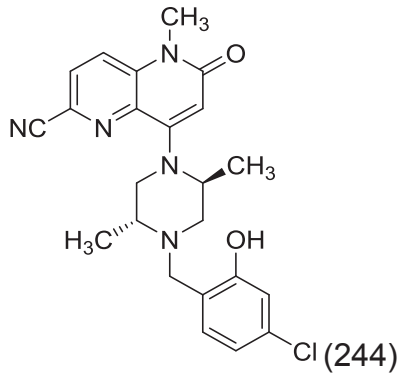
(243)

El Ejemplo 243 se preparó de acuerdo con el proceso general utilizado para preparar el Ejemplo 242, 8-[(2S,5R)-4-{[2-(difluorometil)-4-fluorofenil]metil}-2,5-dimetilpiperazin-1-il]-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo.

El compuesto (11 mg) se aisló con un rendimiento del 27,7%. Se utilizó LC/MS analítica para determinar la pureza final. Condiciones de inyección 1: Columna: Waters XBridge C18, 2.1 mm x 50 mm, partículas de 1.7 µm; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95:5 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradient:e: 0% B a 100% B durante 3 minutos, luego se mantuvo 0.50 minutos a 100% B; Fluido: 1 mL/min; Detección: MS y UV (220 nm). Resultados de la inyección 1: Pureza: 100,0 %; Masa observada: 490.12; Tiempo de retención: 2.55 min. Condiciones de inyección 2: Columna: Waters XBridge C18, 2.1 mm x 50 mm, partículas de 1.7 µm; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo: agua con ácido trifluoroacético al 0.1%; Fase móvil B: 95:5 acetonitrilo: agua con ácido trifluoroacético al 0.1%; Temperatura: 50 °C; Gradient:e: 0% B a 100% B durante 3 minutos, luego se mantuvo 0.50 minutos a 100% B; Fluido: 1 mL/min; Detección: MS y UV (220 nm). Resultados de la inyección 2: Pureza: 100,0 %; Masa observada: 490.11; Tiempo de retención: 1.55 min.

EJEMPLO 244

8-[(2S,5R)-4-[(4-cloro-2-hidroxifenil)metil]-2,5-dimetilpiperazin-1-il]-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo



(244)

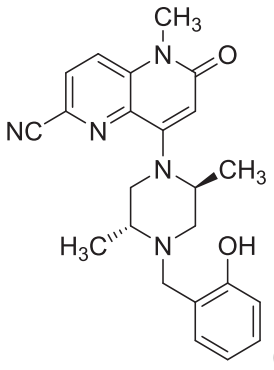
El Ejemplo 244 se preparó de acuerdo con el proceso general utilizado para preparar el Ejemplo 242, 8-[(2S,5R)-4-{[2-(difluorometil)-4-fluorofenil]metil}-

2,5-dimetilpiperazin-1-il]-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo.

El compuesto (17 mg) se aisló con un rendimiento del 47,9%. Se utilizó LC/MS analítica para determinar la pureza final. Condiciones de inyección 1: Columna: Waters XBridge C18, 2.1 mm x 50 mm, partículas de 1.7 µm; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95:5 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradient:e: 0% B a 100% B durante 3 minutos, luego se mantuvo 0.50 minutos a 100% B; Fluido: 1 mL/min; Detección: MS y UV (220 nm). Resultados de la inyección 1: Pureza: 100,0 %; Masa observada: 438.13; Tiempo de retención: 2.33 min. Condiciones de inyección 2: Columna: Waters XBridge C18, 2.1 mm x 50 mm, partículas de 1.7 µm; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo: agua con ácido trifluoroacético al 0.1%; Fase móvil B: 95:5 acetonitrilo: agua con ácido trifluoroacético al 0.1%; Temperatura: 50 °C; Gradient:e: 0% B a 100% B durante 3 minutos, luego se mantuvo 0.50 minutos a 100% B; Fluido: 1 mL/min; Detección: MS y UV (220 nm). Resultados de la inyección 2: Pureza: 100,0 %; Masa observada: 438.12; Tiempo de retención: 1.35 min.

EJEMPLO 245

8-[(2S,5R)-4-[(2-hidroxifenil)metil]-2,5-dimetilpiperazin-1-il]-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo



(245)

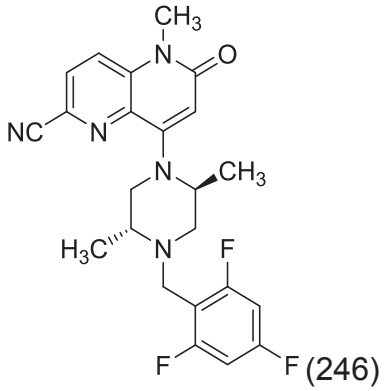
El Ejemplo 245 se preparó de acuerdo con el proceso general utilizado para preparar el Ejemplo 242, 8-[(2S,5R)-4-{[2-(difluorometil)-4-fluorofenil]metil}-2,5-dimetilpiperazin-1-il]-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo.

El compuesto (15,6 mg) se aisló con un rendimiento del 47,7%. Se utilizó

LC/MS analítica para determinar la pureza final. Condiciones de inyección 1: Columna: Waters XBridge C18, 2.1 mm x 50 mm, partículas de 1.7 µm; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95:5 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradient:e: 0% B a 100% B durante 3 minutos, luego se mantuvo 0.50 minutos a 100% B; Fluido: 1 mL/min; Detección: MS y UV (220 nm). Resultados de la inyección 1: Pureza: 100,0 %; Masa observada: 404.16; Tiempo de retención: 2.02 min. Condiciones de inyección 2: Columna: Waters XBridge C18, 2.1 mm x 50 mm, partículas de 1.7 µm; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo: agua con ácido trifluoroacético al 0.1%; Fase móvil B: 95:5 acetonitrilo: agua con ácido trifluoroacético al 0.1%; Temperatura: 50 °C; Gradient:e: 0% B a 100% B durante 3 minutos, luego se mantuvo 0.50 minutos a 100% B; Fluido: 1 mL/min; Detección: MS y UV (220 nm). Resultados de la inyección 2: Pureza: 100,0 %; Masa observada: 404.14; Tiempo de retención: 1.23 min.

EJEMPLO 246

8-[(2S,5R)-2,5-dimetil-4-[(2,4,6-trifluorofenil)metil]piperazin-1-il]-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo



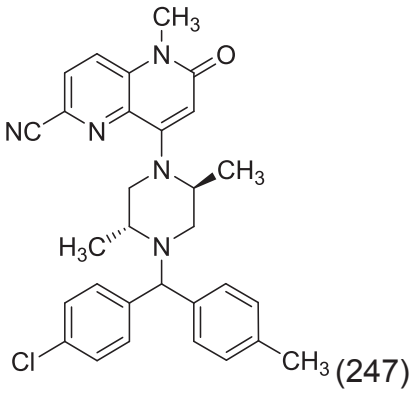
(246)

A una mezcla de 2-(bromometil)-1,3,5-trifluorobenceno (0.015 ml, 0.114 mmol) y 8-((2S,5R)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo, sal de TFA (170 mg, 14.5% por peso, 0.06 mmol) en acetonitrilo (0.3 mL) se añadió base de Hunig (0.063 mL, 0.360 mmol). La mezcla se agitó a 55 °C durante 2 horas. LCMS indicó la conversión completa del producto. El material crudo se purificó mediante LC/MS preparativa con las

siguientes condiciones: Columna: XBridge C18, partículas de 200 mm x 19 mm, 5 µm; Fase móvil A: acetonitrilo al 5:95: agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95:5 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Gradiente: una retención de 0 minutos al 32% B, 32-72% B durante 20 minutos, luego se mantuvo 5 minutos a 100 % B; Tasa de flujo: 20 ml/min; Temperatura de columna: 25 °C. La recolección de fracciones fue activada por señales de MS y UV. Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga. El rendimiento del producto fue de 24.3 mg. Peso molecular calculado 441.458. Se utilizó LC/MS analítica para determinar la pureza final. Condiciones de inyección 1: Columna: Waters XBridge C18, 2.1 mm x 50 mm, partículas de 1.7 µm; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo: agua con ácido trifluoroacético al 0.1%; Fase móvil B: 95:5 acetonitrilo: agua con ácido trifluoroacético al 0.1%; Temperatura: 50 °C; Gradient:e: 0% B a 100% B durante 3 minutos, luego se mantuvo 0.50 minutos a 100% B; Fluido: 1 mL/min; Detección: MS y UV (220 nm). Resultados de la inyección 1: Pureza: 100,0 %; Masa observada: 442.13; Tiempo de retención: 1.22 min. Condiciones de inyección 2: Columna: Waters XBridge C18, 2.1 mm x 50 mm, partículas de 1.7 µm; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95:5 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradient:e: 0% B a 100% B durante 3 minutos, luego se mantuvo 0.50 minutos a 100% B; Fluido: 1 mL/min; Detección: MS y UV (220 nm). Resultados de la inyección 2: Pureza: 100,0 %; Masa observada: 442.12; Tiempo de retención: 2.24 min.

EJEMPLO 247

8-[(2S,5R)-4-[(4-clorofenil)(4-metilfenil)metil]-2,5-dimetilpiperazin-1-il]-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo



(247)

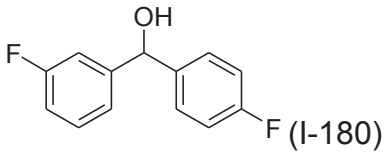
A la mezcla de 8-((2S,5R)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo, sal de TFA (68.6 mg, 60% por peso, 0.1 mmol), yoduro de (cianometil)trimetilfosfonio (48.6 mg, 0.200 mmol) y (4-clorofenil)(p-tolil) metanol (28.5 mg, 0.120 mmol) en acetonitrilo (0.3 mL) se añadió base de Hunig (0.105 mL, 0.600 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 110 °C durante 2 horas, y se añadió yoduro de (cianometil)trimetilfosfonio adicional (48.6 mg, 0.200 mmol), (4-clorofenil)(p-tolil)metanol (28.5 mg, 0.120 mmol) y base de Hunig (0.058 mL, 0.300 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 110 ºC durante otras 2 horas. La mezcla de reacción cruda se inyectó directamente en Si-RediSep Rf de 12g para cromatografía ultrarrápida en acetato de etilo al 20-100% en hexanos. El producto que contenía las fracciones se combinó y se secó al vacío. El material resultante se purificó adicionalmente mediante LC/MS preparativa con las siguientes condiciones: Columna: XBridge C18, partículas de 200 mm x 19 mm, 5 µm; Fase móvil A: acetonitrilo al 5:95: agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95:5 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Gradiente: una retención de 0 minutos al 51% B, 51-91% B durante 25 minutos, luego se mantuvo 5 minutos a 100 % B; Tasa de flujo: 20 ml/min; Temperatura de columna: 25°C. La recolección de fracciones fue activada por señales de MS y UV. Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga. El rendimiento del producto diastereomérico fue de 23.6 mg.

El producto diastereomérico se resolvió en dos diastereoisómeros utilizando cromatografía quiral SFC con las siguientes condiciones: Columna: Quiral AD, 30 x 250 mm, partículas de 5 micrones; Fase móvil: 75% CO_2/25%

IPA con DEA al 0.1%; Tasa de flujo: 100 ml/min; Temperatura de columna: 25 °C. El Ejemplo 249 se recolectó como el primer pico eluyente, >95%. Peso molecular calculado 512.05. Se utilizó LC/MS analítica para determinar la pureza final. Condiciones de inyección 1: Columna: Waters XBridge C18, 2.1 mm x 50 mm, partículas de 1.7 µm; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95:5 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradient:e: 0% B a 100% B durante 3 minutos, luego se mantuvo 0.50 minutos a 100% B; Fluido: 1 mL/min; Detección: MS y UV (220 nm). Resultados de la inyección 1: Pureza: 97,2 %; Masa observada: 512.1; Tiempo de retención: 2.67 min. Condiciones de inyección 2: Columna: Waters XBridge C18, 2.1 mm x 50 mm, partículas de 1.7 µm; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo: agua con ácido trifluoroacético al 0.1%; Fase móvil B: 95:5 acetonitrilo: agua con ácido trifluoroacético al 0.1%; Temperatura: 50 °C; Gradient:e: 0% B a 100% B durante 3 minutos, luego se mantuvo 0.50 minutos a 100% B; Fluido: 1 mL/min; Detección: MS y UV (220 nm). Resultados de la inyección 2: Pureza: 98,3 %; Masa observada: 512.44; Tiempo de retención: 1.91 min.

INTERMEDIO 180

(3-fluorofenil)(4-fluorofenil)metanol



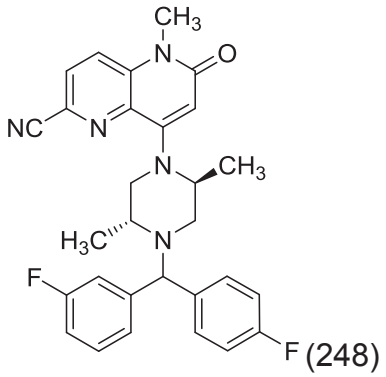
(I-180)

Se preparó (3-fluorofenil)(4-fluorofenil)metanol de acuerdo con el proceso general utilizado para preparar el Intermedio 153, (4-clorofenil)(3-fluoropiridin-2-il)metanol. El análisis de RMN mostró que este material era> 95% puro. ^{1}H RMN (500 MHz, CLOROFORMO-d) δ 7.40-7.30 (m, 3H), 7.18-7.10 (m, 2H), 7.09-7.02 (m, 2H), 7.02-6.95 (m, 1H), 5.84 (d, *J*=3.4 Hz, 1H).

EJEMPLO 248

8-[(2S,5R)-4-[(3-fluorofenil)(4-fluorofenil)metil]-2,5-dimetilpiperazin-1-il]-5-metil-6-

oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo



(248)

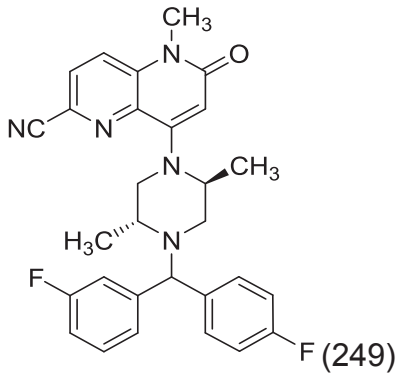
A la mezcla de 8-((2S,5R)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo, TFA (68.6 mg, 60% por peso, 0.1 mmol), yoduro de (cianometil)trimetilfosfonio (48.6 mg, 0.200 mmol) y (3-fluorofenil)(4-fluorofenil)metanol (26.4 mg, 0.120 mmol) en acetonitrilo (0.3 mL) se añadió base de Hunig (0.105 mL, 0.600 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 110 °C durante 2 horas. Se añadió yoduro de (cianometil)trimetilfosfonio adicional (48.6 mg, 0.200 mmol), (3-fluorofenil)(4-fluorofenil)metanol (26.4 mg, 0.120 mmol) y base de Hunig (0.058 ml, 0.300 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 110 ºC durante otras 2 horas. La mezcla de reacción cruda se inyectó directamente en Si-RediSep Rf de 12g para cromatografía ultrarrápida en acetato de etilo al 20-100% en hexanos. El producto que contenía las fracciones se combinó y se secó al vacío. El material resultante se purificó adicionalmente mediante LC/MS preparativa con las siguientes condiciones: Columna: XBridge C18, partículas de 200 mm x 19 mm, 5 µm; Fase móvil A: acetonitrilo al 5:95: agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95:5 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Gradiente: una retención de 0 minutos al 41% B, 41-81% B durante 25 minutos, luego se mantuvo 5 minutos a 100 % B; Tasa de flujo: 20 ml/min; Temperatura de columna: 25 °C. La recolección de fracciones fue activada por señales de MS y UV. Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga. El rendimiento del producto diastereomérico fue de 20.9 mg.

El Ejemplo 248 se resolvió en dos diastereoisómeros utilizando cromatografía quiral SFC con las siguientes condiciones: Columna: Quiral AD,

30 x 250 mm, partículas de 5 micrones; Fase móvil: 80% CO_2 / 20% IPA con DEA al 0.1%; Tasa de flujo: 100 ml/min; Temperatura de columna: 25 °C. El ejemplo 250 se recolectó como el segundo pico de eluente ,> 90%. Peso molecular calculado 499.566. Se utilizó LC/MS analítica para determinar la pureza final. Condiciones de inyección 1: Columna: Waters XBridge C18, 2.1 mm x 50 mm, partículas de 1.7 µm; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95:5 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradient:e: 0% B a 100% B durante 3 minutos, luego se mantuvo 0.50 minutos a 100% B; Fluido: 1 mL/min; Detección: MS y UV (220 nm). Resultados de la inyección 1: Pureza: 96,3 %; Masa observada: 500.12; Tiempo de retención: 2.40 min. Condiciones de inyección 2: Columna: Waters XBridge C18, 2.1 mm x 50 mm, partículas de 1.7 µm; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo: agua con ácido trifluoroacético al 0.1%; Fase móvil B: 95:5 acetonitrilo: agua con ácido trifluoroacético al 0.1%; Temperatura: 50 °C; Gradient:e: 0% B a 100% B durante 3 minutos, luego se mantuvo 0.50 minutos a 100% B; Fluido: 1 mL/min; Detección: MS y UV (220 nm). Resultados de la inyección 2: Pureza: 98,1 %; Masa observada: 500.37; Tiempo de retención: 1.86 min.

EJEMPLO 249

8-[(2S,5R)-4-[(3-fluorofenil)(4-fluorofenil)metil]-2,5-dimetilpiperazin-1-il]-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo



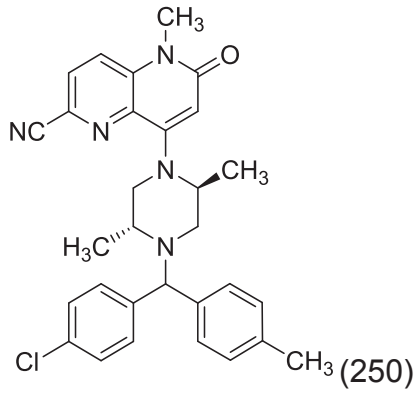
(249)

El Ejemplo 249 se preparó y se separó de acuerdo con el procedimiento general usado para preparar el Ejemplo 248. El Ejemplo 249 se recolectó como

el primer pico de eluente,> 95%. Peso molecular calculado 499.566. Se utilizó LC/MS analítica para determinar la pureza final. Condiciones de inyección 1: Columna: Columna: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2.1 x 50 mm, partículas de 1.7 µm; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95:5 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradient:e: 0-100% de B durante 3 minutos, luego una retención de 0,75 minutos a 100% de B; Flujo: 1.0 ml/min; Detección: MS y UV (220 nm). Resultados de la inyección 1: Pureza: 96,3 %; Masa observada: 500.12; Tiempo de retención: 2.40 min. Condiciones de inyección 2: Columna: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2.1 x 50 mm, partículas de 1.7 µm; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo: agua con ácido trifluoroacético al 0.1%; Fase móvil B: 95:5 acetonitrilo: agua con ácido trifluoroacético al 0.1%; Temperatura: 50 °C; Gradient:e: 0-100% de B durante 3 minutos, luego una retención de 0,75 minutos a 100% de B; Flujo: 1.0 ml/min; Detección: MS y UV (220 nm). Resultados de la inyección 2: Pureza: 97,0 %; Masa observada: 500.37; Tiempo de retención: 1.87 min.

EJEMPLO 250

8-[(2S,5R)-4-[(4-clorofenil)(4-metilfenil)metil]-2,5-dimetilpiperazin-1-il]-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo



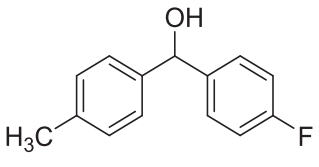
(250)

El Ejemplo 250 se preparó y se separó de acuerdo con el procedimiento general usado para preparar el Ejemplo 247. El ejemplo 250 se recolectó como el segundo pico de eluente,> 90%. Peso molecular calculado 512.05. Se utilizó LC/MS analítica para determinar la pureza final. Condiciones de inyección 1:

Columna: Waters XBridge C18, 2.1 mm x 50 mm, partículas de 1.7 µm; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95:5 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradient:e: 0% B a 100% B durante 3 minutos, luego se mantuvo 0.50 minutos a 100% B; Fluido: 1 mL/min; Detección: MS y UV (220 nm). Pureza: 96,4 %; Masa observada: 512.01; Tiempo de retención: 2.67 min. Condiciones de inyección 2: Columna: Waters XBridge C18, 2.1 mm x 50 mm, partículas de 1.7 µm; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo: agua con ácido trifluoroacético al 0.1%; Fase móvil B: 95:5 acetonitrilo: agua con ácido trifluoroacético al 0.1%; Temperatura: 50 °C; Gradient:e: 0% B a 100% B durante 3 minutos, luego se mantuvo 0.50 minutos a 100% B; Fluido: 1 mL/min; Detección: MS y UV (220 nm). Resultados de la inyección 2: Pureza: 97,4 %; Masa observada: 512.22; Tiempo de retención: 1.89 min.

INTERMEDIO 181

(4-fluorofenil)(p-tolil)metanol

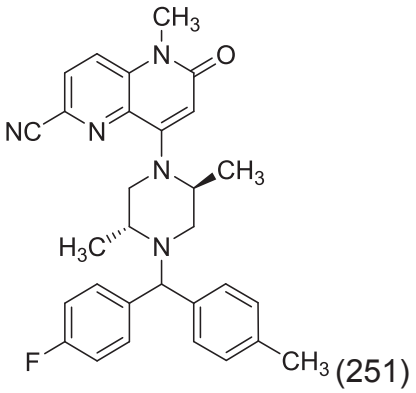


(I-181)

Se preparó (4-fluorofenil)(p-tolil)metanol de acuerdo con el proceso general utilizado para preparar el Intermedio 153, (4-clorofenil)(3-fluoropiridin-2-il)metanol. ^{1}H RMN (500 MHz, CLOROFORMO-d) δ 7.40-7.33 (m, 2H), 7.26 (d, *J*=8.1 Hz, 2H), 7.17 (d, *J*=7.8 Hz, 2H), 7.06-7.00 (m, 2H), 5.83 (d, *J*=1.8 Hz, 1H), 2.36 (s, 3H).

EJEMPLO 251

8-[(2S,5R)-4-[(4-fluorofenil)(4-metilfenil)metil]-2,5-dimetilpiperazin-1-il]-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo



(251)

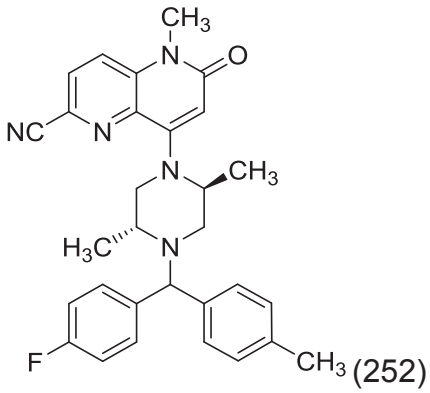
A la mezcla de 8-((2S,5R)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo, TFA (68.6 mg, 60% por peso, 0.1 mmol), yoduro de (cianometil)trimetilfosfonio (48.6 mg, 0.200 mmol) y (4-fluorofenil)(p-tolil)metanol (26.0 mg, 0.120 mmol) en acetonitrilo (0.3 mL) se añadió base de Hunig (0.105 mL, 0.600 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 110 °C durante 2 horas, seguido de una segunda adición de yoduro de (cianometil)trimetilfosfonio (48.6 mg, 0.200 mmol), (4-fluorofenil)(p-tolil)metanol (26.0 mg, 0.120 mmol) y la base de Hunig (0.058 mL, 0.300 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 110 ºC durante otras 2 horas. La mezcla de reacción cruda se inyectó directamente en Si-RediSep Rf de 12g para cromatografía ultrarrápida en acetato de etilo al 20-100% en hexanos. El producto que contenía las fracciones se combinó y se secó al vacío. El material resultante se purificó adicionalmente mediante LC/MS preparativa con las siguientes condiciones: Columna: XBridge C18, partículas de 200 mm x 19 mm, 5 µm; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo: agua con ácido trifluoroacético al 0.1%; Fase móvil B: 95:5 acetonitrilo: agua con ácido trifluoroacético al 0.1%; Gradiente: una retención de 0 minutos al 20 % B, 20-60 % B durante 25 minutos, luego se mantuvo 5 minutos a 100 % B; Tasa de flujo: 20 ml/min; Temperatura de columna: 25 °C. La recolección de fracciones fue activada por señales de MS y UV. Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga. El rendimiento de la sal de TFA del producto diastereomérico fue de 47.1 mg.

El producto diastomérico se resolvió en dos diastereoisómeros utilizando cromatografía quiral SFC con las siguientes condiciones: Columna: Quiral AD,

30 x 250 mm, partículas de 5 micrones; Fase móvil: 80% CO_2 / 20% IPA con DEA al 0.1% ; Tasa de flujo: 100 ml/min; Temperatura de columna: 25 °C. El compuesto del título se recolectó como el segundo pico de eluente,> 91%. Peso molecular calculado 495.602. Se utilizó LC/MS analítica para determinar la pureza final. Condiciones de inyección 1: Columna: Waters XBridge C18, 2.1 mm x 50 mm, partículas de 1.7 µm; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95:5 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradient:e: 0% B a 100% B durante 3 minutos, luego se mantuvo 0.50 minutos a 100% B; Fluido: 1 mL/min; Detección: MS y UV (220 nm). Resultados de la inyección 1: Pureza: 97,6 %; Masa observada: 496.26; Tiempo de retención: 2.52 min. Condiciones de inyección 2: Columna: Waters XBridge C18, 2.1 mm x 50 mm, partículas de 1.7 µm; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo: agua con ácido trifluoroacético al 0.1%; Fase móvil B: 95:5 acetonitrilo: agua con ácido trifluoroacético al 0.1%; Temperatura: 50 °C; Gradient:e: 0% B a 100% B durante 3 minutos, luego se mantuvo 0.50 minutos a 100% B; Fluido: 1 mL/min; Detección: MS y UV (220 nm). Resultados de la inyección 2: Pureza: 98,2 %; Masa observada: 496.28; Tiempo de retención: 1.73 min.

EJEMPLO 252

8-[(2S,5R)-4-[(4-fluorofenil)(4-metilfenil)metil]-2,5-dimetilpiperazin-1-il]-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo



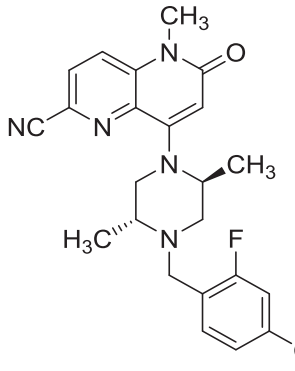
(252)

El Ejemplo 252 se preparó y se separó de acuerdo con el procedimiento general usado para preparar el Ejemplo 251. El Ejemplo 252 se recolectó como

el primer pico de eluente,> 95%. Peso molecular calculado 495.602. Se utilizó LC/MS analítica para determinar la pureza final. Condiciones de inyección 1: Columna: Waters XBridge C18, 2.1 mm x 50 mm, partículas de 1.7 µm; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95:5 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradient:e: 0% B a 100% B durante 3 minutos, luego se mantuvo 0.50 minutos a 100% B; Fluido: 1 mL/min; Detección: MS y UV (220 nm). Resultados de la inyección 1: Pureza: 97,4 %; Masa observada: 496.14; Tiempo de retención: 2.52 min. Condiciones de inyección 2: Columna: Waters XBridge C18, 2.1 mm x 50 mm, partículas de 1.7 µm; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo: agua con ácido trifluoroacético al 0.1%; Fase móvil B: 95:5 acetonitrilo: agua con ácido trifluoroacético al 0.1%; Temperatura: 50 °C; Gradient:e: 0% B a 100% B durante 3 minutos, luego se mantuvo 0.50 minutos a 100% B; Fluido: 1 mL/min; Detección: MS y UV (220 nm). Resultados de la inyección 2: Pureza: 97,0 %; Masa observada: 496.3; Tiempo de retención: 1.71 min.

EJEMPLO 253

8-[(2S,5R)-4-[(4-ciano-2-fluorofenil)metil]-2,5-dimetilpiperazin-1-il]-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo



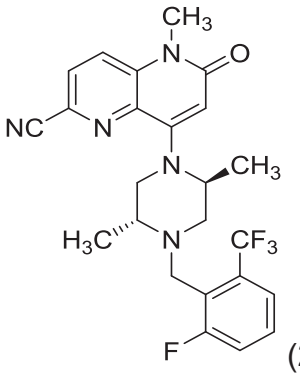
(253)

A una mezcla de 4-(bromometil)-3-fluorobenzonitrilo (16.05 mg, 0.075 mmol) y 8-((2S,5R)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-5-metil-6-oxo-5 ,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo, TFA (142 mg, 14.5% por peso, 0.05 mmol) en acetonitrilo (0.3 mL) se añadió base de Hunig (0.052 mL, 0.300 mmol). La mezcla se agitó a 55 °C durante 2 horas. LCMS indicó la conversión completa

del producto. El material crudo se purificó mediante LC/MS preparativa con las siguientes condiciones: Columna: XBridge C18, partículas de 200 mm x 19 mm, 5 µm; Fase móvil A: acetonitrilo al 5:95: agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95:5 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Gradiente: una retención de 0 minutos al 28% B, 28-68% B durante 20 minutos, luego se mantuvo 5 minutos a 100 % B; Tasa de flujo: 20 ml/min; Temperatura de columna: 25 °C. La recolección de fracciones fue activada por señales de MS y UV. Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga. El rendimiento del producto fue de 18.0 mg. Peso molecular calculado 430.487. Se utilizó LC/MS analítica para determinar la pureza final. Condiciones de inyección 1: Columna: Waters XBridge C18, 2.1 mm x 50 mm, partículas de 1.7 µm; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95:5 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradient:e: 0% B a 100% B durante 3 minutos, luego se mantuvo 0.50 minutos a 100% B; Fluido: 1 mL/min; Detección: MS y UV (220 nm). Resultados de la inyección 1: Pureza: 99,4 %; Masa observada: 431.13; Tiempo de retención: 2.12 min. Condiciones de inyección 2: Columna: Waters XBridge C18, 2.1 mm x 50 mm, partículas de 1.7 µm; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo: agua con ácido trifluoroacético al 0.1%; Fase móvil B: 95:5 acetonitrilo: agua con ácido trifluoroacético al 0.1%; Temperatura: 50 °C; Gradient:e: 0% B a 100% B durante 3 minutos, luego se mantuvo 0.50 minutos a 100% B; Fluido: 1 mL/min; Detección: MS y UV (220 nm). Resultados de la inyección 2: Pureza: 99,1 %; Masa observada: 431.12; Tiempo de retención: 1.14 min.

EJEMPLO 254

8-[(2S,5R)-4-{[2-fluoro-6-(trifluorometil)fenil]metil}-2,5-dimetilpiperazin-1-il]-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo



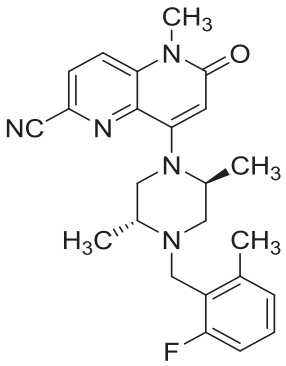
(254)

A una mezcla de bromuro de 2-fluoro-6-(trifluorometil)bencilo (25.7 mg, 0.100 mmol) y 5-metil-6-oxo-8- (piperazin-1-il)-5,6-dihidro-1,5.-naftiridina-2,7-dicarbonitrilo, TFA (34.0 mg, 60% por peso, 0.05 mmol) en acetonitrilo (0.3 mL) se añadió base de Hunig (0.052 mL, 0.300 mmol). La mezcla se agitó a 55 °C durante 2 horas. LCMS indicó la conversión completa del producto. El material crudo se purificó mediante LC/MS preparativa con las siguientes condiciones: Columna: XBridge C18, partículas de 200 mm x 19 mm, 5 µm; Fase móvil A: acetonitrilo al 5:95: agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95:5 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Gradiente: una retención de 0 minutos al 40 % B, 40-80 % B durante 20 minutos, luego se mantuvo 4 minutos a 100 % B; Tasa de flujo: 20 ml/min; Temperatura de columna: 25 °C. La recolección de fracciones fue activada por señales de MS y UV. Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga. El rendimiento del producto fue de 23.4 mg. Peso molecular calculado 473.476. Se utilizó LC/MS analítica para determinar la pureza final. Condiciones de inyección 1: Columna: Waters XBridge C18, 2.1 mm x 50 mm, partículas de 1.7 µm; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo: agua con ácido trifluoroacético al 0.1%; Fase móvil B: 95:5 acetonitrilo: agua con ácido trifluoroacético al 0.1%; Temperatura: 50 °C; Gradient:e: 0% B a 100% B durante 3 minutos, luego se mantuvo 0.50 minutos a 100% B; Fluido: 1 mL/min; Detección: MS y UV (220 nm). Resultados de la inyección 1: Pureza: 100,0 %; Masa observada: 474.11; Tiempo de retención: 1.31 min. Condiciones de inyección 2: Columna: Waters XBridge C18, 2.1 mm x 50 mm, partículas de 1.7 µm; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Fase

móvil B: 95:5 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradient:e: 0% B a 100% B durante 3 minutos, luego se mantuvo 0.50 minutos a 100% B; Fluido: 1 mL/min; Detección: MS y UV (220 nm). Resultados de la inyección 2: Pureza: 100,0 %; Masa observada: 474.11; Tiempo de retención: 2.44 min.

EJEMPLO 255

8-[(2S,5R)-4-[(2-fluoro-6-metilfenil)metil]-2,5-dimetilpiperazin-1-il]-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo



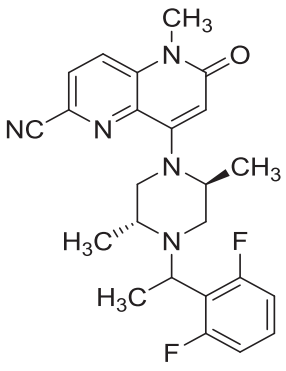
(255)

A una mezcla de 2-(bromometil)-1-fluoro-3-metilbenceno (20.31 mg, 0.100 mmol) y 5-metil-6-oxo-8- (piperazin-1-il)-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2,7-dicarbonitrilo, TFA (34.0 mg, 60% por peso, 0.05 mmol) en acetonitrilo (0.3 mL) se añadió base de Hunig (0.052 ml, 0.300 mmol). La mezcla se agitó a 55 °C durante 2 horas. LCMS indicó la conversión completa del producto. El material crudo se purificó mediante LC/MS preparativa con las siguientes condiciones: Columna: XBridge C18, partículas de 200 mm x 19 mm, 5 µm; Fase móvil A: acetonitrilo al 5:95: agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95:5 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Gradiente: una retención de 0 minutos al 39% B, 39-79% B durante 20 minutos, luego se mantuvo 4 minutos a 100 % B; Tasa de flujo: 20 ml/min; Temperatura de columna: 25 °C. La recolección de fracciones fue activada por señales de MS y UV. Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga. El rendimiento del producto fue de 16.0 mg. Peso molecular calculado 419.504. Se utilizó LC/MS analítica para determinar la pureza final.

Condiciones de inyección 1: Columna: Waters XBridge C18, 2.1 mm x 50 mm, partículas de 1.7 µm; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo: agua con ácido trifluoroacético al 0.1%; Fase móvil B: 95:5 acetonitrilo: agua con ácido trifluoroacético al 0.1%; Temperatura: 50 °C; Gradient:e: 0% B a 100% B durante 3 minutos, luego se mantuvo 0.50 minutos a 100% B; Fluido: 1 mL/min; Detección: MS y UV (220 nm). Resultados de la inyección 1: Pureza: 97,6 %; Masa observada: 420.14; Tiempo de retención: 1.19 min. Condiciones de inyección 2: Columna: Waters XBridge C18, 2.1 mm x 50 mm, partículas de 1.7 µm; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95:5 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradient:e: 0% B a 100% B durante 3 minutos, luego se mantuvo 0.50 minutos a 100% B; Fluido: 1 mL/min; Detección: MS y UV (220 nm). Resultados de la inyección 2: Pureza: 100,0 %; Masa observada: 420.14; Tiempo de retención: 2.39 min.

EJEMPLO 256

8-[(2S,5R)-4-[1-(2,6-difluorofenil)etil]-2,5-dimetilpiperazin-1-il]-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo



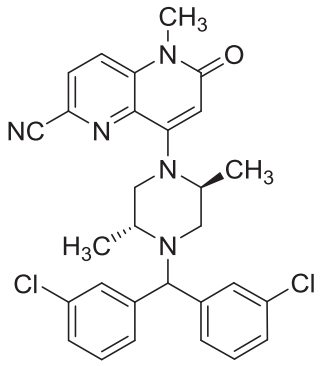
(256)

A una mezcla de 2-(1-bromoetil)-1,3-difluorobenceno (15.12 mg, 0.065 mmol) y 5-metil-6-oxo-8-(piperazin-1-il)-5,6-dihidro-1 5-naftiridina-2,7-dicarbonitrilo, TFA (34.0 mg, 60% por peso, 0.05 mmol) en acetonitrilo (0.3 mL) se añadió base de Hunig (0.052 mL, 0.300 mmol). La mezcla se agitó a 55 °C durante 2 horas. LCMS indicó la conversión completa del producto. El material crudo se purificó mediante LC/MS preparativa con las siguientes condiciones:

Columna: XBridge C18, partículas de 200 mm x 19 mm, 5 µm; Fase móvil A: acetonitrilo al 5:95: agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95:5 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Gradiente: una retención de 0 minutos al 37% B, 37-77% B durante 20 minutos, luego se mantuvo 5 minutos a 100 % B; Tasa de flujo: 20 ml/min; Temperatura de columna: 25 °C. La recolección de fracciones fue activada por señales de MS y UV. Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga. El rendimiento del producto fue de 12.1 mg. Peso molecular calculado 437.495. Se utilizó LC/MS analítica para determinar la pureza final. Condiciones de inyección 1: Columna: Waters XBridge C18, 2.1 mm x 50 mm, partículas de 1.7 µm; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95:5 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradient:e: 0% B a 100% B durante 3 minutos, luego se mantuvo 0.50 minutos a 100% B; Fluido: 1 mL/min; Detección: MS y UV (220 nm). Resultados de la inyección 1: Pureza: 100,0 %; Masa observada: 438.14; Tiempo de retención: 2.36 min. Condiciones de inyección 2: Columna: Waters XBridge C18, 2.1 mm x 50 mm, partículas de 1.7 µm; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo: agua con ácido trifluoroacético al 0.1%; Fase móvil B: 95:5 acetonitrilo: agua con ácido trifluoroacético al 0.1%; Temperatura: 50 °C; Gradient:e: 0% B a 100% B durante 3 minutos, luego se mantuvo 0.50 minutos a 100% B; Fluido: 1 mL/min; Detección: MS y UV (220 nm). Resultados de la inyección 2: Pureza: 100,0 %; Masa observada: 438.14; Tiempo de retención: 1.2 min.

EJEMPLO 257

8-[(2S,5R)-4-[bis(3-clorofenil)metil]-2,5-dimetilpiperazin-1-il]-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo



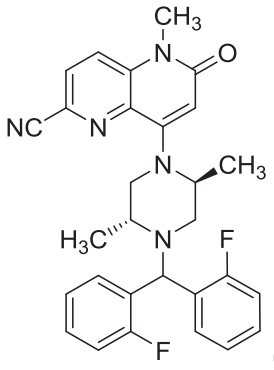
(257)

A la mezcla de 8-((2S,5R)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo, TFA (48.0 mg, 60% por peso, 0.07 mmol), yoduro de (cianometil)trimetilfosfonio (68.0 mg, 0.280 mmol) y bis(3-clorofenil)metanol (53.2 mg, 0.210 mmol) en propanonitrilo (0.3 mL) se agregó base de Hunig (0.122 mL, 0.700 mmol) La mezcla de reacción se agitó a 110 °C durante 2 horas. A continuación, se añadió yoduro de (cianometil)trimetilfosfonio adicional (42.5 mg, 0.125 mmol), bis(3-clorofenil)metanol (53.2 mg, 0.210 mmol) y base de Hunig (0.043 mL, 0.245 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 110 ºC durante otras 2 horas. La mezcla de reacción cruda se inyectó directamente en Si-RediSep Rf de 12 g para cromatografía ultrarrápida en acetato de etilo al 20-100% en hexanos. El producto que contenía las fracciones se combinó y se secó al vacío. El material resultante se purificó adicionalmente mediante LC/MS preparativa con las siguientes condiciones: Columna: XBridge C18, partículas de 200 mm x 19 mm, 5 µm; Fase móvil A: acetonitrilo al 5:95: agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95:5 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Gradiente: una retención de 0 minutos al 50 % B, 50-90 % B durante 20 minutos, luego se mantuvo 5 minutos a 100 % B; Tasa de flujo: 20 ml/min; Temperatura de columna: 25 °C. La recolección de fracciones fue activada por señales de MS y UV. Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga. El rendimiento del producto fue de 6.6 mg. Peso molecular calculado 532.47. Se utilizó LC/MS analítica para determinar la pureza final. Condiciones de inyección 1: Columna: Waters XBridge C18, 2.1 mm x 50 mm, partículas de 1.7 µm; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo: agua con ácido trifluoroacético al 0.1%; Fase móvil B: 95:5

acetonitrilo: agua con ácido trifluoroacético al 0.1%; Temperatura: 50 °C; Gradient:e: 0% B a 100% B durante 3 minutos, luego se mantuvo 0.50 minutos a 100% B; Fluido: 1 mL/min; Detección: MS y UV (220 nm). Resultados de la inyección 1: Pureza: 100,0 %; Masa observada: 532.09; Tiempo de retención: 2.25 min. Condiciones de inyección 2: Columna: Waters XBridge C18, 2.1 mm x 50 mm, partículas de 1.7 µm; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95:5 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradient:e: 0% B a 100% B durante 3 minutos, luego se mantuvo 0.50 minutos a 100% B; Fluido: 1 mL/min; Detección: MS y UV (220 nm). Resultados de la inyección 2: Pureza: 100,0 %; Masa observada: 532.1; Tiempo de retención: 2.77 min.

EJEMPLO 258

8-[(2S,5R)-4-[bis(2-fluorofenil)metil]-2,5-dimetilpiperazin-1-il]-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrila



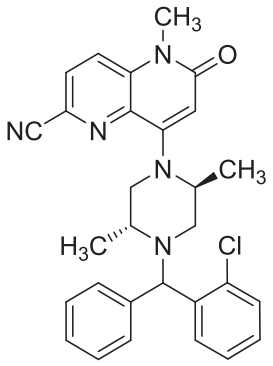
(258)

A la mezcla de 8-((2S,5R)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo, TFA (48.0 mg, 60% por peso, 0.07 mmol), yoduro de (cianometil)trimetilfosfonio (68.0 mg, 0.280 mmol) y bis(2-fluorofenil)metanol (46.2 mg, 0.210 mmol) en propanonitrilo (0.3 mL) se añadió a la base de Hunig (0.122 mL, 0.700 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 110 °C durante 2 horas. A continuación, se añadió yoduro de (cianometil)trimetilfosfonio adicional (42.5 mg, 0.125 mmol), bis(2-fluorofenil)metanol (46.2 mg, 0.210 mmol) y base de Hunig (0.043 mL, 0.245 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 110 ºC durante otras 2 horas. La

mezcla de reacción cruda se inyectó directamente en Si-RediSep Rf de 12g para cromatografía ultrarrápida en acetato de etilo al 20-100% en hexanos. El producto que contenía las fracciones se combinó y se secó al vacío. El material resultante se purificó adicionalmente mediante LC/MS preparativa con las siguientes condiciones: Columna: XBridge C18, partículas de 200 mm x 19 mm, 5 µm; Fase móvil A: acetonitrilo al 5:95: agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95:5 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Gradiente: una retención de 0 minutos al 42% B, 42-82% B durante 20 minutos, luego se mantuvo 4 minutos a 100 % B; Tasa de flujo: 20 ml/min; Temperatura de columna: 25 °C. La recolección de fracciones fue activada por señales de MS y UV. Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga. El rendimiento del producto fue de 6.3 mg. Peso molecular calculado 499.566. Se utilizó LC/MS analítica para determinar la pureza final. Condiciones de inyección 1: Columna: Waters XBridge C18, 2.1 mm x 50 mm, partículas de 1.7 µm; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo: agua con ácido trifluoroacético al 0.1%; Fase móvil B: 95:5 acetonitrilo: agua con ácido trifluoroacético al 0.1%; Temperatura: 50 °C; Gradient:e: 0% B a 100% B durante 3 minutos, luego se mantuvo 0.50 minutos a 100% B; Fluido: 1 mL/min; Detección: MS y UV (220 nm). Resultados de la inyección 1: Pureza: 100,0 %; Masa observada: 500.15; Tiempo de retención: 1.95 min. Condiciones de inyección 2: Columna: Waters XBridge C18, 2.1 mm x 50 mm, partículas de 1.7 µm; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95:5 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradient:e: 0% B a 100% B durante 3 minutos, luego se mantuvo 0.50 minutos a 100% B; Fluido: 1 mL/min; Detección: MS y UV (220 nm). Resultados de la inyección 2: Pureza: 100,0 %; Masa observada: 500.16; Tiempo de retención: 2.52 min.

EJEMPLO 259

8-[(2S,5R)-4-[(2-clorofenil)(fenil)metil]-2,5-dimetilpiperazin-1-il]-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo



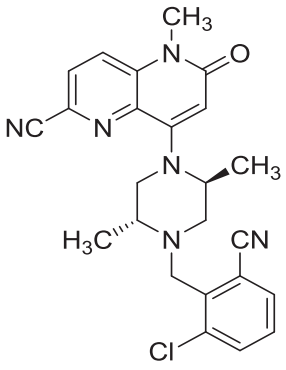
(259)

A la mezcla de 8-((2S,5R)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo, TFA (48.0 mg, 60% por peso, 0.07 mmol), yoduro de (cianometil)trimetilfosfonio (68.0 mg, 0.280 mmol) y (2-clorofenil)(fenil)metanol (45.9 mg, 0.210 mmol) en propanonitrilo (0.3 mL) se agregó base de Hunig (0.122 mL, 0.700 mmol) La mezcla de reacción se agitó a 110 °C durante 2 horas. A continuación, se añadió yoduro de (cianometil)trimetilfosfonio adicional (42.5 mg, 0.125 mmol), (2-clorofenil)(fenil)metanol (45.9 mg, 0.210 mmol) y base de Hunig (0.043 mL, 0.245 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 110 ºC durante otras 2 horas. La mezcla de reacción cruda se inyectó directamente en Si-RediSep Rf de 12g para cromatografía ultrarrápida en acetato de etilo al 20-100% en hexanos. El producto que contenía las fracciones se combinó y se secó al vacío. El material resultante se purificó adicionalmente mediante LC/MS preparativa con las siguientes condiciones: Columna: XBridge C18, partículas de 200 mm x 19 mm, 5 µm; Fase móvil A: acetonitrilo al 5:95: agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95:5 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Gradiente: una retención de 0 minutos al 47% B, 47-87% B durante 20 minutos, luego se mantuvo 5 minutos a 100 % B; Tasa de flujo: 20 ml/min; Temperatura de columna: 25 °C. La recolección de fracciones fue activada por señales UV. Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga. El rendimiento del producto diastereomérico fue de 7.8 mg. Peso molecular calculado 498.03. Se utilizó LC/MS analítica para determinar la pureza final. Condiciones de inyección 1: Columna: Waters XBridge C18, 2.1 mm x 50 mm, partículas de 1.7 µm; Fase móvil A: 5:95

acetonitrilo: agua con ácido trifluoroacético al 0.1%; Fase móvil B: 95:5 acetonitrilo: agua con ácido trifluoroacético al 0.1%; Temperatura: 50 °C; Gradient:e: 0% B a 100% B durante 3 minutos, luego se mantuvo 0.50 minutos a 100% B; Fluido: 1 mL/min; Detección: MS y UV (220 nm). Resultados de la inyección 1: Pureza: 100,0 %; Masa observada: 498.14; Tiempo de retención: 1.93 min. Condiciones de inyección 2: Columna: Waters XBridge C18, 2.1 mm x 50 mm, partículas de 1.7 µm; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95:5 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradient:e: 0% B a 100% B durante 3 minutos, luego se mantuvo 0.50 minutos a 100% B; Fluido: 1 mL/min; Detección: MS y UV (220 nm). Resultados de la inyección 2: Pureza: 100,0 %; Masa observada: 498.11; Tiempo de retención: 2.66 min.

EJEMPLO 260

8-[(2S,5R)-4-[(2-cloro-6-cianofenil)metil]-2,5-dimetilpiperazin-1-il]-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo



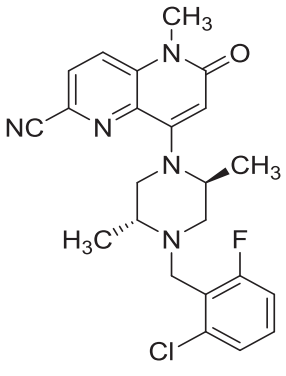
(260)

A una mezcla de 2-(bromometil)-3-clorobenzonitrilo (23.05 mg, 0.100 mmol) y 5-metil-6-oxo-8- (piperazin-1-il)-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2,7-dicarbonitrilo, TFA (34.0 mg, 60% por peso, 0.05 mmol) en acetonitrilo (0.3 mL) se añadió base de Hunig (0.052 ml, 0.300 mmol). La mezcla se agitó a 55 °C durante 2 horas. LCMS indicó la conversión completa del producto. El material crudo se purificó mediante LC/MS preparativa con las siguientes condiciones: Columna: XBridge C18, partículas de 200 mm x 19 mm, 5 µm; Fase móvil A: acetonitrilo al 5:95: agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95:5

acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Gradiente: una retención de 0 minutos al 34% B, 34-74% B durante 20 minutos, luego se mantuvo 4 minutos a 100 % B; Tasa de flujo: 20 ml/min; Temperatura de columna: 25 °C. La recolección de fracciones fue activada por señales de MS y UV. Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga. El rendimiento del producto fue de 16.4 mg. Peso molecular calculado 446.94. Se usaron dos inyecciones analíticas de LC/MS para determinar la pureza final. Condiciones de inyección 1: Columna: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2.1 x 50 mm, partículas de 1.7 µm; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95:5 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradient:e: 0-100% de B durante 3 minutos, luego una retención de 0,75 minutos a 100% de B; Flujo: 1.0 ml/min; Detección: UV a 220 nm. Resultados de la inyección 1: Pureza: 100,0 %; Masa observada: 447.1; Tiempo de retención: 2.21 min. Condiciones de inyección 2: Columna: Waters Acquity UPLC BEH C18, partículas de 2.1 x 50 mm, 1.7 µm; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo: agua con ácido trifluoroacético al 0.1%; Fase móvil B: 95:5 acetonitrilo: agua con ácido trifluoroacético al 0.1%; Temperatura: 50 °C; Gradient:e: 0-100% de B durante 3 minutos, luego una retención de 0,75 minutos a 100% de B; Flujo: 1.0 ml/min; Detección: UV a 220 nm. Resultados de la inyección 1: Pureza: 100,0 %; Masa observada: 447.1; Tiempo de retención: 1.34 min.

EJEMPLO 261

8-[(2S,5R)-4-[(2-cloro-6-fluorofenil)metil]-2,5-dimetilpiperazin-1-il]-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo



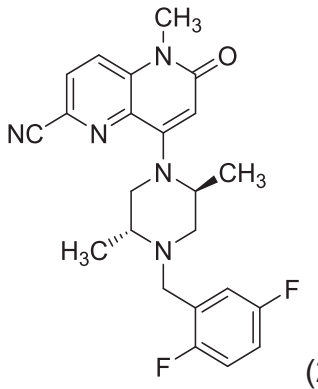
(261)

A una mezcla de 2-(bromometil)-1-cloro-3-fluorobenceno (22.35 mg, 0.100 mmol) y 5-metil-6-oxo-8- (piperazin-1-il)-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2,7-dicarbonitrilo, TFA (34.0 mg, 60% por peso, 0.05 mmol) en acetonitrilo (0.3 mL) se añadió base de Hunig (0.052 ml, 0.300 mmol). La mezcla se agitó a 55 °C durante 2 horas. LCMS indicó la conversión completa del producto. El material crudo se purificó mediante LC/MS preparativa con las siguientes condiciones: Columna: XBridge C18, partículas de 200 mm x 19 mm, 5 µm; Fase móvil A: acetonitrilo al 5:95: agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95:5 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Gradiente: una retención de 0 minutos al 39% B, 39-79% B durante 20 minutos, luego se mantuvo 4 minutos a 100 % B; Tasa de flujo: 20 ml/min; Temperatura de columna: 25 °C. La recolección de fracciones fue activada por señales de MS y UV. Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga. El rendimiento del producto fue de 15.8 mg. Peso molecular calculado 439.92. Se usaron dos inyecciones analíticas de LC/MS para determinar la pureza final. Condiciones de inyección 1: Columna: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2.1 x 50 mm, partículas de 1.7 µm; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95:5 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradient:e: 0-100% de B durante 3 minutos, luego una retención de 0,75 minutos a 100% de B; Flujo: 1.0 ml/min; Detección: UV a 220 nm. Resultados de la inyección 1: Pureza: 100,0 %; Masa observada: 440.1; Tiempo de retención: 2.38 min. Condiciones de inyección 2: Columna: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2.1 x 50 mm, partículas de 1.7 µm; Fase móvil A: 5:95 Acetonitrilo: agua con ácido

trifluoroacético al 0.1%; Fase móvil B: 95:5 acetonitrilo: agua con ácido trifluoroacético al 0.1%; Temperatura: 50 °C; Gradient:e: 0-100% de B durante 3 minutos, luego una retención de 0,75 minutos a 100% de B; Flujo: 1.0 ml/min; Detección: UV a 220 nm. Resultados de la inyección 1: Pureza: 100,0 %; Masa observada: 440.1; Tiempo de retención: 1.18 min.

EJEMPLO 262

8-[(2S,5R)-4-[(2,5-difluorofenil)metil]-2,5-dimetilpiperazin-1-il]-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo



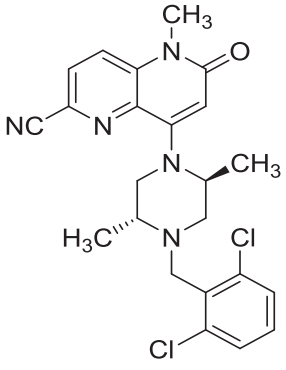
(262)

A una mezcla de 2-(bromometil)-1,4-difluorobenceno (20.70 mg, 0.100 mmol) y 5-metil-6-oxo-8- (piperazin-1-il)-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2,7-dicarbonitrilo, TFA (34.0 mg, 60% por peso, 0.05 mmol) en acetonitrilo (0.3 mL) se añadió base de Hunig (0.052 ml, 0.300 mmol). La mezcla se agitó a 55 °C durante 2 horas. El material crudo se purificó mediante LC/MS preparativa con las siguientes condiciones: Columna: XBridge C18, partículas de 200 mm x 19 mm, 5 µm; Fase móvil A: acetonitrilo al 5:95: agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95:5 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Gradiente: una retención de 0 minutos al 33% B, 33-73% B durante 20 minutos, luego se mantuvo 4 minutos a 100 % B; Tasa de flujo: 20 ml/min; Temperatura de columna: 25 °C. La recolección de fracciones fue activada por señales de MS y UV. Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga. El rendimiento del producto fue de 22.5 mg. Peso molecular calculado 423.468. Se utilizó LC/MS analítica para determinar la pureza final. Condiciones de inyección 1: Columna: Waters XBridge C18, 2.1

mm x 50 mm, partículas de 1.7 µm; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95:5 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradient:e: 0% B a 100% B durante 3 minutos, luego se mantuvo 0.50 minutos a 100% B; Fluido: 1 mL/min; Detección: MS y UV (220 nm). Resultados de la inyección 1: Pureza: 100,0 %; Masa observada: 424.1; Tiempo de retención: 2.24 min. Condiciones de inyección 2: Columna: Waters XBridge C18, 2.1 mm x 50 mm, partículas de 1.7 µm; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo: agua con ácido trifluoroacético al 0.1%; Fase móvil B: 95:5 acetonitrilo: agua con ácido trifluoroacético al 0.1%; Temperatura: 50 °C; Gradient:e: 0% B a 100% B durante 3 minutos, luego se mantuvo 0.50 minutos a 100% B; Fluido: 1 mL/min; Detección: MS y UV (220 nm). Resultados de la inyección 2: Pureza: 100,0 %; Masa observada: 424.11; Tiempo de retención: 1.15 min.

EJEMPLO 263

8-[(2S,5R)-4-[(2,6-diclorofenil)metil]-2,5-dimetilpiperazin-1-il]-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo



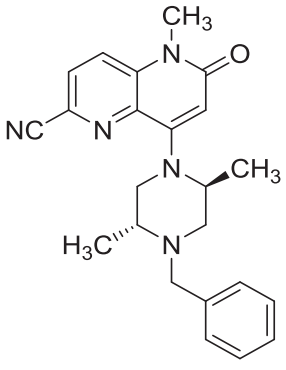
(263)

A una mezcla de bromuro de 2,6-diclorobencilo (23.99 mg, 0.100 mmol) y 5-metil-6-oxo-8- (piperazin-1-il)-5,6-dihidro-1,5.-naftiridina-2,7-dicarbonitrilo, TFA (34.0 mg, 60% por peso, 0.05 mmol) en acetonitrilo (0.3 mL) se añadió base de Hunig (0.052 mL, 0.300 mmol). La mezcla se agitó a 55 °C durante 2 horas. El material crudo se purificó mediante LC/MS preparativa con las siguientes condiciones: Columna: XBridge C18, partículas de 200 mm x 19 mm, 5 µm; Fase móvil A: acetonitrilo al 5:95: agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B:

95:5 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Gradiente: una retención de 0 minutos al 44% B, 44-84% B durante 20 minutos, luego se mantuvo 5 minutos a 100 % B; Tasa de flujo: 20 ml/min; Temperatura de columna: 25 °C. La recolección de fracciones fue activada por señales de MS y UV. Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga. Peso molecular calculado 456.37. Se utilizó LC/MS analítica para determinar la pureza final. Condiciones de inyección 1: Columna: Waters XBridge C18, 2.1 mm x 50 mm, partículas de 1.7 µm; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo: agua con ácido trifluoroacético al 0.1%; Fase móvil B: 95:5 acetonitrilo: agua con ácido trifluoroacético al 0.1%; Temperatura: 50 °C; Gradient:e: 0% B a 100% B durante 3 minutos, luego se mantuvo 0.50 minutos a 100% B; Fluido: 1 mL/min; Detección: MS y UV (220 nm). Resultados de la inyección 1: Pureza: 100,0 %; Masa observada: 456.04; Tiempo de retención: 1.26 min. Condiciones de inyección 2: Columna: Waters XBridge C18, 2.1 mm x 50 mm, partículas de 1.7 µm; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95:5 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradient:e: 0% B a 100% B durante 3 minutos, luego se mantuvo 0.50 minutos a 100% B; Fluido: 1 mL/min; Detección: MS y UV (220 nm). Resultados de la inyección 2: Pureza: 100,0 %; Masa observada: 456.03; Tiempo de retención: 2.56 min.

EJEMPLO 264

8-[(2S,5R)-4-bencil-2,5-dimetilpiperazin-1-il]-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo



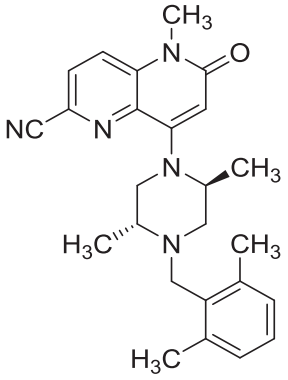
(264)

A una mezcla de (bromometil)benceno (17.10 mg, 0.100 mmol) y 5-metil-6-oxo-8- (piperazin-1-il)-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2,7-dicarbonitrilo, TFA (34.0 mg, 60% por peso, 0.05 mmol) en acetonitrilo (0.3 mL) se añadió base de Hunig (0.052 ml, 0.300 mmol). La mezcla se agitó a 55 °C durante 2 horas. El material crudo se purificó mediante LC/MS preparativa con las siguientes condiciones: Columna: XBridge C18, partículas de 200 mm x 19 mm, 5 µm; Fase móvil A: acetonitrilo al 5:95: agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95:5 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Gradiente: una retención de 0 minutos al 28% B, 28-68% B durante 20 minutos, luego se mantuvo 4 minutos a 100 % B; Tasa de flujo: 20 ml/min; Temperatura de columna: 25 °C. La recolección de fracciones fue activada por señales de MS y UV. Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga. El rendimiento del producto fue de 16.5 mg. Peso molecular calculado 387.487. Se usaron dos inyecciones analíticas de LC/MS para determinar la pureza final. Condiciones de inyección 1: Columna: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2.1 x 50 mm, partículas de 1.7 µm; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95:5 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradient:e: 0-100% de B durante 3 minutos, luego una retención de 0,75 minutos a 100% de B; Flujo: 1.0 ml/min; Detección: UV a 220 nm. Resultados de la inyección 1: Pureza: 100,0 %; Masa observada: 388.1; Tiempo de retención: 2.16 min. Condiciones de inyección 2: Columna: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2.1 x 50 mm, partículas de 1.7 µm; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo: agua con ácido trifluoroacético al 0.1%; Fase móvil B: 95:5 acetonitrilo: agua con ácido trifluoroacético al 0.1%; Temperatura: 50 °C; Gradient:e: 0-100% de B durante 3 minutos, luego una retención de 0,75 minutos a 100% de B; Flujo: 1.0 ml/min; Detección: UV a 220 nm. Resultados de la inyección 2: Pureza: 100,0 %; Masa observada: 388.1; Tiempo de retención: 1.14 min.

EJEMPLO 265

8-[(2S,5R)-4-[(2,6-dimetilfenil)metil]-2,5-dimetilpiperazin-1-il]-5-metil-6-oxo-5,6-

dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo



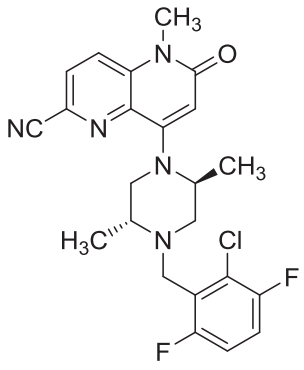
(265)

A una mezcla de 2-(bromometil)-1,3-dimetilbenceno (19.91 mg, 0.100 mmol) y 5-metil-6-oxo-8- (piperazin-1-il)-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2,7-dicarbonitrilo, TFA (34.0 mg, 60% por peso, 0.05 mmol) en acetonitrilo (0.3 mL) se añadió base de Hunig (0.052 ml, 0.300 mmol). La mezcla se agitó a 55 °C durante 2 horas. El material crudo se purificó mediante LC/MS preparativa con las siguientes condiciones: Columna: XBridge C18, partículas de 200 mm x 19 mm, 5 µm; Fase móvil A: acetonitrilo al 5:95: agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95:5 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Gradiente: una retención de 0 minutos al 43% B, 43-83% B durante 20 minutos, luego se mantuvo 5 minutos a 100 % B; Tasa de flujo: 20 ml/min; Temperatura de columna: 25 °C. La recolección de fracciones fue activada por señales de MS y UV. Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga. El rendimiento del producto fue de 18.1 mg. Peso molecular calculado 415.541. Se utilizó LC/MS analítica para determinar la pureza final. Condiciones de inyección 1: Columna: Waters XBridge C18, 2.1 mm x 50 mm, partículas de 1.7 µm; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo: agua con ácido trifluoroacético al 0.1%; Fase móvil B: 95:5 acetonitrilo: agua con ácido trifluoroacético al 0.1%; Temperatura: 50 °C; Gradient:e: 0% B a 100% B durante 3 minutos, luego se mantuvo 0.50 minutos a 100% B; Fluido: 1 mL/min; Detección: MS y UV (220 nm). Resultados de la inyección 1: Pureza: 100,0 %; Masa observada: 416.16; Tiempo de retención: 1.26 min. Condiciones de inyección 2: Columna: Waters XBridge C18, 2.1 mm x 50 mm, partículas de 1.7 µm; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Fase

móvil B: 95:5 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradient:e: 0% B a 100% B durante 3 minutos, luego se mantuvo 0.50 minutos a 100% B; Fluido: 1 mL/min; Detección: MS y UV (220 nm). Resultados de la inyección 2: Pureza: 100,0 %; Masa observada: 416.15; Tiempo de retención: 2.53 min.

EJEMPLO 266

8-[(2S,5R)-4-[(2-cloro-3,6-difluorofenil)metil]-2,5-dimetilpiperazin-1-il]-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo



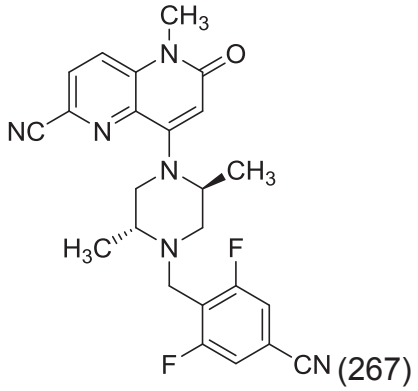
(266)

A una mezcla de bromuro de 2-cloro-3,6-difluorobencilo (24.15 mg, 0.100 mmol) y 5-metil-6-oxo-8- (piperazin-1-il)-5,6-dihidro-1,5.-naftiridina-2,7-dicarbonitrilo, TFA (34.0 mg, 60% por peso, 0.05 mmol) en acetonitrilo (0.3 mL) se añadió base de Hunig (0.052 mL, 0.300 mmol). La mezcla se agitó a 55 °C durante 2 horas. El material crudo se purificó mediante LC/MS preparativa con las siguientes condiciones: Columna: XBridge C18, partículas de 200 mm x 19 mm, 5 µm; Fase móvil A: acetonitrilo al 5:95: agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95:5 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Gradiente: una retención de 0 minutos al 38% B, 38-78% B durante 20 minutos, luego se mantuvo 4 minutos a 100 % B; Tasa de flujo: 20 ml/min; Temperatura de columna: 25 °C. La recolección de fracciones fue activada por señales de MS y UV. Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga. El rendimiento del producto fue de 22.2 mg. Peso molecular calculado 457.91. Se utilizó LC/MS analítica para determinar la pureza final. Condiciones de inyección 1: Columna: Waters XBridge C18, 2.1

mm x 50 mm, partículas de 1.7 µm; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95:5 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradient:e: 0% B a 100% B durante 3 minutos, luego se mantuvo 0.50 minutos a 100% B; Fluido: 1 mL/min; Detección: MS y UV (220 nm). Resultados de la inyección 1: Pureza: 100,0 %; Masa observada: 458.06; Tiempo de retención: 2.38 min. Condiciones de inyección 2: Columna: Waters XBridge C18, 2.1 mm x 50 mm, partículas de 1.7 µm; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo: agua con ácido trifluoroacético al 0.1%; Fase móvil B: 95:5 acetonitrilo: agua con ácido trifluoroacético al 0.1%; Temperatura: 50 °C; Gradient:e: 0% B a 100% B durante 3 minutos, luego se mantuvo 0.50 minutos a 100% B; Fluido: 1 mL/min; Detección: MS y UV (220 nm). Resultados de la inyección 2: Pureza: 100,0 %; Masa observada: 458.06; Tiempo de retención: 1.23 min.

EJEMPLO 267

8-[(2S,5R)-4-[(4-ciano-2,6-difluorofenil)metil]-2,5-dimetilpiperazin-1-il]-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo



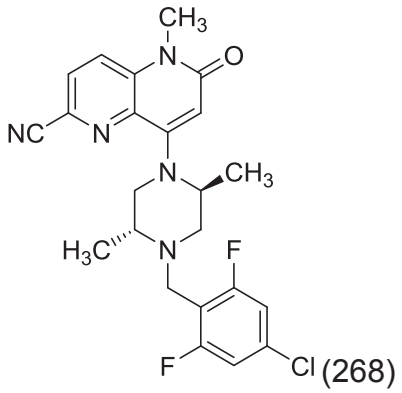
(267)

A una mezcla de 4-(bromometil)-3,5-difluorobenzonitrilo (23.20 mg, 0.100 mmol) y 5-metil-6-oxo-8- (piperazin-1-il)-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2,7-dicarbonitrilo, TFA (34.0 mg, 60% por peso, 0.05 mmol) en acetonitrilo (0.3 mL) se añadió base de Hunig (0.052 ml, 0.300 mmol). La mezcla se agitó a 55 °C durante 2 horas. El material crudo se purificó mediante LC/MS preparativa con las siguientes condiciones: Columna: XBridge C18, partículas de 200 mm x 19 mm, 5 µm; Fase móvil A: acetonitrilo al 5:95: agua con acetato de amonio 10

mM; Fase móvil B: 95:5 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Gradiente: una retención de 0 minutos al 25% B, 25-65% B durante 25 minutos, luego se mantuvo 4 minutos a 100 % B; Tasa de flujo: 20 ml/min; Temperatura de columna: 25 °C. La recolección de fracciones fue activada por señales de MS y UV. Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga. El rendimiento del producto fue de 16.8 mg. Peso molecular calculado 448.478. Se utilizó LC/MS analítica para determinar la pureza final. Condiciones de inyección 1: Columna: Waters XBridge C18, 2.1 mm x 50 mm, partículas de 1.7 µm; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo: agua con ácido trifluoroacético al 0.1%; Fase móvil B: 95:5 acetonitrilo: agua con ácido trifluoroacético al 0.1%; Temperatura: 50 °C; Gradient:e: 0% B a 100% B durante 3 minutos, luego se mantuvo 0.50 minutos a 100% B; Fluido: 1 mL/min; Detección: MS y UV (220 nm). Resultados de la inyección 1: Pureza: 100,0 %; Masa observada: 449.14; Tiempo de retención: 1.12 min. Condiciones de inyección 2: Columna: Waters XBridge C18, 2.1 mm x 50 mm, partículas de 1.7 µm; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95:5 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradient:e: 0% B a 100% B durante 3 minutos, luego se mantuvo 0.50 minutos a 100% B; Fluido: 1 mL/min; Detección: MS y UV (220 nm). Resultados de la inyección 2: Pureza: 100,0 %; Masa observada: 449.12; Tiempo de retención: 2.08 min.

EJEMPLO 268

8-[(2S,5R)-4-[(4-cloro-2,6-difluorofenil)metil]-2,5-dimetilpiperazin-1-il]-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo



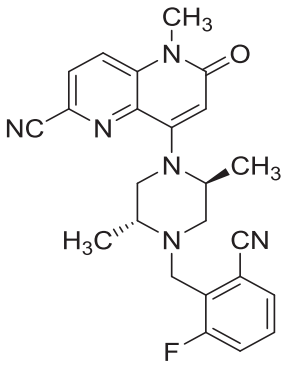
(268)

A una mezcla de bromuro de 4-cloro-2,6-difluorobencilo (24.15 mg, 0.100 mmol) y 5-metil-6-oxo-8- (piperazin-1-il)-5,6-dihidro-1,5.-naftiridina-2,7-dicarbonitrilo, TFA (34.0 mg, 60% por peso, 0.05 mmol) en acetonitrilo (0.3 mL) se añadió base de Hunig (0.052 mL, 0.300 mmol). La mezcla se agitó a 55 °C durante 2 horas. El material crudo se purificó mediante LC/MS preparativa con las siguientes condiciones: Columna: XBridge C18, partículas de 200 mm x 19 mm, 5 µm; Fase móvil A: acetonitrilo al 5:95: agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95:5 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Gradiente: una retención de 0 minutos al 40 % B, 40-80 % B durante 20 minutos, luego se mantuvo 4 minutos a 100 % B; Tasa de flujo: 20 ml/min; Temperatura de columna: 25 °C. La recolección de fracciones fue activada por señales de MS y UV. Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga. El rendimiento del producto fue de 18.5 mg. Peso molecular calculado 457.91. Se utilizó LC/MS analítica para determinar la pureza final. Condiciones de inyección 1: Columna: Waters XBridge C18, 2.1 mm x 50 mm, partículas de 1.7 µm; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95:5 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradient:e: 0% B a 100% B durante 3 minutos, luego se mantuvo 0.50 minutos a 100% B; Fluido: 1 mL/min; Detección: MS y UV (220 nm). Resultados de la inyección 1: Pureza: 100,0 %; Masa observada: 458.05; Tiempo de retención: 2.43 min. Condiciones de inyección 2: Columna: Waters XBridge C18, 2.1 mm x 50 mm, partículas de 1.7 µm; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo: agua con ácido trifluoroacético al 0.1%; Fase móvil B: 95:5 acetonitrilo: agua con ácido trifluoroacético al 0.1%; Temperatura: 50 °C;

Gradient:e: 0% B a 100% B durante 3 minutos, luego se mantuvo 0.50 minutos a 100% B; Fluido: 1 mL/min; Detección: MS y UV (220 nm). Resultados de la inyección 2: Pureza: 100,0 %; Masa observada: 458.07; Tiempo de retención: 1.25 min.

EJEMPLO 269

8-[(2S,5R)-4-[(2-ciano-6-fluorofenil)metil]-2,5-dimetilpiperazin-1-il]-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo



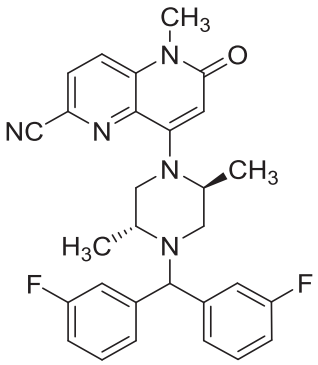
(269)

A una mezcla de 2-(bromometil)-3-fluorobenzonitrilo (21.40 mg, 0.100 mmol) y 5-metil-6-oxo-8- (piperazin-1-il)-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2,7-dicarbonitrilo, TFA (34.0 mg, 60% por peso, 0.05 mmol) en acetonitrilo (0.3 mL) se añadió base de Hunig (0.052 ml, 0.300 mmol). La mezcla se agitó a 55 °C durante 2 horas. El material crudo se purificó mediante LC/MS preparativa con las siguientes condiciones: Columna: XBridge C18, partículas de 200 mm x 19 mm, 5 µm; Fase móvil A: acetonitrilo al 5:95: agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95:5 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Gradiente: una retención de 0 minutos al 24% B, 24-64% B durante 25 minutos, luego se mantuvo 4 minutos a 100 % B; Tasa de flujo: 20 ml/min; Temperatura de columna: 25 °C. La recolección de fracciones fue activada por señales de MS y UV. Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga. El rendimiento del producto fue de 19.6 mg. Peso molecular calculado 430.487. Se utilizó LC/MS analítica para determinar la pureza final. Condiciones de inyección 1: Columna: Waters XBridge C18, 2.1 mm x 50 mm, partículas de 1.7 µm; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo: agua con

ácido trifluoroacético al 0.1%; Fase móvil B: 95:5 acetonitrilo: agua con ácido trifluoroacético al 0.1%; Temperatura: 50 °C; Gradient:e: 0% B a 100% B durante 3 minutos, luego se mantuvo 0.50 minutos a 100% B; Fluido: 1 mL/min; Detección: MS y UV (220 nm). Resultados de la inyección 1: Pureza: 100,0 %; Masa observada: 431.12; Tiempo de retención: 1.14 min. Condiciones de inyección 2: Columna: Waters XBridge C18, 2.1 mm x 50 mm, partículas de 1.7 µm; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95:5 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradient:e: 0% B a 100% B durante 3 minutos, luego se mantuvo 0.50 minutos a 100% B; Fluido: 1 mL/min; Detección: MS y UV (220 nm). Resultados de la inyección 2: Pureza: 100,0 %; Masa observada: 431.1; Tiempo de retención: 2.07 min.

EJEMPLO 270

8-[(2S,5R)-4-[bis(3-fluorofenil)metil]-2,5-dimetilpiperazin-1-il]-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrila



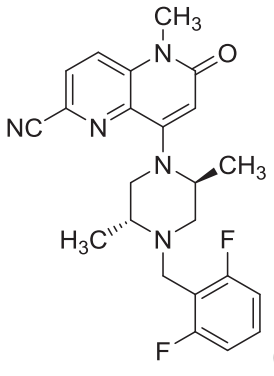
(270)

A la mezcla de 8-((2S,5R)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo, TFA (68.6 mg, 60% por peso, 0.1 mmol), bis(3-fluorofenil)metanol (66.1 mg, 0.300 mmol) y yoduro de (cianometil)trimetilfosfonio (146.0 mg, 0.6 mmol) en propanonitrilo (0.3 mL) se añadió base de Hunig (0.175) mL, 1.000 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 110 °C durante 5 horas. La mezcla de reacción cruda se inyectó directamente en Si-RediSep Rf de 12 g para cromatografía ultrarrápida en acetato de etilo al 20-100% en hexanos. El producto que contenía las fracciones se combinó y se

secó al vacío. El material resultante se purificó adicionalmente mediante LC/MS preparativa con las siguientes condiciones: Columna: XBridge C18, partículas de 200 mm x 19 mm, 5 µm; Fase móvil A: acetonitrilo al 5:95: agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95:5 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Gradiente: una retención de 0 minutos al 43% B, 43-83% B durante 22 minutos, luego se mantuvo 5 minutos a 100 % B; Tasa de flujo: 20 ml/min; Temperatura de columna: 25 °C. La recolección de fracciones fue activada por señales de MS y UV. Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga. El rendimiento del producto fue de 11.6 mg. Peso molecular calculado 499.566. Se utilizó LC/MS analítica para determinar la pureza final. Condiciones de inyección 1: Columna: Waters XBridge C18, 2.1 mm x 50 mm, partículas de 1.7 µm; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo: agua con ácido trifluoroacético al 0.1%; Fase móvil B: 95:5 acetonitrilo: agua con ácido trifluoroacético al 0.1%; Temperatura: 50 °C; Gradient:e: 0% B a 100% B durante 3 minutos, luego se mantuvo 0.50 minutos a 100% B; Fluido: 1 mL/min; Detección: MS y UV (220 nm). Resultados de la inyección 1: Pureza: 92,0 %; Masa observada: 500.18; Tiempo de retención: 1.93 min. Condiciones de inyección 2: Columna: Waters XBridge C18, 2.1 mm x 50 mm, partículas de 1.7 µm; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95:5 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradient:e: 0% B a 100% B durante 3 minutos, luego se mantuvo 0.50 minutos a 100% B; Fluido: 1 mL/min; Detección: MS y UV (220 nm). Resultados de la inyección 2: Pureza: 98,9 %; Masa observada: 500.15; Tiempo de retención: 2.6 min.

EJEMPLO 271

8-[(2S,5R)-4-[(2,6-difluorofenil)metil]-2,5-dimetilpiperazin-1-il]-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo



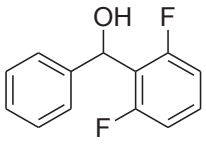
(271)

A una mezcla de 2-(bromometil)-1,3-difluorobenceno (20.70 mg, 0.100 mmol) y 5-metil-6-oxo-8- (piperazin-1-il)-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2,7-dicarbonitrilo, TFA (34.0 mg, 60% por peso, 0.05 mmol) en acetonitrilo (0.3 mL) se añadió base de Hunig (0.052 ml, 0.300 mmol). La mezcla se agitó a 55 °C durante 2 horas. El material crudo se purificó mediante LC/MS preparativa con las siguientes condiciones: Columna: XBridge C18, partículas de 200 mm x 19 mm, 5 µm; Fase móvil A: acetonitrilo al 5:95: agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95:5 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Gradiente: una retención de 0 minutos al 34% B, 34-74% B durante 20 minutos, luego se mantuvo 4 minutos a 100 % B; Tasa de flujo: 20 ml/min; Temperatura de columna: 25 °C. La recolección de fracciones fue activada por señales de MS y UV. Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga. El rendimiento del producto fue de 17.2 mg. Peso molecular calculado 423.468. Se utilizó LC/MS analítica para determinar la pureza final. Condiciones de inyección 1: Columna: Waters XBridge C18, 2.1 mm x 50 mm, partículas de 1.7 µm; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95:5 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradient:e: 0% B a 100% B durante 3 minutos, luego se mantuvo 0.50 minutos a 100% B; Fluido: 1 mL/min; Detección: MS y UV (220 nm). Resultados de la inyección 1: Pureza: 100,0 %; Masa observada: 424.11; Tiempo de retención: 2.26 min. Condiciones de inyección 2: Columna: Waters XBridge C18, 2.1 mm x 50 mm, partículas de 1.7 µm; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo: agua con ácido trifluoroacético al 0.1%; Fase móvil B: 95:5 acetonitrilo: agua con ácido trifluoroacético al 0.1%; Temperatura: 50 °C;

Gradient:e: 0% B a 100% B durante 3 minutos, luego se mantuvo 0.50 minutos a 100% B; Fluido: 1 mL/min; Detección: MS y UV (220 nm). Resultados de la inyección 2: Pureza: 100,0 %; Masa observada: 424.12; Tiempo de retención: 1.11 min.

INTERMEDIO 182

(2,6-difluorofenil)(fenil)metanol

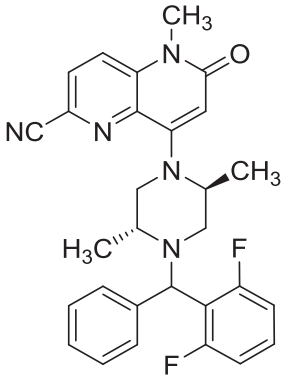


(I-182)

Se preparó (2,6-difluorofenil)(fenil)metanol de acuerdo con el proceso general utilizado para preparar el Intermedio 153, (4-clorofenil)(3-fluoropiridin-2-il)metanol. ^{1}H RMN (500 MHz, CLOROFORMO-d) δ 7.45-7.40 (m, 2H), 7.40-7.35 (m, 2H), 7.34-7.22 (m, 2H, superposición con cloroformo residual), 6.98-6.88 (m, 2H), 6.27 (d, *J*=9.0 Hz, 1H).

EJEMPLO 272

8-[(2S,5R)-4-[(2,6-difluorofenil)(fenil)metil]-2,5-dimetilpiperazin-1-il]-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo



(272)

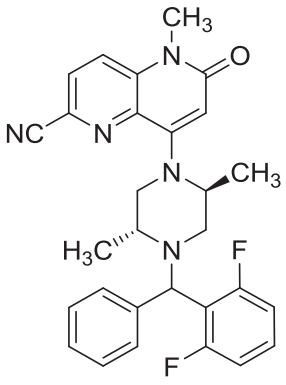
A la mezcla de (2,6-difluorofenil) (fenil)metanol (66.1 mg, 0.300 mmol), yoduro de (cianometil)trimetilfosfonio (97.0 mg, 0.4 mmol) y 8-((2S,5R)-2,5-dimetilpiperazina -1-il)-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo, TFA (68.6 mg, 60% por peso, 0.1 mmol) en propanonitrilo (0,3 mL) se añadio base de Hunig (0.175 mL, 1.000 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 110 °C durante

5 horas. A la mezcla de reacción anterior se añadió yoduro de(cianometil)trimetilfosfonio extra (97.0 mg, 0.4 mmol), (2,6-difluorofenil)(fenil)metanol (66.1 mg, 0.300 mmol) y base de Hunig (0.14 mL, 0.8 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 110 ºC durante otras 2 horas. La mezcla de reacción cruda se inyectó directamente en Si-RediSep Rf de 12 g para cromatografía ultrarrápida en acetato de etilo al 20-100% en hexanos. Las fracciones que contenían la mezcla del producto diastereomérico se combinaron y se secaron al vacío. El material resultante se purificó adicionalmente mediante LC/MS preparativa con las siguientes condiciones: Columna: XBridge C18, partículas de 200 mm x 19 mm, 5 µm; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo: agua con ácido trifluoroacético al 0.1%; Fase móvil B: 95:5 acetonitrilo: agua con ácido trifluoroacético al 0.1%; Gradiente: una retención de 0 minutos al 28% B, 28-68% B durante 25 minutos, luego se mantuvo 4 minutos a 100 % B; Tasa de flujo: 20 ml/min; Temperatura de columna: 25 °C. La recolección de fracciones fue activada por señales de MS y UV. Los dos diastereómeros se separaron en las condiciones anteriores. Las fracciones que contenían el segundo pico de eluente se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga. El rendimiento del producto como sal de TFA fue de 6.0 mg. Peso molecular calculado 499.566. Se utilizó LC/MS analítica para determinar la pureza final. Condiciones de inyección 1: Columna: Waters XBridge C18, 2.1 mm x 50 mm, partículas de 1.7 µm; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo: agua con ácido trifluoroacético al 0.1%; Fase móvil B: 95:5 acetonitrilo: agua con ácido trifluoroacético al 0.1%; Temperatura: 50 °C; Gradient:e: 0% B a 100% B durante 3 minutos, luego se mantuvo 0.50 minutos a 100% B; Fluido: 1 mL/min; Detección: MS y UV (220 nm). Resultados de la inyección 1: Pureza: 99,1 %; Masa observada: 500.16; Tiempo de retención: 2 min. Condiciones de inyección 2: Columna: Waters XBridge C18, 2.1 mm x 50 mm, partículas de 1.7 µm; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95:5 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradient:e: 0% B a 100% B durante 3 minutos, luego se mantuvo 0.50 minutos a 100% B; Fluido: 1 mL/min; Detección: MS y UV (220 nm). Resultados de la

inyección 2: Pureza: 99,1 %; Masa observada: 500.16; Tiempo de retención: 2.64 min.

EJEMPLO 273

8-[(2S,5R)-4-[(2,6-difluorofenil)(fenil)metil]-2,5-dimetilpiperazin-1-il]-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo, TFA

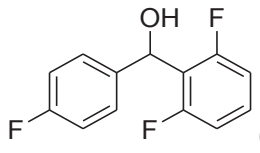


(273)

El Ejemplo 273 se preparó y se separó de acuerdo con el procedimiento general usado para preparar el Ejemplo 272. El ejemplo 273 se recolectó como el primer pico de eluente. El rendimiento del producto como una sal de TFA fue de 7.7 mg. Peso molecular calculado 499.566. Se utilizó LC/MS analítica para determinar la pureza final. Condiciones de inyección 1: Columna: Waters XBridge C18, 2.1 mm x 50 mm, partículas de 1.7 µm; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95:5 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradient:e: 0% B a 100% B durante 3 minutos, luego se mantuvo 0.50 minutos a 100% B; Fluido: 1 mL/min; Detección: MS y UV (220 nm). Resultados de la inyección 1: Pureza: 98,9 %; Masa observada: 500.14; Tiempo de retención: 2.63 min. Condiciones de inyección 2: Columna: Waters XBridge C18, 2.1 mm x 50 mm, partículas de 1.7 µm; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo: agua con ácido trifluoroacético al 0.1%; Fase móvil B: 95:5 acetonitrilo: agua con ácido trifluoroacético al 0.1%; Temperatura: 50 °C; Gradient:e: 0% B a 100% B durante 3 minutos, luego se mantuvo 0.50 minutos a 100% B; Fluido: 1 mL/min; Detección: MS y UV (220 nm). Resultados de la inyección 2: Pureza: 99,1 %; Masa observada: 500.15; Tiempo de retención: 1.72 min.

INTERMEDIO 183

(2,6-difluorofenil)(4-fluorofenil)metanol

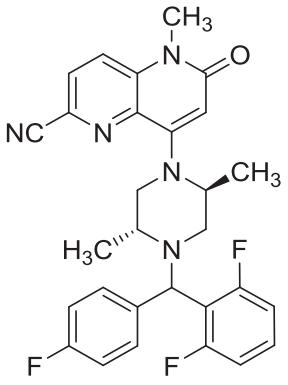


(183)

Se preparó (2,6-difluorofenil)(4-fluorofenil)metanol de acuerdo con el proceso general utilizado para preparar el Intermedio 153, (4-clorofenil)(3-fluoropiridin-2-il)metanol. ^{1}H RMN (500 MHz, CLOROFORMO-d) δ 7.39 (dd, *J*=8.5, 5.4 Hz, 2H), 7.33-7.23 (m, 2H), 7.11-7.01 (m, 2H), 6.99-6.89 (m, 2H), 6.24 (d, *J*=8.9 Hz, 1H).

EJEMPLO 274

8-[(2S,5R)-4-[(2,6-difluorofenil)(4-fluorofenil)metil]-2,5-dimetilpiperazin-1-il]-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo



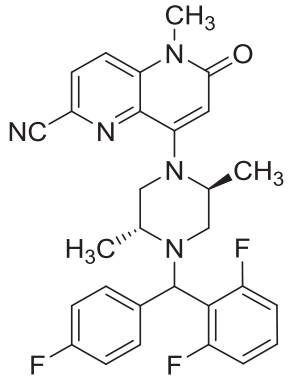
(274)

A la mezcla de (2,6-difluorofenil)(4-fluorofenil)metanol (71.5 mg, 0.300 mmol), yoduro de (cianometil)trimetilfosfonio (97.0 mg, 0.4 mmol) y 8-((2S,5R)-2,5-dimetilpiperazina -1-il)-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo, TFA (68.6 mg, 60% por peso, 0.1 mmol) en propanonitrilo (0,3 mL) se añadio base de Hunig (0.175 mL, 1.000 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 110 °C durante 5 horas. A continuación, se añadió yoduro de (cianometil)trimetilfosfonio adicional (97.0 mg, 0.4 mmol), (2,6-difluorofenil)(4-fluorofenil)metanol (71.5 mg, 0.300 mmol) y base de Hunig (0.14 mL, 0.8 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 110 ºC durante otras 2 horas. La mezcla de

reacción cruda se inyectó directamente en Si-RediSep Rf de 12 g para cromatografía ultrarrápida en acetato de etilo al 20-100% en hexanos. Las fracciones que contenían la mezcla del producto diastereomérico se combinaron y se secaron al vacío. El material resultante se purificó adicionalmente mediante LC/MS preparativa con las siguientes condiciones: Columna: XBridge C18, partículas de 200 mm x 19 mm, 5 µm; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo: agua con ácido trifluoroacético al 0.1%; Fase móvil B: 95:5 acetonitrilo: agua con ácido trifluoroacético al 0.1%; Gradiente: una retención de 0 minutos al 34% B, 34-74% B durante 25 minutos, luego se mantuvo 4 minutos a 100 % B; Tasa de flujo: 20 ml/min; Temperatura de columna: 25 °C. La recolección de fracciones fue activada por señales de MS y UV. Los dos diastereómeros se separaron en las condiciones anteriores. Las fracciones que contenían el segundo pico de eluente se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga. El rendimiento del producto como sal de TFA fue de 9.2 mg. Peso molecular calculado 517.556. Se utilizó LC/MS analítica para determinar la pureza final. Condiciones de inyección 1: Columna: Waters XBridge C18, 2.1 mm x 50 mm, partículas de 1.7 µm; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo: agua con ácido trifluoroacético al 0.1%; Fase móvil B: 95:5 acetonitrilo: agua con ácido trifluoroacético al 0.1%; Temperatura: 50 °C; Gradient:e: 0% B a 100% B durante 3 minutos, luego se mantuvo 0.50 minutos a 100% B; Fluido: 1 mL/min; Detección: MS y UV (220 nm). Resultados de la inyección 1: Pureza: 99,1 %; Masa observada: 518.17; Tiempo de retención: 2.15 min. Condiciones de inyección 2: Columna: Waters XBridge C18, 2.1 mm x 50 mm, partículas de 1.7 µm; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95:5 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradient:e: 0% B a 100% B durante 3 minutos, luego se mantuvo 0.50 minutos a 100% B; Fluido: 1 mL/min; Detección: MS y UV (220 nm). Resultados de la inyección 2: Pureza: 99,0 %; Masa observada: 518.16; Tiempo de retención: 2.65 min.

EJEMPLO 275

8-[(2S,5R)-4-[(2,6-difluorofenil)(4-fluorofenil)metil]-2,5-dimetilpiperazin-1-il]-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo

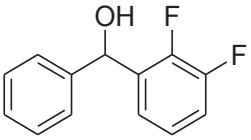


(275)

El Ejemplo 275 se preparó y se separó de acuerdo con el procedimiento general usado para preparar el Ejemplo 274. El ejemplo 275 se recolectó como el primer pico de eluente. El rendimiento del producto como sal de TFA fue de 10.4 mg. Peso molecular calculado 517.556. Se utilizó LC/MS analítica para determinar la pureza final. Condiciones de inyección 1: Columna: Waters XBridge C18, 2.1 mm x 50 mm, partículas de 1.7 µm; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo: agua con ácido trifluoroacético al 0.1%; Fase móvil B: 95:5 acetonitrilo: agua con ácido trifluoroacético al 0.1%; Temperatura: 50 °C; Gradient:e: 0% B a 100% B durante 3 minutos, luego se mantuvo 0.50 minutos a 100% B; Fluido: 1 mL/min; Detección: MS y UV (220 nm). Resultados de la inyección 1: Pureza: 97,4 %; Masa observada: 518.16; Tiempo de retención: 1.85 min. Condiciones de inyección 2: Columna: Waters XBridge C18, 2.1 mm x 50 mm, partículas de 1.7 µm; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95:5 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradient:e: 0% B a 100% B durante 3 minutos, luego se mantuvo 0.50 minutos a 100% B; Fluido: 1 mL/min; Detección: MS y UV (220 nm). Resultados de la inyección 2: Pureza: 97,3 %; Masa observada: 518.16; Tiempo de retención: 2.64 min.

INTERMEDIO 184

(2,3-difluorofenil)(fenil)metanol

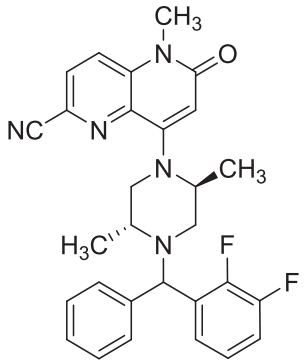


(I-184)

Se preparó (2,3-difluorofenil)(fenil)metanol de acuerdo con el proceso general utilizado para preparar el Intermedio 153, (4-clorofenil)(3-fluoropiridin-2-il)metanol. ^{1}H RMN (500 MHz, CLOROFORMO-d) δ 7.45-7.42 (m, 2H), 7.40-7.35 (m, 2H), 7.35-7.29 (m, 2H), 7.16-7.03 (m, 2H), 6.19 (d, *J*=3.8 Hz, 1H).

EJEMPLO 276

8-[(2S,5R)-4-[(2,3-difluorofenil)(fenil)metil]-2,5-dimetilpiperazin-1-il]-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo



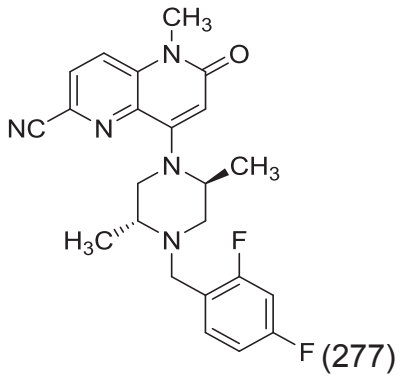
(276)

A la mezcla de (2,3-difluorofenil) (fenil)metanol (66.1 mg, 0.300 mmol), yoduro de (cianometil)trimetilfosfonio (97.0 mg, 0.4 mmol) y 8-((2S,5R)-2,5-dimetilpiperazina -1-il)-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo, TFA (68.6 mg, 60% por peso, 0.1 mmol) en propanonitrilo (0,3 mL) se añadio base de Hunig (0.175 mL, 1.000 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 110 °C durante 5 horas. A la mezcla de reacción anterior se añadió yoduro de(cianometil)trimetilfosfonio extra (97.0 mg, 0.4 mmol), (2,3-difluorofenil)(fenil)metanol (66.1 mg, 0.300 mmol) y base de Hunig (0.14 mL, 0.8 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 110 ºC durante otras 2 horas. El material crudo se purificó mediante LC/MS preparativa con las siguientes condiciones: Columna: XBridge C18, partículas de 200 mm x 19 mm, 5 µm; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo: agua con ácido trifluoroacético al 0.1%; Fase móvil B: 95:5 acetonitrilo: agua con ácido trifluoroacético al 0.1%; Gradiente: una

retención de 0 minutos al 28% B, 28-68% B durante 24 minutos, luego se mantuvo 4 minutos a 100 % B; Tasa de flujo: 20 ml/min; Temperatura de columna: 25 °C. La recolección de fracciones fue activada por señales de MS y UV. Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga. El rendimiento del producto diastereomérico fue de 14.2 mg. Peso molecular calculado 499.566. Se utilizó LC/MS analítica para determinar la pureza final. Condiciones de inyección 1: Columna: Waters XBridge C18, 2.1 mm x 50 mm, partículas de 1.7 µm; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95:5 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradient:e: 0% B a 100% B durante 3 minutos, luego se mantuvo 0.50 minutos a 100% B; Fluido: 1 mL/min; Detección: MS y UV (220 nm). Resultados de la inyección 1: Pureza: 96,7 %; Masa observada: 500.17; Tiempo de retención: 2.65 min. Condiciones de inyección 2: Columna: Waters XBridge C18, 2.1 mm x 50 mm, partículas de 1.7 µm; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo: agua con ácido trifluoroacético al 0.1%; Fase móvil B: 95:5 acetonitrilo: agua con ácido trifluoroacético al 0.1%; Temperatura: 50 °C; Gradient:e: 0% B a 100% B durante 3 minutos, luego se mantuvo 0.50 minutos a 100% B; Fluido: 1 mL/min; Detección: MS y UV (220 nm). Resultados de la inyección 2: Pureza: 93,7 %; Masa observada: 500.16; Tiempo de retención: 1.97 min.

EJEMPLO 277

8-[(2S,5R)-4-[(2,4-difluorofenil)metil]-2,5-dimetilpiperazin-1-il]-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo



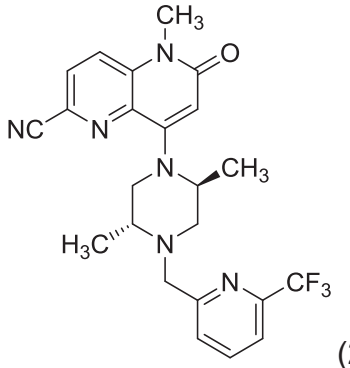
(277)

A una mezcla de 1-(bromometil)-2,4-difluorobenceno (20.70 mg, 0.100 mmol) y 5-metil-6-oxo-8- (piperazin-1-il)-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2,7-dicarbonitrilo, TFA (34.0 mg, 60% por peso, 0.05 mmol) en acetonitrilo (0.3 mL) se añadió base de Hunig (0.052 ml, 0.300 mmol). La mezcla se agitó a 55 °C durante 2 horas. El material crudo se purificó mediante LC/MS preparativa con las siguientes condiciones: Columna: XBridge C18, partículas de 200 mm x 19 mm, 5 µm; Fase móvil A: acetonitrilo al 5:95: agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95:5 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Gradiente: una retención de 0 minutos al 36% B, 36-76% B durante 20 minutos, luego se mantuvo 4 minutos a 100 % B; Tasa de flujo: 20 ml/min; Temperatura de columna: 25 °C. La recolección de fracciones fue activada por señales de MS y UV. Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga. El rendimiento del producto fue de 20.6 mg. Peso molecular calculado 423.468. Se utilizó LC/MS analítica para determinar la pureza final. Condiciones de inyección 1: Columna: Waters XBridge C18, 2.1 mm x 50 mm, partículas de 1.7 µm; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95:5 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradient:e: 0% B a 100% B durante 3 minutos, luego se mantuvo 0.50 minutos a 100% B; Fluido: 1 mL/min; Detección: MS y UV (220 nm). Resultados de la inyección 1: Pureza: 100,0 %; Masa observada: 424.1; Tiempo de retención: 2.19 min. Condiciones de inyección 2: Columna: Waters XBridge C18, 2.1 mm x 50 mm, partículas de 1.7 µm; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo: agua con ácido trifluoroacético al 0.1%; Fase móvil B: 95:5 acetonitrilo: agua con ácido trifluoroacético al 0.1%; Temperatura: 50 °C; Gradient:e: 0% B a 100% B durante 3 minutos, luego se mantuvo 0.50 minutos a 100% B; Fluido: 1 mL/min; Detección: MS y UV (220 nm). Resultados de la inyección 2: Pureza: 100,0 %; Masa observada: 424.11; Tiempo de retención: 1.19 min.

EJEMPLO 278

8-[(2S,5R)-2,5-dimetil-4-{[6-(trifluorometil)piridin-2-il]metil}piperazin-1-il]-5-metil-6-

oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo



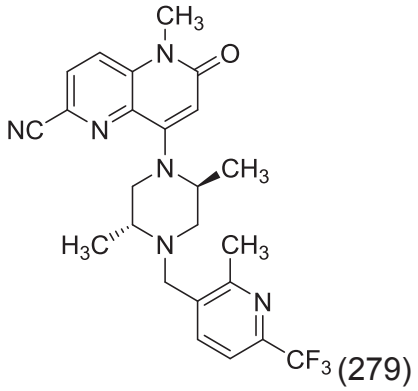
(278)

A una mezcla de 2-(clorometil)-6-(trifluorometil)piridina (19.56 mg, 0.100 mmol) y 5-metil-6-oxo-8- (piperazin-1-il)-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2,7-dicarbonitrilo, TFA (34.0 mg, 60% por peso, 0.05 mmol) en acetonitrilo (0.3 mL) se añadió base de Hunig (0.052 ml, 0.300 mmol). La mezcla se agitó a 55 °C durante 2 horas. El material crudo se purificó mediante LC/MS preparativa con las siguientes condiciones: Columna: XBridge C18, partículas de 200 mm x 19 mm, 5 µm; Fase móvil A: acetonitrilo al 5:95: agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95:5 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Gradiente: una retención de 0 minutos al 31% B, 31-71% B durante 20 minutos, luego se mantuvo 5 minutos a 100 % B; Tasa de flujo: 20 ml/min; Temperatura de columna: 25 °C. La recolección de fracciones fue activada por señales de MS y UV. Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga. El rendimiento del producto fue de 20.1 mg. Peso molecular calculado 456.473. Se utilizó LC/MS analítica para determinar la pureza final. Condiciones de inyección 1: Columna: Waters XBridge C18, 2.1 mm x 50 mm, partículas de 1.7 µm; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo: agua con ácido trifluoroacético al 0.1%; Fase móvil B: 95:5 acetonitrilo: agua con ácido trifluoroacético al 0.1%; Temperatura: 50 °C; Gradient:e: 0% B a 100% B durante 3 minutos, luego se mantuvo 0.50 minutos a 100% B; Fluido: 1 mL/min; Detección: MS y UV (220 nm). Resultados de la inyección 1: Pureza: 100,0 %; Masa observada: 457.11; Tiempo de retención: 1.24 min. Condiciones de inyección 2: Columna: Waters XBridge C18, 2.1 mm x 50 mm, partículas de 1.7 µm; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Fase

móvil B: 95:5 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradient:e: 0% B a 100% B durante 3 minutos, luego se mantuvo 0.50 minutos a 100% B; Fluido: 1 mL/min; Detección: MS y UV (220 nm). Resultados de la inyección 2: Pureza: 100,0 %; Masa observada: 457.12; Tiempo de retención: 2.2 min.

EJEMPLO 279

8-[(2S,5R)-2,5-dimetil-4-{[2-metil-6-(trifluorometil)piridin-3-il]metil}piperazin-1-il]-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo



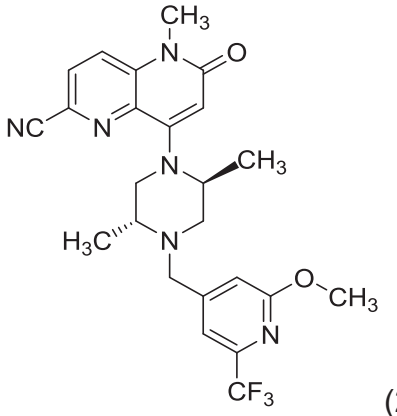
(279)

A una mezcla de 3-(clorometil)-2-metil-6-(trifluorometil)piridina (20.96 mg, 0.100 mmol) y 5-metil-6-oxo-8- (piperazin-1-il)-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2,7-dicarbonitrilo, TFA (34.0 mg, 60% por peso, 0.05 mmol) en acetonitrilo (0.3 mL) se añadió base de Hunig (0.052 ml, 0.300 mmol). La mezcla se agitó a 55 °C durante 2 horas. El material crudo se purificó mediante LC/MS preparativa con las siguientes condiciones: Columna: XBridge C18, partículas de 200 mm x 19 mm, 5 µm; Fase móvil A: acetonitrilo al 5:95: agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95:5 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Gradiente: una retención de 0 minutos al 36% B, 36-76% B durante 20 minutos, luego se mantuvo 4 minutos a 100 % B; Tasa de flujo: 20 ml/min; Temperatura de columna: 25 °C. La recolección de fracciones fue activada por señales de MS y UV. Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga. El rendimiento del producto fue de 20.5 mg. Peso molecular calculado 470.5. Se utilizó LC/MS analítica para determinar la pureza final. Condiciones de inyección 1: Columna: Waters XBridge C18, 2.1

mm x 50 mm, partículas de 1.7 µm; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo: agua con ácido trifluoroacético al 0.1%; Fase móvil B: 95:5 acetonitrilo: agua con ácido trifluoroacético al 0.1%; Temperatura: 50 °C; Gradient:e: 0% B a 100% B durante 3 minutos, luego se mantuvo 0.50 minutos a 100% B; Fluido: 1 mL/min; Detección: MS y UV (220 nm). Resultados de la inyección 1: Pureza: 99,4 %; Masa observada: 471.13; Tiempo de retención: 1.27 min. Condiciones de inyección 2: Columna: Waters XBridge C18, 2.1 mm x 50 mm, partículas de 1.7 µm; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95:5 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradient:e: 0% B a 100% B durante 3 minutos, luego se mantuvo 0.50 minutos a 100% B; Fluido: 1 mL/min; Detección: MS y UV (220 nm). Resultados de la inyección 2: Pureza: 100,0 %; Masa observada: 471.14; Tiempo de retención: 2.32 min.

EJEMPLO 280

8-[(2S,5R)-4-{[2-metoxi-6-(trifluorometil)piridin-4-il]metil}-2,5-dimetilpiperazin-1-il]-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo



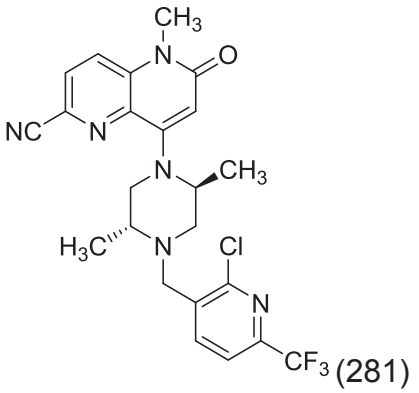
(280)

A una mezcla de 4-(bromometil)-2-metoxi-6-(trifluorometil)piridina (27.0 mg, 0.100 mmol) y 5-metil-6-oxo-8- (piperazin-1-il)-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2,7-dicarbonitrilo, TFA (34.0 mg, 60% por peso, 0.05 mmol) en acetonitrilo (0.3 mL) se añadió base de Hunig (0.052 ml, 0.300 mmol). La mezcla se agitó a 55 °C durante 2 horas. El material crudo se purificó mediante LC/MS preparativa con las siguientes condiciones: Columna: XBridge C18, partículas de 200 mm x 19

mm, 5 µm; Fase móvil A: acetonitrilo al 5:95: agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95:5 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Gradiente: una retención de 0 minutos al 42% B, 42-82% B durante 20 minutos, luego se mantuvo 4 minutos a 100 % B; Tasa de flujo: 20 ml/min; Temperatura de columna: 25 °C. La recolección de fracciones fue activada por señales de MS y UV. Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga. El rendimiento del producto fue de 21.4 mg. Peso molecular calculado 486.499. Se utilizó LC/MS analítica para determinar la pureza final. Condiciones de inyección 1: Columna: Waters XBridge C18, 2.1 mm x 50 mm, partículas de 1.7 µm; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95:5 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradient:e: 0% B a 100% B durante 3 minutos, luego se mantuvo 0.50 minutos a 100% B; Fluido: 1 mL/min; Detección: MS y UV (220 nm). Resultados de la inyección 1: Pureza: 100,0 %; Masa observada: 487.11; Tiempo de retención: 2.5 min. Condiciones de inyección 2: Columna: Waters XBridge C18, 2.1 mm x 50 mm, partículas de 1.7 µm; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo: agua con ácido trifluoroacético al 0.1%; Fase móvil B: 95:5 acetonitrilo: agua con ácido trifluoroacético al 0.1%; Temperatura: 50 °C; Gradient:e: 0% B a 100% B durante 3 minutos, luego se mantuvo 0.50 minutos a 100% B; Fluido: 1 mL/min; Detección: MS y UV (220 nm). Resultados de la inyección 2: Pureza: 100,0 %; Masa observada: 487.13; Tiempo de retención: 1.41 min.

EJEMPLO 281

8-[(2S,5R)-4-{[2-cloro-6-(trifluorometil)piridin-3-il]metil}-2,5-dimetilpiperazin-1-il]-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo



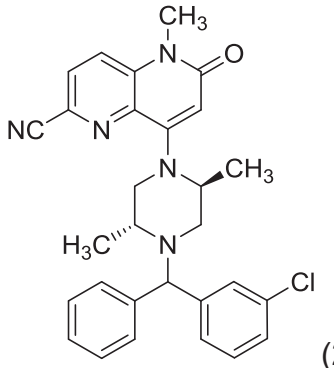
(281)

A una mezcla de 2-cloro-3-(clorometil)-6-(trifluorometil)piridina (23.00 mg, 0.100 mmol) y 5-metil-6-oxo-8- (piperazin-1-il)-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2,7-dicarbonitrilo, TFA (34.0 mg, 60% por peso, 0.05 mmol) en acetonitrilo (0.3 mL) se añadió base de Hunig (0.052 ml, 0.300 mmol). La mezcla se agitó a 55 °C durante 2 horas. El material crudo se purificó mediante LC/MS preparativa con las siguientes condiciones: Columna: XBridge C18, partículas de 200 mm x 19 mm, 5 µm; Fase móvil A: acetonitrilo al 5:95: agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95:5 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Gradiente: una retención de 0 minutos al 39% B, 39-79% B durante 20 minutos, luego se mantuvo 4 minutos a 100 % B; Tasa de flujo: 20 ml/min; Temperatura de columna: 25 °C. La recolección de fracciones fue activada por señales de MS y UV. Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga. El rendimiento del producto fue de 20.2 mg. Peso molecular calculado 490.92. Se utilizó LC/MS analítica para determinar la pureza final. Condiciones de inyección 1: Columna: Waters XBridge C18, 2.1 mm x 50 mm, partículas de 1.7 µm; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo: agua con ácido trifluoroacético al 0.1%; Fase móvil B: 95:5 acetonitrilo: agua con ácido trifluoroacético al 0.1%; Temperatura: 50 °C; Gradient:e: 0% B a 100% B durante 3 minutos, luego se mantuvo 0.50 minutos a 100% B; Fluido: 1 mL/min; Detección: MS y UV (220 nm). Resultados de la inyección 1: Pureza: 99,5 %; Masa observada: 491.07; Tiempo de retención: 1.4 min. Condiciones de inyección 2: Columna: Waters XBridge C18, 2.1 mm x 50 mm, partículas de 1.7 µm; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95:5 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Temperatura: 50

°C; Gradient:e: 0% B a 100% B durante 3 minutos, luego se mantuvo 0.50 minutos a 100% B; Fluido: 1 mL/min; Detección: MS y UV (220 nm). Resultados de la inyección 2: Pureza: 100,0 %; Masa observada: 491.08; Tiempo de retención: 2.43 min.

EJEMPLO 282

8-[(2S,5R)-4-[(3-clorofenil)(fenil)metil]-2,5-dimetilpiperazin-1-il]-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo



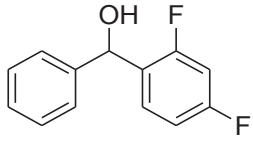
(282)

A la mezcla de (3-clorofenil)(fenil)metanol (42.6 mg, 0.195 mmol), yoduro de (cianometil)trimetilfosfonio (63.2 mg, 0.26 mmol) y 8-((2S,5R)-2,5-dimetilpiperazina -1-il)-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo, TFA (44.6 mg, 60% por peso, 0.065 mmol) en propanonitrilo (0,3 mL) se añadio base de Hunig (0.114 mL, 0.65 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 110 °C durante 5 horas. El material crudo se purificó mediante LC/MS preparativa con las siguientes condiciones: Columna: XBridge C18, partículas de 200 mm x 19 mm, 5 µm; Fase móvil A: acetonitrilo al 5:95: agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95:5 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Gradiente: una retención de 0 minutos al 50 % B, 50-90 % B durante 20 minutos, luego se mantuvo 4 minutos a 100 % B; Tasa de flujo: 20 ml/min; Temperatura de columna: 25 °C. La recolección de fracciones fue activada por señales de MS y UV. Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga. El rendimiento del producto diastereomérico fue de 7.4 mg. Peso molecular calculado 498.03. Se utilizó LC/MS analítica para determinar la pureza final. Condiciones de inyección 1: Columna: Waters

XBridge C18, 2.1 mm x 50 mm, partículas de 1.7 µm; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95:5 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradient:e: 0% B a 100% B durante 3 minutos, luego se mantuvo 0.50 minutos a 100% B; Fluido: 1 mL/min; Detección: MS y UV (220 nm). Resultados de la inyección 1: Pureza: 99,4 %; Masa observada: 498.12; Tiempo de retención: 2.74 min. Condiciones de inyección 2: Columna: Waters XBridge C18, 2.1 mm x 50 mm, partículas de 1.7 µm; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo: agua con ácido trifluoroacético al 0.1%; Fase móvil B: 95:5 acetonitrilo: agua con ácido trifluoroacético al 0.1%; Temperatura: 50 °C; Gradient:e: 0% B a 100% B durante 3 minutos, luego se mantuvo 0.50 minutos a 100% B; Fluido: 1 mL/min; Detección: MS y UV (220 nm). Resultados de la inyección 2: Pureza: 98,1 %; Masa observada: 498.13; Tiempo de retención: 1.83 min.

INTERMEDIO 185

(2,4-difluorofenil)(fenil)metanol

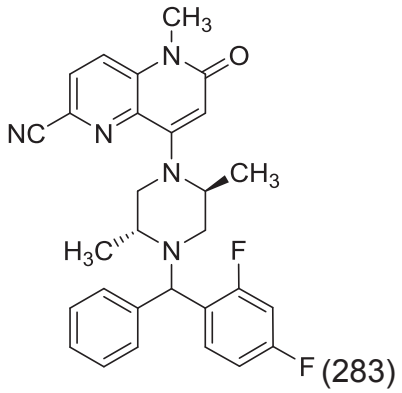


(I-185)

Se preparó (2,4-difluorofenil)(fenil)metanol de acuerdo con el proceso general utilizado para preparar el Intermedio 153, (4-clorofenil)(3-fluoropiridin-2-il)metanol. ^{1}H RMN (500 MHz, CLOROFORMO-d) δ 7.50 (td, *J*=8.4, 6.6 Hz, 1H), 7.44-7.35 (m, 4H), 7.34-7.29 (m, 1H), 6.94-6.87 (m, 1H), 6.83-6.77 (m, 1H), 6.13 (d, *J*=3.8 Hz, 1H).

EJEMPLO 283

8-[(2S,5R)-4-[(2,4-difluorofenil)(fenil)metil]-2,5-dimetilpiperazin-1-il]-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo



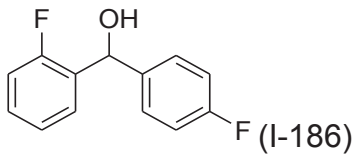
(283)

A la mezcla de (2,4-difluorofenil) (fenil)metanol (66.1 mg, 0.300 mmol), yoduro de (cianometil)trimetilfosfonio (97.0 mg, 0.4 mmol) y 8-((2S,5R)-2,5-dimetilpiperazina -1-il)-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo, TFA (68.6 mg, 60% por peso, 0.1 mmol) en propanonitrilo (0,3 mL) se añadio base de Hunig (0.175 mL, 1.000 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 110 °C durante 5 horas. A la mezcla de reacción anterior se añadió yoduro de(cianometil)trimetilfosfonio extra (97.0 mg, 0.4 mmol), (2,4-difluorofenil)(fenil)metanol (66.1 mg, 0.300 mmol) y base de Hunig (0.14 mL, 0.8 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 100 ºC durante otras 12 horas. La mezcla de reacción cruda se inyectó directamente en Si-RediSep Rf de 12 g para cromatografía ultrarrápida en acetato de etilo al 20-100% en hexanos. Las fracciones que contenían la mezcla del producto diastereomérico se combinaron y se secaron al vacío. El material resultante se purificó adicionalmente mediante LC/MS preparativa con las siguientes condiciones: Columna: XBridge C18, partículas de 200 mm x 19 mm, 5 µm; Fase móvil A: acetonitrilo al 5:95: agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95:5 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Gradiente: una retención de 0 minutos al 48% B, 48-88% B durante 20 minutos, luego se mantuvo 4 minutos a 100 % B; Tasa de flujo: 20 ml/min; Temperatura de columna: 25 °C. La recolección de fracciones fue activada por señales de MS y UV. Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga. El rendimiento del producto diastereomérico fue de 20.3 mg. Peso molecular calculado 499.566. Se utilizó LC/MS analítica para determinar la pureza final. Condiciones de inyección 1: Columna: Waters XBridge C18, 2.1 mm x 50 mm, partículas de 1.7

µm; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo: agua con ácido trifluoroacético al 0.1%; Fase móvil B: 95:5 acetonitrilo: agua con ácido trifluoroacético al 0.1%; Temperatura: 50 °C; Gradient:e: 0% B a 100% B durante 3 minutos, luego se mantuvo 0.50 minutos a 100% B; Fluido: 1 mL/min; Detección: MS y UV (220 nm). Resultados de la inyección 1: Pureza: 97,2 %; Masa observada: 500.16; Tiempo de retención: 1.88 min. Condiciones de inyección 2: Columna: Waters XBridge C18, 2.1 mm x 50 mm, partículas de 1.7 µm; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95:5 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradient:e: 0% B a 100% B durante 3 minutos, luego se mantuvo 0.50 minutos a 100% B; Fluido: 1 mL/min; Detección: MS y UV (220 nm). Resultados de la inyección 2: Pureza: 98,6%; Masa observada: 500.16; Tiempo de retención: 2.67 min.

INTERMEDIO 186

(2-fluorofenil)(4-fluorofenil)metanol

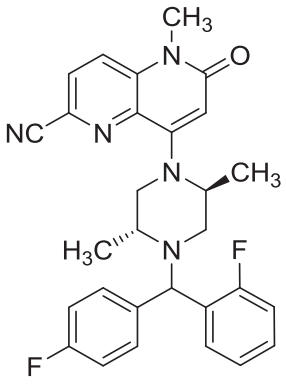


(I-186)

Se preparó (2-fluorofenil)(4-fluorofenil)metanol de acuerdo con el proceso general utilizado para preparar el Intermedio 153, (4-clorofenil)(3-fluoropiridin-2-il)metanol. ^{1}H RMN (500 MHz, CLOROFORMO-d) δ 7.51 (td, *J*=7.6, 1.7 Hz, 1H), 7.39 (dd, *J*=8.6, 5.4 Hz, 2H), 7.32-7.26 (m, 1H), 7.18 (td, *J*=7.6, 1.1 Hz, 1H), 7.08-7.00 (m, 3H), 6.15 (d, *J*=3.8 Hz, 1H), 2.35 (d, *J*=4.0 Hz, 1H).

EJEMPLO 284

8-[(2S,5R)-4-[(2-fluorofenil)(4-fluorofenil)metil]-2,5-dimetilpiperazin-1-il]-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo



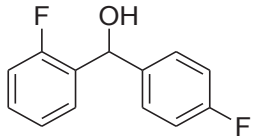
(284)

A la mezcla de(2-fluorofenil)(4-fluorofenil)metanol (49.5 mg, 0.225 mmol), yoduro de (cianometil)trimetilfosfonio (72.9 mg, 0.300 mmol) y 8-((2S,5R)-2,5-dimetilpiperazina -1-il)-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo, TFA (51.4 mg, 60% por peso, 0.075 mmol) en propanonitrilo (0,3 mL) se añadio base de Hunig (0.131 mL, 0.750 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 110 °C durante 5 horas. A continuación, se añadió yoduro de (cianometil)trimetilfosfonio adicional (72.9 mg, 0.300 mmol), (2-fluorofenil)(4-fluorofenil)metanol (49.5 mg, 0.225 mmol) y base de Hunig (0.105 mL, 0.60 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 100 ºC durante otras 12 horas. El material crudo se purificó mediante LC/MS preparativa con las siguientes condiciones: Columna: XBridge C18, partículas de 200 mm x 19 mm, 5 µm; Fase móvil A: acetonitrilo al 5:95: agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95:5 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Gradiente: una retención de 0 minutos al 44% B, 44-84% B durante 22 minutos, luego se mantuvo 5 minutos a 100 % B; Tasa de flujo: 20 ml/min; Temperatura de columna: 25 °C. La recolección de fracciones fue activada por señales de MS y UV. Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga. El rendimiento del producto diastereomérico fue de 12.2 mg. Peso molecular calculado 499.566. Se utilizó LC/MS analítica para determinar la pureza final. Condiciones de inyección 1: Columna: Waters XBridge C18, 2.1 mm x 50 mm, partículas de 1.7 µm; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo: agua con ácido trifluoroacético al 0.1%; Fase móvil B: 95:5 acetonitrilo: agua con ácido trifluoroacético al 0.1%; Temperatura: 50 °C; Gradient:e: 0% B a 100% B durante 3 minutos, luego se mantuvo 0.50 minutos a 100% B; Fluido: 1 mL/min; Detección: MS y UV (220 nm). Resultados

de la inyección 1: Pureza: 98,6 %; Masa observada: 500.16; Tiempo de retención: 1.83 min. Condiciones de inyección 2: Columna: Waters XBridge C18, 2.1 mm x 50 mm, partículas de 1.7 µm; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95:5 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradient:e: 0% B a 100% B durante 3 minutos, luego se mantuvo 0.50 minutos a 100% B; Fluido: 1 mL/min; Detección: MS y UV (220 nm). Resultados de la inyección 2: Pureza: 99,0 %; Masa observada: 500.15; Tiempo de retención: 2.64 min.

INTERMEDIO 187

(2-fluorofenil)(fenil)metanol

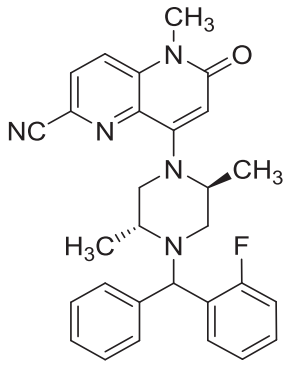


(I-187)

Se preparó (2-fluorofenil)(fenil)metanol de acuerdo con el proceso general utilizado para preparar el Intermedio 153, (4-clorofenil)(3-fluoropiridin-2-il)metanol. ^{1}H RMN (500 MHz, CLOROFORMO-d) δ 7.53 (td, *J*=7.6, 1.8 Hz, 1H), 7.43 (d, *J*=7.6, 2H), 7.40-7.33 (m, 2H), 7.32-7.23 (m, 3H), 7.18 (td, *J*=7.6, 1.1 Hz, 1H), 7.04 (ddd, *J*=10.5, 8.3, 1.1 Hz, 1H), 6.18 (d, *J*=4.1 Hz, 1H), 2.29 (dd, *J*=4.2, 0.8 Hz, 1H).

EJEMPLO 285

8-[(2S,5R)-4-[(2-fluorofenil)(fenil)metil]-2,5-dimetilpiperazin-1-il]-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo



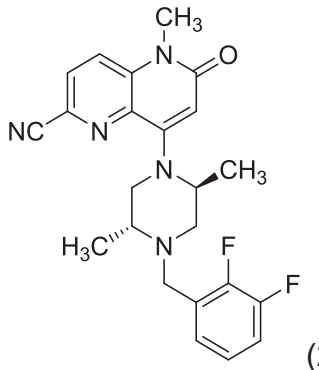
(285)

A la mezcla de (2-fluorofenil)(fenil)metanol (39.4 mg, 0.195 mmol), yoduro de (cianometil)trimetilfosfonio (63.2 mg, 0.26 mmol) y 8-((2S,5R)-2,5-dimetilpiperazina -1-il)-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo, TFA (44.6 mg, 60% por peso, 0.065 mmol) en propanonitrilo (0,3 mL) se añadio base de Hunig (0.114 mL, 0.65 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 110 °C durante 5 horas. A la mezcla de reacción anterior se añadió yoduro de(cianometil)trimetilfosfonio extra (63.2 mg, 0.26 mmol), (2-fluorofenil)(fenil)metanol (39.4 mg, 0.195 mmol) y base de Hunig (0.091 mL, 0.52 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 100 ºC durante otras 12 horas. El material crudo se purificó mediante LC/MS preparativa con las siguientes condiciones: Columna: XBridge C18, partículas de 200 mm x 19 mm, 5 µm; Fase móvil A: acetonitrilo al 5:95: agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95:5 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Gradiente: una retención de 0 minutos al 41% B, 41-81% B durante 25 minutos, luego se mantuvo 5 minutos a 100 % B; Tasa de flujo: 20 ml/min; Temperatura de columna: 25 °C. La recolección de fracciones fue activada por señales de MS y UV. Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga. El rendimiento del producto diastereomérico fue de 14.7 mg. Peso molecular calculado 481.575. Se utilizó LC/MS analítica para determinar la pureza final. Condiciones de inyección 1: Columna: Waters XBridge C18, 2.1 mm x 50 mm, partículas de 1.7 µm; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95:5 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradient:e: 0% B a 100% B durante 3 minutos, luego se mantuvo 0.50 minutos a 100% B; Fluido: 1 mL/min; Detección: MS y UV (220 nm). Resultados de la inyección 1: Pureza: 100,0 %; Masa observada: 482.18; Tiempo de retención: 2.63 min. Condiciones de inyección 2: Columna: Waters XBridge C18, 2.1 mm x 50 mm, partículas de 1.7 µm; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo: agua con ácido trifluoroacético al 0.1%; Fase móvil B: 95:5 acetonitrilo: agua con ácido trifluoroacético al 0.1%; Temperatura: 50 °C; Gradient:e: 0% B a 100% B durante 3 minutos, luego se mantuvo 0.50 minutos a 100% B; Fluido: 1 mL/min; Detección: MS y UV (220

nm). Resultados de la inyección 2: Pureza: 98,0 %; Masa observada: 482.18; Tiempo de retención: 1.73 min.

EJEMPLO 286

8-[(2S,5R)-4-[(2,3-difluorofenil)metil]-2,5-dimetilpiperazin-1-il]-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo



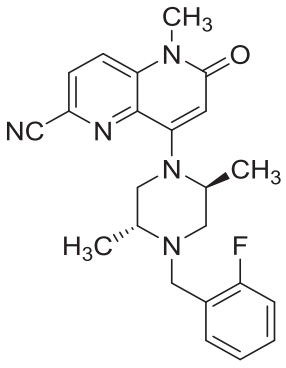
(286)

A una mezcla de 1-(bromometil)-2,3-difluorobenceno (20.70 mg, 0.100 mmol) y 5-metil-6-oxo-8- (piperazin-1-il)-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2,7-dicarbonitrilo, TFA (34.0 mg, 60% por peso, 0.05 mmol) en acetonitrilo (0.3 mL) se añadió base de Hunig (0.052 ml, 0.300 mmol). La mezcla se agitó a 55 °C durante 2 horas. El material crudo se purificó mediante LC/MS preparativa con las siguientes condiciones: Columna: XBridge C18, partículas de 200 mm x 19 mm, 5 µm; Fase móvil A: acetonitrilo al 5:95: agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95:5 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Gradiente: una retención de 0 minutos al 36% B, 36-76% B durante 20 minutos, luego se mantuvo 4 minutos a 100 % B; Tasa de flujo: 20 ml/min; Temperatura de columna: 25 °C. La recolección de fracciones fue activada por señales de MS y UV. Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga. El rendimiento del producto fue de 18.6 mg. Peso molecular calculado 423.468. Se utilizó LC/MS analítica para determinar la pureza final. Condiciones de inyección 1: Columna: Waters XBridge C18, 2.1 mm x 50 mm, partículas de 1.7 µm; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95:5 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradient:e: 0% B a 100% B durante 3

minutos, luego se mantuvo 0.50 minutos a 100% B; Fluido: 1 mL/min; Detección: MS y UV (220 nm). Resultados de la inyección 1: Pureza: 100,0 %; Masa observada: 424.1; Tiempo de retención: 2.33 min. Condiciones de inyección 2: Columna: Waters XBridge C18, 2.1 mm x 50 mm, partículas de 1.7 µm; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo: agua con ácido trifluoroacético al 0.1%; Fase móvil B: 95:5 acetonitrilo: agua con ácido trifluoroacético al 0.1%; Temperatura: 50 °C; Gradient:e: 0% B a 100% B durante 3 minutos, luego se mantuvo 0.50 minutos a 100% B; Fluido: 1 mL/min; Detección: MS y UV (220 nm). Resultados de la inyección 2: Pureza: 100,0 %; Masa observada: 424.1; Tiempo de retención: 1.16 min.

EJEMPLO 287

8-[(2S,5R)-4-[(2-fluorofenil)metil]-2,5-dimetilpiperazin-1-il]-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrila



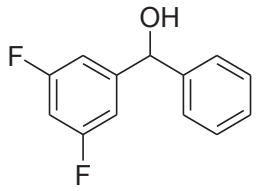
(287)

A una mezcla de 1-(bromometil)-2-fluorobenceno (18.90 mg, 0.100 mmol) y 5-metil-6-oxo-8- (piperazin-1-il)-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2,7-dicarbonitrilo, TFA (34.0 mg, 60% por peso, 0.05 mmol) en acetonitrilo (0.3 mL) se añadió base de Hunig (0.052 ml, 0.300 mmol). La mezcla se agitó a 55 °C durante 2 horas. El material crudo se purificó mediante LC/MS preparativa con las siguientes condiciones: Columna: XBridge C18, partículas de 200 mm x 19 mm, 5 µm; Fase móvil A: acetonitrilo al 5:95: agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95:5 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Gradiente: una retención de 0 minutos al 29% B, 29-69% B durante 25 minutos, luego se mantuvo 4 minutos a 100 % B; Tasa de flujo: 20 ml/min; Temperatura de columna: 25 °C.

La recolección de fracciones fue activada por señales de MS y UV. Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga. El rendimiento del producto fue de 20.2 mg. Peso molecular calculado 405.477. Se utilizó LC/MS analítica para determinar la pureza final. Condiciones de inyección 1: Columna: Waters XBridge C18, 2.1 mm x 50 mm, partículas de 1.7 µm; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo: agua con ácido trifluoroacético al 0.1%; Fase móvil B: 95:5 acetonitrilo: agua con ácido trifluoroacético al 0.1%; Temperatura: 50 °C; Gradient:e: 0% B a 100% B durante 3 minutos, luego se mantuvo 0.50 minutos a 100% B; Fluido: 1 mL/min; Detección: MS y UV (220 nm). Resultados de la inyección 1: Pureza: 100,0 %; Masa observada: 406.14; Tiempo de retención: 1.12 min. Condiciones de inyección 2: Columna: Waters XBridge C18, 2.1 mm x 50 mm, partículas de 1.7 µm; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95:5 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradient:e: 0% B a 100% B durante 3 minutos, luego se mantuvo 0.50 minutos a 100% B; Fluido: 1 mL/min; Detección: MS y UV (220 nm). Resultados de la inyección 2: Pureza: 100,0 %; Masa observada: 406.14; Tiempo de retención: 2.3 min.

INTERMEDIO 188

(3,5-difluorofenil)(fenil)metanol

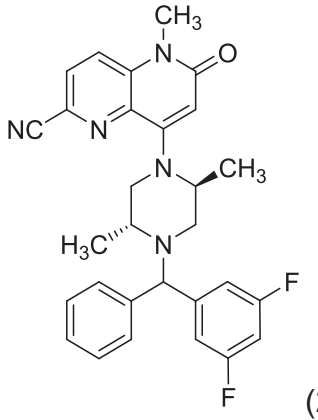


(I-188)

Se preparó (3,5-difluorofenil)(fenil)metanol de acuerdo con el proceso general utilizado para preparar el Intermedio 153, (4-clorofenil)(3-fluoropiridin-2-il)metanol. ^{1}H RMN (500 MHz, CLOROFORMO-d) δ 7.43-7.31 (m, 5H), 6.98-6.90 (m, 2H), 6.71 (tt, *J*=8.9, 2.3 Hz, 1H), 5.80 (s, 1H).

EJEMPLO 288

8-[(2S,5R)-4-[(3,5-difluorofenil)(fenil)metil]-2,5-dimetilpiperazin-1-il]-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo



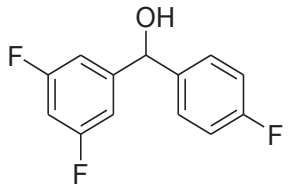
(288)

A la mezcla de (3,5-difluorofenil) (fenil)metanol (26.4 mg, 0.120 mmol), yoduro de (cianometil)trimetilfosfonio (48.6 mg, 0.2 mmol) y 8-((2S,5R)-2,5-dimetilpiperazina -1-il)-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo, TFA (68.6 mg, 60% por peso, 0.1 mmol) en acetonitrilo (0.3 mL) se añadio base de Hunig (0.105 mL, 0.6 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 110 °C durante 2 horas. A la mezcla de reacción anterior se añadió yoduro de(cianometil)trimetilfosfonio extra (194 mg, 0.8 mmol), (3,5-difluorofenil)(fenil)metanol (79.2 mg, 0.360 mmol) y base de Hunig (0.21 mL, 1.2 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 110 ºC durante otras 12 horas. La mezcla de reacción cruda se inyectó directamente en Si-RediSep Rf de 12 g para cromatografía ultrarrápida en acetato de etilo al 20-100% en hexanos. Las fracciones que contenían la mezcla del producto diastereomérico se combinaron y se secaron al vacío. El material resultante se purificó adicionalmente mediante LC/MS preparativa con las siguientes condiciones: Columna: XBridge C18, partículas de 200 mm x 19 mm, 5 µm; Fase móvil A: acetonitrilo al 5:95: agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95:5 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Gradiente: una retención de 0 minutos al 45% B, 45-95% B durante 20 minutos, luego se mantuvo 5 minutos a 100 % B; Tasa de flujo: 20 ml/min; Temperatura de columna: 25 °C. La recolección de fracciones fue activada por señales de MS y UV. Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga. El rendimiento del

producto diastereomérico fue de 11.9 mg. Peso molecular calculado 499.566. Se utilizó LC/MS analítica para determinar la pureza final. Condiciones de inyección 1: Columna: Waters XBridge C18, 2.1 mm x 50 mm, partículas de 1.7 µm; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo: agua con ácido trifluoroacético al 0.1%; Fase móvil B: 95:5 acetonitrilo: agua con ácido trifluoroacético al 0.1%; Temperatura: 50 °C; Gradient:e: 0% B a 100% B durante 3 minutos, luego se mantuvo 0.75 minutos a 100% B; Fluido: 1 mL/min; Detección: MS y UV (220 nm). Resultados de la inyección 1: Pureza: 100,0 %; Masa observada: 500.15, 500.15; Tiempo de retención: 1.94, 1.99 min. Condiciones de inyección 2: Columna: Waters XBridge C18, 2.1 mm x 50 mm, partículas de 1.7 µm; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95:5 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradient:e: 0% B a 100% B durante 3 minutos, luego se mantuvo 0.75 minutos a 100% B; Fluido: 1 mL/min; Detección: MS y UV (220 nm). Resultados de la inyección 2: Pureza: 100,0 %; Masa observada: 500.18; Tiempo de retención: 2.61 min.

INTERMEDIO 189

(3,5-difluorofenil)(4-fluorofenil)metanol

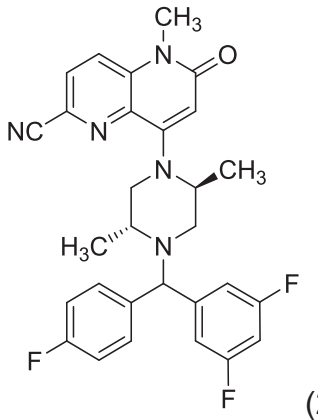


(I-189)

Se preparó (3,5-difluorofenil)(4-fluorofenil)metanol de acuerdo con el proceso general utilizado para preparar el Intermedio 153, (4-clorofenil)(3-fluoropiridin-2-il)metanol. ^{1}H RMN (500 MHz, CLOROFORMO-d) δ 7.35-7.27 (m, 2H), 7.10-7.01 (m, 2H), 6.90 (dd, *J*=8.2, 1.8 Hz, 2H), 6.72 (tt, *J*=8.8, 2.3 Hz, 1H), 5.74 (s, 1H).

EJEMPLO 289

8-[(2S,5R)-4-[(3,5-difluorofenil)(4-fluorofenil)metil]-2,5-dimetilpiperazin-1-il]-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo



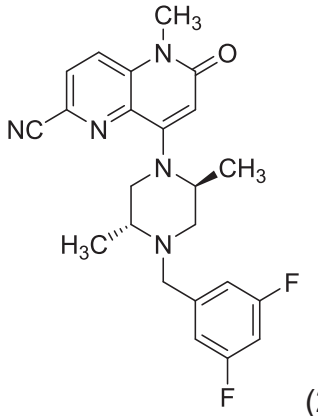
(289)

A la mezcla de (3,5-difluorofenil)(4-fluorofenil)metanol (28.6 mg, 0.120 mmol), yoduro de (cianometil)trimetilfosfonio (48.6 mg, 0.2 mmol) y 8-((2S,5R)-2,5-dimetilpiperazina -1-il)-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo, TFA (68.6 mg, 60% por peso, 0.1 mmol) en acetonitrilo (0.3 mL) se añadio base de Hunig (0.105 mL, 0.6 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 110 °C durante 2 horas. A continuación, se añadió yoduro de (cianometil)trimetilfosfonio adicional (194 mg, 0.8 mmol), (3,5-difluorofenil)(4-fluorofenil)metanol (85.8 mg, 0.360 mmol) y base de Hunig (0.21 mL, 1.2 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 110 ºC durante otras 12 horas. La mezcla de reacción cruda se inyectó directamente en Si-RediSep Rf de 12 g para cromatografía ultrarrápida en acetato de etilo al 20-100% en hexanos. Las fracciones que contenían la mezcla del producto diastereomérico se combinaron y se secaron al vacío. El material resultante se purificó adicionalmente mediante LC/MS preparativa con las siguientes condiciones: Columna: XBridge C18, partículas de 200 mm x 19 mm, 5 µm; Fase móvil A: acetonitrilo al 5:95: agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95:5 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Gradiente: una retención de 0 minutos al 42% B, 42-82% B durante 20 minutos, luego se mantuvo 5 minutos a 100 % B; Tasa de flujo: 20 ml/min; Temperatura de columna: 25 °C. La recolección de fracciones fue activada por señales de MS y UV. Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga. El rendimiento del producto diastereomérico fue de 11.6 mg. Peso molecular calculado 517.556. Se utilizó LC/MS analítica para determinar la pureza final. Condiciones de inyección 1: Columna: Waters

XBridge C18, 2.1 mm x 50 mm, partículas de 1.7 µm; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95:5 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradient:e: 0% B a 100% B durante 3 minutos, luego se mantuvo 0.75 minutos a 100% B; Fluido: 1 mL/min; Detección: MS y UV (220 nm). Resultados de la inyección 1: Pureza: 100,0 %; Masa observada: 518.15; Tiempo de retención: 2.61 min. Condiciones de inyección 2: Columna: Waters XBridge C18, 2.1 mm x 50 mm, partículas de 1.7 µm; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo: agua con ácido trifluoroacético al 0.1%; Fase móvil B: 95:5 acetonitrilo: agua con ácido trifluoroacético al 0.1%; Temperatura: 50 °C; Gradient:e: 0% B a 100% B durante 3 minutos, luego se mantuvo 0.75 minutos a 100% B; Fluido: 1 mL/min; Detección: MS y UV (220 nm). Resultados de la inyección 2: Pureza: 100,0 %; Masa observada: 518.12, 518.12; Tiempo de retención: 2.08, 2.11 min.

EJEMPLO 290

8-[(2S,5R)-4-[(3,5-difluorofenil)metil]-2,5-dimetilpiperazin-1-il]-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo



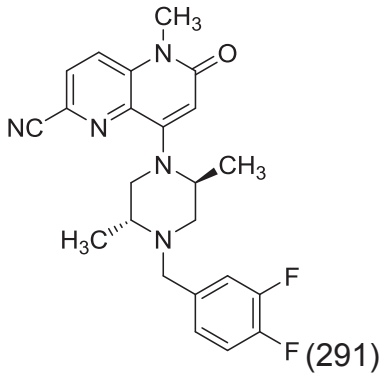
(290)

A una mezcla de 1-(bromometil)-3,5-difluorobenceno (34.9 mg, 0.160 mmol) y 5-metil-6-oxo-8- (piperazin-1-il)-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2,7-dicarbonitrilo, TFA (55 mg, 60% por peso, 0.08 mmol) en acetonitrilo (0.3 mL) se añadió base de Hunig (0.084 mL, 0.480 mmol). La mezcla se agitó a 55 ºC durante 1 hora. El material crudo se purificó mediante LC/MS preparativa con las siguientes condiciones: Columna: XBridge C18, partículas de 200 mm x 19

mm, 5 µm; Fase móvil A: acetonitrilo al 5:95: agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95:5 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Gradiente: una retención de 0 minutos al 36% B, 36-76% B durante 23 minutos, luego se mantuvo 5 minutos a 100 % B; Tasa de flujo: 20 ml/min; Temperatura de columna: 25 °C. La recolección de fracciones fue activada por señales de MS y UV. Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga. El rendimiento del producto fue de 28.0 mg. Peso molecular calculado 423.468. Se usaron dos inyecciones analíticas de LC/MS para determinar la pureza final. Condiciones de inyección 1: Columna: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2.1 x 50 mm, partículas de 1.7 µm; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95:5 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradient:e: 0-100% de B durante 3 minutos, luego una retención de 0,75 minutos a 100% de B; Flujo: 1.0 ml/min; Detección: UV a 220 nm. Resultados de la inyección 1: Pureza: 100,0 %; Masa observada: 424.1; Tiempo de retención: 2.35 min. Condiciones de inyección 2: Columna: Waters Acquity UPLC BEH C18, partículas de 2.1 x 50 mm, 1.7 µm; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo: agua con ácido trifluoroacético al 0.1%; Fase móvil B: 95:5 acetonitrilo: agua con ácido trifluoroacético al 0.1%; Temperatura: 50 °C; Gradient:e: 0-100% de B durante 3 minutos, luego una retención de 0,75 minutos a 100% de B; Flujo: 1.0 ml/min; Detección: UV a 220 nm. Resultados de la inyección 2: Pureza: 100,0 %; Masa observada: 424.1; Tiempo de retención: 1.16 min.

EJEMPLO 291

8-[(2S,5R)-4-[(3,4-difluorofenil)metil]-2,5-dimetilpiperazin-1-il]-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo



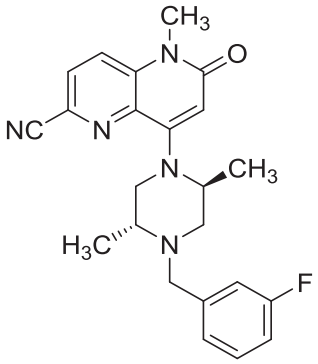
(291)

A una mezcla de 4-(bromometil)-1,2-difluorobenceno (34.9 mg, 0.160 mmol) y 5-metil-6-oxo-8- (piperazin-1-il)-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2,7-dicarbonitrilo, TFA (55 mg, 60% por peso, 0.08 mmol) en acetonitrilo (0.3 mL) se añadió base de Hunig (0.084 mL, 0.480 mmol). La mezcla se agitó a 55 ºC durante 1 hora. El material crudo se purificó mediante LC/MS preparativa con las siguientes condiciones: Columna: XBridge C18, partículas de 200 mm x 19 mm, 5 µm; Fase móvil A: acetonitrilo al 5:95: agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95:5 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Gradiente: una retención de 0 minutos al 35% B, 35-75% B durante 23 minutos, luego se mantuvo 5 minutos a 100 % B; Tasa de flujo: 20 ml/min; Temperatura de columna: 25 °C. La recolección de fracciones fue activada por señales de MS y UV. Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga. El rendimiento del producto fue de 27.4 mg. Peso molecular calculado 423.468. Se usaron dos inyecciones analíticas de LC/MS para determinar la pureza final. Condiciones de inyección 1: Columna: Waters Acquity UPLC BEH C18, partículas de 2.1 x 50 mm, 1.7 µm; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95:5 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradient:e: 0-100% de B durante 3 minutos, luego una retención de 0,75 minutos a 100% de B; Flujo: 1.0 ml/min; Detección: UV a 220 nm. Resultados de la inyección 1: Pureza: 100,0 %; Masa observada: 424.1; Tiempo de retención: 2.32 min. Condiciones de inyección 2: Columna: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2.1 x 50 mm, partículas de 1.7 µm; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo: agua con ácido trifluoroacético al 0.1%; Fase móvil B: 95:5 acetonitrilo: agua con ácido

trifluoroacético al 0.1%; Temperatura: 50 °C; Gradient:e: 0-100% de B durante 3 minutos, luego una retención de 0,75 minutos a 100% de B; Flujo: 1.0 ml/min; Detección: UV a 220 nm. Resultados de la inyección 2: Pureza: 100,0 %; Masa observada: 424.1; Tiempo de retención: 1.18 min.

EJEMPLO 292

8-[(2S,5R)-4-[(3-fluorofenil)metil]-2,5-dimetilpiperazin-1-il]-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrila



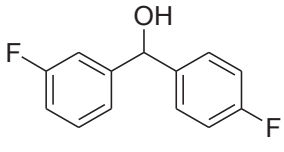
(292)

A una mezcla de 1-(bromometil)-3-fluorobenceno (38.6 mg, 0.200 mmol) y 5-metil-6-oxo-8- (piperazin-1-il)-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2,7-dicarbonitrilo, TFA (68.6 mg, 60% por peso, 0.1 mmol) en acetonitrilo (0.3 mL) se añadió base de Hunig (0.105 mL, 0.600 mmol). La mezcla se agitó a 55 ºC durante 1 hora. El material crudo se purificó mediante LC/MS preparativa con las siguientes condiciones: Columna: XBridge C18, partículas de 200 mm x 19 mm, 5 µm; Fase móvil A: acetonitrilo al 5:95: agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95:5 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Gradiente: una retención de 0 minutos al 32% B, 32-72% B durante 25 minutos, luego se mantuvo 5 minutos a 100 % B; Tasa de flujo: 20 ml/min; Temperatura de columna: 25 °C. La recolección de fracciones fue activada por señales de MS y UV. Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga. El rendimiento del producto fue de 37.4 mg. Peso molecular calculado 405.477. Se usaron dos inyecciones analíticas de LC/MS para determinar la pureza final. Condiciones de inyección 1: Columna: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2.1 x 50 mm, partículas de 1.7 µm; Fase móvil A: 5:95

acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95:5 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradient:e: 0-100% de B durante 3 minutos, luego una retención de 0,75 minutos a 100% de B; Flujo: 1.0 ml/min; Detección: UV a 220 nm. Resultados de la inyección 1: Pureza: 100,0 %; Masa observada: 406.2; Tiempo de retención: 2.27 min. Condiciones de inyección 2: Columna: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2.1 x 50 mm, partículas de 1.7 µm; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo: agua con ácido trifluoroacético al 0.1%; Fase móvil B: 95:5 acetonitrilo: agua con ácido trifluoroacético al 0.1%; Temperatura: 50 °C; Gradient:e: 0-100% de B durante 3 minutos, luego una retención de 0,75 minutos a 100% de B; Flujo: 1.0 ml/min; Detección: UV a 220 nm. Resultados de la inyección 1: Pureza: 100,0 %; Masa observada: 406.2; Tiempo de retención: 1.14 min.

INTERMEDIO 190

(3-fluorofenil)(4-fluorofenil)metanol

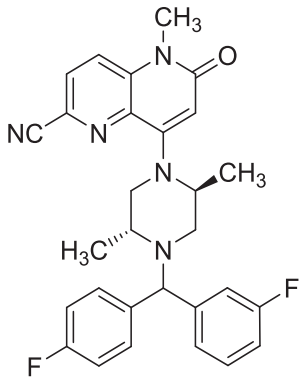


(I-190)

Se preparó (3-fluorofenil)(4-fluorofenil)metanol de acuerdo con el proceso general utilizado para preparar el Intermedio 153, (4-clorofenil)(3-fluoropiridin-2-il)metanol. ^{1}H RMN (500 MHz, CLOROFORMO-d) δ 7.38-7.29 (m, 3H), 7.17-7.10 (m, 2H), 7.08-7.02 (m, 2H), 7.01-6.96 (m, 1H), 5.84 (d, *J*=3.4 Hz, 1H), 2.26 (d, *J*=3.5 Hz, 1H).

EJEMPLO 293

8-[(2S,5R)-4-[(3-fluorofenil)(4-fluorofenil)metil]-2,5-dimetilpiperazin-1-il]-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo



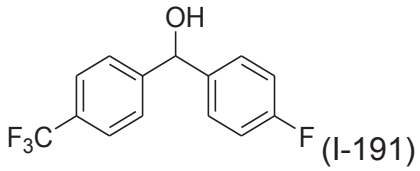
(293)

A la mezcla de (3-fluorofenil)(4-fluorofenil)metanol (26.4 mg, 0.120 mmol), yoduro de (cianometil)trimetilfosfonio (48.6 mg, 0.2 mmol) y 8-((2S,5R)-2,5-dimetilpiperazina -1-il)-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo, TFA (68.6 mg, 60% por peso, 0.1 mmol) en acetonitrilo (0.3 mL) se añadio base de Hunig (0.105 mL, 0.6 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 110 °C durante 2 horas. A continuación, se añadió yoduro de (cianometil)trimetilfosfonio adicional (194 mg, 0.8 mmol), (3-fluorofenil)(4-fluorofenil)metanol (79.2 mg, 0.360 mmol) y base de Hunig (0.21 mL, 1.2 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 110 ºC durante otras 12 horas. La mezcla de reacción cruda se inyectó directamente en Si-RediSep Rf de 12 g para cromatografía ultrarrápida en acetato de etilo al 20-100% en hexanos. Las fracciones que contenían la mezcla del producto diastereomérico se combinaron y se secaron al vacío. El material resultante se purificó adicionalmente mediante LC/MS preparativa con las siguientes condiciones: Columna: XBridge C18, partículas de 200 mm x 19 mm, 5 µm; Fase móvil A: acetonitrilo al 5:95: agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95:5 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Gradiente: una retención de 0 minutos al 41% B, 41-81% B durante 25 minutos, luego se mantuvo 5 minutos a 100 % B; Tasa de flujo: 20 ml/min; Temperatura de columna: 25 °C. La recolección de fracciones fue activada por señales de MS y UV. Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga. El rendimiento del producto diastereomérico fue de 20.9 mg. Peso molecular calculado 499.566. Se usaron dos inyecciones analíticas de LC/MS para determinar la pureza final. Condiciones de inyección 1: Columna: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2.1 x 50 mm, partículas de 1.7 µm; Fase móvil

A: 5:95 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95:5 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradient:e: 0-100% de B durante 3 minutos, luego una retención de 0,75 minutos a 100% de B; Flujo: 1.0 ml/min; Detección: UV a 220 nm. Resultados de la inyección 1: Pureza: 100,0 %; Masa observada: 500.2; Tiempo de retención: 2.57 min. Condiciones de inyección 2: Columna: Waters Acquity UPLC BEH C18, partículas de 2.1 x 50 mm, 1.7 µm; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo: agua con ácido trifluoroacético al 0.1%; Fase móvil B: 95:5 acetonitrilo: agua con ácido trifluoroacético al 0.1%; Temperatura: 50 °C; Gradient:e: 0-100% de B durante 3 minutos, luego una retención de 0,75 minutos a 100% de B; Flujo: 1.0 ml/min; Detección: UV a 220 nm. Resultados de la inyección 2: Pureza: 95,2 %; Masa observada: 500.2; Tiempo de retención: 1.81 min.

INTERMEDIO 191

(4-fluorofenil)(4-(trifluorometil)fenil)metanol

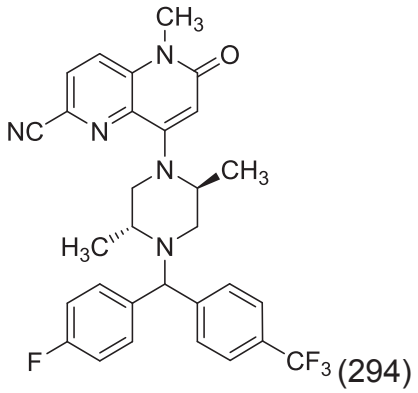


(I-191)

Se preparó (4-fluorofenil)(4-(trifluorometil)fenil)metanol de acuerdo con el proceso general utilizado para preparar el Intermedio 153, (4-clorofenil)(3-fluoropiridin-2-il)metanol. ^{1}H RMN (500 MHz, CLOROFORMO-d) δ 7.61 (d, *J*=8.1 Hz, 2H), 7.50 (d, *J*=8.5 Hz, 2H), 7.38-7.29 (m, 2H), 7.10-6.98 (m, 2H), 5.88 (s, 1H).

EJEMPLO 294

8-[(2S,5R)-4-[(4-fluorofenil)[4-(trifluorometil)fenil]metil]-2,5-dimetilpiperazin-1-il]-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo



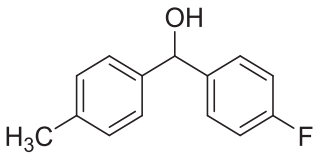
(294)

A la mezcla de (4-fluorofenil)(4-(trifluorometil)fenil)metanol (32.4 mg, 0.120 mmol), yoduro de (cianometil)trimetilfosfonio (48.6 mg, 0.2 mmol) y 8-((2S,5R)-2,5-dimetilpiperazina -1-il)-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo, TFA (68.6 mg, 60% por peso, 0.1 mmol) en acetonitrilo (0.3 mL) se añadio base de Hunig (0.105 mL, 0.6 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 110 °C durante 2 horas. A continuación, se añadió yoduro de (cianometil)trimetilfosfonio adicional (194 mg, 0.8 mmol), (4-fluorofenil)(4-(trifluorometil)fenil)metanol (97.2 mg, 0.360 mmol) y base de Hunig (0.21 mL, 1.2 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 110 ºC durante otras 12 horas. La mezcla de reacción cruda se inyectó directamente en Si-RediSep Rf de 12 g para cromatografía ultrarrápida en acetato de etilo al 20-100% en hexanos. Las fracciones que contenían la mezcla del producto diastereomérico se combinaron y se secaron al vacío. El material resultante se purificó adicionalmente mediante LC/MS preparativa con las siguientes condiciones: Columna: XBridge C18, partículas de 200 mm x 19 mm, 5 µm; Fase móvil A: acetonitrilo al 5:95: agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95:5 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Gradiente: una retención de 0 minutos al 46% B, 46-86% B durante 25 minutos, luego se mantuvo 5 minutos a 100 % B; Tasa de flujo: 20 ml/min; Temperatura de columna: 25 °C. La recolección de fracciones fue activada por señales de MS y UV. Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga. El rendimiento del producto diastereomérico fue de 16.8 mg. Peso molecular calculado 549.574. Se usaron dos inyecciones analíticas de LC/MS para determinar la pureza final. Condiciones de inyección 1: Columna: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2.1 x 50

mm, partículas de 1.7 µm; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95:5 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradient:e: 0-100% de B durante 3 minutos, luego una retención de 0,75 minutos a 100% de B; Flujo: 1.0 ml/min; Detección: UV a 220 nm. Resultados de la inyección 1: Pureza: 100,0 %; Masa observada: 550.2; Tiempo de retención: 2.71 min. Condiciones de inyección 2: Columna: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2.1 x 50 mm, partículas de 1.7 µm; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo: agua con ácido trifluoroacético al 0.1%; Fase móvil B: 95:5 acetonitrilo: agua con ácido trifluoroacético al 0.1%; Temperatura: 50 °C; Gradient:e: 0-100% de B durante 3 minutos, luego una retención de 0,75 minutos a 100% de B; Flujo: 1.0 ml/min; Detección: UV a 220 nm. Resultados de la inyección 2: Pureza: 100,0 %; Masa observada: 550.2; Tiempo de retención: 2.10 min.

INTERMEDIO 192

(4-fluorofenil)(p-tolil)metanol

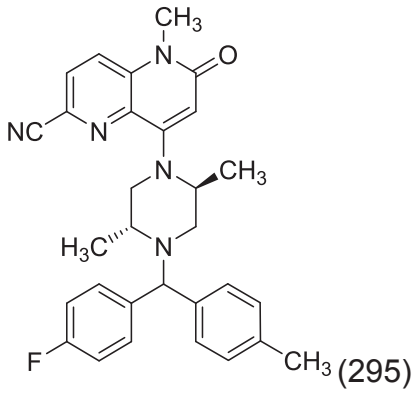


(I-192)

Se preparó (4-fluorofenil)(p-tolil)metanol de acuerdo con el proceso general utilizado para preparar el Intermedio 153, (4-clorofenil)(3-fluoropiridin-2-il)metanol. ^{1}H RMN (500 MHz, CLOROFORMO-d) δ 7.40-7.32 (m, 2H), 7.26 (d, *J*=8.1 Hz, 2H), 7.17 (d, *J*=7.8 Hz, 2H), 7.08-6.97 (m, 2H), 5.83 (d, *J*=1.8 Hz, 1H), 2.16 (d, *J*=3.2 Hz, 1H).

EJEMPLO 295

8-[(2S,5R)-4-[(4-fluorofenil)(4-metilfenil)metil]-2,5-dimetilpiperazin-1-il]-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo



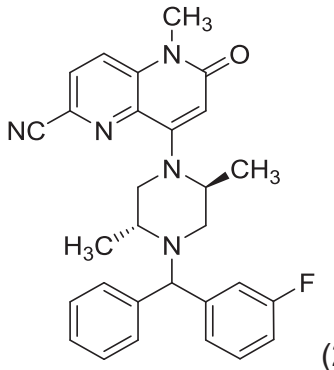
(295)

A la mezcla de (4-fluorofenil)(p-tolil)metanol (26.0 mg, 0.120 mmol), yoduro de (cianometil)trimetilfosfonio (48.6 mg, 0.2 mmol) y 8-((2S,5R)-2,5-dimetilpiperazina -1-il)-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo, TFA (68.6 mg, 60% por peso, 0.1 mmol) en acetonitrilo (0.3 mL) se añadio base de Hunig (0.105 mL, 0.6 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 110 °C durante 2 horas. A la mezcla de reacción anterior se añadió yoduro de(cianometil)trimetilfosfonio extra (48.6 mg, 0.2 mmol), (4-fluorofenil)(p-tolil)metanol (13.0 mg, 0.060 mmol) y base de Hunig (0.052 mL, 0.3 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 110 ºC durante otras 12 horas. El material crudo se purificó mediante LC/MS preparativa con las siguientes condiciones: Columna: XBridge C18, partículas de 200 mm x 19 mm, 5 µm; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo: agua con ácido trifluoroacético al 0.1%; Fase móvil B: 95:5 acetonitrilo: agua con ácido trifluoroacético al 0.1%; Gradiente: una retención de 0 minutos al 20 % B, 20-60 % B durante 25 minutos, luego se mantuvo 5 minutos a 100 % B; Tasa de flujo: 20 ml/min; Temperatura de columna: 25 °C. La recolección de fracciones fue activada por señales UV. Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga. El rendimiento del producto diastereomérico como sal de TFA fue de 47.1 mg. Peso molecular calculado 495.602. Se usaron dos inyecciones analíticas de LC/MS para determinar la pureza final. Condiciones de inyección 1: Columna: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2.1 x 50 mm, partículas de 1.7 µm; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95:5 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradient:e: 0-100% de B durante 3 minutos, luego una retención de 0,75 minutos

a 100% de B; Flujo: 1.0 ml/min; Detección: UV a 220 nm. Resultados de la inyección 1: Pureza: 94,3 %; Masa observada: 496.2; Tiempo de retención: 2.55 min. Condiciones de inyección 2: Columna: Waters Acquity UPLC BEH C18, partículas de 2.1 x 50 mm, 1.7 µm; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo: agua con ácido trifluoroacético al 0.1%; Fase móvil B: 95:5 acetonitrilo: agua con ácido trifluoroacético al 0.1%; Temperatura: 50 °C; Gradient:e: 0-100% de B durante 3 minutos, luego una retención de 0,75 minutos a 100% de B; Flujo: 1.0 ml/min; Detección: UV a 220 nm. Resultados de la inyección 2: Pureza: 95,6 %; Masa observada: 496.2; Tiempo de retención: 1.75 min.

EJEMPLO 296

8-[(2S,5R)-4-[(3-fluorofenil)(fenil)metil]-2,5-dimetilpiperazin-1-il]-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo



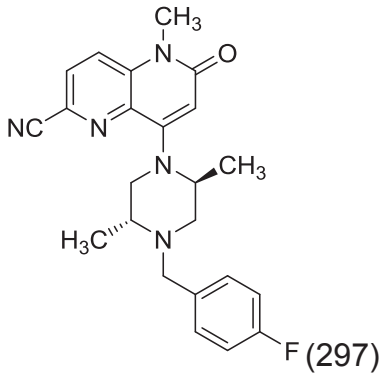
(296)

A la mezcla de (3-fluorofenil)(fenil)metanol (24.27 mg, 0.120 mmol), yoduro de (cianometil)trimetilfosfonio (48.6 mg, 0.2 mmol) y 8-((2S,5R)-2,5-dimetilpiperazina -1-il)-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo, TFA (68.6 mg, 60% por peso, 0.1 mmol) en acetonitrilo (0.3 mL) se añadio base de Hunig (0.105 mL, 0.6 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 110 °C durante 2 horas. A la mezcla de reacción anterior se añadió yoduro de(cianometil)trimetilfosfonio extra (48.6 mg, 0.2 mmol), (3-fluorofenil)(fenil)metanol (12.1 mg, 0.060 mmol) y base de Hunig (0.052 mL, 0.3 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 110 ºC durante otras 12 horas. El material crudo se purificó mediante LC/MS preparativa con las siguientes condiciones: Columna: XBridge C18, partículas de 200 mm x 19 mm, 5 µm; Fase

móvil A: acetonitrilo al 5:95: agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95:5 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Gradiente: una retención de 0 minutos al 42% B, 42-82% B durante 25 minutos, luego se mantuvo 5 minutos a 100 % B; Tasa de flujo: 20 ml/min; Temperatura de columna: 25 °C. La recolección de fracciones fue activada por señales de MS y UV. Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga. El rendimiento del producto diastereomérico fue de 15.9 mg. Peso molecular calculado 481.575. Se usaron dos inyecciones analíticas de LC/MS para determinar la pureza final. Condiciones de inyección 1: Columna: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2.1 x 50 mm, partículas de 1.7 µm; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95:5 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradient:e: 0-100% de B durante 3 minutos, luego una retención de 0,75 minutos a 100% de B; Flujo: 1.0 ml/min; Detección: UV a 220 nm. Resultados de la inyección 1: Pureza: 100,0 %; Masa observada: 482.2; Tiempo de retención: 2.57 min. Condiciones de inyección 2: Columna: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2.1 x 50 mm, partículas de 1.7 µm; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo: agua con ácido trifluoroacético al 0.1%; Fase móvil B: 95:5 acetonitrilo: agua con ácido trifluoroacético al 0.1%; Temperatura: 50 °C; Gradient:e: 0-100% de B durante 3 minutos, luego una retención de 0,75 minutos a 100% de B; Flujo: 1.0 ml/min; Detección: UV a 220 nm. Resultados de la inyección 2: Pureza: 100,0 %; Masa observada: 482.2; Tiempo de retención: 1.68 min.

EJEMPLO 297

8-[(2S,5R)-4-[(4-fluorofenil)metil]-2,5-dimetilpiperazin-1-il]-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrila



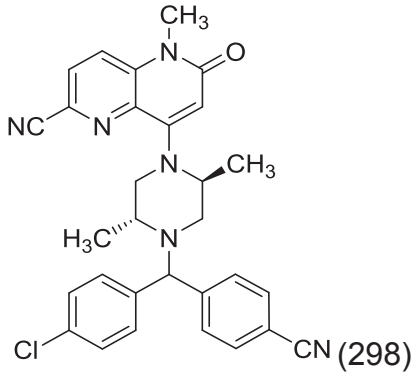
(297)

A una mezcla de 1-(bromometil)-4-fluorobenceno (30.2 mg, 0.160 mmol))y 5-metil-6-oxo-8- (piperazin-1-il)-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2,7-dicarbonitrilo, TFA (55 mg, 60% por peso, 0.08 mmol) en acetonitrilo (0.3 mL) se añadió base de Hunig (0.084 mL, 0.480 mmol). La mezcla se agitó a 55 ºC durante 1 hora. El material crudo se purificó mediante LC/MS preparativa con las siguientes condiciones: Columna: XBridge C18, partículas de 200 mm x 19 mm, 5 µm; Fase móvil A: acetonitrilo al 5:95: agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95:5 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Gradiente: una retención de 0 minutos al 35% B, 35-75% B durante 20 minutos, luego se mantuvo 4 minutos a 100 % B; Tasa de flujo: 20 ml/min; Temperatura de columna: 25 °C. La recolección de fracciones fue activada por señales de MS y UV. Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga. El rendimiento del producto fue de 28.4 mg. Peso molecular calculado 405.477. Se usaron dos inyecciones analíticas de LC/MS para determinar la pureza final. Condiciones de inyección 1: Columna: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2.1 x 50 mm, partículas de 1.7 µm; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95:5 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradient:e: 0-100% de B durante 3 minutos, luego una retención de 0,75 minutos a 100% de B; Flujo: 1.0 ml/min; Detección: UV a 220 nm. Resultados de la inyección 1: Pureza: 100,0 %; Masa observada: 406.1; Tiempo de retención: 2.25 min. Condiciones de inyección 2: Columna: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2.1 x 50 mm, partículas de 1.7 µm; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo: agua con ácido trifluoroacético al 0.1%; Fase móvil B: 95:5 acetonitrilo: agua con ácido

trifluoroacético al 0.1%; Temperatura: 50 °C; Gradient:e: 0-100% de B durante 3 minutos, luego una retención de 0,75 minutos a 100% de B; Flujo: 1.0 ml/min; Detección: UV a 220 nm. Resultados de la inyección 2: Pureza: 100,0 %; Masa observada: 406.2; Tiempo de retención: 1.13 min.

EJEMPLO 298

8-((2S,5R)-4-((4-clorofenil)(4-cianofenil)metil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo



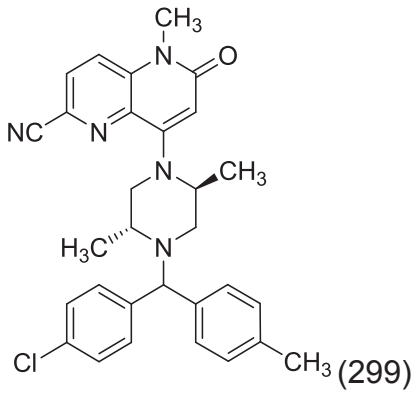
(298)

A la mezcla de 4-((4-clorofenil)(hidroxi)metil)benzonitrilo (27.3 mg, 0.120 mmol), yoduro de (cianometil)trimetilfosfonio (48.6 mg, 0.2 mmol) y 8-((2S,5R)-2,5-dimetilpiperazina -1-il)-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo, TFA (68.6 mg, 60% por peso, 0.1 mmol) en acetonitrilo (0.3 mL) se añadio base de Hunig (0.105 mL, 0.6 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 110 °C durante 2 horas. A continuación, se añadió yoduro de (cianometil)trimetilfosfonio adicional (97.2 mg, 0.4 mmol), 4-((4-clorofenil)(hidroxi)metil)benzonitrilo (54.6 mg, 0.240 mmol) y base de Hunig (0.105 mL, 0.6 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 110 ºC durante otras 12 horas. La mezcla de reacción cruda se inyectó directamente en Si-RediSep Rf de 12 g para cromatografía ultrarrápida en acetato de etilo al 20-100% en hexanos. Las fracciones que contenían la mezcla del producto diastereomérico se combinaron y se secaron al vacío. El material resultante se purificó adicionalmente mediante LC/MS preparativa con las siguientes condiciones: Columna: XBridge C18, partículas de 200 mm x 19 mm, 5 µm; Fase móvil A: acetonitrilo al 5:95: agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95:5 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM;

Gradiente: una retención de 0 minutos al 40 % B, 40-80 % B durante 20 minutos, luego se mantuvo 5 minutos a 100 % B; Tasa de flujo: 20 ml/min; Temperatura de columna: 25 °C. La recolección de fracciones fue activada por señales de MS y UV. Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga. El rendimiento del producto diastereomérico fue de 11.1 mg. Peso molecular calculado 506.585. Se usaron dos inyecciones analíticas de LC/MS para determinar la pureza final. Condiciones de inyección 1: Columna: Waters Acquity UPLC BEH C18, partículas de 2.1 x 50 mm, 1.7 µm; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95:5 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradient:e: 0-100% de B durante 3 minutos, luego una retención de 0,75 minutos a 100% de B; Flujo: 1.0 ml/min; Detección: UV a 220 nm. Resultados de la inyección 1: Pureza: 100,0 %; Masa observada: 507.2; Tiempo de retención: 2.40 min. Condiciones de inyección 2: Columna: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2.1 x 50 mm, partículas de 1.7 µm; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo: agua con ácido trifluoroacético al 0.1%; Fase móvil B: 95:5 acetonitrilo: agua con ácido trifluoroacético al 0.1%; Temperatura: 50 °C; Gradient:e: 0-100% de B durante 3 minutos, luego una retención de 0,75 minutos a 100% de B; Flujo: 1.0 ml/min; Detección: UV a 220 nm. Resultados de la inyección 2: Pureza: 100,0 %; Masa observada: 507.2; Tiempo de retención: 1.86 min.

EJEMPLO 299

8-[(2S,5R)-4-[(4-clorofenil)(4-metilfenil)metil]-2,5-dimetilpiperazin-1-il]-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo



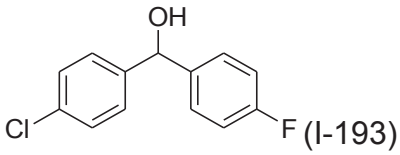
(299)

A la mezcla de (4-clorofenil)(p-tolil)metanol (28.5 mg, 0.120 mmol), yoduro de (cianometil)trimetilfosfonio (48.6 mg, 0.2 mmol) y 8-((2S,5R)-2,5-dimetilpiperazina -1-il)-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo, TFA (68.6 mg, 60% por peso, 0.1 mmol) en acetonitrilo (0.3 mL) se añadio base de Hunig (0.105 mL, 0.6 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 110 °C durante 2 horas. A la mezcla de reacción anterior se añadió yoduro de(cianometil)trimetilfosfonio extra (48.6 mg, 0.2 mmol), (4-clorofenil)(p-tolil)metanol (28.5 mg, 0.120 mmol) y base de Hunig (0.052 mL, 0.3 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 110 ºC durante otras 12 horas. La mezcla de reacción cruda se inyectó directamente en Si-RediSep Rf de 12 g para cromatografía ultrarrápida en acetato de etilo al 20-100% en hexanos. Las fracciones que contenían la mezcla del producto diastereomérico se combinaron y se secaron al vacío. El material resultante se purificó adicionalmente mediante LC/MS preparativa con las siguientes condiciones: Columna: XBridge C18, partículas de 200 mm x 19 mm, 5 µm; Fase móvil A: acetonitrilo al 5:95: agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95:5 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Gradiente: una retención de 0 minutos al 51% B, 51-91% B durante 25 minutos, luego se mantuvo 5 minutos a 100 % B; Tasa de flujo: 20 ml/min; Temperatura de columna: 25 °C. La recolección de fracciones fue activada por señales de MS y UV. Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga. El rendimiento del producto diastereomérico fue de 23.6 mg. Peso molecular calculado 512.05. Se usaron dos inyecciones analíticas de LC/MS para determinar la pureza final. Condiciones de inyección 1: Columna: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2.1 x 50 mm, partículas de 1.7 µm; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95:5 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradient:e: 0-100% de B durante 3 minutos, luego una retención de 0,75 minutos a 100% de B; Flujo: 1.0 ml/min; Detección: UV a 220 nm. Resultados de la inyección 1: Pureza: 100,0 %; Masa observada: 512.2; Tiempo de retención: 2.83 min. Condiciones de inyección 2: Columna: Waters Acquity UPLC BEH C18, partículas de 2.1 x 50 mm, 1.7 µm; Fase móvil A: 5:95

acetonitrilo: agua con ácido trifluoroacético al 0.1%; Fase móvil B: 95:5 acetonitrilo: agua con ácido trifluoroacético al 0.1%; Temperatura: 50 °C; Gradient:e: 0-100% de B durante 3 minutos, luego una retención de 0,75 minutos a 100% de B; Flujo: 1.0 ml/min; Detección: UV a 220 nm. Resultados de la inyección 2: Pureza: 100,0 %; Masa observada: 512.2; Tiempo de retención: 1.86 min.

INTERMEDIO 193

(4-clorofenil)(4-fluorofenil)metanol

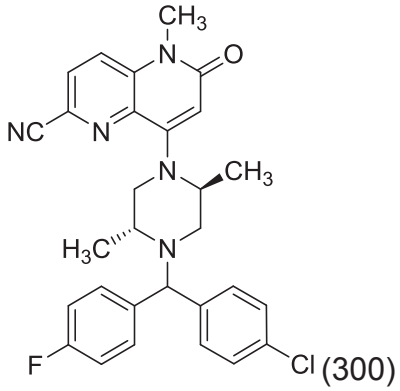


(I-193)

Se preparó (4-clorofenil)(4-fluorofenil)metanol de acuerdo con el proceso general utilizado para preparar el Intermedio 153, (4-clorofenil)(3-fluoropiridin-2-il)metanol. ^{1}H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 7.40-7.29 (m, 6H), 7.09-6.98 (m, 2H), 5.82 (s, 1H), 2.23 (br d, *J*=2.5 Hz, 1H).

EJEMPLO 300

8-[(2S,5R)-4-[(4-clorofenil)(4-fluorofenil)metil]-2,5-dimetilpiperazin-1-il]-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo



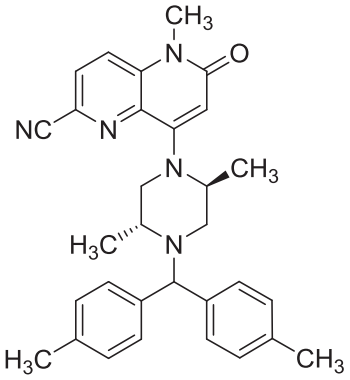
(300)

A la mezcla de (4-clorofenil)(4-fluorofenil)metanol (28.4 mg, 0.120 mmol), yoduro de (cianometil)trimetilfosfonio (48.6 mg, 0.2 mmol) y 8-((2S,5R)-2,5-dimetilpiperazina -1-il)-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo, TFA (68.6 mg, 60% por peso, 0.1 mmol) en acetonitrilo (0.3 mL) se añadio base de

Hunig (0.105 mL, 0.6 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 110 °C durante 2 horas. A continuación, se añadió yoduro de (cianometil)trimetilfosfonio adicional (48.6 mg, 0.2 mmol), (4-clorofenil)(4-fluorofenil)metanol (28.4 mg, 0.120 mmol) y base de Hunig (0.052 mL, 0.3 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 110 ºC durante otras 12 horas. El material crudo se purificó mediante LC/MS preparativa con las siguientes condiciones: Columna: XBridge C18, partículas de 200 mm x 19 mm, 5 µm; Fase móvil A: acetonitrilo al 5:95: agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95:5 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Gradiente: una retención de 0 minutos al 45% B, 45-85% B durante 27 minutos, luego se mantuvo 5 minutos a 100 % B; Tasa de flujo: 20 ml/min; Temperatura de columna: 25 °C. La recolección de fracciones fue activada por señales UV. Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga. El rendimiento del producto diastereomérico fue de 14.1 mg. Peso molecular calculado 516.02. Se usaron dos inyecciones analíticas de LC/MS para determinar la pureza final. Condiciones de inyección 1: Columna: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2.1 x 50 mm, partículas de 1.7 µm; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95:5 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradient:e: 0-100% de B durante 3 minutos, luego una retención de 0,75 minutos a 100% de B; Flujo: 1.0 ml/min; Detección: UV a 220 nm. Resultados de la inyección 1: Pureza: 100,0 %; Masa observada: 516.2; Tiempo de retención: 2.72 min. Condiciones de inyección 2: Columna: Waters Acquity UPLC BEH C18, partículas de 2.1 x 50 mm, 1.7 µm; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo: agua con ácido trifluoroacético al 0.1%; Fase móvil B: 95:5 acetonitrilo: agua con ácido trifluoroacético al 0.1%; Temperatura: 50 °C; Gradient:e: 0-100% de B durante 3 minutos, luego una retención de 0,75 minutos a 100% de B; Flujo: 1.0 ml/min; Detección: UV a 220 nm. Resultados de la inyección 2: Pureza: 100,0 %; Masa observada: 516.2; Tiempo de retención: 1.90 min.

EJEMPLO 301

8-[(2S,5R)-4-[bis(4-metilfenil)metil]-2,5-dimetilpiperazin-1-il]-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrila



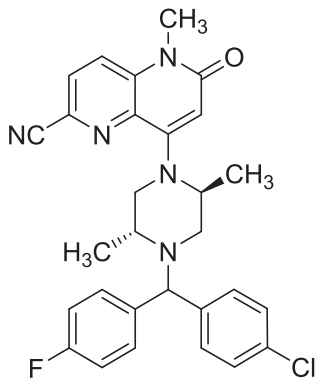
(301)

A la mezcla de yoduro de (cianometil)trimetilfosfonio (46.2 mg, 0.19 mmol), di-p-tolilmetanol (23.46 mg, 0.108 mmol) y 8-((2S,5R)-2,5-dimetilpiperazina -1-il)-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo, TFA (72.4 mg, 54% por peso, 0.095 mmol) en acetonitrilo (0.3 mL) se añadio base de Hunig (0.10 mL, 0.57 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 110 °C durante 2 horas. El material crudo se purificó mediante LC/MS preparativa con las siguientes condiciones: Columna: XBridge C18, partículas de 200 mm x 19 mm, 5 µm; Fase móvil A: acetonitrilo al 5:95: agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95:5 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Gradiente: una retención de 0 minutos al 55% B, 55-95% B durante 20 minutos, luego se mantuvo 4 minutos a 100 % B; Tasa de flujo: 20 ml/min; Temperatura de columna: 25 °C. La recolección de fracciones fue activada por señales de MS y UV. Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga. El rendimiento del producto fue de 23.4 mg. Peso molecular calculado 491.639. Se utilizó LC/MS analítica para determinar la pureza final. Condiciones de inyección 1: Columna: Waters XBridge C18, 2.1 mm x 50 mm, partículas de 1.7 µm; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95:5 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradient:e: 0% B a 100% B durante 3 minutos, luego se mantuvo 0.75 minutos a 100% B; Fluido: 1 mL/min; Detección: MS y UV (220 nm). Resultados de la inyección 1: Pureza: 100,0 %; Masa observada: 492.21; Tiempo de retención: 2.77 min. Condiciones de inyección 2:

Columna: Waters XBridge C18, 2.1 mm x 50 mm, partículas de 1.7 µm; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo: agua con ácido trifluoroacético al 0.1%; Fase móvil B: 95:5 acetonitrilo: agua con ácido trifluoroacético al 0.1%; Temperatura: 50 °C; Gradient:e: 0% B a 100% B durante 3 minutos, luego se mantuvo 0.75 minutos a 100% B; Fluido: 1 mL/min; Detección: MS y UV (220 nm). Resultados de la inyección 2: Pureza: 100,0 %; Masa observada: 492.2; Tiempo de retención: 1.71 min. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.15 (d, J = 8.5 Hz, 1 H), 8.04-8.09 (m, 1 H), 7.81 (s, 4 H), 7.57-7.63 (m, 2 H), 7.12-7.19 (m, 2 H), 6.00 (s, 1 H), 4.82 (s, 1 H), 4.52-4.63 (m, 1 H), 3.64-3.76 (m, 1 H), 3.51-3.58 (m, 4 H), 2.99-3.10 (m, 1 H), 2.86 (br d, J = 8.5 Hz, 1 H), 2.28-2.37 (m, 1 H), 1.31 (d, J = 6.5 Hz, 3 H), 1.07 (d, J = 6.5 Hz, 3 H). ^{13}C RMN (100.66 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 162.4, 160.9, 159.9, 153.5, 148.0, 138.7, 138.6, 135.0, 132.6, 129.3 (d, J = 8.0 Hz), 128.8 (d, J = 10.0 Hz), 124.0, 122.8, 118.6, 117.5, 115.6, 115.4, 109.8, 104.8, 69.0, 51.8, 49.4, 48.9, 47.2, 28.6, 13.4, 7.4.

EJEMPLO 302

8-((2S,5R)-4-((4-clorofenil)(4-fluorofenil)metil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo



(302)

A la mezcla de 1-(bromo(4-clorofenil)metil)-4-fluorobenceno (359 mg, 1.2 mmol) y 8-((2S,5R)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-5-metil-6-oxo-5 ,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo, TFA (288 mg, 0.7 mmol) en acetonitrilo (4 mL) se añadió base de Hunig (0.734 mL, 4.20 mmol). La reacción se agitó a 55 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción cruda se repartió entre DCM/$NaHCO_3$ (ac). El residuo de la capa orgánica concentrada se cargó en Si-RediSepRf de

40 g para cromatografía *flash* y se eluyó con acetato de etilo al 20-100% en hexanos. Las fracciones que contenían la mezcla del producto diastereomérico se combinaron y se secaron al vacío. El material resultante se purificó adicionalmente mediante LC/MS preparativa con las siguientes condiciones: Columna: XBridge C18, 200 mm x 19 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: acetonitrilo al 5:95: agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95:5 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Gradiente: una retención de 0 minutos al 53% B, 53-93% B durante 20 minutos, luego se mantuvo 4 minutos a 100% B; Tasa de flujo: 20 ml/min; Temperatura de columna: 25 °C. La recolección de fracciones fue activada por señales de MS y UV. Las fracciones que contenían el producto diastereomérico se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga.

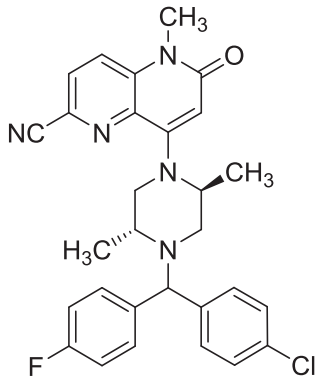
El producto seco se separó en dos diastereoisómeros utilizando cromatografía quiral SFC con las siguientes condiciones: Columna: Quiral AD, 30 x 250 mm. Partículas de 5 micras; Fase móvil: 70% CO_2 / 30% IPA con DEA al 0.1% ; Tasa de flujo: 100 ml/min; Temperatura de columna: 25 °C; Longitud de onda del detector: 220nm. El compuesto del título se recogió como el primer pico de eluente,> 95%.

Se utilizó LC/MS analítica para determinar la pureza final. Condiciones de inyección 1: Columna: Waters XBridge C18, 2.1 mm x 50 mm, partículas de 1.7 µm; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95:5 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradient:e: 0% B a 100% B durante 3 minutos, luego se mantuvo 0.50 minutos a 100% B; Fluido: 1 mL/min; Detección: MS y UV (220 nm). Resultados de la inyección 1: Pureza: 100,0 %; Masa observada: 516.18; Tiempo de retención: 2.59 min. Condiciones de inyección 2: Columna: Waters XBridge C18, 2.1 mm x 50 mm, partículas de 1.7 µm; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo: agua con ácido trifluoroacético al 0.1%; Fase móvil B: 95:5 acetonitrilo: agua con ácido trifluoroacético al 0.1%; Temperatura: 50 °C; Gradient:e: 0% B a 100% B durante 3 minutos, luego se mantuvo 0.50 minutos a 100% B; Fluido: 1 mL/min; Detección: MS y UV (220 nm). Resultados de la inyección 2: Pureza: 100,0 %;

Masa observada: 516.22; Tiempo de retención: 2.07 min.

EJEMPLO 303

8-((2S,5R)-4-((4-clorofenil)(4-fluorofenil)metil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo



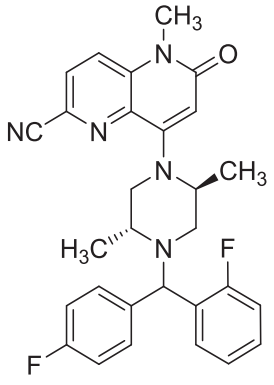
(303)

El Ejemplo 303 se preparó y purificó de acuerdo con los procedimientos generales para el Ejemplo 302. El ejemplo 303 se recolectó como el segundo pico de eluente,> 95%.

Se utilizó LC/MS analítica para determinar la pureza final. Condiciones de inyección 1: Columna: Waters XBridge C18, 2.1 mm x 50 mm, partículas de 1.7 µm; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95:5 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradient:e: 0% B a 100% B durante 3 minutos, luego se mantuvo 0.50 minutos a 100% B; Fluido: 1 mL/min; Detección: MS y UV (220 nm). Resultados de la inyección 1: Pureza: 97,5 %; Masa observada: 516.22; Tiempo de retención: 2.6 min. Condiciones de inyección 2: Columna: Waters XBridge C18, 2.1 mm x 50 mm, partículas de 1.7 µm; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo: agua con ácido trifluoroacético al 0.1%; Fase móvil B: 95:5 acetonitrilo: agua con ácido trifluoroacético al 0.1%; Temperatura: 50 °C; Gradient:e: 0% B a 100% B durante 3 minutos, luego se mantuvo 0.50 minutos a 100% B; Fluido: 1 mL/min; Detección: MS y UV (220 nm). Resultados de la inyección 2: Pureza: 98,0 %; Masa observada: 515.91; Tiempo de retención: 2.07 min.

EJEMPLO 304

8-(2S,5R)-4-(2-fluorofenil)(4-fluorofenil)metil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo



(304)

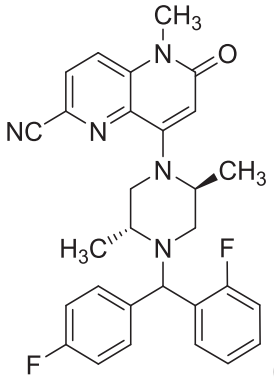
A la mezcla de 8-((2S,5R)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo (97 mg, 0.3 mmol), yoduro de (cianometil)trimetilfosfonio (182 mg, 0.750 mmol) y (2-fluorofenil)(4-fluorofenil)metanol (92 mg, 0.420 mmol) en acetonitrilo (909 µL) se añadió base de Hunig (236 µL, 1.350 mmol). La mezcla de reacción se agitó en un sintetizador de microondas a 110 ºC durante 2 horas. A la mezcla de reacción se añadió yoduro de(cianometil)trimetilfosfonio extra (182 mg, 0.750 mmol), (2-fluorofenil)(4-fluorofenil)metanol (92 mg, 0.420 mmol) y base de Hunig (0.184 mL, 1.050 mmol). La reacción se agitó a 110 ºC durante otras 2 horas. La mezcla de reacción cruda se repartió en DCM/$NaHCO_3$ (ac). El residuo de la capa orgánica concentrada se cargó en Si-RediSep Rf de 24 g para cromatografía ultrarapida en acetato de etilo al 20-100% en hexanos. El producto que contenía las fracciones se combinó y se secó al vacío. El rendimiento del producto diastereomérico fue de 110 mg. El material diastereomérico se resolvió en dos diastereómeros utilizando cromatografía quiral SFC con las siguientes condiciones: Columna: Chiralpak IC, 21 x 250 mm, partículas de 5 micrones; Fase móvil: 35% IPA / 65% CO2; Condiciones de flujo: 45 mlL/min, 150 bar; Temperatura de columna: 40 °C; Longitud de onda del detector: 225 nm. El compuesto del título se recogió como el primer pico de eluente, > 99,5%. El rendimiento del producto homoquiral fue de 46 mg.

Se utilizó LC/MS analítica para determinar la pureza final. Condiciones de

inyección 1: Columna: Waters XBridge C18, 2.1 mm x 50 mm, partículas de 1.7 µm; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95:5 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradient:e: 0% B a 100% B durante 3 minutos, luego se mantuvo 0.50 minutos a 100% B; Fluido: 1 mL/min; Detección: MS y UV (220 nm). Resultados de la inyección 1: Pureza: 100,0 %; Masa observada: 500.19; Tiempo de retención: 2.43 min. Condiciones de inyección 2: Columna: Waters XBridge C18, 2.1 mm x 50 mm, partículas de 1.7 µm; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo: agua con ácido trifluoroacético al 0.1%; Fase móvil B: 95:5 acetonitrilo: agua con ácido trifluoroacético al 0.1%; Temperatura: 50 °C; Gradient:e: 0% B a 100% B durante 3 minutos, luego se mantuvo 0.50 minutos a 100% B; Fluido: 1 mL/min; Detección: MS y UV (220 nm). Resultados de la inyección 2: Pureza: 95,2 %; Masa observada: 500.14; Tiempo de retención: 1.88 min.

EJEMPLO 305

8-(2S,5R)-4-(2-fluorofenil)(4-fluorofenil)metil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo



(305)

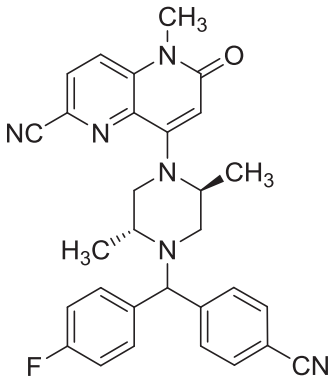
El Ejemplo 305 se preparó y purificó de acuerdo con los procedimientos generales para preparar el Ejemplo 304. El ejemplo 305 se recolectó como el segundo pico de eluente, 97.4%. El rendimiento del producto homoquiral fue de 39 mg.

Se utilizó LC/MS analítica para determinar la pureza final. Condiciones de inyección 1: Columna: Waters XBridge C18, 2.1 mm x 50 mm, partículas de 1.7 µm; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Fase

móvil B: 95:5 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradient:e: 0% B a 100% B durante 3 minutos, luego se mantuvo 0.50 minutos a 100% B; Fluido: 1 mL/min; Detección: MS y UV (220 nm). Resultados de la inyección 1: Pureza: 100,0 %; Masa observada: 500.2; Tiempo de retención: 2.41 min. Condiciones de inyección 2: Columna: Waters XBridge C18, 2.1 mm x 50 mm, partículas de 1.7 µm; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo: agua con ácido trifluoroacético al 0.1%; Fase móvil B: 95:5 acetonitrilo: agua con ácido trifluoroacético al 0.1%; Temperatura: 50 °C; Gradient:e: 0% B a 100% B durante 3 minutos, luego se mantuvo 0.50 minutos a 100% B; Fluido: 1 mL/min; Detección: MS y UV (220 nm). Resultados de la inyección 2: Pureza: 95,2 %; Masa observada: 500.17; Tiempo de retención: 1.92 min.

EJEMPLO 306

8-((2S,5R)-4-((4-cianofenil)(4-fluorofenil)metil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo



(306)

A una solución de 4-((4-fluorofenil)(hidroxi)metil)benzonitrilo (4.91 g, 21.18 mmol) en DCM (52.4 mL) y DMF (0.524 ml) a -20 °C se añadió bromuro de tionilo (2.171 ml, 27.5 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se extrajo con pH 7.4 tampón fosfato/EtOAc dos veces y luego se extrajo con salmuera/EtOAc; la capa orgánica se secó con $MgSO_4$ y luego se concentró al vacío para obtener bromobenzidral, 4- (bromo(4-fluorofenil)metil)benzonitrilo (6.3 g, 21.28 mmol).

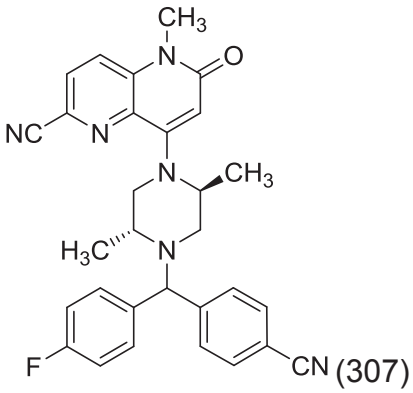
A una mezcla de 8-((2S,5R)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo (6.27 g , 21.1 mmol) y 4-(bromo(4-

fluorofenil)metil)benzonitrilo (6.25 g, 21.10 mmol) en acetonitrilo (140 ml) se añadió base de Hunig (18.43 ml, 106 mmol). La mezcla se agitó a 55 °C durante 24 horas. La mezcla de reacción cruda se particionó entre DCM y $NaHCO_3$ (ac). El residuo de la capa orgánica concentrada se cargó en Si-RediSep Rf de220 g para cromatografía ultrarrápida en acetato de etilo al 20-100% en hexanos. El producto que contenía las fracciones se combinó y se secó al vacío. El rendimiento del producto diastereomérico fue de 7.8 gramos. El material diastereomérico se resolvió en dos diastereómeros utilizando cromatografía quiral SFC con las siguientes condiciones: Columna: Celulosa 4 (5 ¿×25 cm, 5 µm, #548090); Fase móvil: CO_2/MeOH:MeCN (1:1) w 0.1% NH_4OH (60/40); Condiciones de flujo: 340 mlL/min, 100 bar; Temperatura de columna: 35 °C; Longitud de onda del detector: 220 nm. El compuesto del título se recolectó como el segundo pico de eluente, > 99.5%. El rendimiento del producto homoquiral fue de 3.4 gramos.

Se utilizó LC/MS analítica para determinar la pureza final. Condiciones de inyección 1: Columna: Waters Aquity BEH C18 2.1 X 50 mm, 1.7 µm partículas; Fase móvil A: agua al 100% / TFA al 0.05%; Fase móvil B: acetonitrilo al 100% / TFA al 0-05%; Temperatura: 50 °C; Gradient:e: 2% B a 98% B durante 1,5 min, luego se mantuvo 1.50 min a 100% B; Fluido: 0.8 mL/min; Detección: MS y UV (220 nm). Resultados de la inyección 1: Pureza: 100,0 %; Masa observada: 507.30; Tiempo de retención: 1.75 min.

EJEMPLO 307

8-((2S,5R)-4-((4-cianofenil)(4-fluorofenil)metil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo

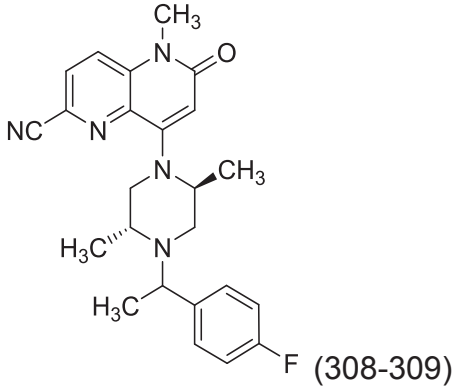

(307)

El Ejemplo 307 se preparó y purificó de acuerdo con los procedimientos generales para preparar el Ejemplo 306. El Ejemplo 307 se recolectó como el primer pico de eluente, > 99,5%. El rendimiento del producto homoquiral fue de 3.3 gramos.

Se utilizó LC/MS analítica para determinar la pureza final. Condiciones de inyección 1: Columna: Waters Aquity BEH C18 2.1 X 50 mm, 1.7 µm partículas; Fase móvil A: agua al 100% /TFA al 0.05%; Fase móvil B: acetonitrilo al 100% /TFA al 0.05%; Temperatura: 50 °C; Gradient:e: 2% B a 98% B durante 1,5 min, luego se mantuvo 1.50 min a 100% B; Fluido: 0.8 mL/min; Detección: MS y UV (220 nm). Resultados de la inyección 1: Pureza: 100,0 %; Masa observada: 507.30; Tiempo de retención: 1.76 min.

EJEMPLOS 308 Y 309

8-((2S,5R)-4-(1-(4-fluorofenil)etil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo


(308-309)

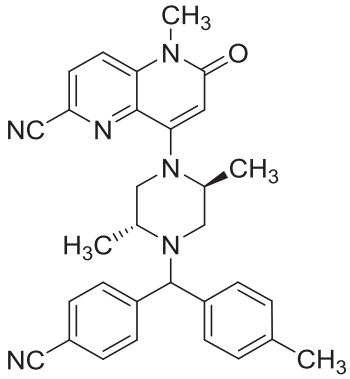
A la mezcla de 1-(1-bromoetil)-4-fluorobenceno (579 mg, 2.85 mmol) y 8-

((2S,5R)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-5-metil-6-oxo-5 ,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo (485 mg, 1.5 mmol) en acetonitrilo (4 mL) se añadió base de Hunig (1.048 mL, 6.00 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 55 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción cruda se repartió en DCM/$NaHCO_3$ (ac). El residuo de la capa orgánica concentrada se cargó en Si-RediSep Rf de 40 g para cromatografía *flash* usando acetato de etilo al 20-100% en hexanos. El producto que contenía las fracciones se combinó y se secó al vacío. El rendimiento del producto diastereomérico fue de 480 mg. El producto diastereomérico se resolvió en dos diastereoisómeros utilizando cromatografía quiral SFC con las siguientes condiciones: Columna: Chiralpak IF, 30 x 250 mm. Partículas de 5 micras; Fase móvil: 20% MeOH/ 80% CO_2 w/0.1%NH_4OH; Tasa de flujo: 85 mlL/min, 150 bar; Temperatura de columna: 40 °C; Longitud de onda del detector 226 nm. El rendimiento del primer diastereómero eluyente (100%) fue de 142 mg. El rendimiento del segundo diastereómero eluyente (97%) fue de 161 mg.

Se utilizó LC/MS analítica para determinar la pureza final. Condiciones de inyección 1: Columna: Waters XBridge C18, 2.1 mm x 50 mm, partículas de 1.7 µm; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95:5 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradient:e: 0% B a 100% B durante 3 minutos, luego se mantuvo 0.50 minutos a 100% B; Fluido: 1 mL/min; Detección: MS y UV (220 nm). Resultados de la inyección 1: Pureza: 100,0 %; Masa observada: 420.2; Tiempo de retención: 2.06 min. Condiciones de inyección 2: Columna: Waters XBridge C18, 2.1 mm x 50 mm, partículas de 1.7 µm; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo: agua con ácido trifluoroacético al 0.1%; Fase móvil B: 95:5 acetonitrilo: agua con ácido trifluoroacético al 0.1%; Temperatura: 50 °C; Gradient:e: 0% B a 100% B durante 3 minutos, luego se mantuvo 0.50 minutos a 100% B; Fluido: 1 mL/min; Detección: MS y UV (220 nm). Resultados de la inyección 2: Pureza: 100,0 %; Masa observada: 420.2; Tiempo de retención: 1.18 min.

EJEMPLO 310

8-((2S,5R)-4-((4-cianofenil)(p-tolil)metil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo, sal deTFA



(310)

A la mezcla de 8-((2S,5R)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo (285 mg, 0.958 mmol), yoduro de (cianometil)trimetilfosfonio (466 mg, 1.916 mmol) y 4-(hidroxi(p-tolil)metil)benzonitrilo (262 mg, 1.150 mmol) en acetonitrilo (4 mL)) se añadió base de Hunig (0,837 mL, 4.79 mmol). La mezcla de reacción se agitó en un sintetizador de microondas a 110 ºC durante 2 horas. A la mezcla de reacción anterior se añadió yoduro de(cianometil)trimetilfosfonio extra (466 mg, 1.916 mmol), 4-(hidroxi(p-tolil)metil)benzonitrilo (262 mg, 1.150 mmol) y base de Hunig (0.502 mL, 2.87 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 110 ºC durante otras 2 horas. La mezcla de reacción cruda se particinó en DCM/$NaHCO_3$(ac.) El residuo de la capa orgánica concentrada se cargó en Si-RediSepRf de 40 g para cromatografía ultrarapida con acetato de etilo al 20-100% en hexanos. El producto que contenía las fracciones se combinó y se secó al vacío. El rendimiento del producto diastereomérico fue de 180 mg.

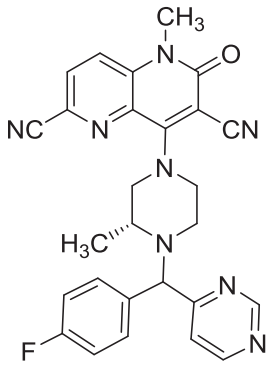
El producto diastereomérico se resolvió mediante LC/MS preparativa con las siguientes condiciones: Columna: XBridge C18, 200 mm x 19 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo: agua con ácido trifluoroacético al 0.1%; Fase móvil B: 95:5 acetonitrilo: agua con ácido trifluoroacético al 0.1%; Gradiente: una retención de 0 minutos al 19% B, 19-59% B durante 25 minutos, luego se mantuvo 5 minutos a 100% B; Tasa de flujo: 20 ml/min; Temperatura de columna: 25 °C. La recolección de fracciones fue activada por señales de MS y UV. Los diastereómeros se recolectaron por separado. Las fracciones que

contenían el producto se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga. El rendimiento del primer diastereómero de elución ejemplo 310) fue de 73 mg. El rendimiento del segundo diastereómero de elución fue de 86 mg. Los rendimientos se calculan en base al producto como sal de TFA.

Se utilizó LC/MS analítica para determinar la pureza final. Condiciones de inyección 1: Columna: Waters XBridge C18, 2.1 mm x 50 mm, partículas de 1.7 µm; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo: agua con ácido trifluoroacético al 0.1%; Fase móvil B: 95:5 acetonitrilo: agua con ácido trifluoroacético al 0.1%; Temperatura: 50 °C; Gradient:e: 0% B a 100% B durante 3 minutos, luego se mantuvo 0.50 minutos a 100% B; Fluido: 1 mL/min; Detección: MS y UV (220 nm). Resultados de la inyección 1: Pureza: 100,0 %; Masa observada: 503.21; Tiempo de retención: 1.82 min. Condiciones de inyección 2: Columna: Waters XBridge C18, 2.1 mm x 50 mm, partículas de 1.7 µm; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95:5 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradient:e: 0% B a 100% B durante 3 minutos, luego se mantuvo 0.50 minutos a 100% B; Fluido: 1 mL/min; Detección: MS y UV (220 nm). Resultados de la inyección 2: Pureza: 100.0 %; Masa observada: 503.18; Tiempo de retención: 2.49 min.

EJEMPLOS 312 Y 313:

8-((3R)-4-((4-fluorofenil)(pirimidin-4-il)metil)-3-metilpiperazin-1-il)-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2,7-dicarbonitrilo



(312-313)

A -20 °C, a una solución de (4-fluorofenil)(pirimidin-4-il)metanol (250 mg, 1.224 mmol) en DCM (3 mL) y DMF (0.030 mL) se agregó bromuro de tionilo

(0.125 mL, 1.592 mmol) por goteo. La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 2 horas. Luego se filtró para proporcionar 4- (bromo (4-fluorofenil) metil) pirimidina (232 mg, 0,869 mmol, rendimiento del 70,9%) como un sólido blanquecino. LC/MS: tiempo de retención de 1.97 minutos, 267.0 (MH^+). ^{1}H NMR (400 MHz, ACETONITRILO-d_3) δ 9.46 (s, 1H), 8.99 (dd, *J*=6.4, 1.0 Hz, 1H), 8.24 (dd, *J*=6.4, 1.0 Hz, 1H), 7.73-7.63 (m, 2H), 7.26-7.15 (m, 2H), 6.55 (s, 1H).

A una solución de (R)-5-metil-8-(3-metilpiperazin-1-il) -6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2,7-dicarbonitrilo (40 mg, 0,130) mmol) en acetonitrilo (1.5 ml), se agregó N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (0.113 ml, 0.649 mmol) y 4- (bromo (4-fluorofenil) metil)pirimidina (52.0 mg, 0.195 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 65°C durante la noche. LC/MS mostró formación de los productos. El material crudo se purificó luego a través de LC/MS preparativa con las siguientes condiciones: Columna: XBridge C18, 200 mm x 19 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: acetonitrilo al 5:95: agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95:5 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Gradiente: una retención de 0 minutos al 27% B, 27-57% B durante 20 minutos, luego se mantuvo 4 minutos a 100% B; Tasa de flujo: 20 ml/min; Temperatura de columna: 25 °C. La recolección de fracciones fue activada por señales de MS y UV. Las fracciones que contenían los productos se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga. Se obtuvieron dos diastereómeros como 8-((3R)-4-((4-fluorofenil)(pirimidin-4-il)metil)-3-metilpiperazin-1-il)-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2,7-dicarbonitrilo

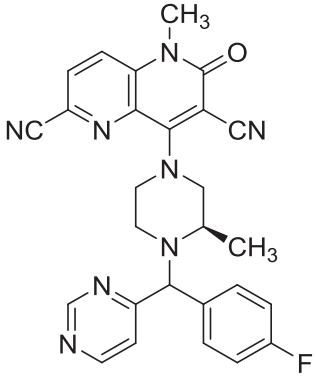
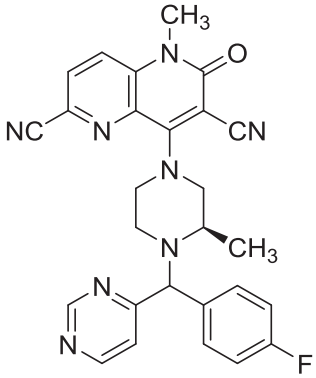
Método QC 1: Se utilizó LC/MS analítica para determinar la pureza final: Columna: Waters XBridge C18, 2.1 mm x 50 mm, partículas de 1.7 µm; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95:5 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradient:e: 0% B a 100% B durante 3 minutos, luego se mantuvo 0.50 minutos a 100% B; Fluido: 1 mL/min; Detección: MS y UV (220 nm).

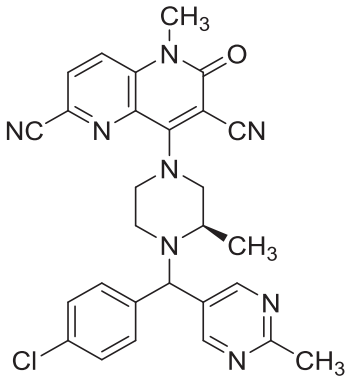
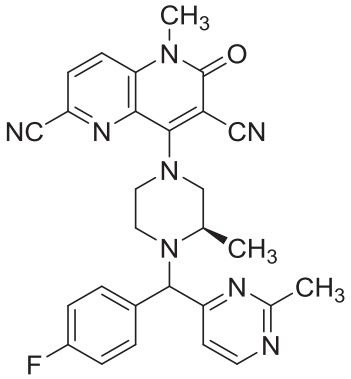
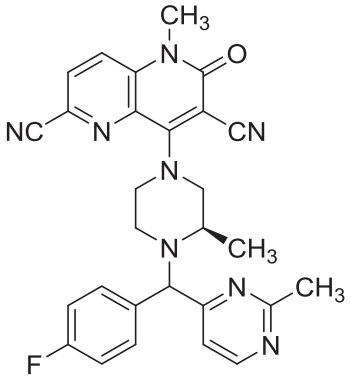
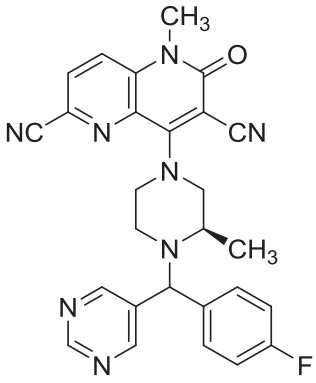
Método QC 2: Se utilizó LC/MS analítica para determinar la pureza final.

Columna: Waters XBridge C18, 2.1 mm x 50 mm, partículas de 1.7 µm; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo: agua con ácido trifluoroacético al 0.1%; Fase móvil B: 95:5 acetonitrilo: agua con ácido trifluoroacético al 0.1%; Temperatura: 50 °C; Gradient:e: 0% B a 100% B durante 3 minutos, luego se mantuvo 0.50 minutos a 100% B; Fluido: 1 mL/min; Detección: MS y UV (220 nm).

Los compuestos en la Tabla 1 se prepararon a partir de (R)-5-metil-8-(3-metilpiperazin-1-il)-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2,7-dicarbonitrilo utilizando condiciones de reacción similares.

TABLA 1

Ej. No.	Estructura	Método QC	Obs. Ión MS	Estereo Quím	RT: (min)
312		1.0	495.3	H	1.66
313		1.0	495.1	H	1.72

314		1.0	524.9	H	1.97
315		1.0	509.2	H	1.72
316		1.0	509.1	H	1.68
317		1.0	495.1	H	1.77

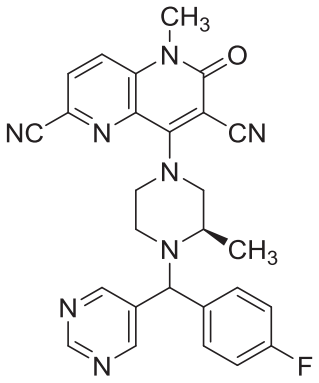
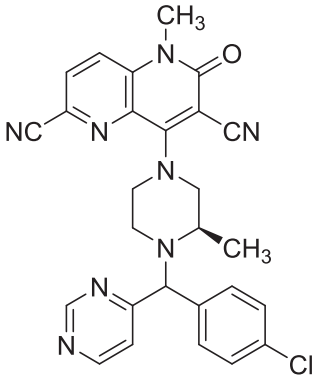
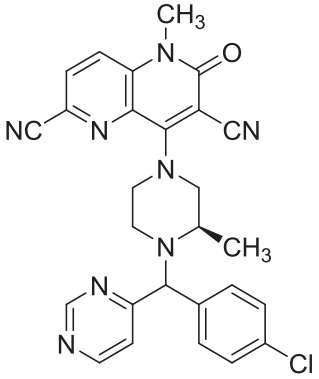
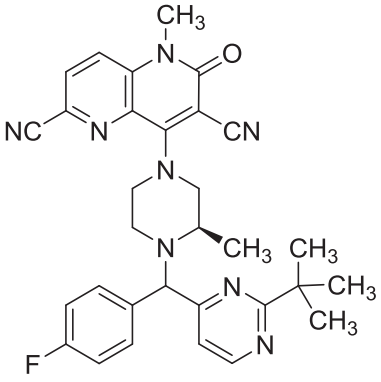
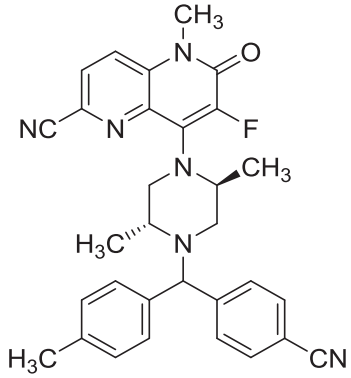
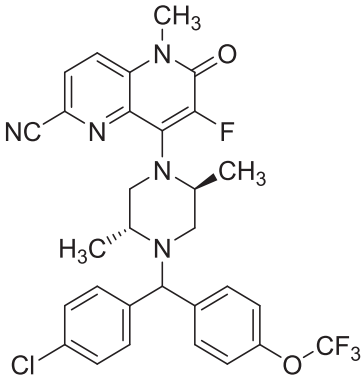
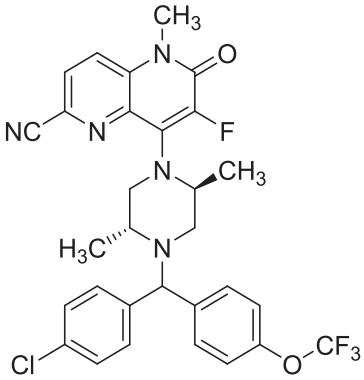
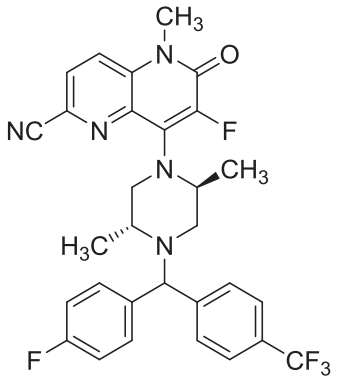
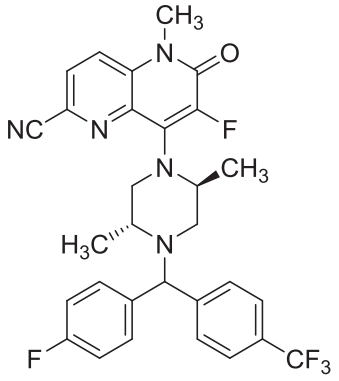
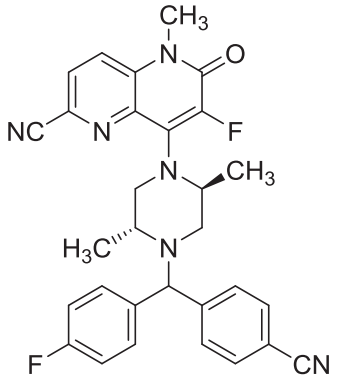
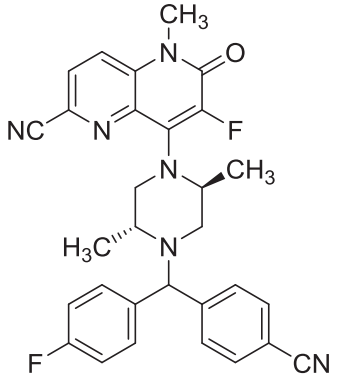
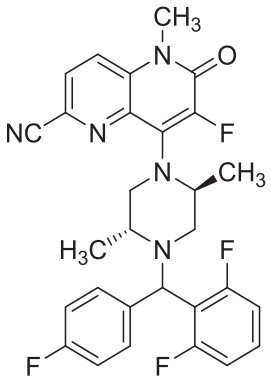
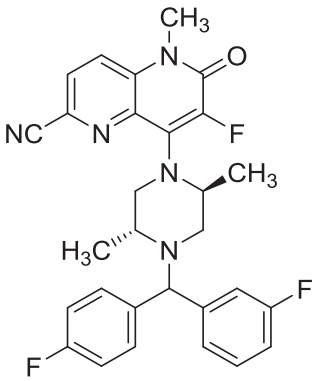
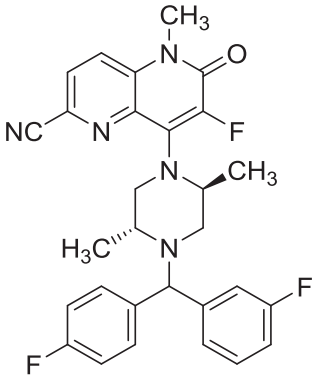
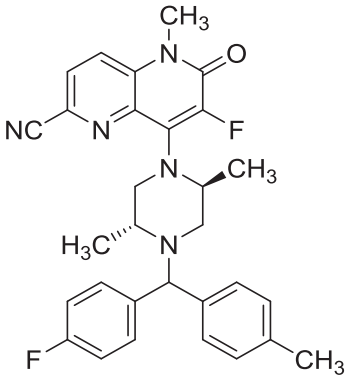
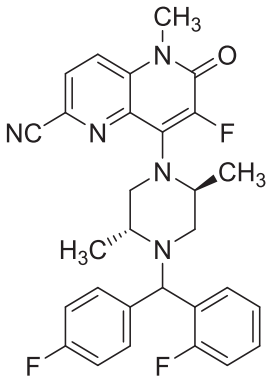
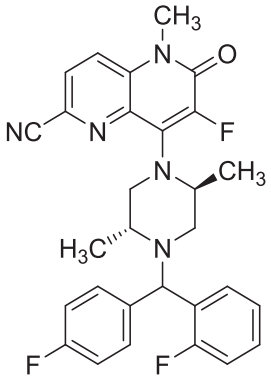
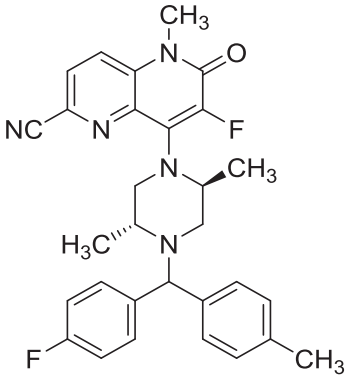
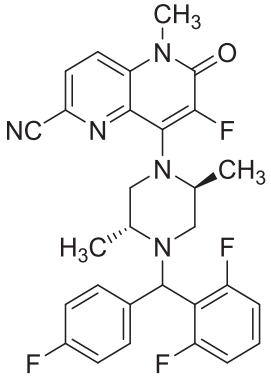
318		2.0	495.0	H	1.62
319		2.0	511.2	H	1.34
320		1.0	511.3	H	1.38
321		1.0	551.4	D	2.38

TABLA 2

Ej. No.	Estructura	Método QC	Obs. Ión MS	Estereo Quím	RT:
322		1	521.2	D	2.66
323		1.0	600.2	H	2.80
324		1	600.1	H	2.80

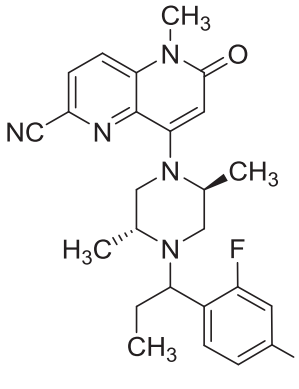
325		2	568.3	H	2.16
326		2	568.3	H	2.15
327		1	525.1	H	2.30
328		1	525.1	H	2.29

329		2.0	535.9	H	1.91
330		2.0	518.1	H	1.86
331		1.0	518.2	H	2.45
332		1.0	514.2	H	2.57

333		2.0	518.3	H	1.91
334		1.0	518.1	H	2.53
335		2.0	514.3	H	1.74
336		2.0	536.2	H	2.18

EJEMPLOS 337-339

8-((2S,5R)-4-(1-(2,4-difluorofenil)propil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo



(337-339)

A una mezcla de 8-((2S,5R)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo (29.7 mg, 0.1 mmol) y 1-(1-bromopropil)-2,4-difluorobenceno (25.9 mg, 0.110 mmol) en acetonitrilo (0.3 mL) se agregó base de Hunig (87 µL, 0.500 mmol). La mezcla se agitó en una placa caliente a 55 °C durante 16 horas. El material crudo se purificó mediante LC/MS preparativa con las siguientes condiciones: Columna: XBridge C18, 200 mm x 19 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo: agua con ácido trifluoroacético al 0.1%; Fase móvil B: 95:5 acetonitrilo: agua con ácido trifluoroacético al 0.1%; Gradiente: una retención de 0 minutos al 3% B, 3-43% B durante 25 minutos, luego se mantuvo 5 minutos a 100% B; Tasa de flujo: 20 ml/min; Temperatura de columna: 25 °C. La recolección de fracciones fue activada por señales de MS y UV. Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga. Estereoquímica: D.

La mezcla diastereomérica del Ejemplo 337 se separó adicionalmente para resolver dos diastereoisómeros homoquirales utilizando cromatografía quiral SFC con las siguientes condiciones: Columna: Quiral OD, 30 x 250 mm, partículas de 5 micras; Fase Móvil: 15% IPA/ 85% CO_2 p/0.1 % DEA; Tasa de Flujo: 100 mL/min, longitud de onda del detector: 220 nm.

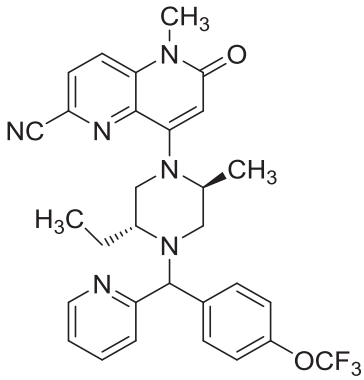
El Ejemplo 338 (Isómero 1) se recolectó como el primer pico de eluente en un 95%. Estereoquímica: H.

El Ejemplo 339 (Isómero 2) se recolectó como el segundo pico de eluente

en un 95%. Estereoquímica: H.

EJEMPLOS 340 Y 341

8-[(2S,5R)-5-etil-2-metil-4-[(piridin-2-il)[4-(trifluorometoxi)fenil] metil]piperazin-1-il]-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo



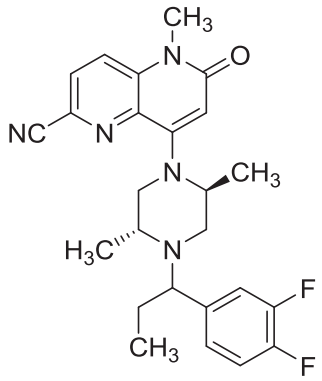
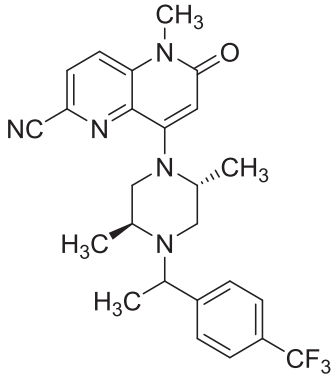
(340-341)

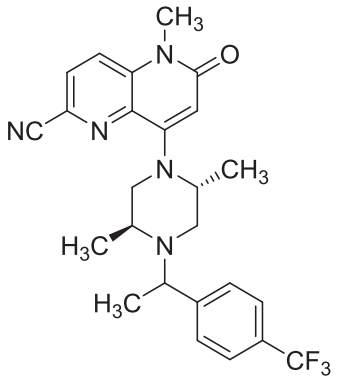
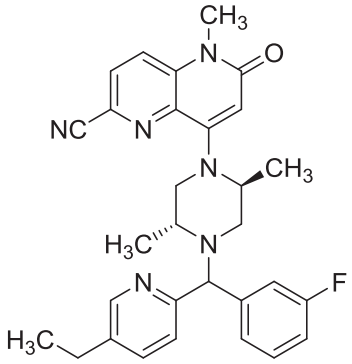
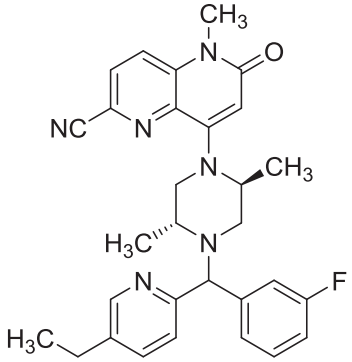
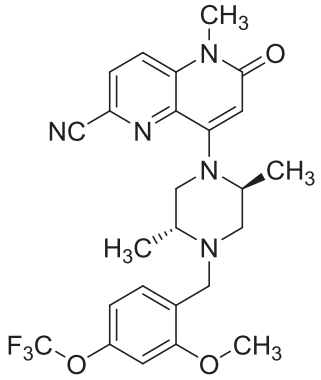
A una solución de acetonitrilo (2 mL) de 2-(cloro(4-(trifluorometoxi)fenil)metil)piridina (102 mg, 0.353 mmol) se agregó 8-((2S,5R)-5-etil-2-metilpiperazin-1-il)-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo (55 mg, 0.177 mmol), yoduro de potasio (2.93 mg, 0.018 mmol) y base de Hunig (0.093 mL, 0.530 mmol). La mezcla se calentó a 75 °C durante la noche. Después de 24 horas, el análisis LC/MS indicó que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se filtró y se purificó mediante LC/MS preparativa con las siguientes condiciones: Columna: XBridge C18, partículas de 200 mm x 19 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: acetonitrilo al 5:95: agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95:5 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Gradiente: una retención de 0 minutos al 46% B, 46-86% B durante 20 minutos, luego se mantuvo 4 minutos a 100% B; Tasa de flujo: 20 ml/min; Temperatura de columna: 25 °C. La recolección de fracciones fue activada por señales de MS y UV. Las fracciones que contenían los productos se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga para proporcionar el Ejemplo 340 (9,5 mg) y el Ejemplo 341 (11,9 mg). Estereoquímica: H.

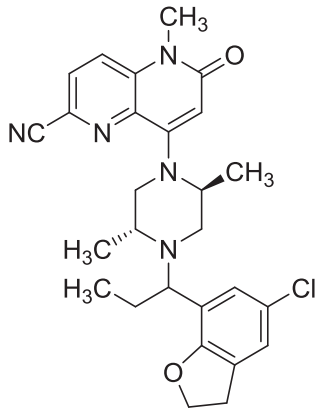
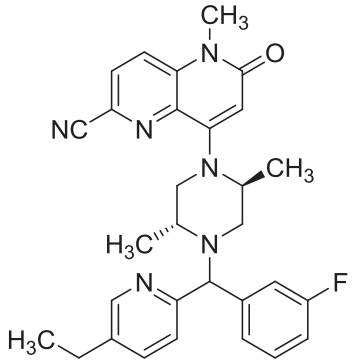
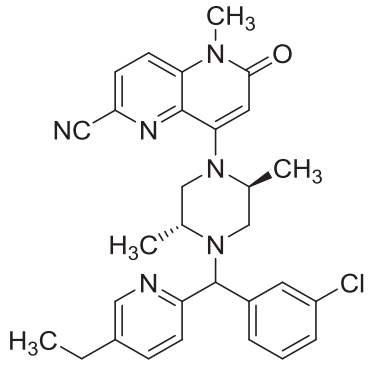
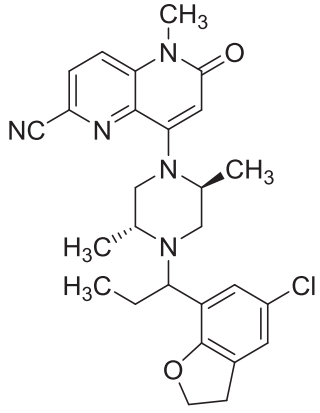
Los compuestos de la Tabla 3 se prepararon de acuerdo con el método general descrito en los Ejemplos 337 y 340 mediante la alcilación del nitrógeno

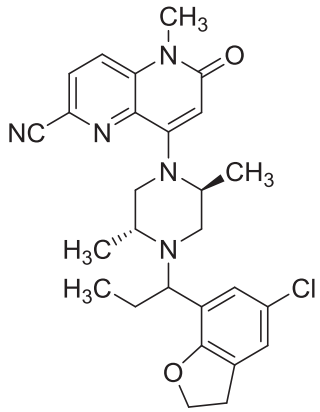
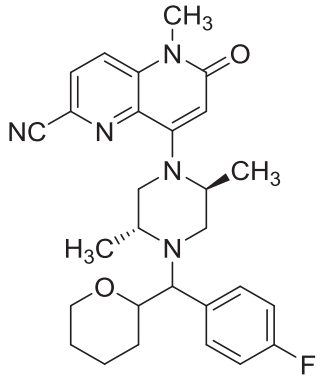
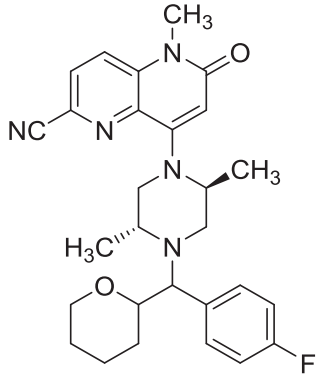
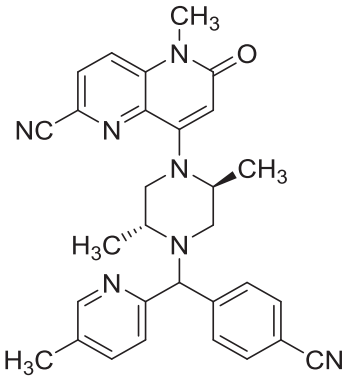
de piperazina con cualquiera un cloruro de alquilo o bromuro. Cuando la alquilación proporcionó una mezcla de diastereómeros, la mezcla se separó utilizando cromatografía preparativa o cromatografía quiral preparativa. La estereoquímica absoluta no se asignó en el enlace carbono-nitrógeno recién formado.

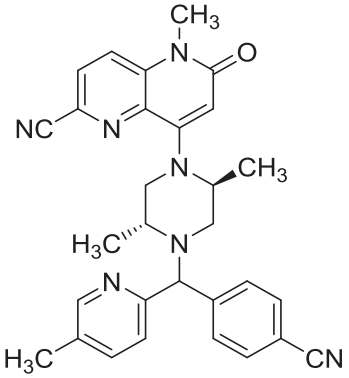
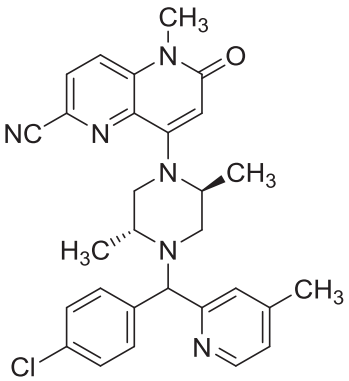
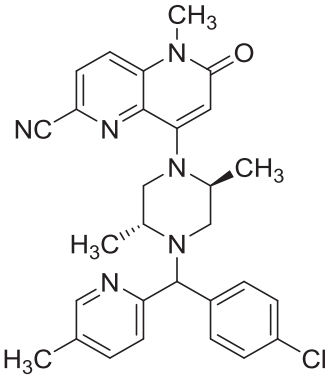
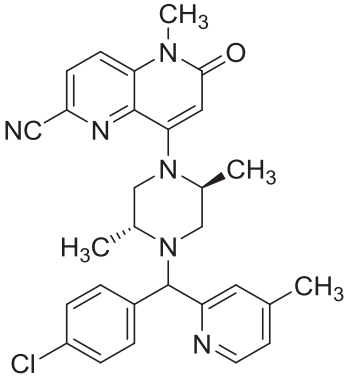
TABLA 3

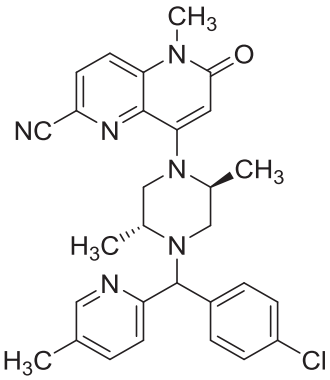
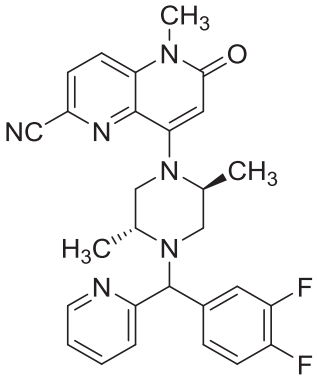
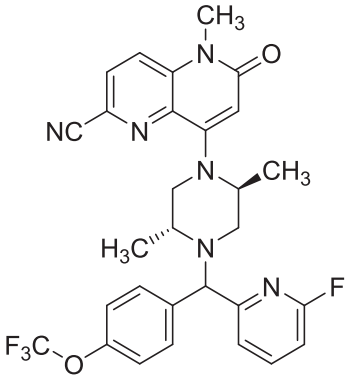
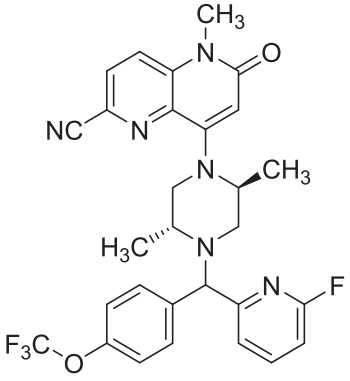
Ej. No.	Estructura	Método QC	Obs. Ión MS	Estereo Quím	RT/ Met.
344		1.0	452.2	H	2.62 A
345					A

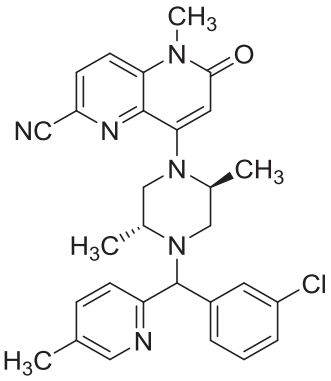
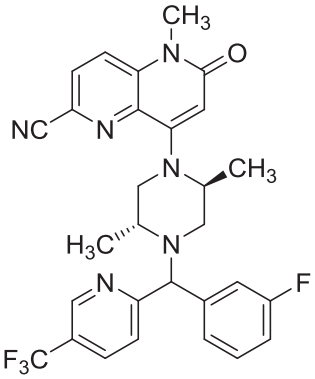
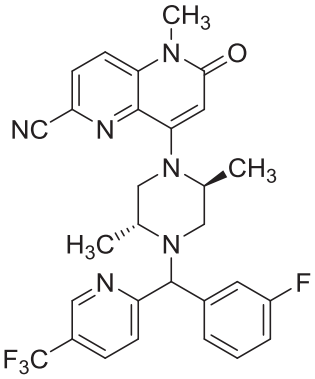
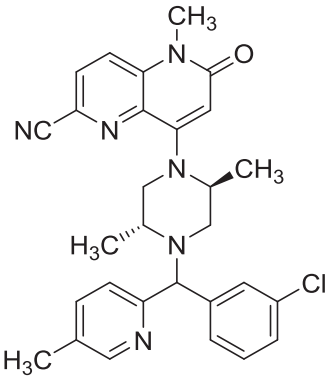
346		1.0	470.1	H	2.38 A
350		1.0	511.4	H	2.16 B
351		1.0	511.4	H	2.17 B
352		1.0	502.2	H	2.39 A

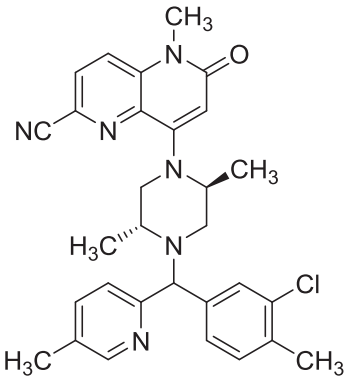
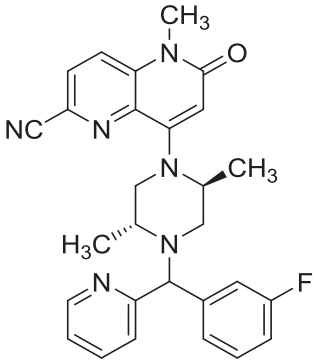
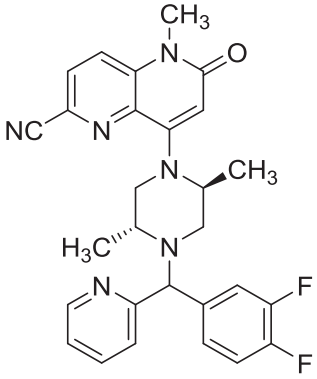
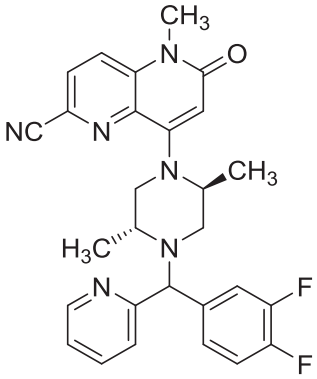
353		2.0	492.2	D	1.55 A
354		1.0	511.5	D	2.16 B
355		2.0	527.2	D	1.65 B
356		1.0	492.1	H	2.55 A

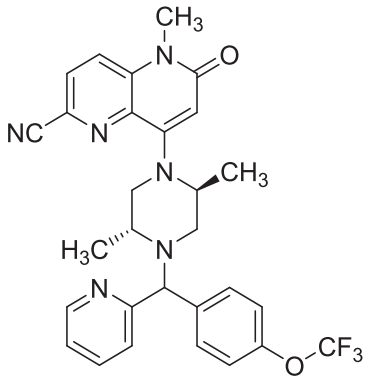
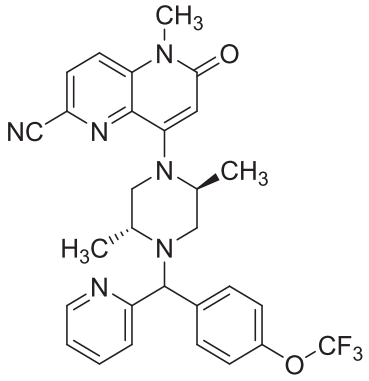
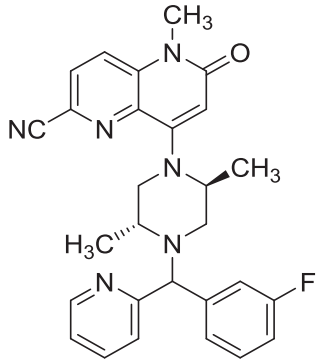
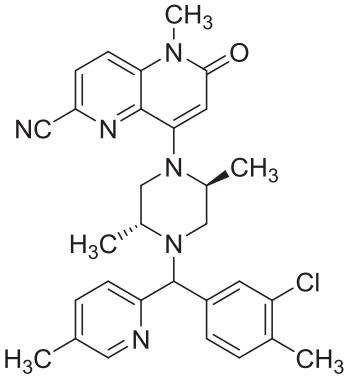
357		2.0	492.1	H	1.61 A
358		1.0	490.2	H	2.33 B
359		1.0	490.2	H	2.38 B
360		2.0	504.2	H	1.48 B

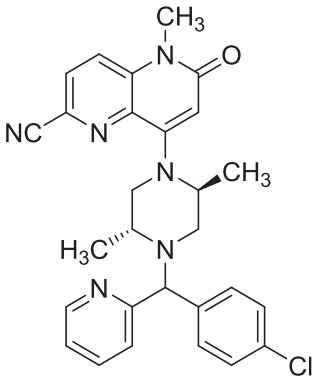
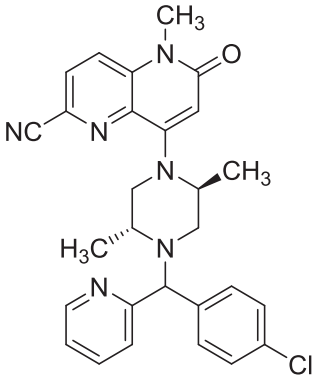
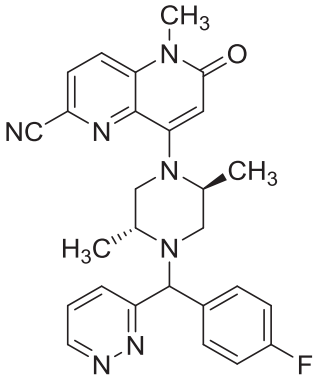
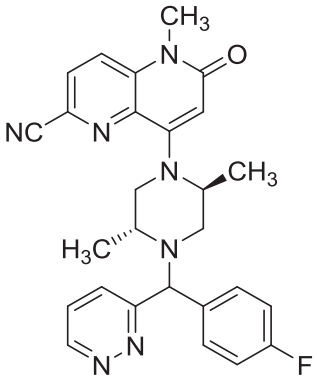
361		1.0	504.2	H	2.12 B
362		1.0	513.2	H	2.14 B
363		1.0	513.2	H	2.2 B
364		1.0	513.4	H	2.16 B

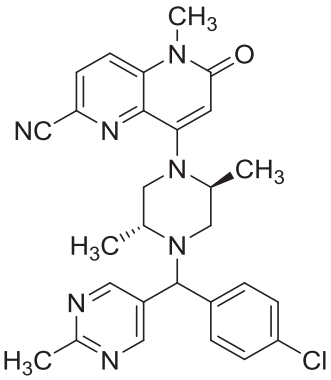
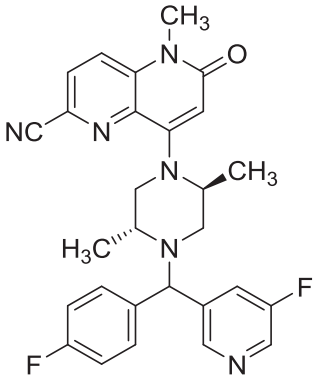
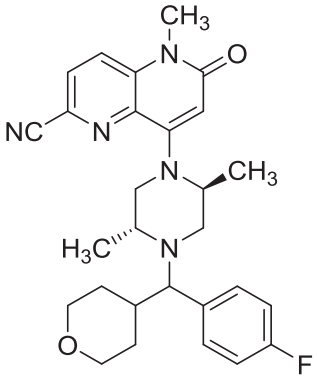
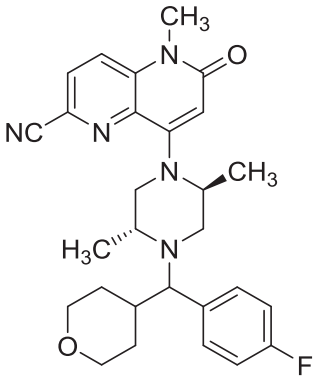
365		1.0	513.2	H	2.27 B
366		2.0	501,32, 501,32	D	2.03 B
367		1.0	567.1	H	2.37 B
368		1.0	567.2	H	2.37 B

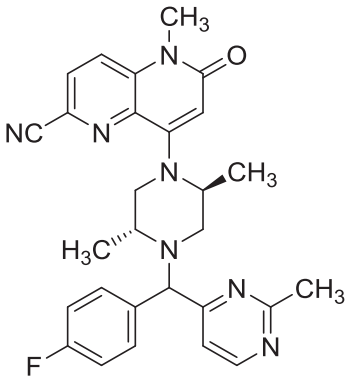
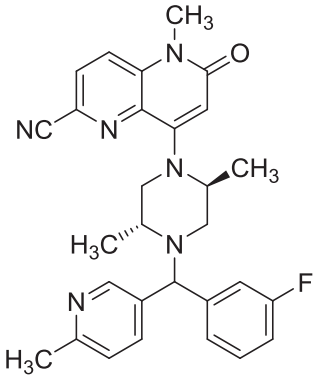
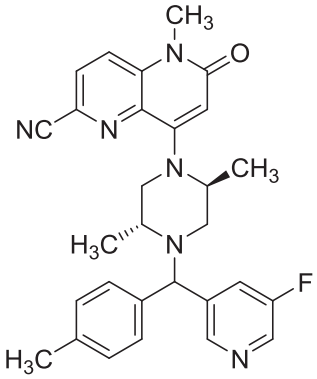
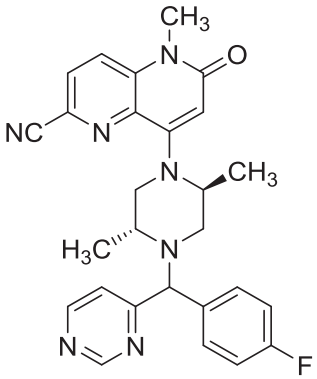
369		1.0	513.2	H	2.17 B
370		1.0	551.2	H	2.49 B
371		1.0	551.2	H	2.5 B
372		1.0	513.2	H	2.19 B

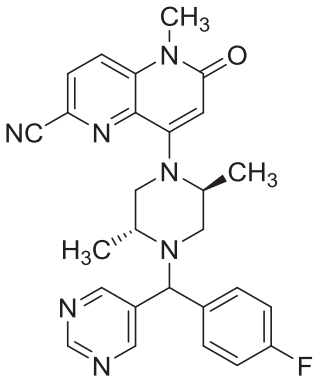
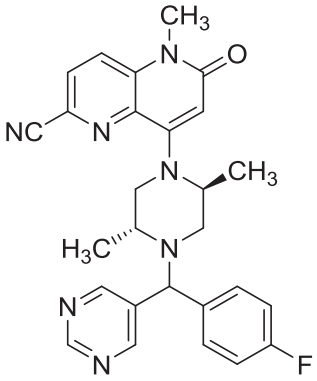
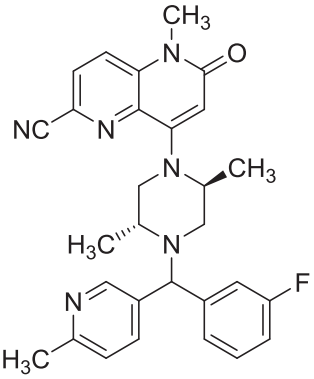
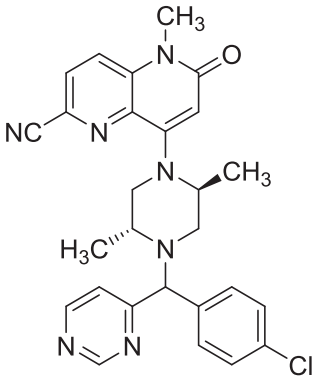
373		2.0	527.3	H	1.68
374		2.0	483.3	H	1.39 B
375		1.0	501.2	H	2.12 B
376		1.0	501.2	H	2.11 B

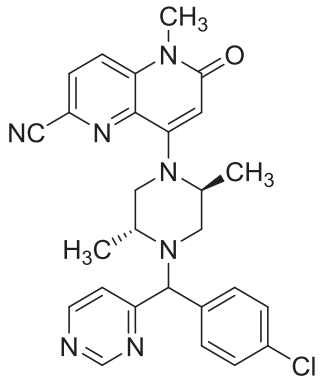
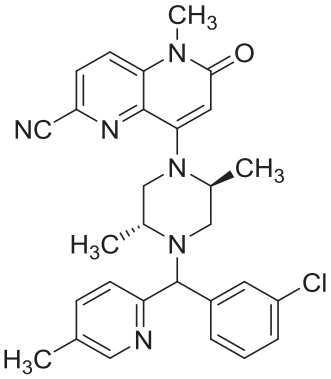
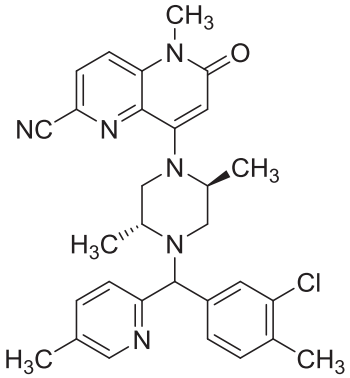
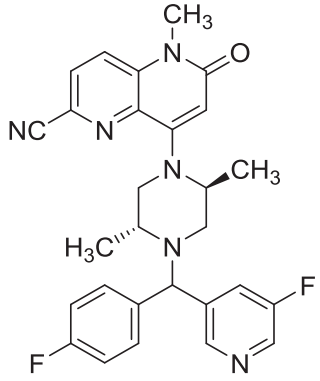
377		1.0	549.3	H	2.23 B
378		1.0	549.1	H	2.23 B
379		1.0	483.2	H	1.92 B
380		1.0	527.2	H	2.32 B

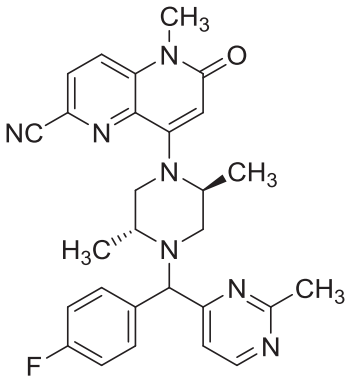
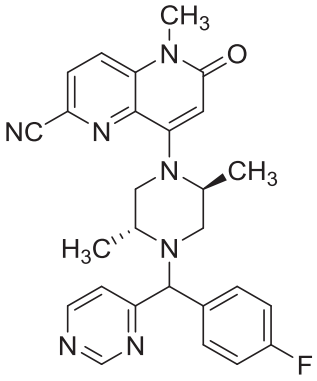
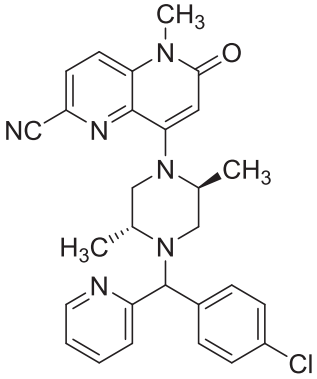
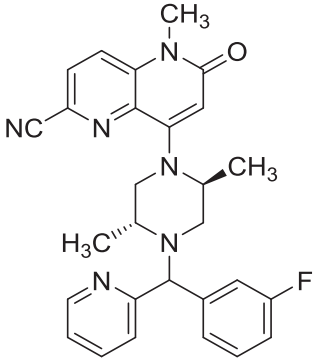
381		1.0	499.3	H	2.15 B
382		1.0	499.3	H	2.16 B
383		2.0	484.2	H	1.43 B
384		2.0	483.9	H	1.34 B

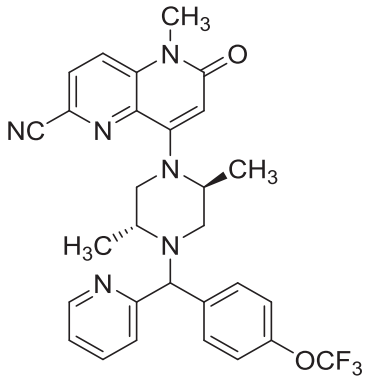
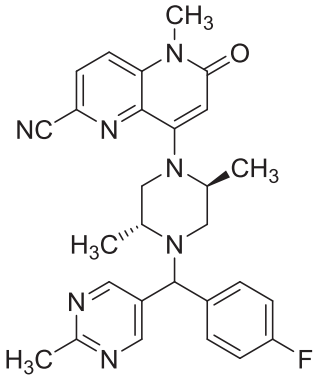
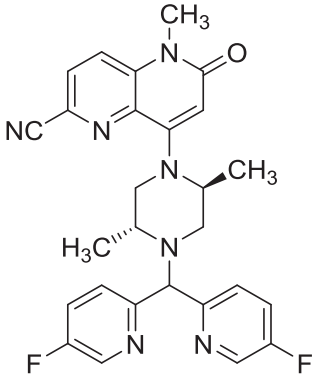
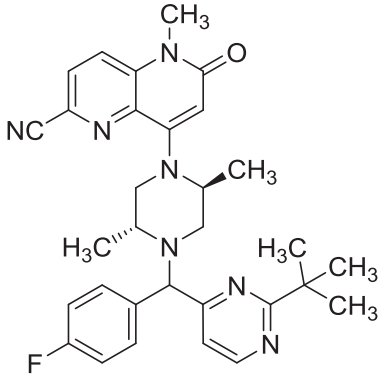
385		1.0	514.2	H	1.95 B
386		1.0	501.2	H	2.01 B
387		1.0	490.2	H	2.29 B
388		2.0	490.2	H	1.44 B

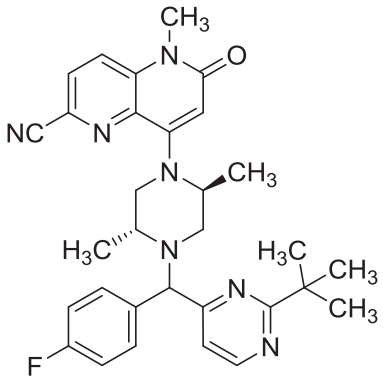
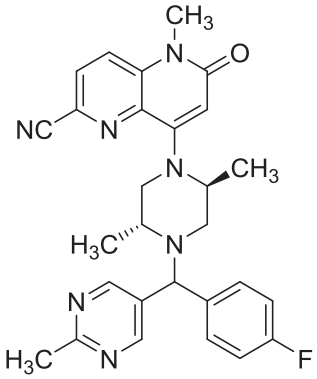
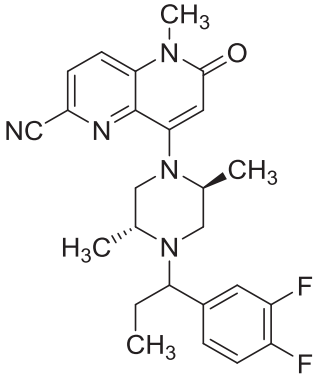
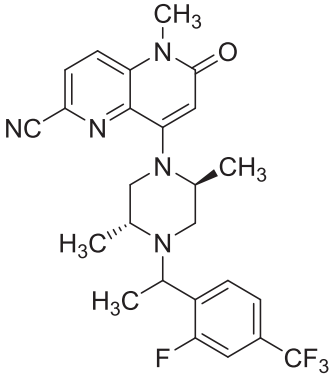
389		1.0	497.9	H	1.91 B
390		1.0	497.3	D	2.02 B
391		2.0	497.6	H	1.8 B
392		2.0	484.3	H	1.25 B

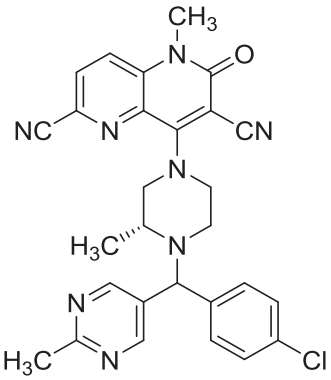
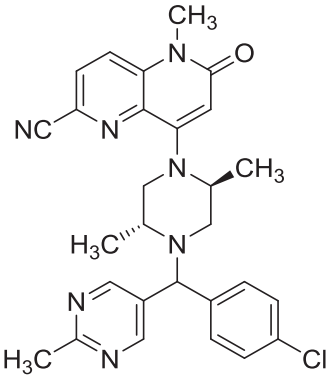
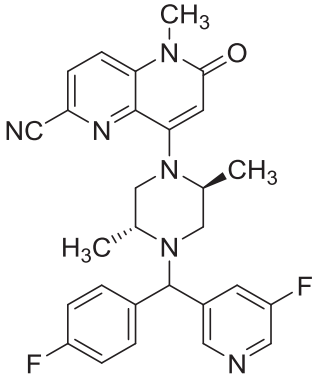
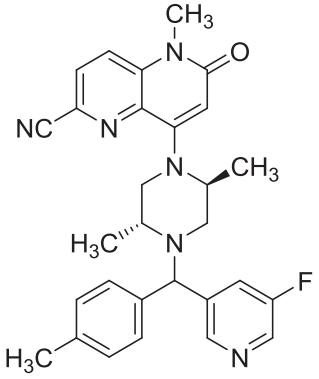
393		1.0	484.2	H	1.75 B
394		1.0	484.3	H	1.8 B
395		1.0	497.2	H	2.03 B
396		2.0	500.4	H	1.44 B

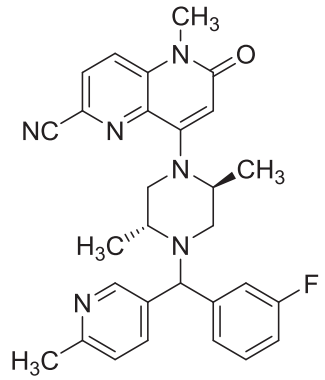
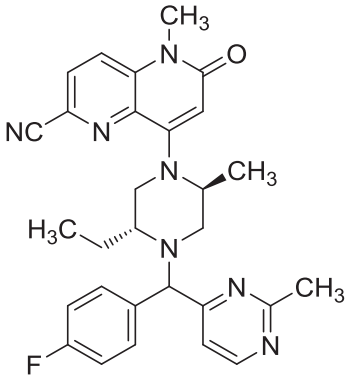
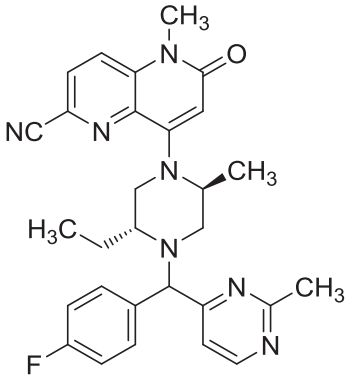
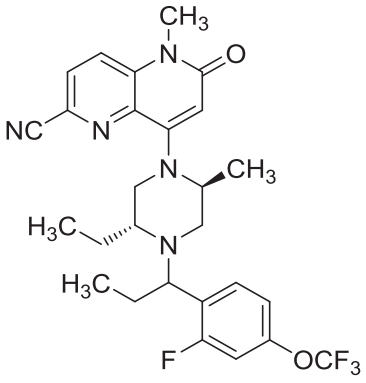
397		2.0	500.3	H	1.57 B
398		1.0	513,16, 513,16	D	1.52 B
399		1.0	527.2	D	2.29 B
400		1.0	501.2	D	2.01 B

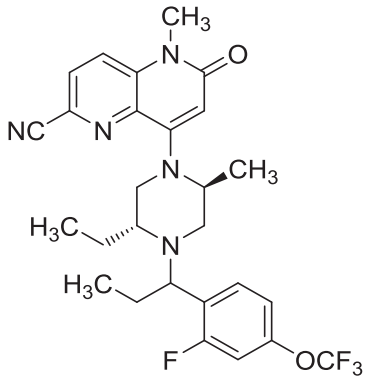
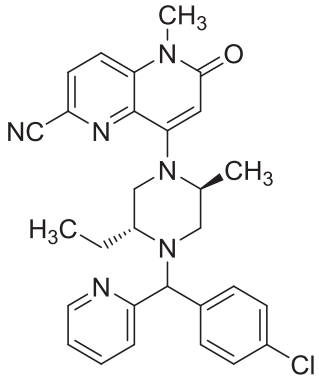
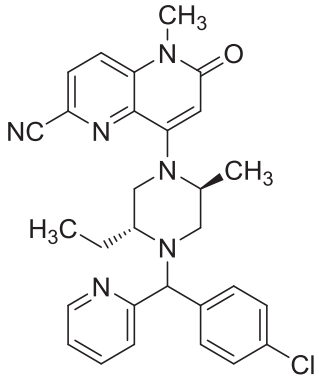
401		2.0	498.1	H	1.45 B
402		2.0	484.3	H	1.35 B
403		1.0	499.3	D	2.13 B
404		1.0	483.4	D	1.92 B

405		1.0	549.3	D	2.2 B
406		2.0	498.2	H	1.64 B
407		2.0	502.2	H	1.35 B
408		2.0	540.0	H	1.62 B

409		1.0	540.2	H	2.56 B
410		1.0	498.2	H	1.81 B
411		2.0	452.2	H	1.46 A
412		2.0	488.2	H	1.38 A

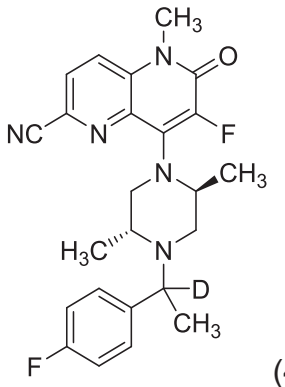
413		1.0	525.1	H	1.93 B
414		2.0	514.0	H	1.9 B
415		1.0	501.1	H	2.1 B
416		2.0	497.2	H	1.8 B

417		1.0	497.3	H	2.03 B
418		1.0	512.2	H	2.0 B
419		1.0	512.2	H	2.0 B
420		1.0	532.1	H	1.8 B

421		2.0	532.1	H	1.7 B
422		2.0	512.9	H	1.6 B
423		1.0	513.1	H	2.3 B

EJEMPLOS 424 Y 425:

7-fluoro-8-((2S,5R)-4-(1-(4-fluorofenil)etil-1-d)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo y 7-fluoro-8-((2S,5R)-4-(1-(4-fluorofenil)etil-1-d)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo



(424-425)

Se agregó bis-clorhidrato de 8-((2S,5R)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-7-fluoro-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo (120 mg, 0.309 mmol) a una solución de 1-(4-fluorofenil)ethan-l-d-1-ol (98 mg, 0.694 mmol) and DIEA (0.28 ml, 1.603 mmol) en acetonitrilo (4 mL) en un vial a presión a 20 mL. Se agregó yoduro de (Cianometil)trimetilfosfonio (155 mg, 0.638 mmol) y la mezcla se colocó bajo nitrógeno y se calentó a 110 °C durante la noche. Luego, se agregó 1-(4-fluorofenil)etan-1-d-1-ol (57 mg, 0.404 mmol), DIEA (0.054 ml, 0.309 mmol) y yoduro de (cianometil)trimetilfosfónio (75 mg, 0.309 mmol) adicionales y se continuó calentando durante 5 h adicionales. Luego, la mezcla se enfrió, y se evaporó al vacío. El residuo de color marrón/ámbar (562 mg) se adsorbió sobre gel de sílice y se fraccionó utilizando cromatografía ultrarrápida usando EtOAc al 15% en DCM como eluyente. Las fracciones homogéneas se combinaron y se evaporaron a presión reducida para producir 62 mg de un aceite de color marrón. Luego, este material se fraccionó utilizando cromatografía quiral SFC para proporcionar dos productos.

Ejemplo 424: 15.5 mg; pureza de 100% como se determinó mediante LC/MS analítica. La NMR de protón se adquirió en DMSO deuterado. NMR de Protón: La supresión de agua a 3,38 ppm parece haber reducido las intensidades de los picos adyacentes. Los datos de la RMN se reportan sin corregir. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.18-8.11 (m, 2.0H), 7.45 (dd, *J*=8.2, 5.8 Hz, 2.0H), 7.14 (t, *J*=8.7 Hz, 2.0H), 3.89 (br s, 1.0H), 3.77 (br d, *J*=12.2 Hz, 1.0H), 3.62 (s, 2.2H), 3.24 (br d, *J*=4.6 Hz, 0.4H), 3.06-2.95 (m, 0.7H), 2.68 (br dd, *J*=11.4, 2.9 Hz, 0.9H), 2.06 (br dd, *J*=11.6, 4.9 Hz, 1.0H), 1.25 (s, 3.0H), 1.08 (d, *J*=6.4 Hz, 3.0H), 0.98 (br d, *J*=6.1 Hz, 3.0H).

Ejemplo 425: 16.5 mg; pureza de 100% como se determinó mediante LC/MS analítica. La NMR de protón se adquirió en DMSO deuterado. NMR de Protón: La supresión de agua a 3,38 ppm parece haber reducido las intensidades de los picos adyacentes. Los datos de la RMN se reportan sin corregir: ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.20-8.09 (m, 2.0H), 7.40 (br t, *J*=6.9 Hz, 2.0H), 7.17 (br t, *J*=8.5 Hz, 2.0H), 4.07 (br s, 1.1H), 3.61 (s, 2.1H), 3.54 (br d, *J*=12.2 Hz, 0.6H), 3.12-3.05 (m, 0.5H), 2.90-2.83 (m, 0.7H), 2.30 (br dd, *J*=10.4, 4.9 Hz, 1.1H), 1.31 (s, 2.8H), 1.10 (br d, *J*=6.4 Hz, 3.0H), 1.00 (br d, *J*=6.1 Hz, 3.0H).

Se desarrolló un método de separación quiral SFC como se describe en los detalles experimentales a continuación. Aproximadamente 62 mg de muestra se resolvieron en dos picos recolectados en MeOH p/0.1% DEA. La pureza quiral para los aislados se determinó utilizando las condiciones cromatográficas analíticas a continuación.

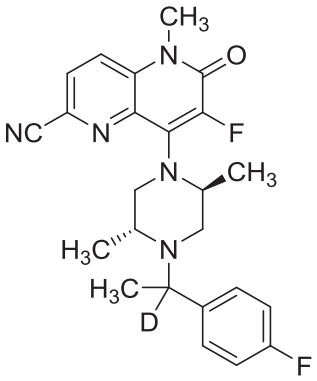
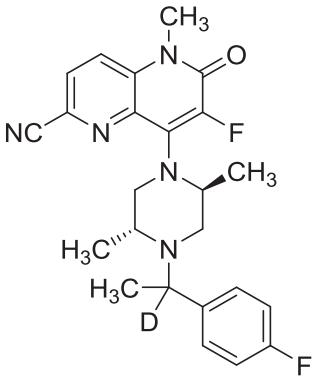
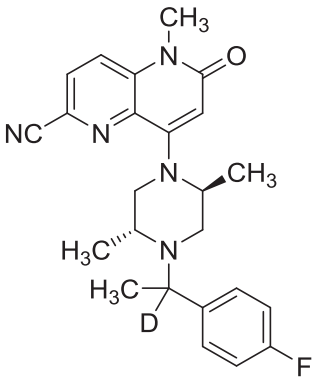
Isolado	Pureza Quiral
Primer pico de eluente	>95 %
Segundo pico de eluente	=94 %

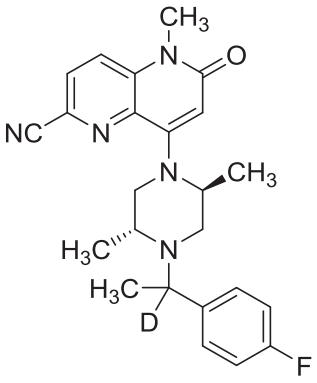
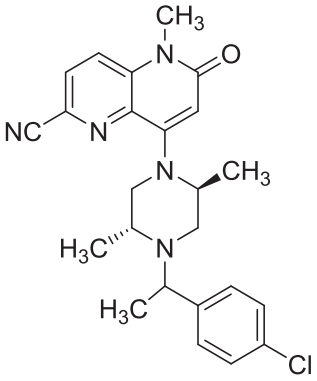
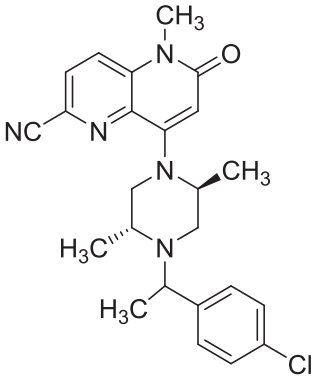
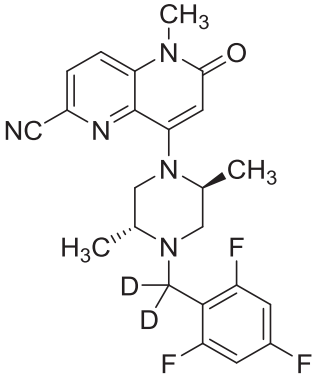
Condiciones Cromatográficas Preparativas de SFC Quiral:
Instrumento: Aguas 100 Prep SFC
Columna: IC Quiral, 21 x 250 mm. 5 micras
Fase móvil: 70% CO_2/ 30% MeOH p/0.1% DEA
Condiciones de Flujo: 60 mL/min
Longitud de onda del detector: 220 nm
Detalles de Inyección: 300 µL 62 mg se disolvió en 3 mL MeOH

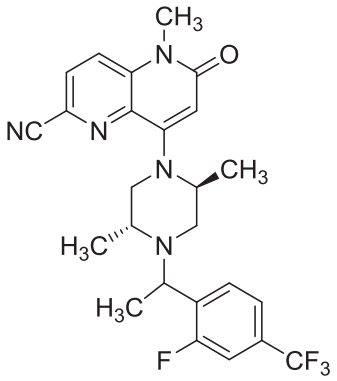
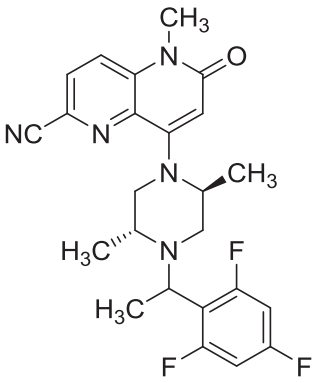
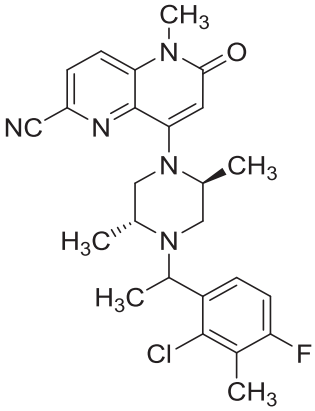
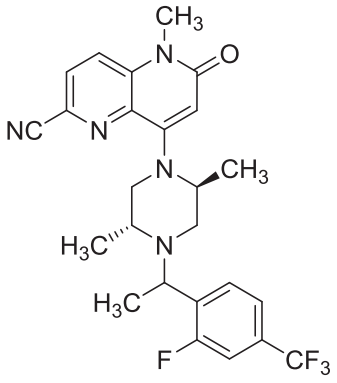
Los ejemplos en la Tabla 4A se prepararon a partir de la piperazina y alcohol apropiados utilizando yoduro de (cianometilo)trimetilfosfónio de acuerdo con los procedimientos generales descritos en los Ejemplos 182, 424 y 425. Cuando la reacción proporcionó una mezcla de diastereómeros, la mezcla se

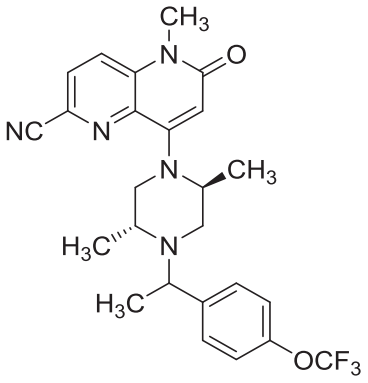
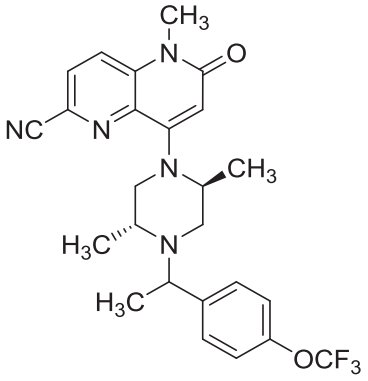
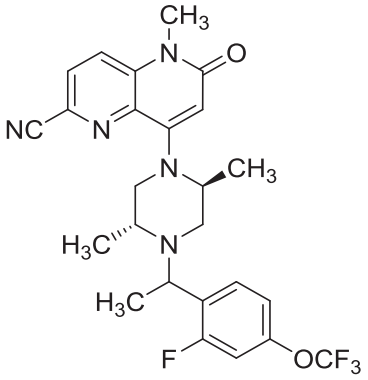
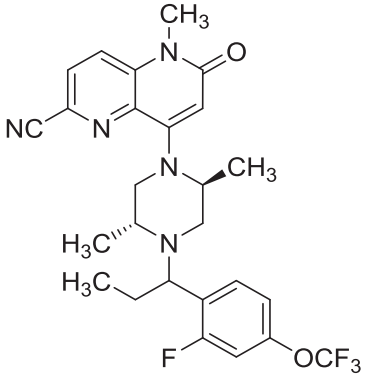
separó utilizando cromatografía preparativa o cromatografía quiral preparativa. La estereoquímica absoluta no se asignó en el enlace carbono-nitrógeno recién formado.

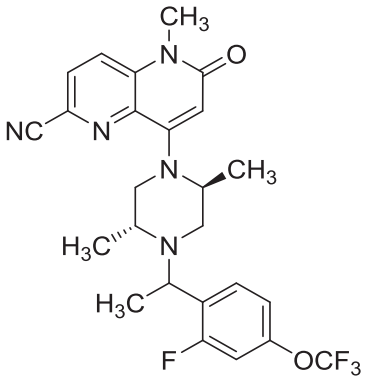
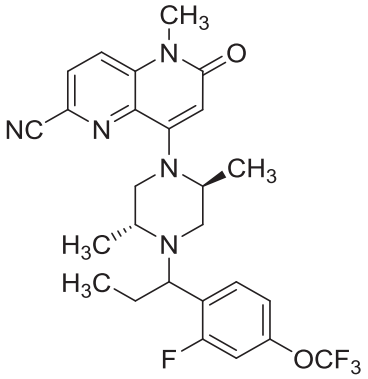
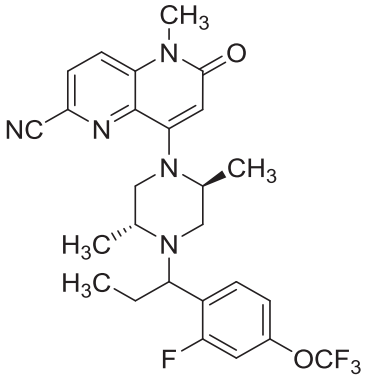
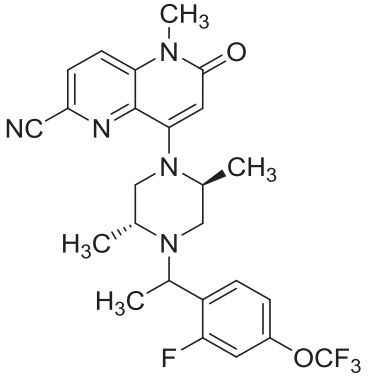
TABLA 4A

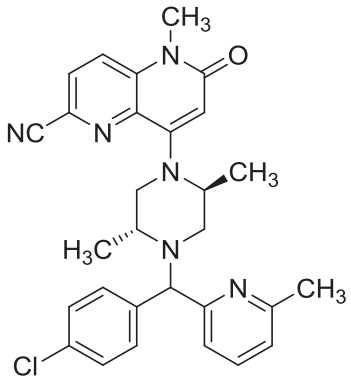
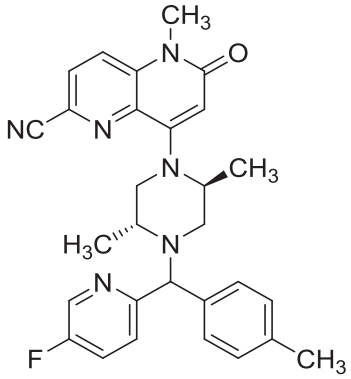
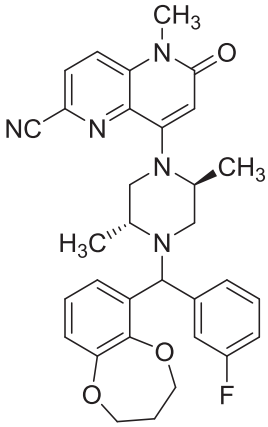
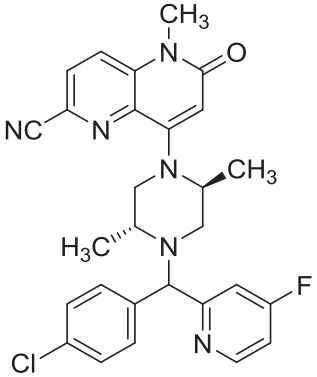
Ej. No.	Estructura	QC Método:	Obs. Ión MS	Estereo Quím	RT:
424		2.0	439.2	H	1.21
425		2.0	439.2	H	1.21
426		2.0	421.3	H	1.18

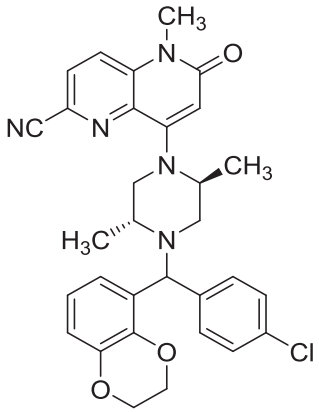
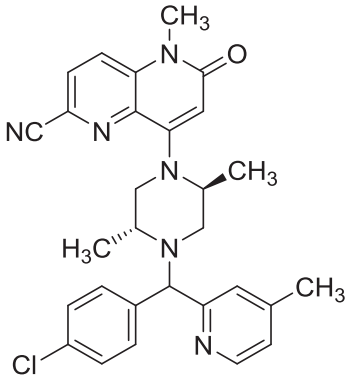
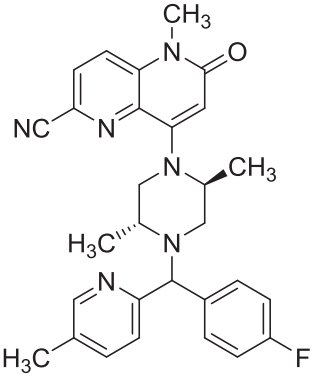
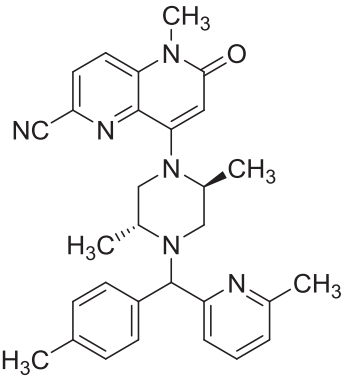
427		2.0	421.3	H	1.19
428				H	
429				H	
430		1.0	441.2	H	2.28

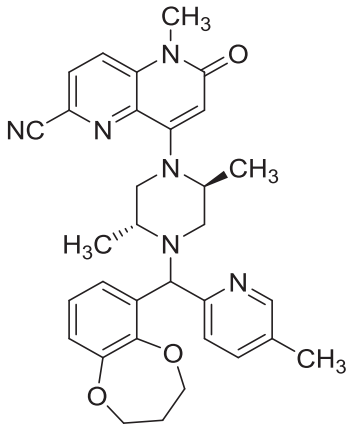
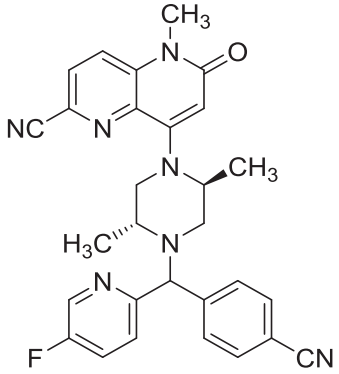
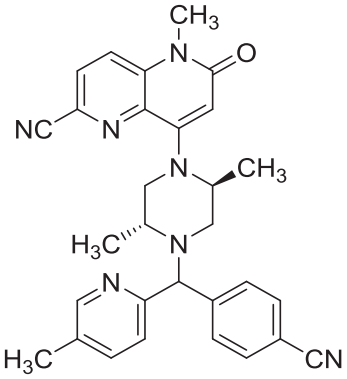
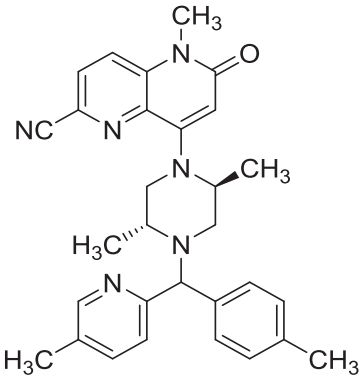
431		1.0	488.2	D	2.64
432		1.0	456.1	H	2.51
433		1.0	468.2	H	2.82
434		2.0	488.2	H	1.41

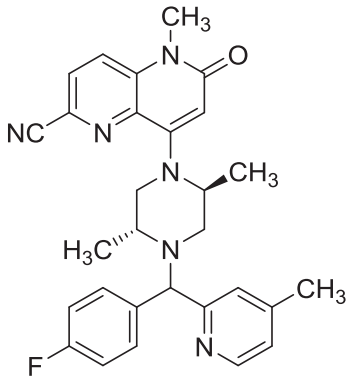
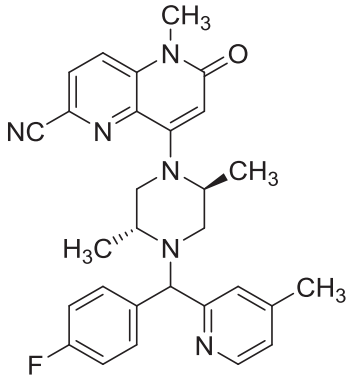
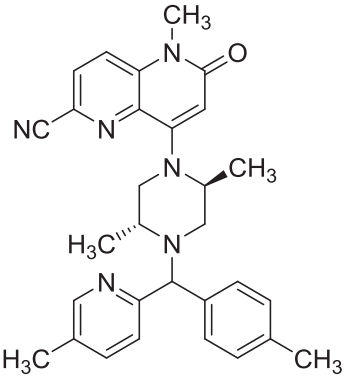
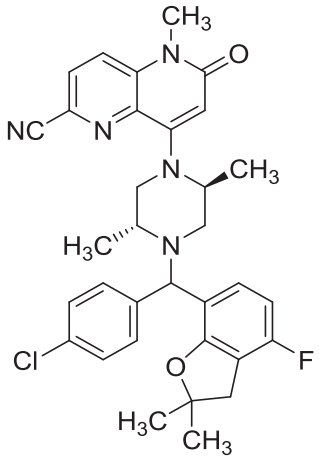
435		2.0	486.2	H	1.53
436		2.0	486.2	H	1.52
437		2.0	504.2	D	1.72
438		2.0	518.2	D	1.66

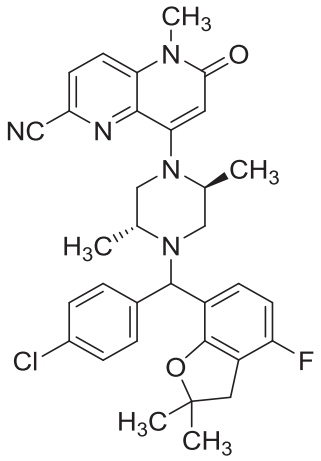
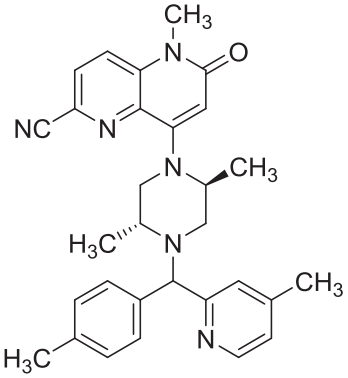
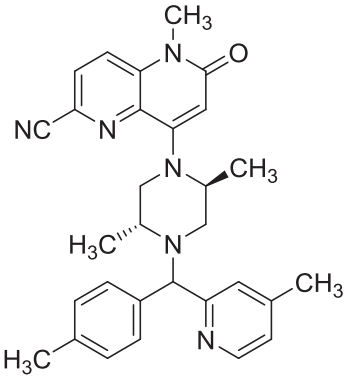
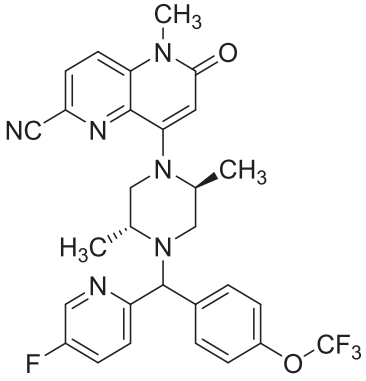
439		1.0	504.1	H	2.67
440		2.0	518.3	H	1.67
441		1.0	518.3	H	2.78
442		1.0	504.3	H	2.67

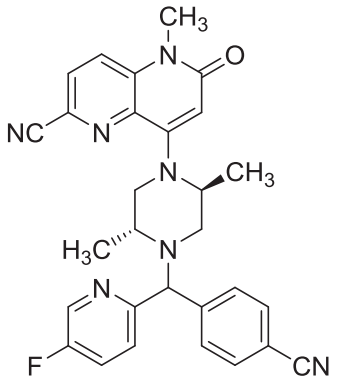
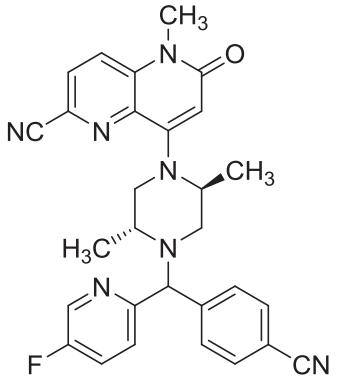
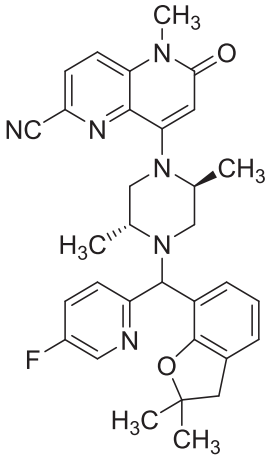
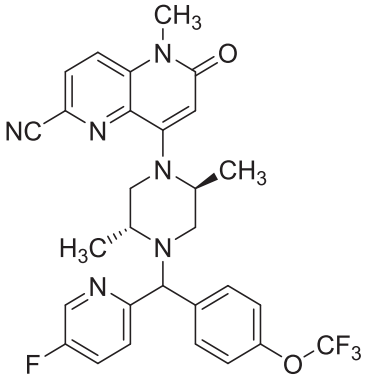
443		1.0	513.1	H	2.28
444		1.0	497.2	H	2.12
445		1.0	554.1	H	2.36
446		1.0	517.2	D	2.43

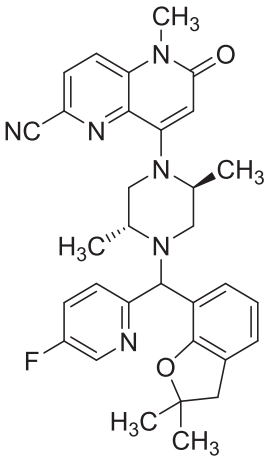
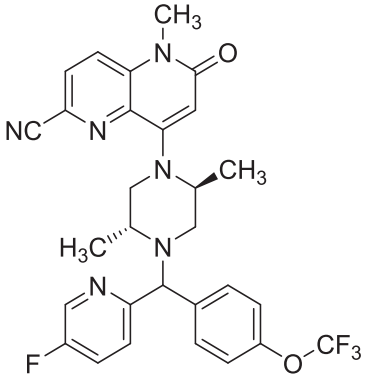
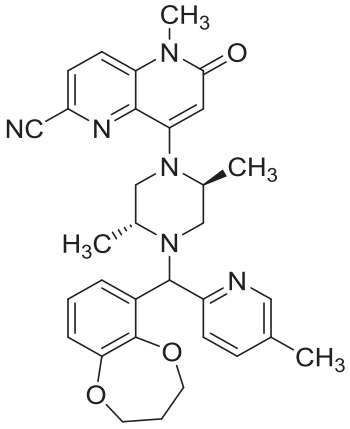
447		1.0	556.4	H	2.55
448		1.0	513.1	H	2.25
449		1.0	497.2	H	1.47
450		1.0	493.2	H	1.99

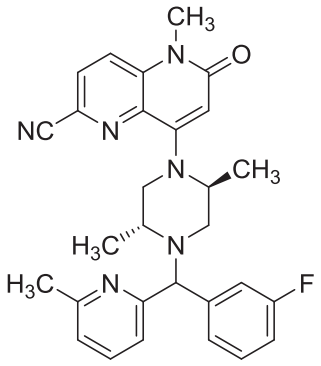
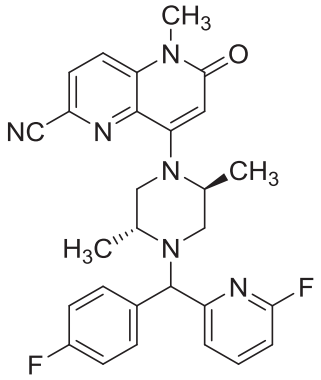
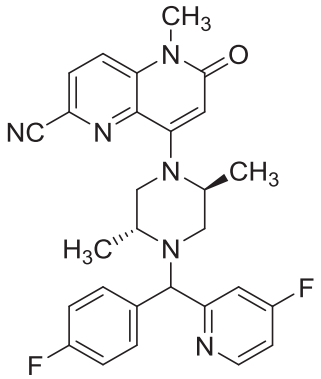
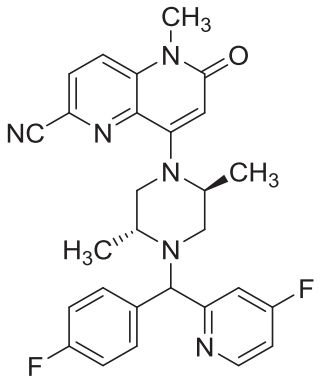
451		1.0	551.2	H	2.28
452		1.0	508.2	D	2.20
453		1.0	504.2	D	2.2
454		1.0	493.4	H	2.15

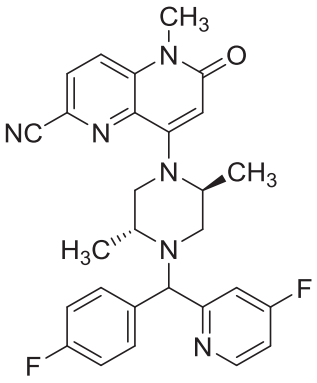
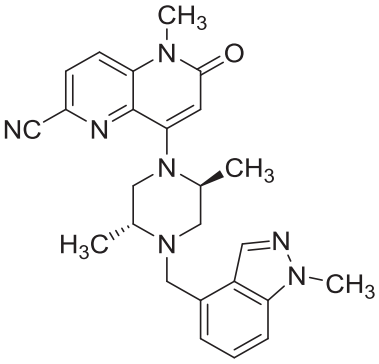
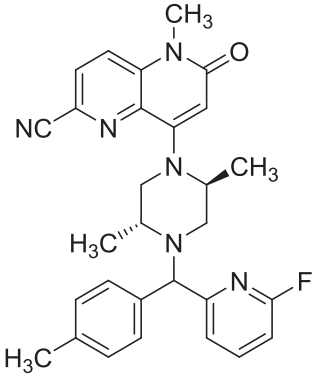
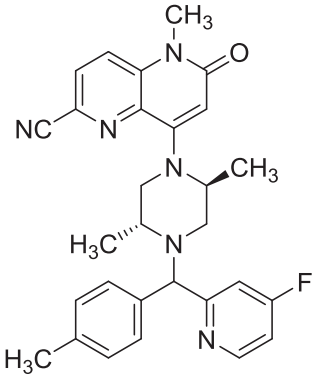
455		1.0	496.9	H	2.10
456		1.0	497.2	H	2.10
457		1.0	493.4	H	2.16
458		1.0	586.0	H	2.83

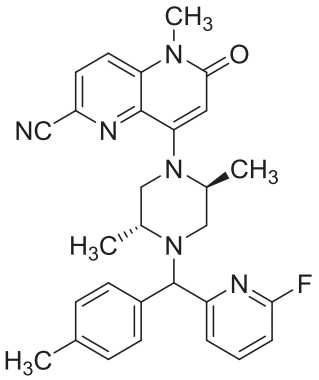
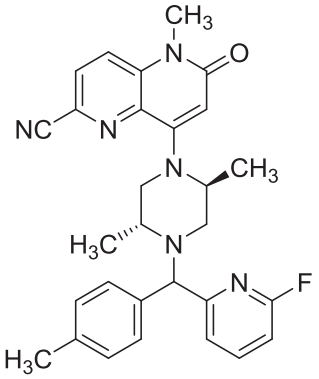
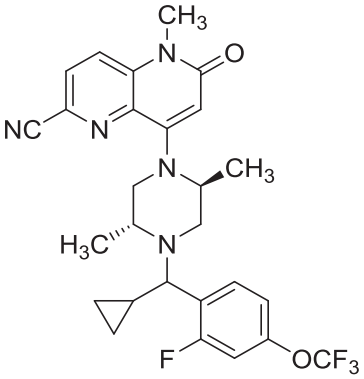
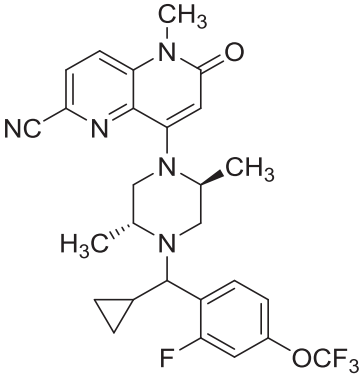
459		1.0	585.9	H	2.82
460		1.0	493.3	H	2.15
461		1.0	493.3	H	2.16
462		1.0	567.2	D	2.49

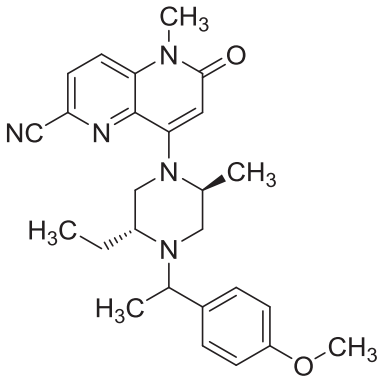
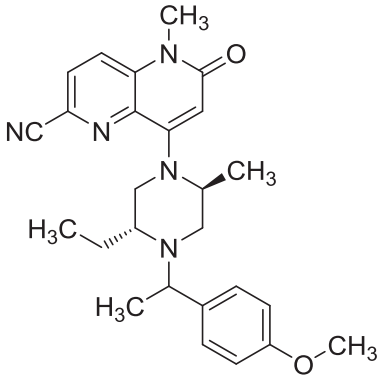
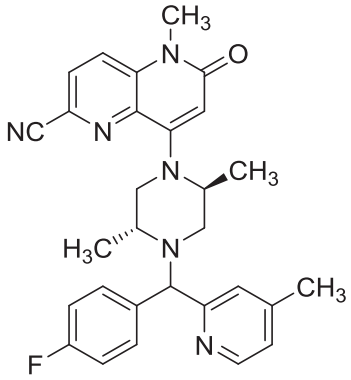
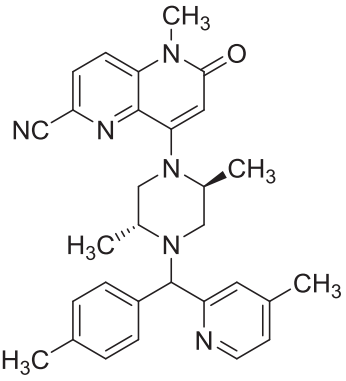
463		1.0	508.2	H	2.12
464		1.0	508.2	H	2.13
465		1.0	553.0	H	2.34
466		1.0	567.2	H	2.50

467		1.0	553.3	H	2.36
468		1.0	567.2	H	2.50
469		1.0	551.2	H	2.3

470		1.0	497.1	H	2.19
471		2.0	501.3	H	1.44
472		2.0	501.3	D	2.33
473		2.0	501.3	H	1.51

474		2.0	501.2	H	1.48
475				H	
476		1.0	497.2	D	2.24
477		1.0	497.1	H	2.13

478		1.0	497.2	H	2.14
479		1.0	497.1	H	2.24
480		2.0	530.4	H	1.81
481		1.0	530.4	H	2.61

482		2.0	446.3	H	2.25
483		2.0	446.3	H	2.18
484		1.0	497.3	D	2.0
485		1.0	493.4	D	2.1

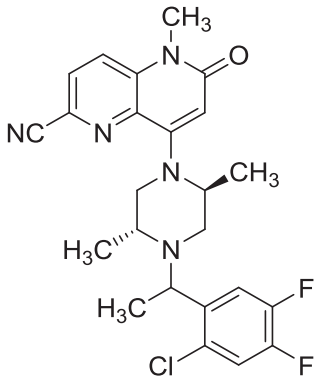
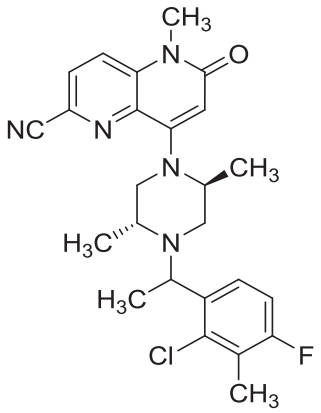
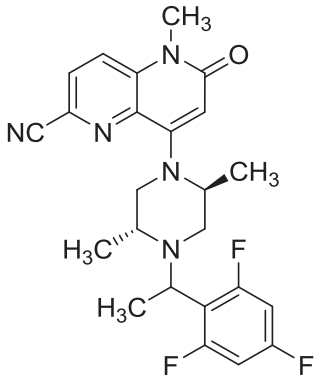
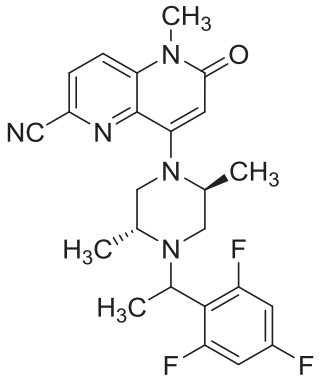
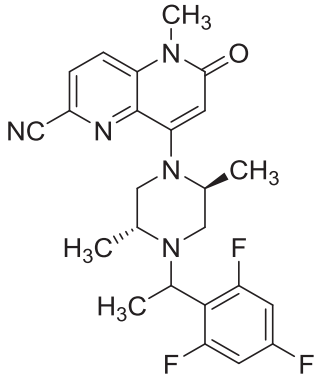
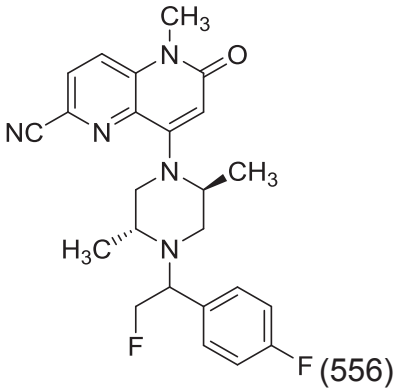
486		1.0	472.1	H	1.5
487		1.0	468.2	H	2.8
488		1.0	456.1	H	2.5
489					

TABLA 4B

Ej. No.	Estructura	Obs. Ión MS	Método QC	Estereo Quím	RT:
555					

EJEMPLO 556

8-[(2S,5R)-4-[2-fluoro-1-(4-fluorofenil)etil]-2,5-dimetilpiperazin-1-il]-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo



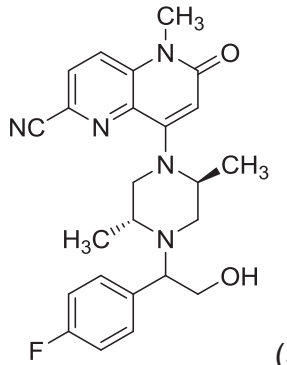
(556)

En un vial sellado, se disolvió 8-((2S,5R)-4-(1-(4-fluorofenil)-2-hidroxietil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo (70 µL, 0.166 mmol) en diclorometano (828 µL) y se enfrió en un baño de hielo. Después de la agitación durante 5 minutos, se agregó trifluoruro de bis(2-metoxietil)aminosulfuro (36.6 mg, 0.166 mmol). La reacción se selló y se dejó calentar lentamente a temperatura ambiente durante 3 horas. El análisis LC/MS mostró que el material de partida se consumió y un nuevo pico principal presente consistente con el producto. Se añadió por goteo una solución saturada de

carbonato de sodio acuoso hasta que cesó la evolución del gas. La porción acuosa se extrajo 2 veces con diclorometano. Las porciones orgánicas combinadas se secaron bajo una corriente de nitrógeno. El material crudo se purificó mediante LC/MS preparativa con las siguientes condiciones: Columna: XBridge C18, partículas de 200 mm x 19 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: acetonitrilo al 5:95: agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95:5 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Gradiente: una retención de 0 minutos al 30% B, 30-70% B durante 20 minutos, luego se mantuvo 5 minutos a 100% B; Tasa de flujo: 20 ml/min; Temperatura de columna: 25 °C. La recolección de fracciones fue activada por señales de MS y UV. Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga para proporcionar 42 mg del compuesto del título. Estereoquímica: D

EJEMPLOS 557 Y 558

8-((2S,5R)-4-(1-(4-fluorofenil)-2-hidroxietil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo



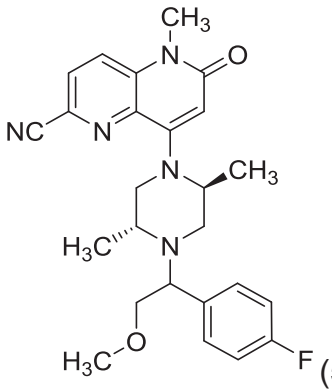
(557-558)

Se disolvió trifluorometanosulfonato 2-((2R,5S)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-2-(4-fluorofenil)etan-1-ol, TFA (546 mg, 1.490 mmol) y 6-ciano-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-4-ilo (497 mg, 1.490 mmol) en bruto en acetonitrilo (14.9 mL). Se añadió base de Hunig (0,260 ml, 1,490 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 80ºC durante la noche. El material bruto se cromatografió con metanol al 0-15% en diclorometano en una columna de gel de sílice de 24 g para proporcionar el producto como una mezcla de diastereoisómeros. El material crudo se purificó mediante LC/MS preparativa con las siguientes condiciones:

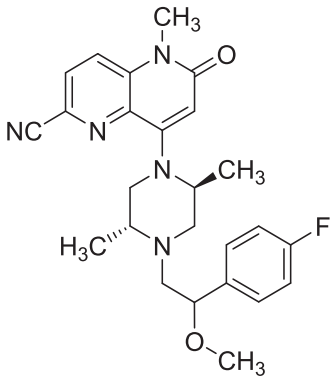
Columna: XBridge C18, partículas de 200 mm x 19 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: acetonitrilo al 5:95: agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95:5 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Gradiente: una retención de 0 minutos al 15% B, 15-55% B durante 25 minutos, luego se mantuvo 5 minutos a 100% B; Tasa de flujo: 20 ml/min; Temperatura de columna: 25 °C. La recolección de fracciones fue activada por señales de MS y UV. Las fracciones que contenían los productos se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga. El Ejemplo 557 (3.3 mg) se aisló como el primer producto eluyente y su pureza estimada por análisis LCMS fue del 100%. El Ejemplo 558 (16.7 mg) se aisló como el segundo producto eluyente y su pureza estimada por análisis LCMS fue del 98%.

EJEMPLOS 559 A 561

8-((2S,5R)-4-(1-(4-fluorofenil)-2-metoxietil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo (559-560) y 8-((2S,5R)-4-(2-(4-fluorofenil)-2-metoxietil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo (561)

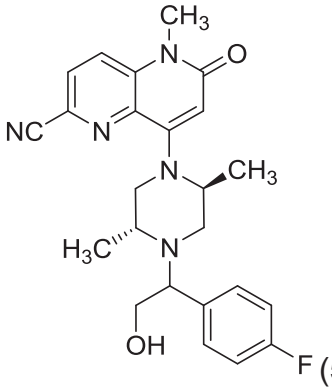


(559-560)

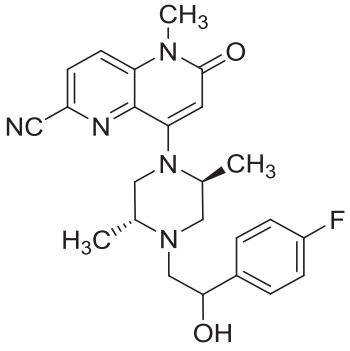


(561)

Intermedios 559A, 560A, y 561A: 8-((2S,5R)-4-(1-(4-fluorofenil)-2-hidroxietil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo (559A y 560A) y 8-((2S,5R)-4-(2-(4-fluorofenil)-2-hidroxietil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo (561A)



(559A-560A)



(561A)

Se calentó la mezcla de 2-(4-fluorofenil)oxirano (0.022 mL, 0.180 mmol) y 8-((2S,5R)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo (44.6 mg, 0.15 mmol) en MeCN (0.3 mL) en un sintetizador de microondas a 100 ºC durante 10 horas. Los tres Intermedios se separaron mediante LC/MS preparativa con las siguientes condiciones: Columna: XBridge C18, 200 mm x 19 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: acetonitrilo al 5:95: agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95:5 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Gradiente: una retención de 0 minutos al 18% B, 18-58% B durante 25 minutos, luego se mantuvo 5 minutos a 100% B; Tasa de flujo: 20 ml/min; Temperatura de columna: 25 °C. La recolección de fracciones fue activada por señales de MS y UV. Las fracciones que contenían Intermedios 559A se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga. Las fracciones que contenían Intermedios 560A se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga. Las fracciones que contenían Intermedios 561A se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga.

Ejemplo 559: 8-((2S,5R)-4-(1-(4-fluorofenil)-2-metoxietil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo, Isómero 1

A la mezcla de Intermedio 559A (9 mg, 0.021 mmol) y yodometano (4.52 µL, 0.072 mmol) en DMF (0.3 mL) se agregó NaH (2.89 mg, 0.072 mmol) en polvo al 60%, seguido de la adición de THF (0.3 mL)). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El material crudo se purificó mediante LC/MS preparativa con las siguientes condiciones: Columna: XBridge C18, 200 mm x 19 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: acetonitrilo al 5:95:

agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95:5 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Gradiente: una retención de 0 minutos al 31% B, 31-71% B durante 20 minutos, luego se mantuvo 4 minutos a 100% B; Tasa de flujo: 20 ml/min; Temperatura de columna: 25 °C. La recolección de fracciones fue activada por señales de MS y UV. Las fracciones que contenían el Ejemplo 559 se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga. Estereoquímica: H

Ejemplo 560: 8-((2S,5R)-4-(1-(4-fluorofenil)-2-metoxietil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo, Isómero 2

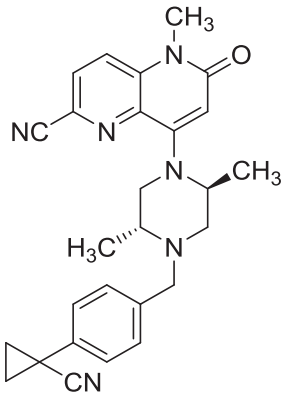
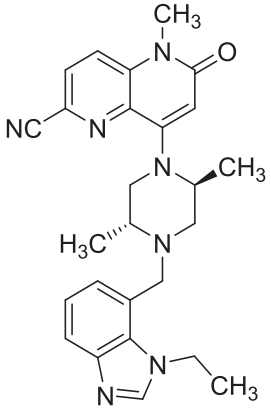
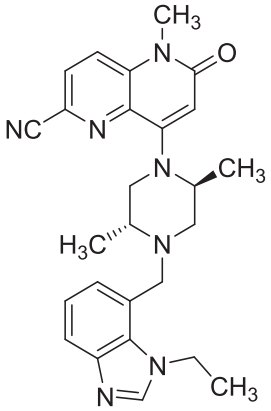
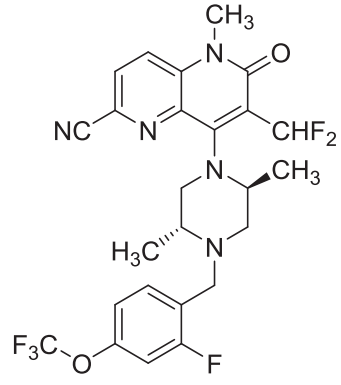
El Ejemplo 560 se preparó de acuerdo con el procedimiento general para la preparación del Ejemplo 559, excepto que se utilizó Intermedio 560A en lugar de Intermedio 559A. Estereoquímica: H

Ejemplo 561: 8-((2S,5R)-4-(2-(4-fluorofenil)-2-methoxietil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo

El Ejemplo 561 se preparó de acuerdo con el procedimiento general para la preparación del Ejemplo 559, excepto que se utilizó Intermedio 561A en lugar de Intermedio 559A. Estereoquímica: H

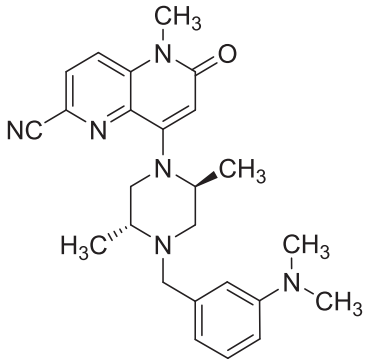
TABLA 5

Ej. No.	Estructura	Método QC	Obs. Ión MS	Estereo Quím	RT:

567		2.0	453.2	H	1.27
568				H	
569				H	
570		1.0	540.2	H	2.6

EJEMPLO 573

8-((2S,5R)-4-(3-(dimetilamino)bencil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo

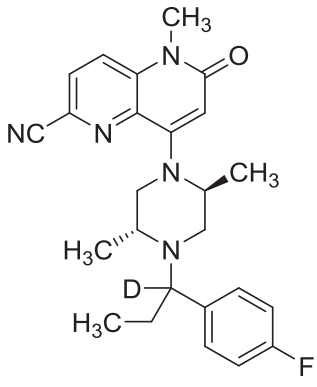


(573)

A una mezcla de benzaldehído de 3-(dimetilamino) (8.95 mg, 0.060 mmol) y 8-((2S,5R)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo (0.018 g, 0.06 mmol) en DCE (0.3 mL) se agregó ácido acético (0.014 mL, 0.240 mmol), luego se agregó triacetoxiborohidruro de sodio (0.025 g, 0.120 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. El material crudo se purificó mediante LC/MS preparativa con las siguientes condiciones: Columna: XBridge C18, 200 mm x 19 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: acetonitrilo al 5:95: agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95:5 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Gradiente: una retención de 0 minutos al 39% B, 39-79% B durante 20 minutos, luego se mantuvo 4 minutos a 100% B; Tasa de flujo: 20 ml/min; Temperatura de columna: 25 °C. La recolección de fracciones fue activada por señales de MS y UV. Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga. Estereoquímica: H.

EJEMPLOS 574 Y 575

8-((2S,5R)-4-(1-(4-fluorofenil)propil-1-d)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo



(574-575)

Se colocó una mezcla de 8-((2S, 5R)-2,5-dimetilpiperazin-1-il) -5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo (100 mg, 0,336 mmol), 4'-fluoropropiofenona (0,056 ml, 0,404 mmol) y isopropóxido de titanio (IV) (0,4 ml, 1,365 mmol) en THF anhidro (0,5 ml) en un vial de 1 recipiente y se selló bajo nitrógeno. La mezcla se calentó a 70 °C durante la noche, tiempo durante el cual se convirtió en una solución de color naranja. Después de enfriar, se agregó cianoborodeuteruro de sodio (44.0 mg, 0.668 mmol) y metanol-d_4 (0.4 mL) (Aldrich> 99.8% de átomos D) y se continuó el calentamiento a 45 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió y se apagó mediante la adición de 1 mL de D_2O. La mezcla resultante se suspendió en agua y cloroformo. Esta suspensión se filtró, el material sólido se lavó con cloroformo y los lavados se combinaron con el filtrado y se transfirieron a un embudo de decantación. La capa orgánica se recolectó, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró al vacío. Luego, el residuo (142 mg) se fraccionó utilizando cromatografía ultrarrápida usando gel de sílice eluido con EtOAc al 15% en DCM. Las fracciones homogéneas se combinaron y se evaporaron a presión reducida para proporcionar 57.8 mg de una espuma de color amarillo pálido. Este material se disolvió en 2 mL de acetonitrilo y se purificó adicionalmente usando HPLC preparativa. [Columna: Sunfire C18 19mm x 150 mm, disolvente A: 10% ACN-90% H_2O-0.1% TFA, disolvente B: 90 % ACN-10% H_2O-0.1% TFA: Inicio % B 10, Final B100, tiempo de gradiente 20 min. Recolección por UV, longitud de onda, 220 nm. El pico principal se recolectó y se concentró al vacío. El residuo se repartió entre DCM y la solución 1 M Na_2CO_3. La fase orgánica se recolectó y la fase acuosa se volvió a extraer con DCM. Los extractos combinados se

secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron para proporcionar 32,2 mg de un sólido amarillo pálido. Este material se fraccionó luego utilizando cromatografía quiral SFC para proporcionar dos productos diastereoméricos.

El rendimiento de los Ejemplos 574 fue de 6.9 mg, y su pureza fue de 95% como se determinó mediante LC/MS analítica. La NMR de protón se adquirió en DMSO deuterado. La supresión del agua a 3.52 ppm parece haber reducido las intensidades de los picos adyacentes y oscureció algunos picos con el agua residual restante. La RMN se reporta sin corregir: ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.10 (d, J=8.8 Hz, 1.0H), 8.05-8.00 (m, 1.0H), 7.34 (br dd, J=8.4, 5.6 Hz, 2.1H), 7.13 (br t, J=8.7 Hz, 2.0H), 5.98 (s, 1.0H), 4.39 (br s, 0.8H), 2.72 (br dd, J=11.6, 3.1 Hz, 1.0H), 2.06 (br d, J=11.3 Hz, 1.0H), 1.94-1.79 (m, 0.8H), 1.55-1.38 (m, 0.8H), 1.12 (br d, J=6.4 Hz, 3.0H), 1.06 (br d, J=6.4 Hz, 3.1H), 0.64-0.54 (m, 3.0H).

El rendimiento del Ejemplo 575 fue de 3.4 mg, y su pureza fue de 95% como se determinó mediante LC/MS analítica. La NMR de protón se adquirió en DMSO deuterado. La supresión del agua a 3.50 ppm parece haber reducido las intensidades de los picos adyacentes y oscureció algunos picos con el agua residual restante. La RMN se reporta sin corregir: ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.13-8.08 (m, 1.0H), 8.05-8.01 (m, 1.1H), 7.37 (dd, J=8.2, 5.8 Hz, 2.0H), 7.16 (t, J=8.7 Hz, 2.0H), 6.00 (s, 1.0H), 4.46 (br s, 0.7H), 3.36 (br s, 0.6H), 2.97 (dd, J=11.1, 3.2 Hz, 0.9H), 2.75-2.67 (m, 1.0H), 2.63 (br dd, J=11.4, 3.2 Hz, 0.9H), 1.89-1.75 (m, 0.8H), 1.58-1.47 (m, 0.8H), 1.21 (d, J=6.4 Hz, 3.0H), 0.97 (d, J=6.4 Hz, 3.0H), 0.66-0.56 (m, 3.0H).

Se desarrolló un método de separación quiral SFC como se describe en los detalles experimentales a continuación. Aproximadamente 33,5 mg de muestra se resolvieron en dos picos recolectados en IPA p/0.1% DEA. La pureza quiral para los aislados se determinó utilizando las condiciones cromatográficas analíticas a continuación.

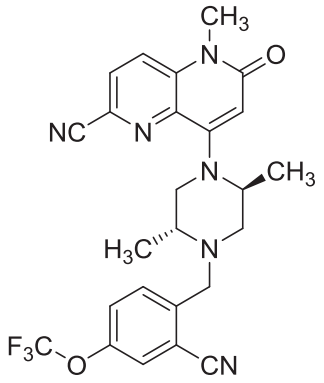
Isolado	Pureza Quiral
Primer pico de eluente	>95 %

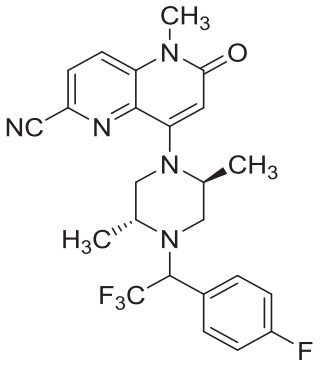
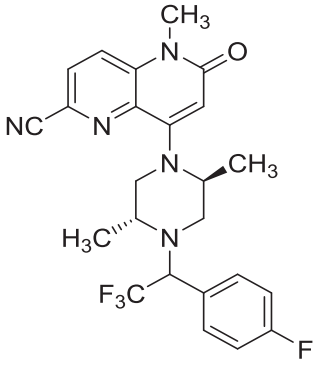
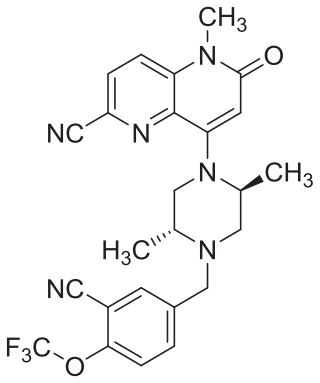
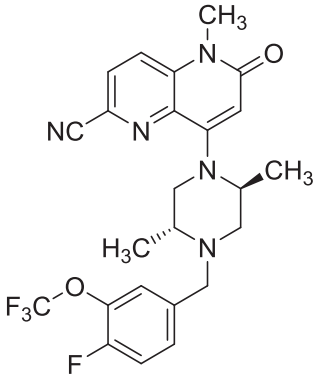
Segundo pico de eluente	>95 %

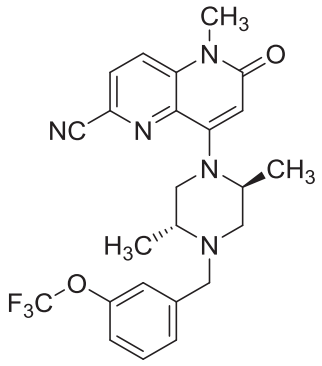
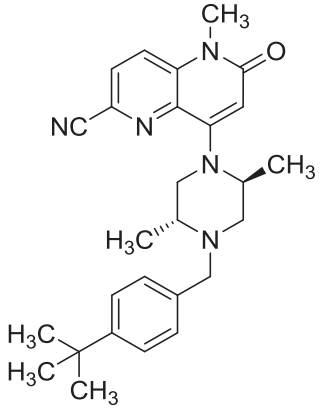
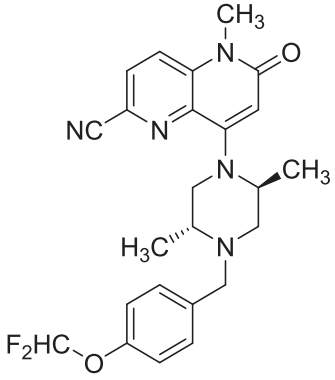
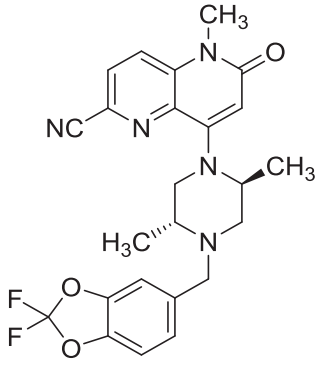
Condiciones de la cromatografía quiral de SFC preparativa:
Instrumento: Aguas 100 Prep SFC
Columna: Quiral AD, 30 x 250 mm. 5 micras
Fase móvil: 85% CO_2/ 15% MeOH p/0.1%DEA
Condiciones de Flujo: 100 mL/min
Longitud de onda del detector: 220 nm
Detalles de Inyección: 400 µL 29,2 mg se disolvió en 3 mL MeOH

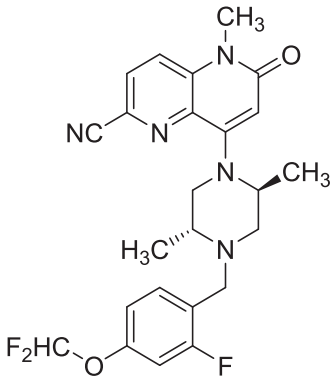
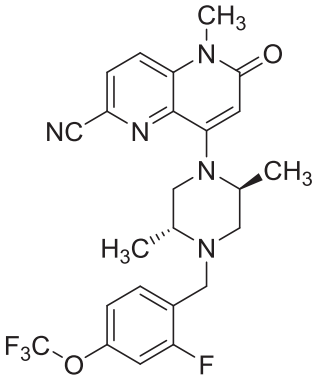
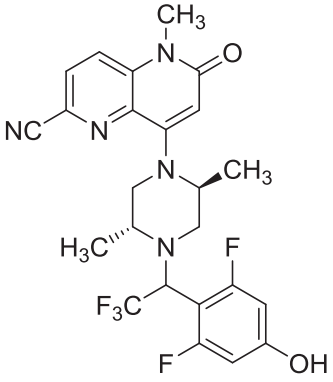
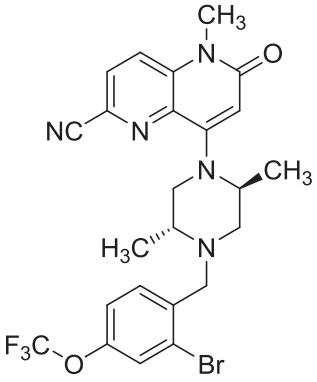
Los compuestos en la Tabla 7 se prepararon a partir de (R)-5-metil-8-(3-metilpiperazin-1-il)-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2,7-dicarbonitrilo o bis-clorhidrato de 8-((2S,5R)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-7-fluoro-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo utilizando condiciones de reacción similares a las utilizadas para preparar los Ejemplos 573 a 575. Cuando la reacción proporcionó una mezcla de diastereómeros, la mezcla se separó utilizando cromatografía preparativa o cromatografía quiral preparativa. La estereoquímica absoluta no se asignó en el enlace carbono-nitrógeno recién formado.

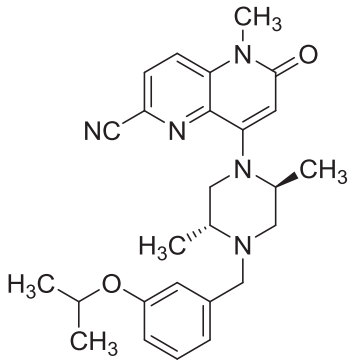
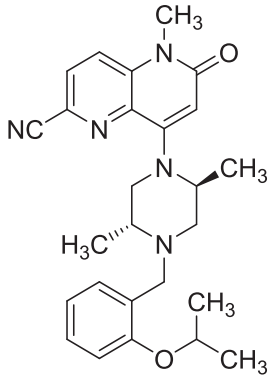
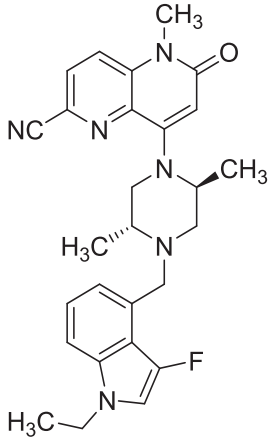
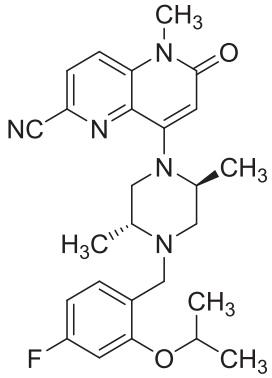
TABLA 7

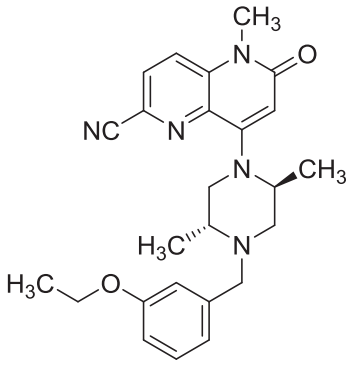
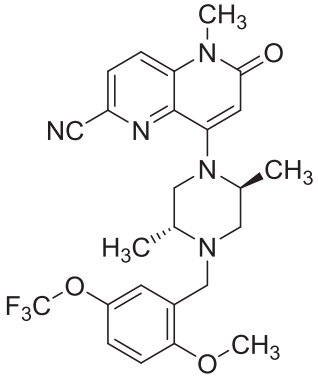
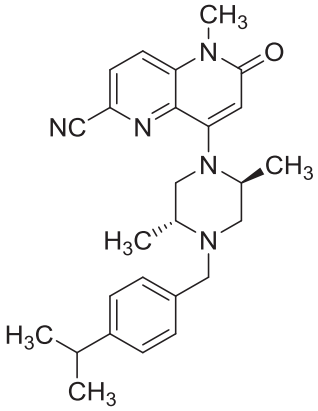
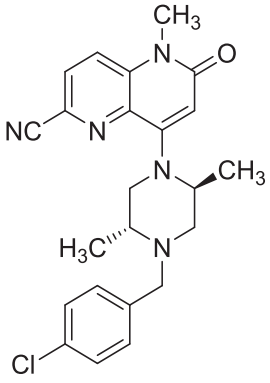
Ej. No.	Estructura	Método QC	Obs. Ión MS	Estereo Quím	RT:
581		2.0	497.1	H	1.51

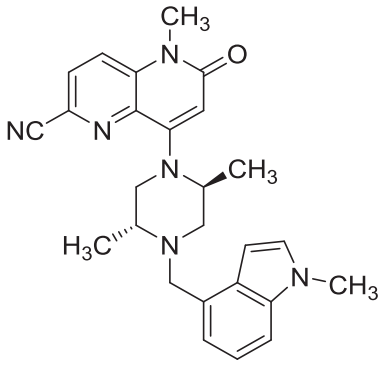
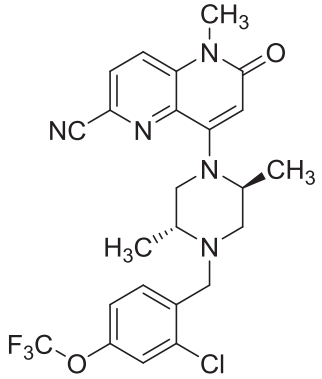
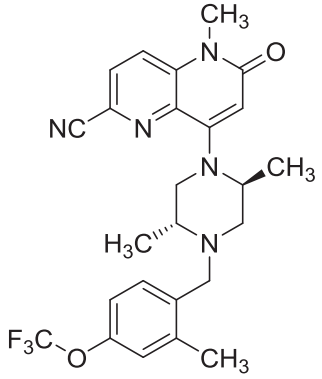
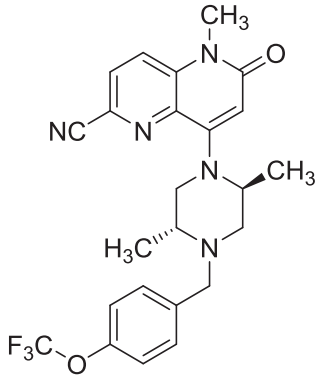
582		2.0	474.2	H	2.23
583		2.0	474.2	H	2.25
584		1.0	497.2	H	2.33
585		2.0	490.1	H	1.49

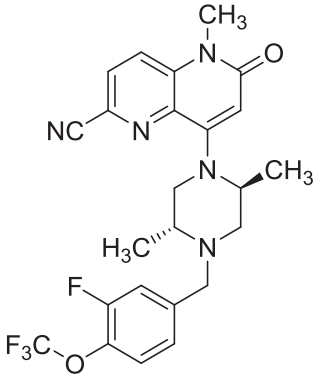
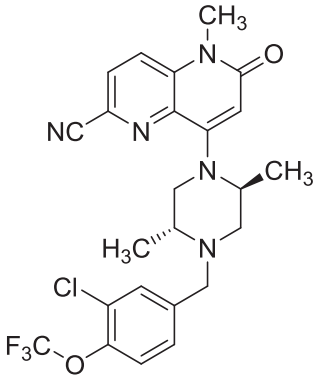
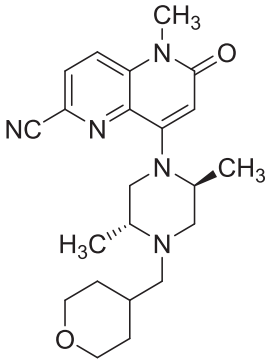
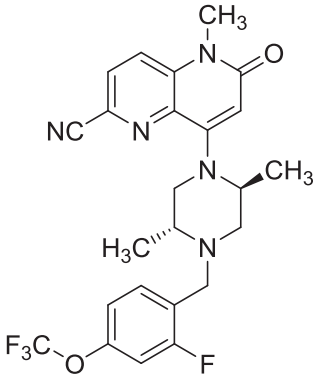
586		2.0	472.2	H	1.44
587		1.0	444.2	H	2.61
588		2.0	454.1	H	1.39
589		2.0	468.2	H	1.46

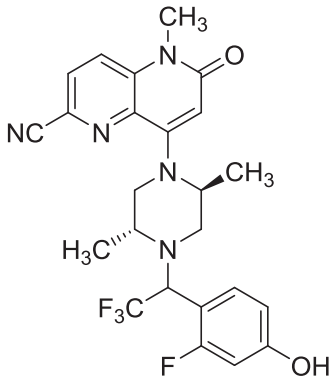
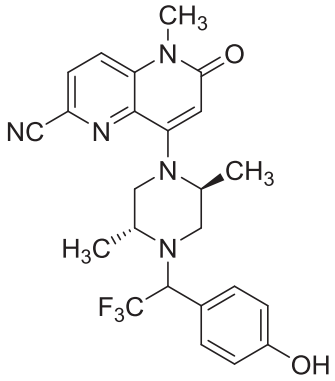
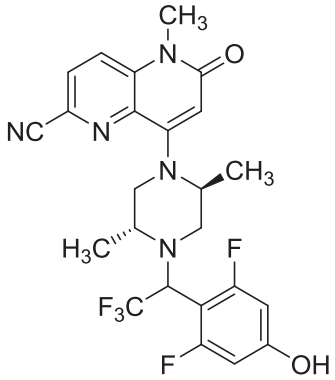
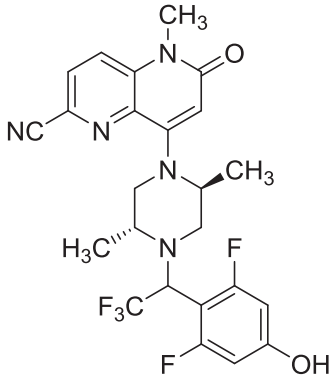
590		2.0	472.2	H	1.6
591		2.0	490.2	H	1.43
592		1.0	508.2	D	1.97
593		1.0	551.4	H	2.74

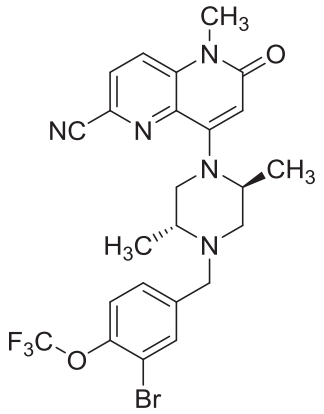
594					
595					
596					
598					

599					
601		1.0	502.2	H	2.42
602		2.0	430.2	H	1.5
604					

606		1.0	441.2	H	2.19
607		2.0	506.1	H	1.59
608		1.0	486.1	H	2.67
609		1.0	472.1	H	2.5

610		2.0	490.2	H	1.54
611		2.0	506.1	H	1.61
623		2.0	396.2	H	1.2
624		1.0	490.2	H	2.5

625		1.0	490.2	D	2.43
626		2.0	472.1	D	1.38
627		1.0	508.3	H	1.89
628		1.0	508.1	H	1.89

629		1.0	550.1	H	2.7

Métodos LCMS

Método A: Columna: XBridge BEH XP C18 (2.1 x 50 mm), 2.5 µm; Fase móvil A: Acetato de amonio 10 mM: acetonitrilo (95:5), Fase móvil B: Acetato de amonio 10 mM: acetonitrilo (5:95), Gradiente = 0-100% de B durante 3 minutos; Temperatura: 50 °C; Tasa de flujo: 1.1 mL/min; Detección: UV a 220 nm.

Método B: Columna: XBridge BEH XP C18 (2.1 x 50 mm), 2.5 µm; Fase móvil A: TFA al 0.1 %: acetonitrilo (95:5), Fase móvil B: TFAal 0.1 %: 10 mM: acetonitrilo (5:95), Gradiente = 0-100% de B durante 3 minutos; Temperatura: 50 °C; Tasa de flujo: 1.1 mL/min; Detección: UV a 220 nm.

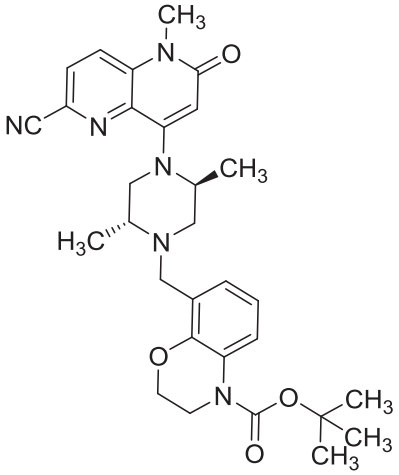
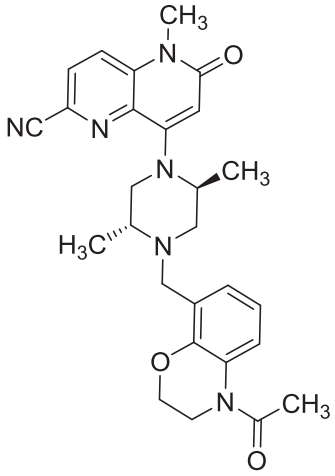
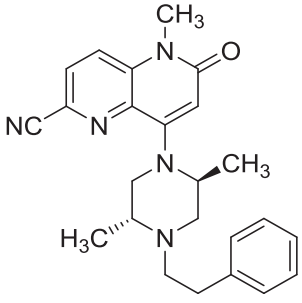
Método C Columna: Kinetex XB-C18 (3 x 75 mm) 2.6 µm; Fase móvil A: Formiato de amonio 10 mM: acetonitrilo (98:2), fase móvil B: Formiato de amonio 10 mM: acetonitrilo (2:98), gradiente = 20-100% de B durante 4 minutos, luego una retención de 0.6 minutos a 100% de B; Temperatura: 27 °C; Tasa de flujo: 1,0 mL/min; Detección: UV a 220 nm.

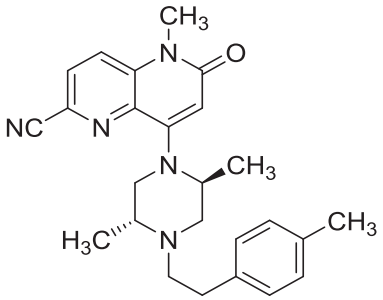
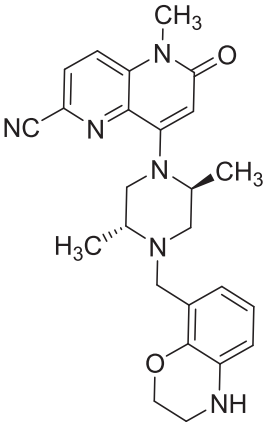
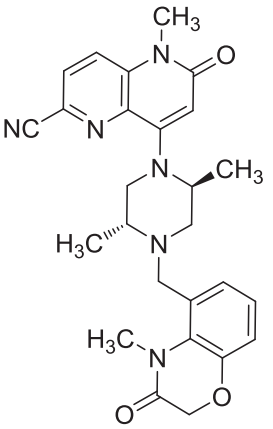
Método D: Columna: Ascentis Express C8 (50 x 2.1 mm) 2.7 µm; Fase Móvil A: Formiato de amonio 10 mM: acetonitrilo (98:2), fase móvil B: Formiato de amonio 10 mM: acetonitrilo (2:98), gradiente = 0-100% de B durante 1,5 minutos, luego una retención de 0.6 minutos a 100% de B; Temperatura: 27 °C; Tasa de flujo: 1.0 mL/min; Detección: UV a 220 nm.

Los ejemplos de la Tabla 8 se prepararon de acuerdo con el procedimiento general descrito en el Ejemplo 246 mediante la alquilación del

nitrógeno de piperazina con un cloruro o bromuro de alquilo. El material bruto se purificó mediante HPLC preparativa para obtener el producto.

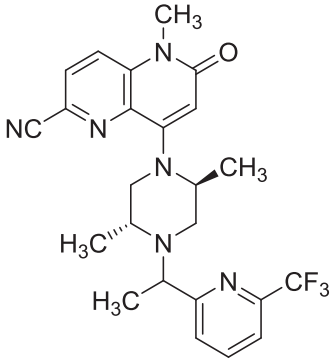
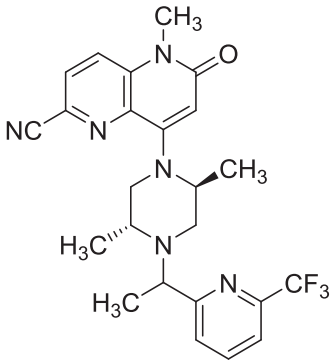
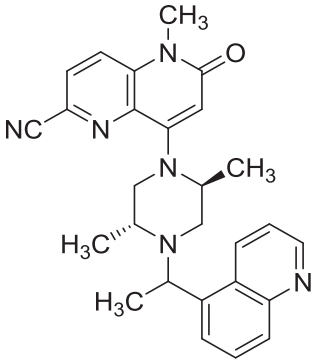
TABLA 8

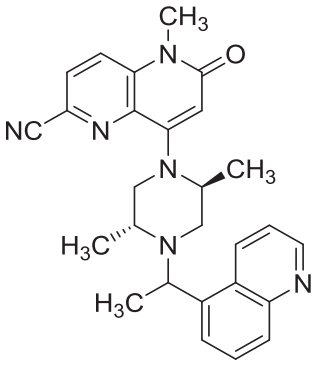
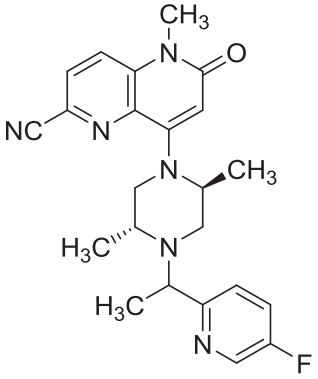
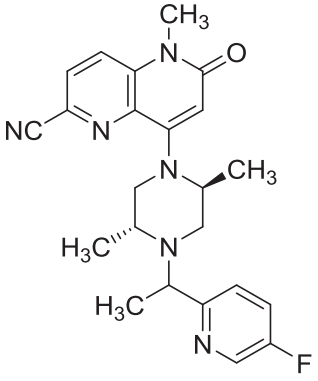
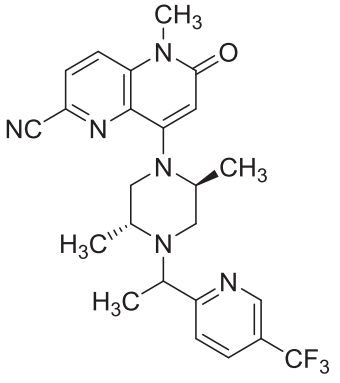
Ej. No.	Estructura	LCMS RT y Método:	M+H	Estereo chem.
630		2.54 A	545.3	H
631		1.6 A	487.2	H
632		1.95 A	402.2	H

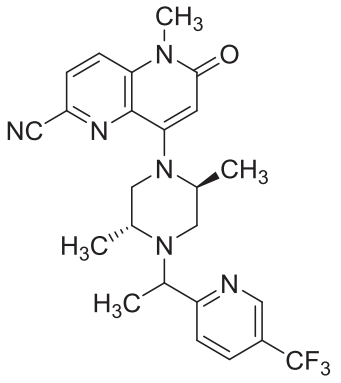
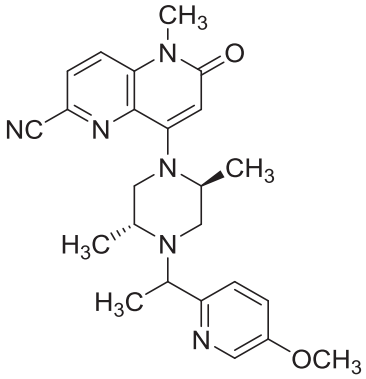
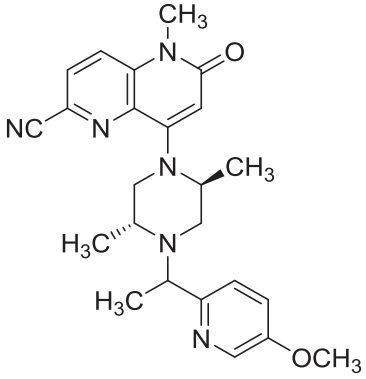
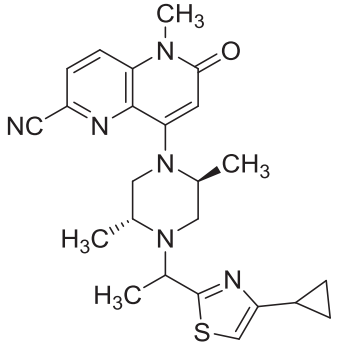
633		2.09 A	416. 2	H
634		1.54 A	445. 2	H
635		2.11 A	473. 2	H

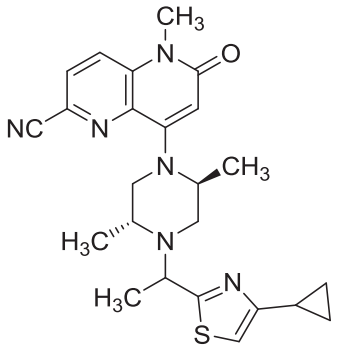
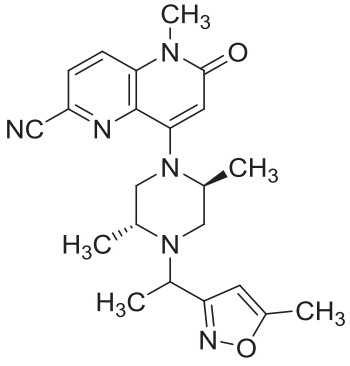
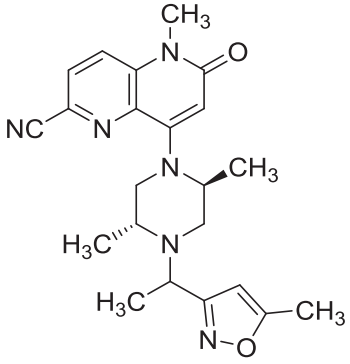
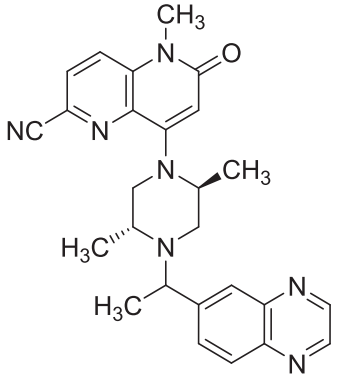
Los compuestos en la Tabla 9 se prepararon a partir de la piperazina apropiada usando el cloruro/bromuro de bencil-metilo correspondiente como se describe para los Ejemplos 308 y 309. Cuando la síntesis proporcionó una mezcla de diastereómeros, la mezcla se separó en la etapa final usando cualquiera cromatografía preparativa o cromatografía quiral preparativa. La estereoquímica absoluta no se asignó en el enlace carbono-nitrógeno recién formado.

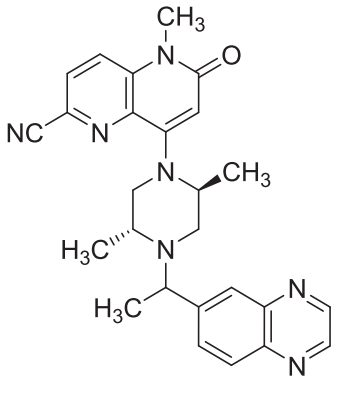
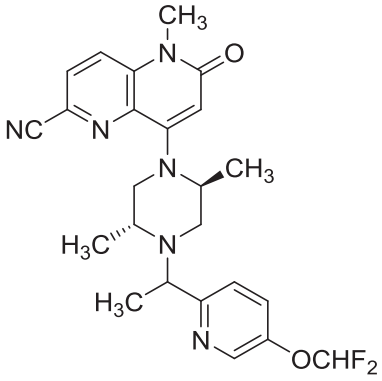
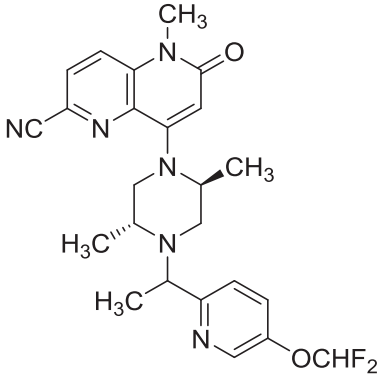
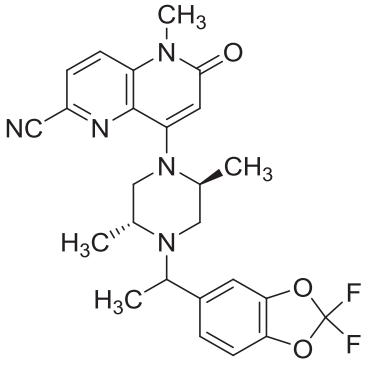
TABLA 9

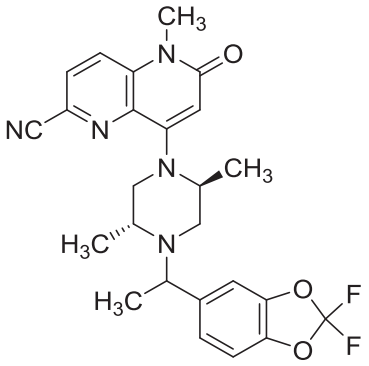
Ej. No.	Estructura	LCMS RT y Método	M+H	Estereoquímica
636		2.09 A	471.2	H
637		2.08 A	471.2	H
638		1.91 B	453.2	H

639		1.89 B	453.2	H
640		1.77 A	421.2	H
641		1.79 A	421.1	H
642		2.08 A	471.2	H

643		2.08 A	471.2	H
644		1.72 A	433.2	H
645		1.68 A	433.2	H
646		2.03 A	449.2	H

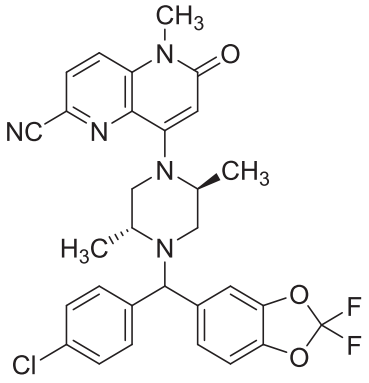
647		2.03 A	449.2	H
648		1.62 A	407.2	H
649		1.70 A	407.2	H
650		1.79 A	454.2	H

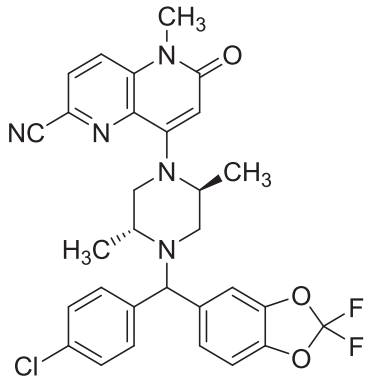
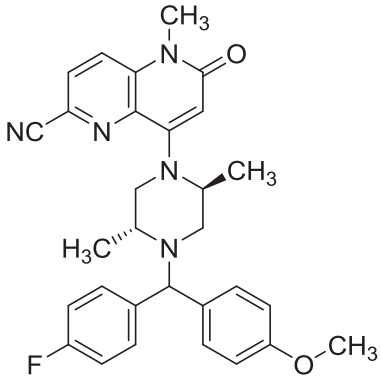
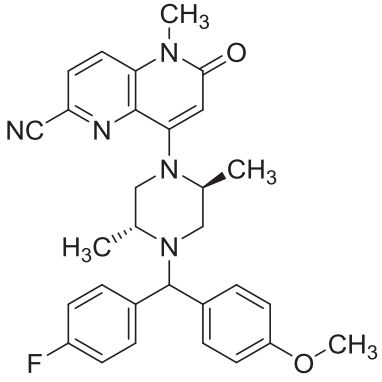
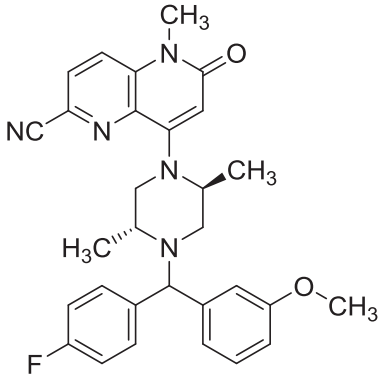
651		1.8 A	454.1	H
652		2.19 A	468.2	H
653		2.22 A	468.2	H
654		2.46 A	482.2	H

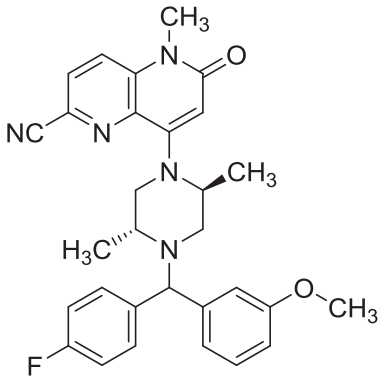
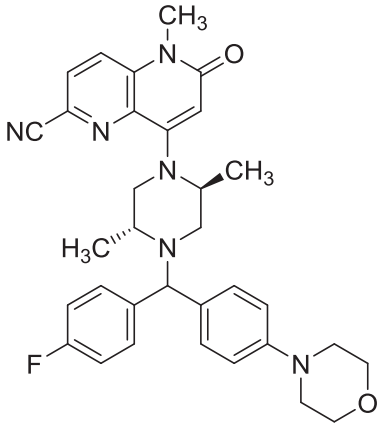
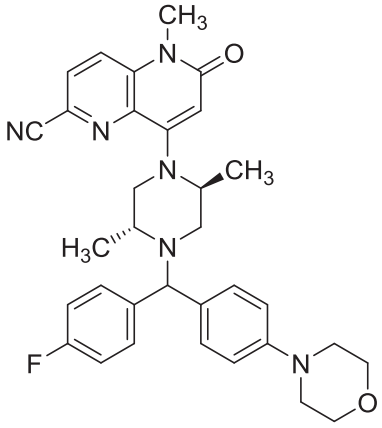
655		2.48 A	482.2	H

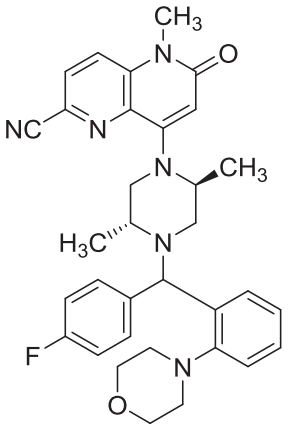
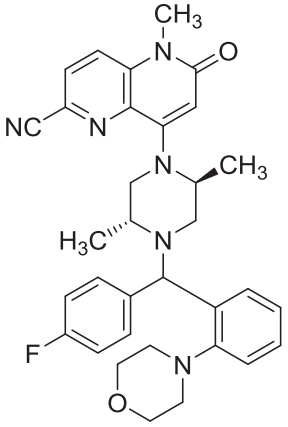
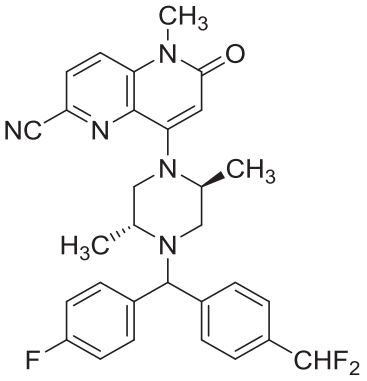
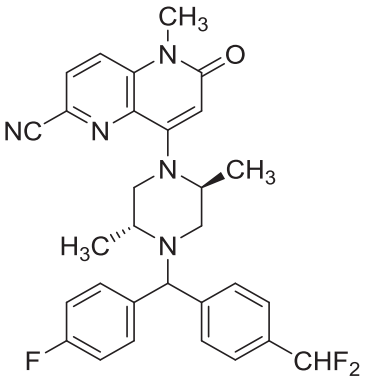
Los compuestos en la Tabla 10 se prepararon a partir de la piperazina apropiada usando el cloruro/bromuro de benzhidrilo correspondiente como se describe para el Ejemplo 302. Cuando la síntesis proporcionó una mezcla de diastereómeros, la mezcla se separó en la etapa final usando cualquiera cromatografía preparativa o cromatografía quiral preparativa. La estereoquímica absoluta no se asignó en el enlace carbono-nitrógeno recién formado.

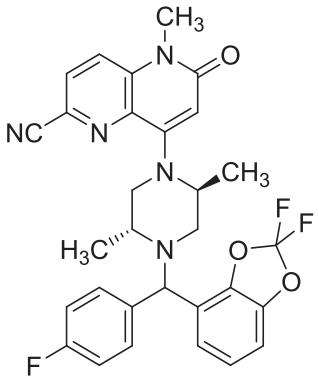
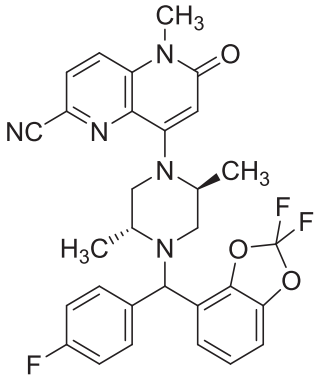
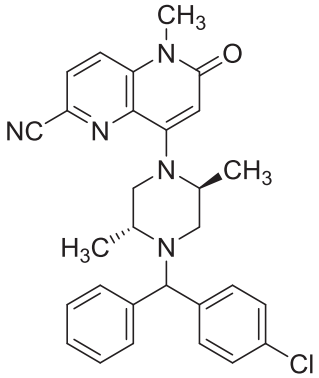
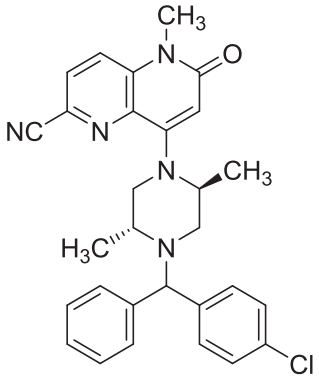
TABLA 10

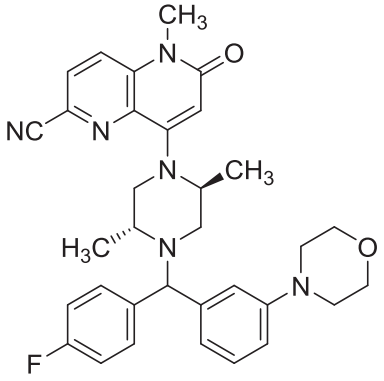
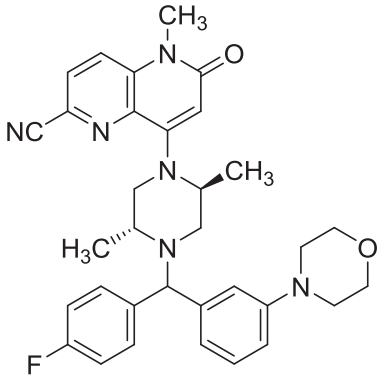
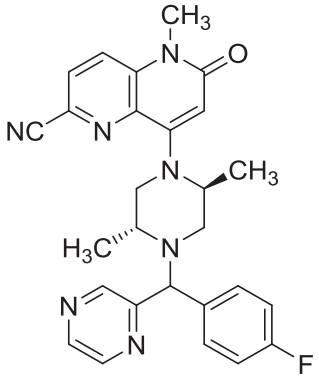
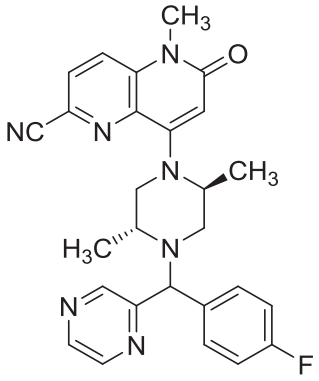
Ej. No.	Estructura	LCMS RT y Método:	M+H	Estereo química
656		2.72 A	579.2	H

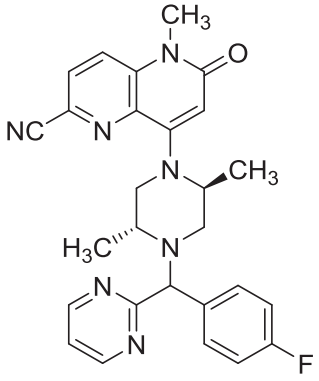
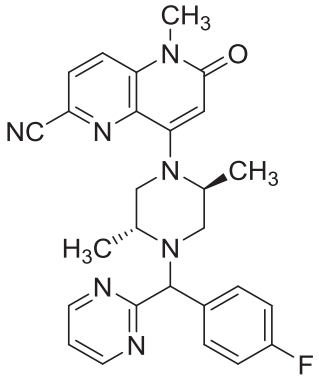
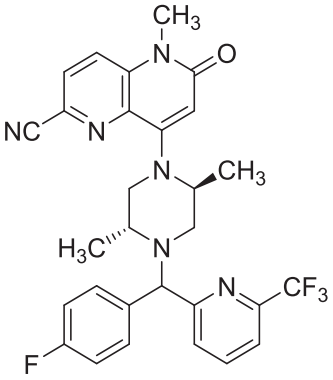
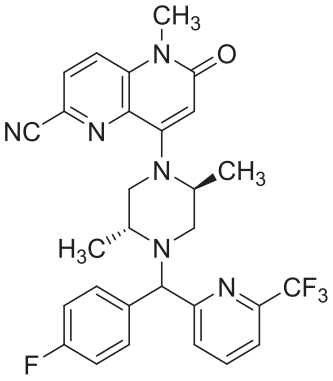
657		2.71 A	579.2	H
658		2.39 A	512.3	H
659		2.40 A	512.3	H
660		2.32 A	512.3	H

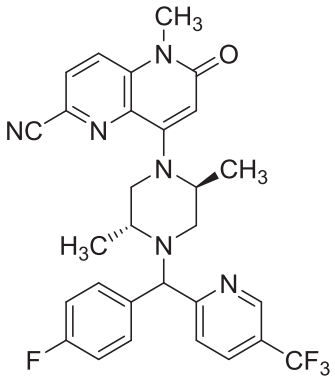
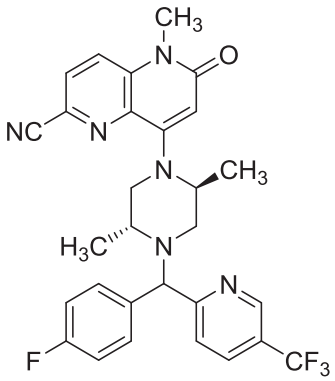
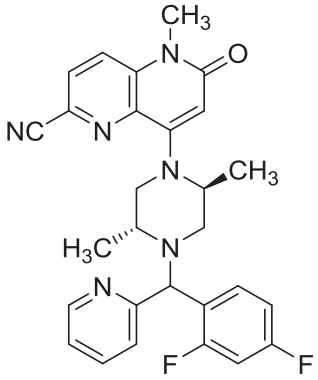
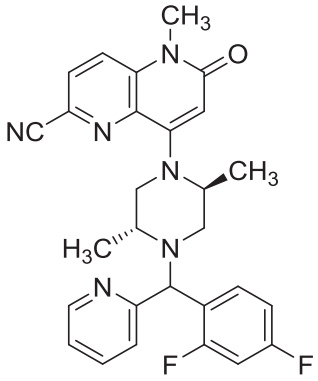
661		2.32 A	512.2	H
662		2.40 A	567.3	H
663		2.36 A	567.3	H

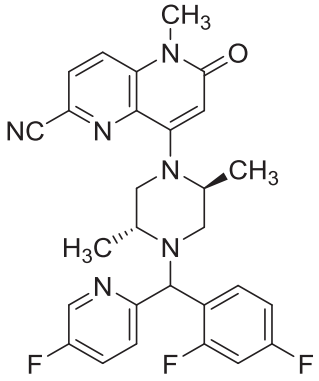
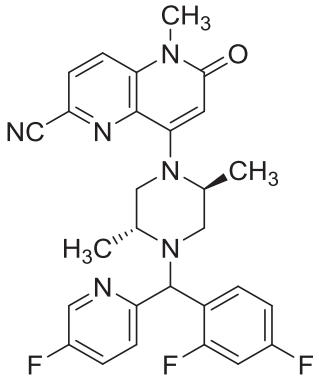
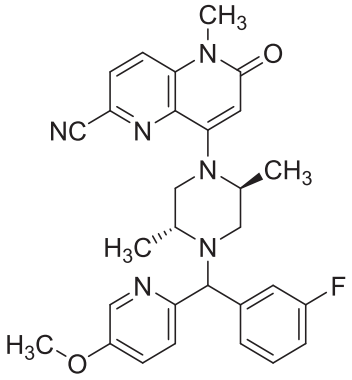
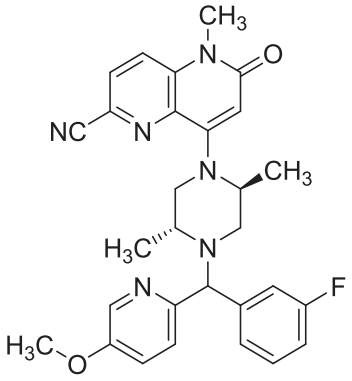
664		2.36 A	567.3	H
665		2.38 A	567.2	H
666		2.63 A	532.2	H
667		2.63 A	532.2	H

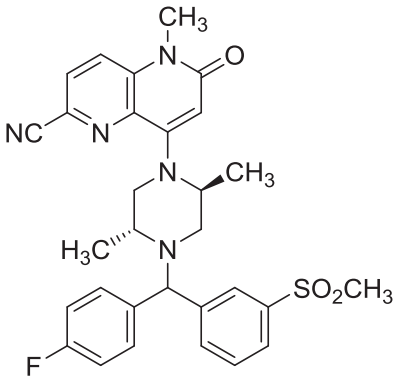
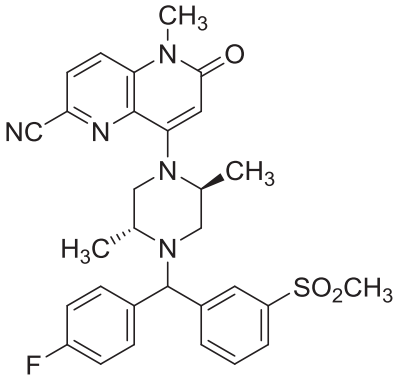
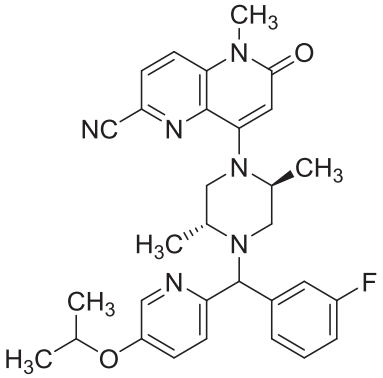
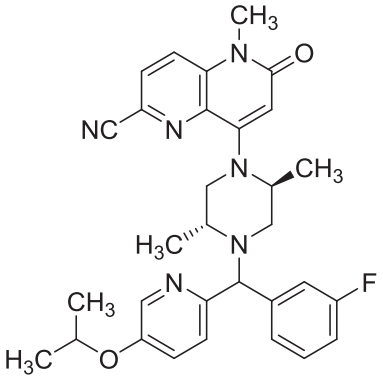
668		2.54 A	562.2	H
669		2.5 A	562.2	H
670		2.52 A	498.2	H
671		2.54 A	498.2	H

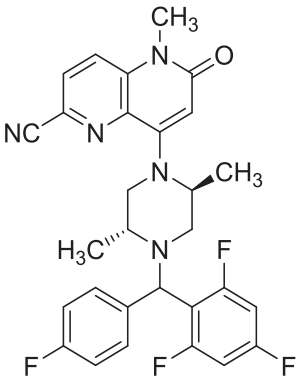
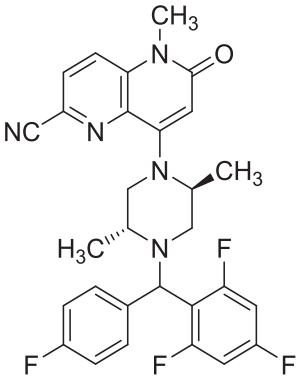
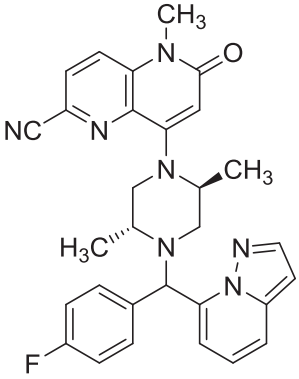
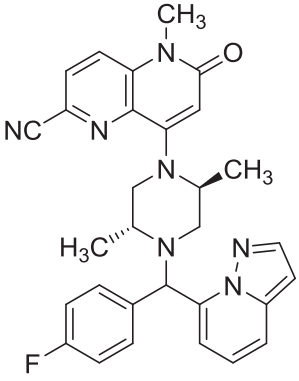
672		2.26 A	567.3	H
673		2.27 A	567.3	H
674		1.90 A	484.2	H
675		1.90 A	484.2	H

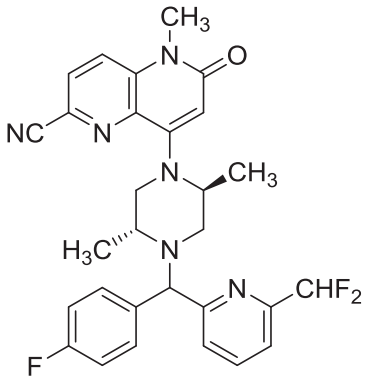
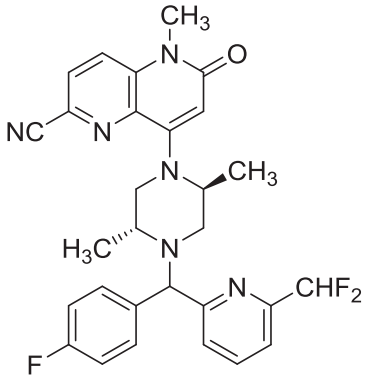
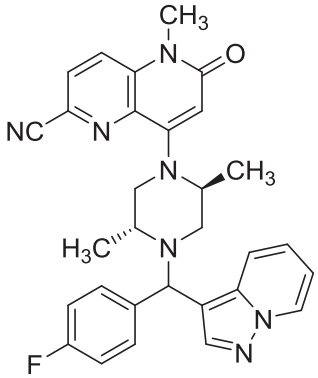
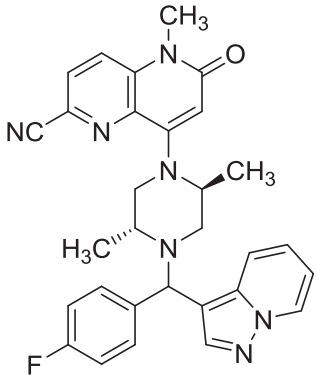
676		1.79 A	484.2	H
677		1.80 A	484.2	H
678		2.49 A	551.2	H
679		2.48 A	551.2	H

680		2.62 A	551.2	H
681		2.62 A	551.2	H
682		2.00 A	501.1	H
683		2.00 A	501.2	H

684		2.15 A	519.2	H
685		2.15 A	519.2	H
686		2.02 A	513.2	H
687		2.03 A	513.2	H

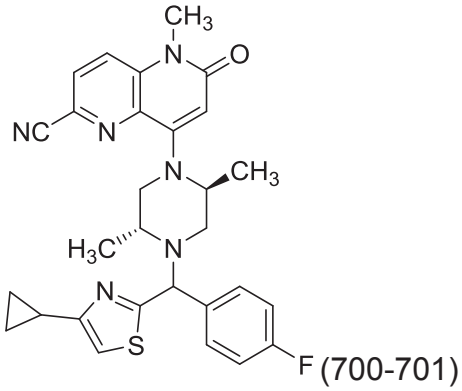
688		1.92 A	560.2	H
689		1.99 A	560.2	H
690		2.27 A	541.2	H
691		2.26 A	541.2	H

692		2.47 A	536.2	H
693		2.47 A	536.2	H
694		2.27 A	522.2	H
695		2.27 A	522.2	H

696		2.19 A	533.2	H
697		2.18 A	533.2	H
698		2.25 A	522.2	H
699		2.25 A	522.2	H

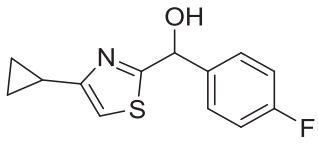
EJEMPLOS 700 Y 701:

8-((2S, 5R)-4-((4-ciclopropiltiazol-2-il) (4-fluorofenil) metil)-2, 5-dimetilpiperazin-1-il)-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo



(700-701)

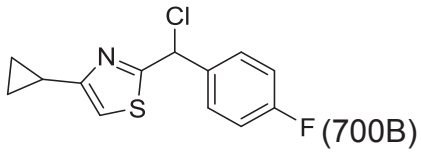
Intermedio 700A: metanol (4-ciclopropiltiazol-2-il)(4-fluorofenil)



(700A)

A una solución agitada de 4-ciclopropiltiazol-2-carbaldehído (0.3 g, 1.96 mmol) en tetrahidrofurano (8 mL) a 0 °C se agregó una solución 1 M de bromuro de (4-fluorofenil)magnesio en THF (3.1 mL, 3.1 mmol) por goteo bajo nitrógeno durante 3 min. La mezcla de reacción se calentó lentamente a temperatura ambiente y se agitó durante 3 h. La reacción se detuvo con una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (50 ml). La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc (3 x 100 mL). La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se evaporó bajo presión reducida para obtener un compuesto crudo. El compuesto bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (utilizando 12 g de columna de gel de sílice; usando 12% -15% acetato de etilo / éter Pet.) para producir (4-ciclopropiltiazol-2-il)(4-fluorofenil) metanol (0,42 g), 1.685 mmol, rendimiento 86%) como un aceite marrón. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.49-7.40 (m, 2H), 7.22-7.10 (m, 3H), 6.77-6.70 (m, 1H), 5.90-5.83 (m, 1H), 2.06-1.95 (m, 1H), 0.88-0.81 (m, 2H), 0.75-0.66 (m, 2H).

Intermedio 700B: 2-(cloro (4-fluorofenil) metil)-4-ciclopropiltiazol



(700B)

A una solución agitada de (4-ciclopropilthiazol-2-il)(4-fluorofenil)metanol (0.15 g, 0.60 mmol) en DCM (4 ml) se agregó cloruro de tionilo (0,178 ml, 2,41 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se calentó a 40 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se concentró a presión reducida para producir el producto bruto. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.66-7.56 (m, 2H), 7.33 (s, 3H), 5.55-5.11 (m, 1H), 2.11-1.95 (m, 1H), 0.94-0.83 (m, 3H), 0.78-0.67 (m, 1H).

Ejemplos 700 y 701: 8-((2S, 5R)-4-((4-ciclopropiltiazol-2-il) (4-fluorofenil) metil)-2, 5-dimetilpiperazin-1-il)-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo

A una solucipon agitada de 8-((2S, 5R)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-5-metil-6-oxo-5, 6-dihidro-1, 5-naftiridina-2-carbonitrilo, HCl (80 mg, 0.24 mmol) en acetonitrilo (8 mL) se agregó DIPEA (0.21 mL, 1.2 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 5 min y luego se agregó 2-(cloro (4-fluorofenil)metil)-4-ciclopropiltiazol (77 mg, 0.29 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 85 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida para producir un producto bruto que se purificó por HPLC quiral preparativa. (Método HPLC Quiral: Columna: CELULOSA-C4 (250 X 21.2) mm, 5 micras, M. Fase: TFA al 0.1% en acetonitrilo, DEA al 0.1% en MeOH 90:10, ISOCRÁTICO para obtener el Pico 1 (Ejemplo 700) y Pico 2 (Ejemplo 701).

Ejemplo 700: (1.6 mg, 2.97 µmol, rendimiento del 1.24 %.) LCMS: *m/z*, 529.2 (M+H); rt 2.27 min; (Método LCMS: Columna: XBridge BEH XP C18 (50 x 2.1) mm, 2.5 µm; Fase móvil A: agua al 95%: acetonitrilo al 5%; acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: agua al 5%: acetonitrilo al 95%; acetato de amonio 10 mM; Flujo: 1.1 mL/min; Temperatura: 50° C; Tiempo (min): 0-3; %B: 0-100%. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.17-8.11 (m, 1H), 8.09-8.02 (m, 1H), 7.69-7.50 (m, 2H), 7.27-7.13 (m, 3H), 6.00 (s, 1H), 5.02 (s, 1H), 4.61-4.47(m, 1H),

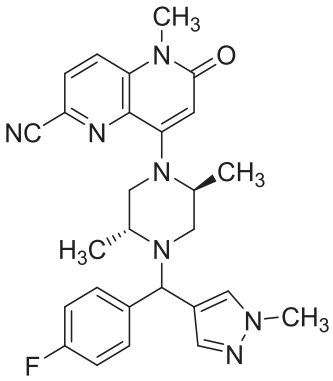
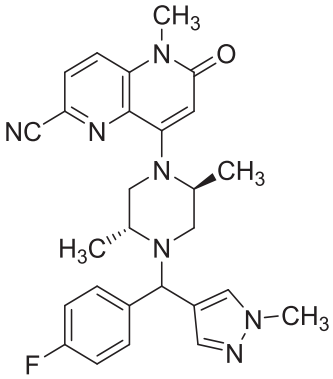
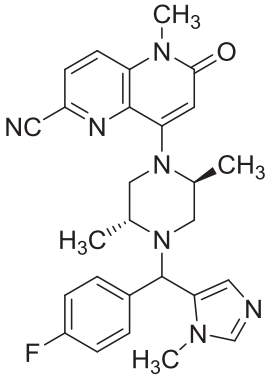
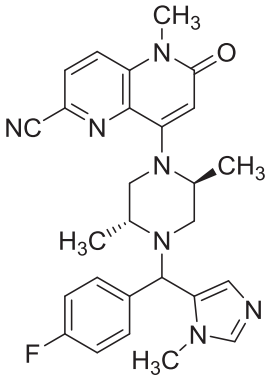
3.70-3.60 (m, 1H), 3.54-3.44 (m, 4H), 3.06-2.93 (m, 2H), 2.42-2.35 (m, 1H), 1.27 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H), 1.02 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H), 0.90-0.80 (m,2H), 0.76-0.63 (m, 2H).

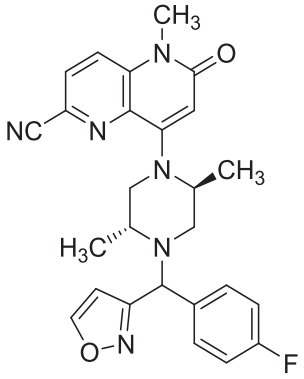
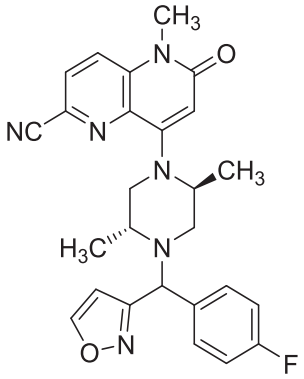
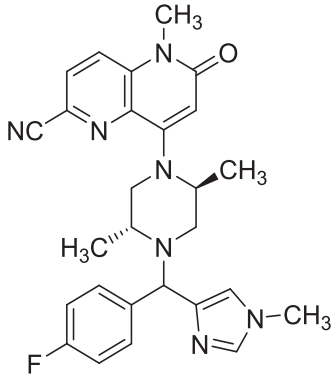
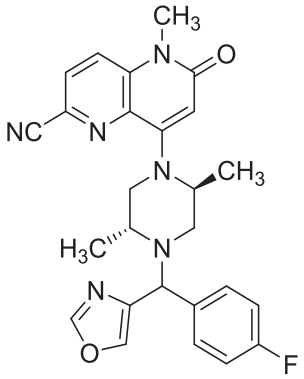
Ejemplo 701: (1.5 mg, 2.84 µmol, rendimiento del 1.2 %.) LCMS: *m/z*, 529.2 (M+H); rt 2.30 min; (Método LCMS: Columna: XBridge BEH XP C18 (50 x 2.1) mm, 2.5 µm; Fase móvil A: agua al 95%: acetonitrilo al 5%; acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: agua al 5%: acetonitrilo al 95%; acetato de amonio 10 mM; Flujo: 1.1 mL/min; Temperatura: 50° C; Tiempo (min): 0-3; %B: 0-100%. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.17-8.10 (m, 1H), 8.09-8.02 (m, 1H), 7.56 (dd, *J* = 5.5, 8.7 Hz, 2H), 7.29-7.13 (m, 3H), 6.01 (s, 1H), 5.09 (s, 1H), 4.63-4.50, (m, 1H), 3.62 (br d, *J* = 12.2 Hz, 1H), 3.54-3.44 (m, 4H), 3.07 (br dd, *J* = 2.4, 3.4 Hz, 1H), 2.85 (dd, *J* = 3.4, 12.0 Hz, 1H), 2.23 (br d, *J* = 11.0, Hz, 1H), 1.19 (dd, *J* = 6.5, 13.6 Hz, 6H), 0.91-0.83 (m, 2H), 0.77-0.68 (m, 2H).

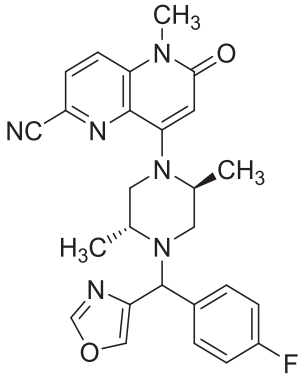
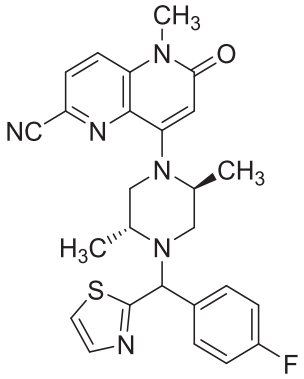
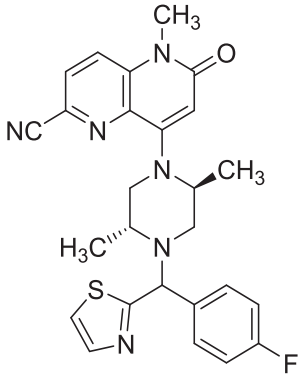
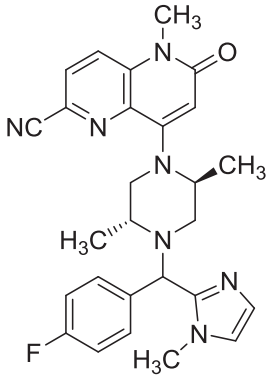
Los ejemplos en la Tabla 11 se prepararon a partir de la piperazina apropiada de acuerdo con el procedimiento general descrito en los Ejemplos 700 y 701, sustituyendo 4-ciclopropiltiazol-2-carbaldehído por el aldehído heterocíclico apropiado en la secuencia sintética. Cuando la síntesis proporcionó una mezcla de diastereómeros, la mezcla se separó en la etapa final usando cualquiera cromatografía preparativa o cromatografía quiral preparativa. La estereoquímica absoluta no se asignó en el enlace carbono-nitrógeno recién formado.

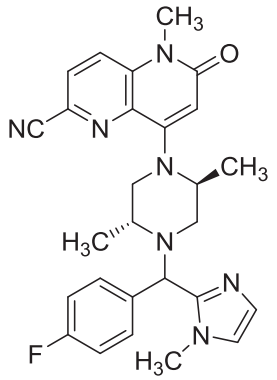
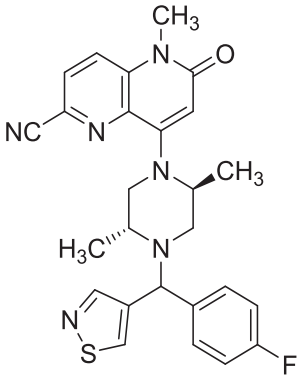
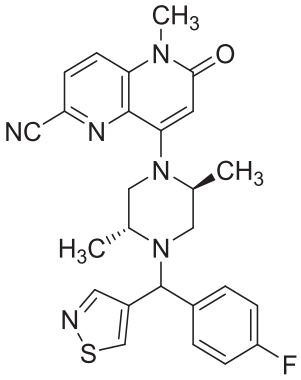
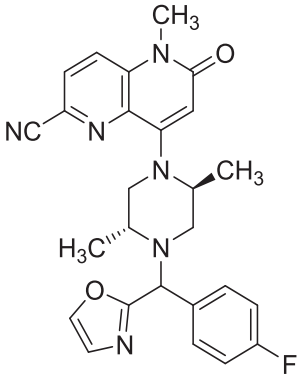
TABLA 11

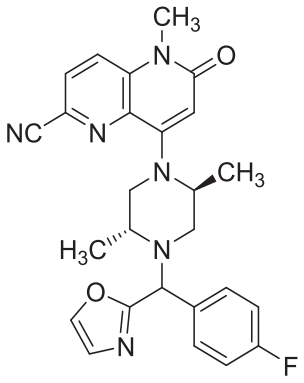
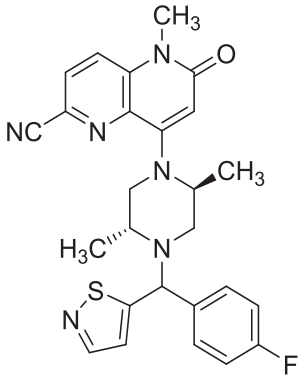
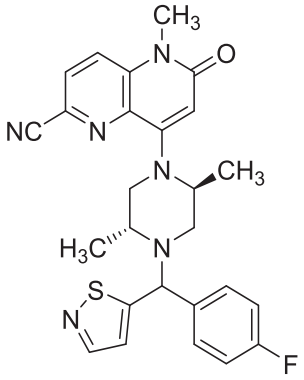
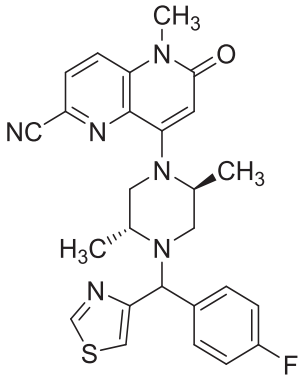
Ej. No.	Estructura	LCMS RT y Método :	M+H	Estereo química

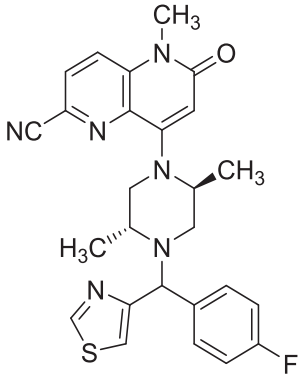
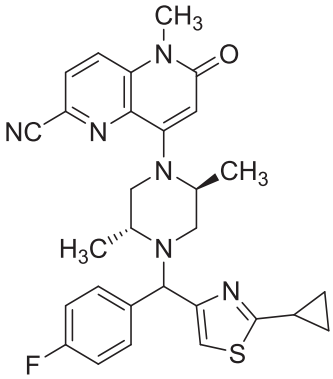
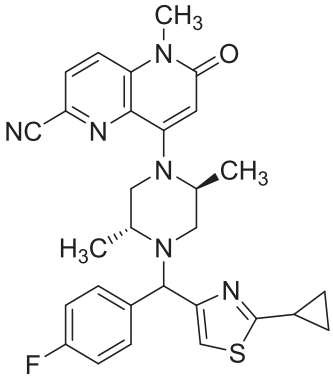
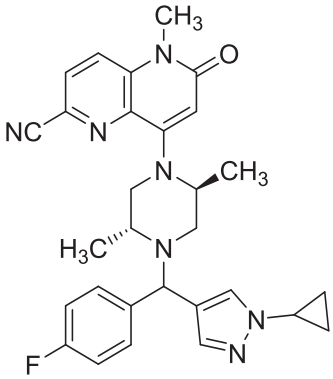
702		1.873 A	486.2	H
703		1.878 A	486.2	H
704		1.759 A	486.3	H
705		1.771 A	486.3	H

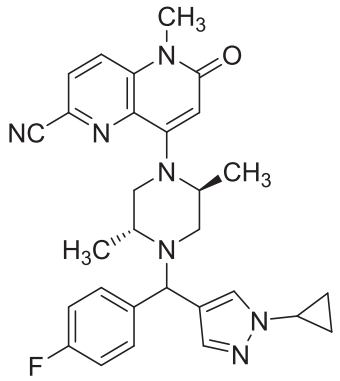
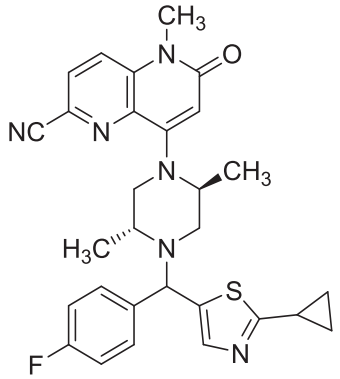
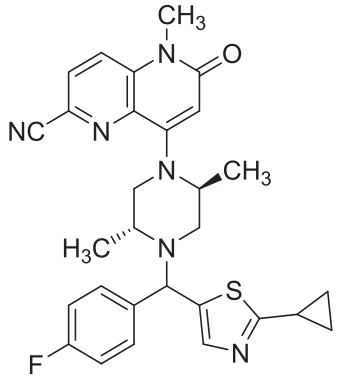
706		1.998 A	473.2	H
707		1.983 A	473.2	H
708		1.741 A	486.3	H
709		1.901 A	473.2	H

710		1.89 A	473.2	H
711		2.004 A	489.2	H
712		1.983 A	489.2	H
713		1.855 A	486.2	H

714		1.831 A	486.2	H
715		1.835 A	489.2	H
716		2.377 A	489.1	H
717		1.917 A	473.2	H

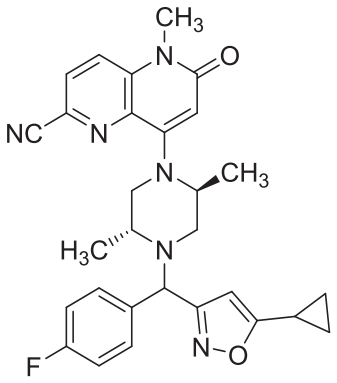
718		1.916 A	473.1	H
719		2.047 A	489.1	H
720		2.066 A	489.1	H
721		1.922 A	489.1	H

722		1.922 A	489.2	H
723		2.277 A	529.2	H
724		2.299 A	529.2	H
725		2 A	512.3	H

726		2.01 A	512.3	H
727		2.221 A	529.2	H
728		2.2 A	529.3	H

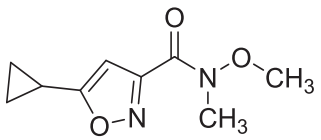
EJEMPLOS 729 Y 730

8-((2S,5R)-4-((5-ciclopropilisoxazol-3-il)(4-fluorofenil)metil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo



(729-730)

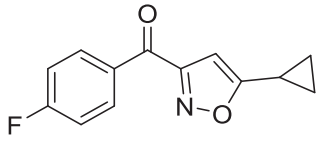
Intermedio 729A: 5-ciclopropil-N-metoxi-N-metilisoxazol-3-carboxamida.



(729A)

A una solución de ácido 5-ciclopropilisoxazol-3-carboxílico (650 mg, 4,24 mmol) en DMF (2 ml) se agregó hidrocloruro de N, O-dimetilhidroxilamina (497 mg, 5,09 mmol), DIPEA (2,22 ml, 12,73 mmol) y anhídrido 1-propanofosfónico (3,75 ml, 6,37 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a la misma temperatura durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo dos veces con acetato de etilo (20 ml). La capa orgánica combinada se secó sobre Na_2SO_4 y se evaporó a presión reducida hasta sequedad. El producto crudo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna (Columna: sílice de 24g; Corrida de solvente: 0-50% EtOAc en éter pet). El producto se eluyó a 30% EtOAc en éter pet para proporcionar 5-ciclopropil-N-metoxi-N-metilisoxazol-3-carboxamida (450 mg, 2.16 mmol, rendimiento 50.8 %). LCMS: *m/z*, 197.1 (M+H); rt 1.07 min; Columna: Waters Acquity UPLC BEH C18 (2.1 x 50 mm) 1.7 µm, Fase móvil A: Acetato de amonio 10 mM: acetonitrilo (95:5); Fase móvil B: Acetato de amonio 10 mM: acetonitrilo (5:95), Gradiente = 20-90% de B durante 1.1 minutos, luego una retención de 0.6 minutos a 90% de B; Temperatura 50 ° C; Tasa de flujo: 0.7 mL/min; Detección: UV a 220 nm.

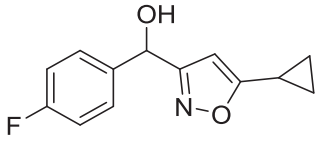
Intermedio 729B: (5-ciclopropilisoxazol-3-il)(4-fluorofenil)metanona



(729B)

A una solución de 5-ciclopropil-N-metoxi-N-metilisoxazol-3-carboxamida (350 mg, 1.78 mmol) en tetrahidrofurano (20 mL) se agregó bromuro de (4-fluorofenil)magnesio (4.46 mL, 3.57 mmol) a 0 °C. Una vez completada la adición, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La reacción se detuvo con solución acuosa saturada de NH_4Cl. La mezcla de reacción se extrajo dos veces con acetato de etilo (40 ml). La capa orgánica combinada se secó sobre Na_2SO_4 y se evaporó hasta sequedad para obtener (5-ciclopropilisoxazol-3-il)(4-fluorofenil)metanona (300 mg, rendimiento 69,8%) como un aceite viscoso incoloro. LCMS: *m/z*, 232.1 (M+H); rt 1.92 min; Columna: Waters Acquity UPLC BEH C18 (2.1 x 50 mm) 1.7 µm, Fase móvil A: Acetato de amonio 10 mM: acetonitrilo (95:5); Fase móvil B: Acetato de amonio 10 mM: acetonitrilo (5:95), Gradiente = 20-90% de B durante 1.1 minutos, luego una retención de 0.6 minutos a 90% de B; Temperatura 50 ° C; Tasa de flujo: 0.7 mL/min; Detección: UV a 220 nm.

Intermedio 729C: (5-ciclopropilisoxazol-3-il)(4-fluorofenil)metanol

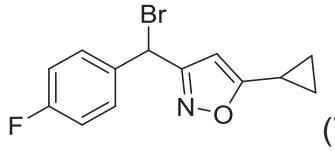


(729C)

A una solución de (5-ciclopropilisoxazol-3-il)(4-fluorofenil)metanona (300 mg, 1.30 mmol) en MeOH (5 mL) se agregó borohidruro de sodio (98 mg, 2.59 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo dos veces con acetato de etilo (20 mL). La capa orgánica se separó, se secó sobre Na_2SO_4 y se evaporó hasta sequedad para obtener el (5-ciclopropilisoxazol-3-il)(4-fluorofenil)metanol (250 mg, rendimiento 83%) como un líquido incoloro. ^1H NMR (300MHz, Cloroformo-d) δ ppm 7.40-7.27 (m, 2H), 7.05-6.90 (m, 2H), 5.82 (d, *J*=3.6 Hz, 1H), 5.70 (s, 1H), 1.96-1.82 (m, 1H), 1.03-0.93 (m, 2H), 0.91-0.79

(m, 2H).

Intermedio 729D: 3-(bromo(4-fluorofenil)metil)-5-ciclopropilisoxazol



(729D)

A una solución de (5-ciclopropilisoxazol-3-il)(4-fluorofenil)metanol (100 mg, 0.43 mmol) en diclorometano (5 mL) se agregó bromuro de acetilo (0.063 mL, 0.86 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo dos veces con diclorometano (20 mL). La capa orgánica se separó, se secó sobre Na_2SO_4 y se evaporó hasta sequedad para producir 3-(bromo(4-fluorofenil)metil)-5-ciclopropilisoxazol (100 mg, rendimiento 28.4 %) como un líquido color amarillo pálido. ^{1}H NMR (300MHz, Cloroformo-d) δ ppm 7.56-7.33 (m, 2H), 7.15-6.96 (m, 2H), 6.10 (d, *J*=15.0 Hz, 1H), 5.84 (s, 1H), 2.08-1.88 (m, 1H), 1.15-0.88 (m, 4H).

Ejemplos 729 y 730: 8-((2S,5R)-4-((5-ciclopropilisoxazol-3-il)(4-fluorofenil) metil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo

A una solución agitada de 8-((2S,5R)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo, HCl (100 mg, 0.3 mmol) en acetonitrilo (5 mL) se agregó DIPEA (0.16 mL, 0.9 mmol) y 3-(bromo(4-fluorofenil)metil)-5-ciclopropilisoxazol (115 mg, 0.39 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante la noche. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se concentró bajo presión reducida. El residuo se disolvió en acetato de etilo (100 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se concentró a presión reducida para proporcionar un producto bruto, que se purificó por HPLC preparativa (Método de HPLC preparativa: COLUMNA LUX C2 (250 mm x 21.2 mm ID, 5 □m) Fase móvil A-0.1% DEA en acetonitrilo, Fase móvil B-0.1% DEA en MeOH, %B-0/0, 12/100 Flujo: 20 mL/min) para proporcionar los Ejemplos 729 y 730.

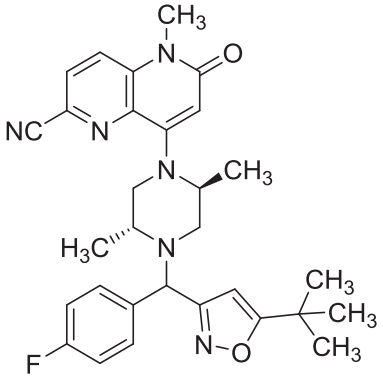
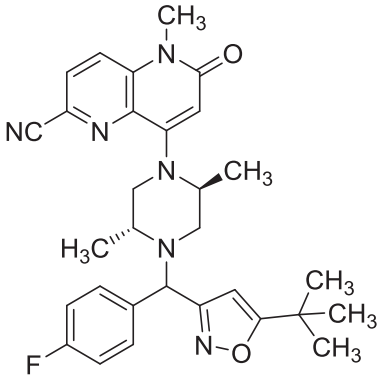
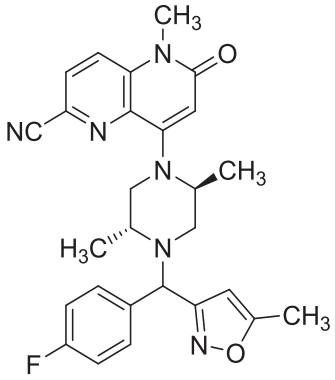
Ejemplo 729: (10 mg, 6.19 % de rendimiento); LCMS: *m/z*, 513.2 (M+H); rt 2.188 min; (Método LCMS: Columna: XBridge BEH XP C18 (50 x 2.1) mm, 2.5 µm; Fase móvil A: agua al 95%: acetonitrilo al 5%; acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: agua al 5%: acetonitrilo al 95%; acetato de amonio 10 mM; Flujo: 1.1 mL/min; Temperatura: 50° C; Tiempo (min): 0-3; %B: 0-100%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.13 (d, *J*=8.8 Hz, 1 H), 8.03-8.08 (m, 1 H), 7.58 (dd, *J*=8.6, 5.6 Hz, 2 H), 7.15-7.21 (m, 2 H), 6.40 (s, 1 H), 6.00 (s, 1 H), 4.79 (s, 1 H), 4.50 (br s, 1 H), 3.64-3.72 (m, 1 H), 3.49-3.55 (m, 4 H), 2.98-3.07 (m, 1 H), 2.79-2.91 (m, 1 H), 2.16-2.25 (m, 1 H), 2.03-2.15 (m, 1 H), 1.19 (d, *J*=6.6 Hz, 3 H), 1.12 (d, *J*=6.6 Hz, 3 H), 0.98-1.05 (m, 2 H), 0.84-0.90 (m, 2 H).

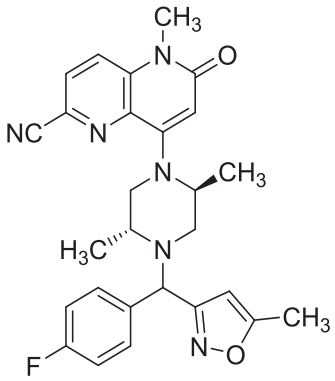
Ejemplo 730: (10 mg, 6.19 % de rendimiento); LCMS: *m/z*, 513.2 (M+H); rt 2.16 min; (Método LCMS: Columna: XBridge BEH XP C18 (50 x 2.1) mm, 2.5µm; Fase móvil A: agua al 95%: acetonitrilo al 5%; acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: agua al 5%: acetonitrilo al 95%; acetato de amonio 10 mM; Flujo: 1.1 mL/min; Temperatura: 50° C; Tiempo (min): 0-3; %B: 0-100%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.13 (d, *J*=8.8 Hz, 1 H), 8.02-8.08 (m, 1 H), 7.59-7.66 (m, 2 H), 7.17-7.24 (m, 2 H), 6.36 (s, 1 H), 5.98 (s, 1 H), 4.78 (s, 1 H), 4.50-4.64 (m, 1 H), 3.61-3.71 (m, 1 H), 3.51 (s, 3 H), 3.44 (br dd, *J*=12.3, 3.1 Hz, 1 H), 2.89-2.99 (m, 2 H), 2.21-2.28 (m, 1 H), 2.04-2.14 (m, 1 H), 1.26 (d, *J*=6.6 Hz, 3 H), 0.99-1.07 (m, 5 H), 0.77-0.91 (m, 2 H).

Los ejemplos en la Tabla 12 se prepararon a partir de la piperazina apropiada de acuerdo con el procedimiento general descrito en los Ejemplos 729 y 730, sustituyendo el ácido 5-ciclopropilisoxazol-3-carboxílico por ácido isoxazol-3-carboxílico apropiado en la secuencia sintética. Cuando la síntesis proporcionó una mezcla de diastereómeros, la mezcla se separó en la etapa final usando cualquiera cromatografía preparativa o cromatografía quiral preparativa. La estereoquímica absoluta no se asignó en el enlace carbono-nitrógeno recién formado.

TABLA 12

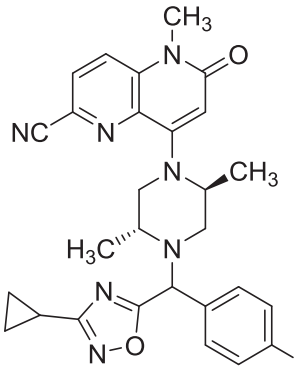
Ej.	Estructura	LCMS	M+H	Estere

No.		RT y Método:		oquímica
731		2.349 A	529.2	H
732		2.338 A	529.3	H
733		2.059 A	487.1	H

734		2.039 A	487.2	H

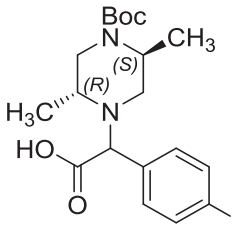
EJEMPLOS 735 Y 736:

8-((2S,5R)-4-((3-ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)(4-fluorofenil)metil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo



(735-736)

Intermedio 735A: ácido 2-((2R, 5S)-4-(terc-butoxicarbonil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-2-(4-fluorofenil)acético

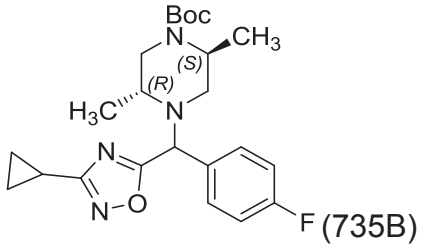


(735A)

A una solución de (2S,5R)-2,5-dimetilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo (1.5 g, 7.0 mmol) en acetonitrilo (5 mL) se agregó ácido (4-fluorofenil)borónico (0.98 g, 7.0 mmol) y ácido glioxílico (0.39 mL, 7.0 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a 85 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró para proporcionar un sólido marrón. Se agregó éter dietílico (50 mL) al sólido y la mezcla se agitó durante 10 minutos, seguido

de la filtración del sólido. El filtrado se concentró para proporcionar ácido 2-((2R,5S)-4-(terc-butoxicarbonil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-2-(4-fluorofenil)acético (1.34 g, rendimiento 29.3 %) como un sólido color marrón. LCMS: *m/z*, 367.1 (M+H); rt, 0.99 y 1.04 min. (Método LCMS: Columna: Waters Acquity UPLC BEH C18 (2.1 x 50 mm) 1.7 µm, Fase móvil A: Acetato de amonio 10 mM: acetonitrilo (95:5); Fase móvil B: Acetato de amonio 10 mM: acetonitrilo (5:95), Gradiente = 20-90% de B durante 1.1 minutos, luego una retención de 0.6 minutos a 90% de B; Temperatura 50 °C; Tasa de flujo: 0.7 mL/min; Detección: UV a 220 nm).

Intermedio 735B: (2S,5R)-4-((3-ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)(4-fluorofenil)metil)-2,5-dimetilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo

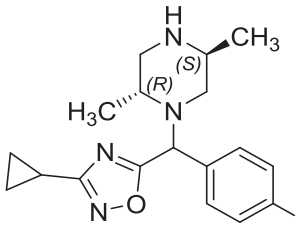


(735B)

A una solución agitada de ácido 2-((2R,5S)-4-(terc-butoxicarbonil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-2-(4-fluorofenil)acético (400 mg, 1.1 mmol), carboximidamida de (Z)-N'-hidroxiciclopropano (219 mg, 2.18 mmol) en DMF (8.0 mL), se agregó BOP (724 mg, 1.64 mmol) y trietilamina (0.46 mL, 3.27 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó a 110 ºC durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida para producir un producto bruto, que se purificó utilizando cromatografía ultrarrápida en gel de sílice utilizando 0% -100% de acetato de etilo/ Éter Pet.). Las fracciones se concentraron a presión reducida para proporcionar (2S,5R)-4-((3-ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)(4-fluorofenil)metil)-2,5-dimetilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo (400 mg, rendimiento del 85%). LCMS: *m/z*, 431.2 (M+H); rt 2.28 min. Método LC-MS: Columna-AQUITY UPLC BEH C18 (3.0 x 50 mm) 1.7 µm); Fase móvil A: Acetato de amonio 10 mM: acetonitrilo en agua (98:02); Fase móvil B: Acetato de amonio 10 mM: acetonitrilo en agua (2:98);

Gradiente B: 20% -100% B durante 2 minutos, luego se realizó una retención de 0.2 a 100% B tasa de flujo 0.7 mL/min.

Intermedio 735C: 3-ciclopropil-5-(((2R,5S)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)(4-fluorofenil)metil)-1,2,4-oxadiazol



(735C)

A una solucipon agitada de (2S,5R)-4-((3-ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)(4-fluorofenil)metil)-2,5- dimetilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo (400 mg, 0.93 mmol) en DCM (8.0 mL) se agregó TFA (0.8 mL, 10.38 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. El disolvente se eliminó a presión reducida para producir una sal de TFA de 3-ciclopropil-5-(((2R,5S)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)(4-fluorofenil) metil)-1,2,4-oxadiazol (250 mg, 81 % yield) como un semi-sólido color marrón. LCMS: *m/z*, 331.0 (M+H); rt 0.94-1.06 min. Método LCMS: Columna-Luna 3.0 C18(2) 100 Å; LC columna (20 X 4.0 mm) Mercury MS TM; Fase móvil A: TFA al 0.1% en agua Milli-Q; fase móvil B: TFA al 0.1% en acetonitrilo; Gradiente: 20-100% de B durante 2.8 minutos, tasa de flujo de 2.0 mL/min, luego una retención de 0.1 minutos a una tasa de flujo de 100% B a 1.5 mL/min, 100-20% de B durante 0.2 minutos, tasa de flujo a 1.5 mL/min.

Ejemplos 735 y 736: 8-((2S,5R)-4-((3-ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)(4-fluorofenil)metil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo

A una solución agitada de 6-ciano-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-4-il trifluorometanosulfonato (200 mg, 0.6 mmol), 3-ciclopropil-5-(((2R,5S)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)(4- fluorofenil)metil)-1,2,4-oxadiazol, TFA (347 mg, 0.78 mmol) en acetonitrilo (8 mL) se agregó bicarbonato de sodio (151 mg, 1.8 mmol). La mezcla de reacción se calentó hasta 85 ºC durante 16 h. La mezcla de

reacción se enfrió a temperatura ambiente y se evaporó a presión reducida para producir un producto bruto, que se purificó mediante HPLC preparativa. Método de Separación Quiral: Columna: DAD-1-Celulosa-2 (250 X 4.6 mm), 5 micras; DAD-2-Celulosa-4 (250 X 4.6 mm), 5 micras. Fase móvil: DEA al 0.1% en acetonitrilo, Flujo: 2.0mL\min.

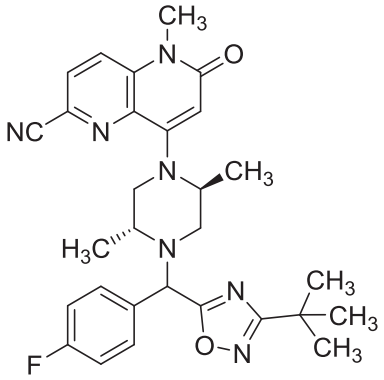
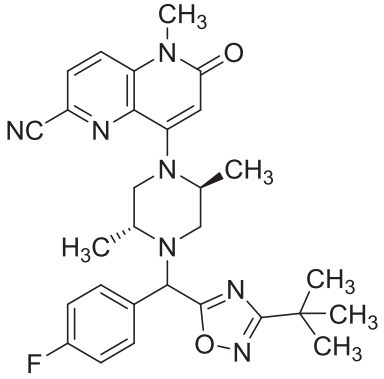
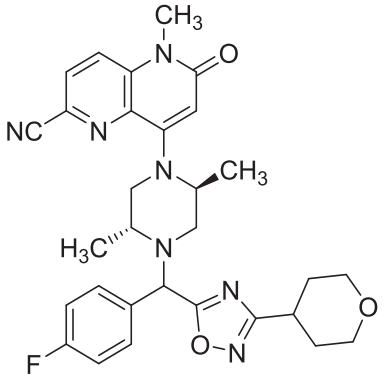
Ejemplo 735: (13.4 mg, rendimiento 17.4 %): LCMS: *m/z*, 514.2 (M+H); rt 2.18 min; método LCMS: Columna: XBridge BEH XP C18 (50 x 2.1) mm, 2.5 µm; Fase móvil A: agua al 95%: acetonitrilo al 5%; acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: agua al 5%: acetonitrilo al 95%; acetato de amonio 10 mM; Flujo: 1.1 mL/min; Temperatura: 50 °C; Tiempo (min) Tiempo (min): 0-3; %B: 0-100%). ^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.19-8.13 (m, 1H), 8.09-8.03 (m, 1H), 7.66 (dd, *J*=5.6, 8.6 Hz, 2H), 7.25 (t, *J*=8.8 Hz, 2H), 6.04 (s, 1H), 5.25 (s, 1H), 4.48-4.38 (m, 1H), 3.63-3.47 (m, 4H), 3.18 (d, *J*=5.1 Hz, 1H), 2.91-2.83 (m, 2H), 2.20 (dd, *J*=1.8, 11.6 Hz, 1H), 2.17-2.09 (m, 1H), 1.21-1.11 (m, 6H), 1.11-1.03 (m, 2H), 0.94-0.88 (m, 2H).

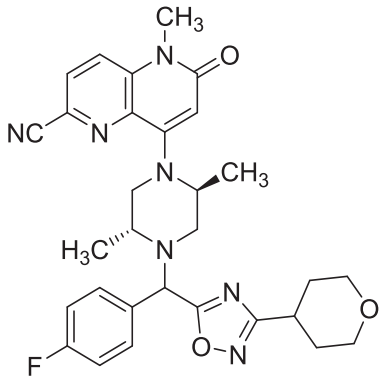
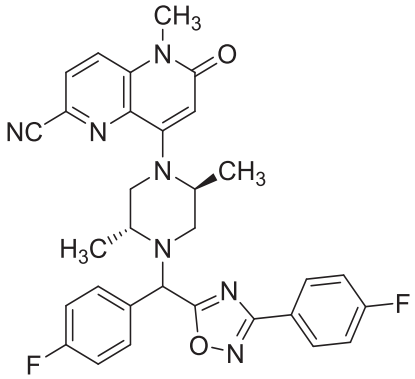
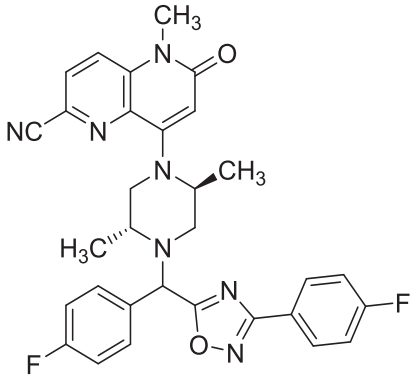
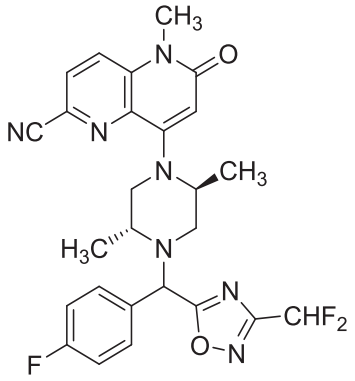
Ejemplo 736: (12.4 mg, rendimiento del 16.1 %): LCMS: *m/z*, 514.2 (M+H); rt 2.18 min; ,método LCMS: Columna: XBridge BEH XP C18 (50 x 2.1) mm, 2.5µm; Fase móvil A: agua al 95%: acetonitrilo al 5%; acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: agua al 5%: acetonitrilo al 95%; acetato de amonio 10 mM; Flujo: 1.1 mL/min; Temperatura: 50 °C; Tiempo (min) Tiempo (min): 0-3; %B: 0-100%). ^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.18-8.12 (m, 1H), 8.10-8.02 (m, 1H), 7.69-7.58 (m, 2H), 7.27 (t, *J*=8.8 Hz, 2H), 6.00 (s, 1H), 5.25 (s, 1H), 4.61-4.50 (m, 1H), 3.66-3.56 (m, 1H), 3.52 (s, 3H), 3.47 (dd, *J*=3.2, 12.5 Hz, 1H), 3.20-3.09 (m, H), 3.02-2.87 (m, 1H), 2.17-2.08 (m, 2H), 1.22 (d, *J*=6.6 Hz, 2H), 1.19-0.99 (m, 6H), 0.96-0.78 (m, 2H).

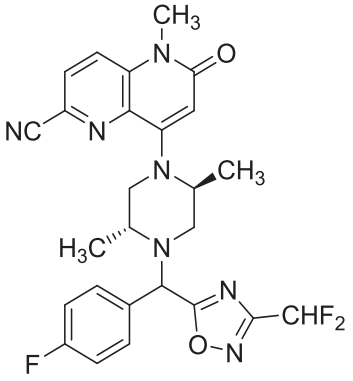
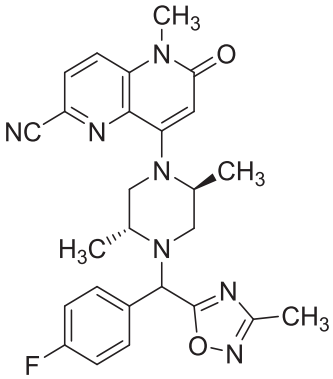
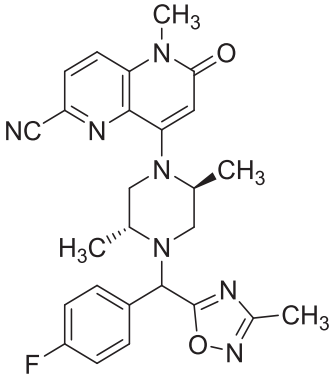
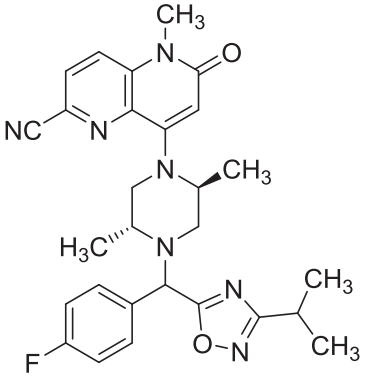
Los ejemplos en la Tabla 13 se prepararon a partir de la piperazina apropiada de acuerdo con el procedimiento general descrito en los Ejemplos 735 y 736, sustituyendo la carboximidamida por (Z) -N'-hidroxiciclopropano con las amidoximas apropiadas en la secuencia sintética. Cuando la reacción proporcionó una mezcla de diastereómeros, la mezcla se separó en la etapa final

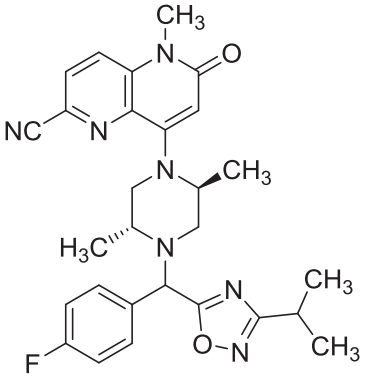
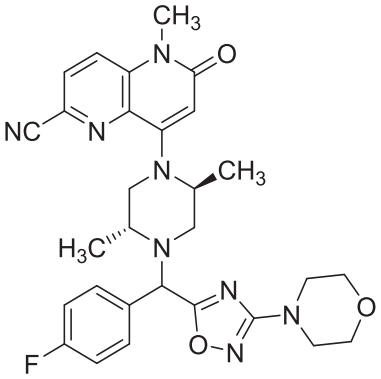
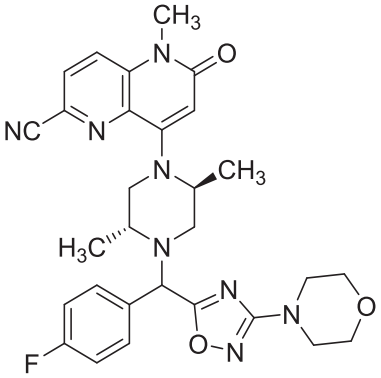
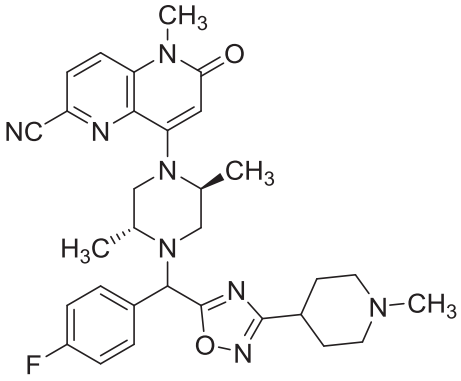
usando cualquiera cromatografía preparativa o cromatografía quiral preparativa. La estereoquímica absoluta no se asignó en el enlace carbono-nitrógeno recién formado.

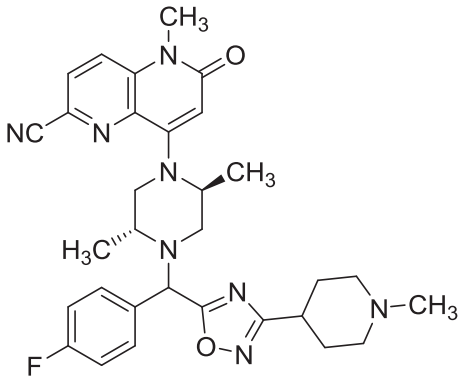
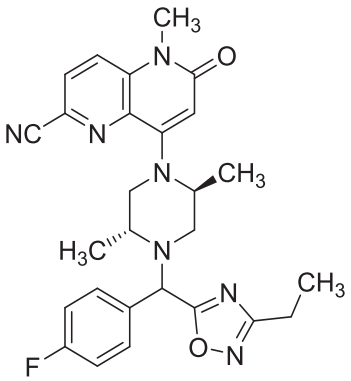
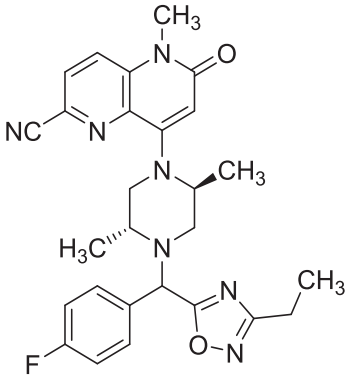
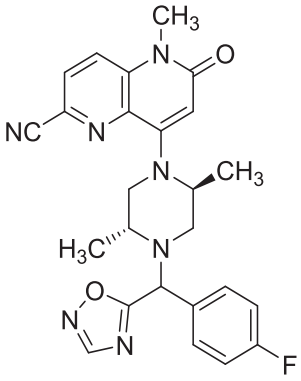
TABLA 13

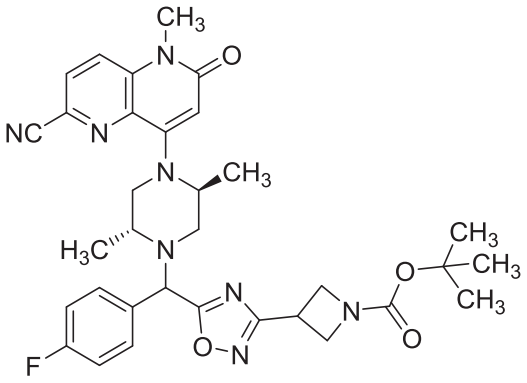
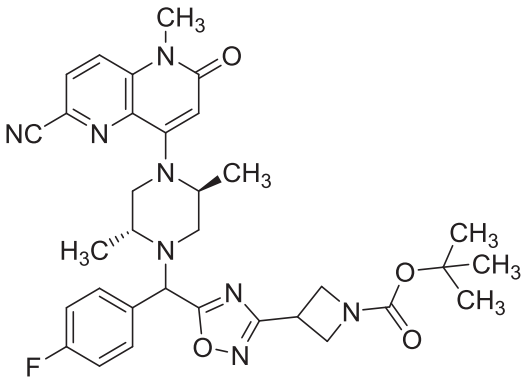
Ej. No.	Estructura	LCMS RT y Método:	M+H	Estereoquímica
737		2.67 A	531.2	H
738		2.67 A	531.2	H
739		2.04 A	558.3	H

740		2.04 A	558.3	H
741		2.46 A	568.3	H
742		2.44 A	568.3	H
743		2.1 A	524.3	H

744		2.1 A	524.3	H
745		2.02 A	488.2	H
746		2.02 A	488.2	H
747		2.279 A	516.2	H

748		2.269 A	516.2	H
749		2.061 A	559.3	H
750		2.068 A	559.2	H
751		2.805 A	571.4	H

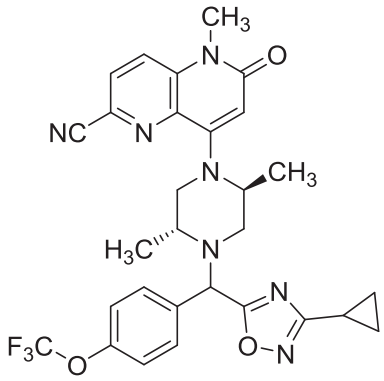
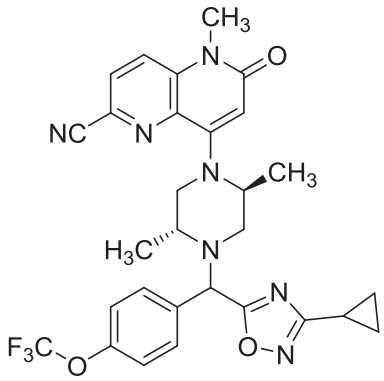
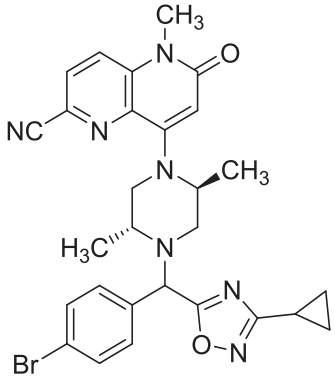
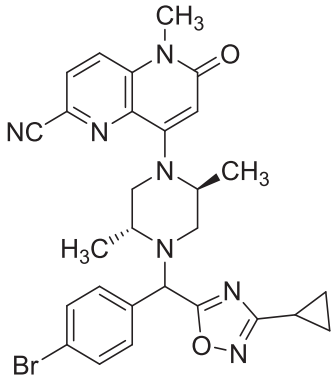
752		2.765 A	571.2	H
753		2.078 A	502.2	H
754		2.117 A	502.2	H
755		1.135 A	474.2	D

756		2.269 A	629.3	H
757		2.260 A	629.3	H

Los ejemplos en la Tabla 14 se prepararon a partir de la piperazina apropiada de acuerdo con el procedimiento general descrito en los Ejemplos 735 y 736, sustituyendo el ácido fenilborónico de 4-fluoro con el ácido aril borónico apropiado en la secuencia sintética. Cuando la síntesis proporcionó una mezcla de diastereómeros, la mezcla se separó en la etapa final usando cualquiera cromatografía preparativa o cromatografía quiral preparativa. La estereoquímica absoluta no se asignó en el enlace carbono-nitrógeno recién formado.

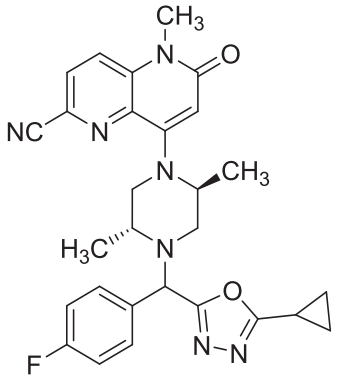
TABLA 14

Ej. No.	Estructura	LCMS RT y Método:	M+H	Estereoquímica

758		3.79 C	580.2	H
759		3.77 C	580.2	H
760		2.37 A	575.2	H
761		2.37 A	575.2	H

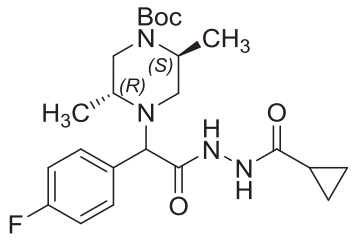
EJEMPLOS 762 Y 763:

8-((2S,5R)-4-((5-ciclopropil-1,3,4-oxadiazol-2-il)(4-fluorofenil)metil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo



(762-763)

Intermedio 762A: (2S,5R)-4-(2-(2-(ciclopropanocarbonil)hidrazineil)-1-(4-fluorofenil)-2-oxoethil)-2,5-dimetilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo

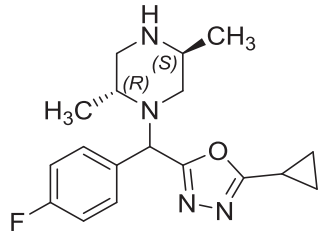


(762A)

A una solución de ácido 2-((2R,5S)-4-(terc-butoxicarbonil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-2-(4-fluorofenil)acético (0.4 g, 1.1 mmol) en DMF (5 mL) se agregó HATU (0.83 g, 2.2 mmol), DIPEA (0.58 mL, 3.27 mmol) y ciclopropanocarbohidrazida (0.11 g, 1.1 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida para eliminar el DMF y se lavó con agua (2 x 10 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 10 ml). La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio, que se concentró bajo presión reducida para proporcionar el compuesto bruto como un líquido gomoso. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con MeOH al 10% en DCM. Las fracciones se concentraron bajo presión reducida para proporcionar (2S,5R)-4-(2-(2-(ciclopropanocarbonil)hidrazineil)-1-(4-fluorofenil)-2-oxoetil)-2,5-dimetilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo (450 mg, rendimiento del 46.0 %). LCMS: *m/z*, 449.3 (M+H); rt 1.60-1.62 min. (Método LCMS: Columna: Aquity

UPLC BEH C18(3.0 x 50 mm) 1.7 µm; Fase móvil A: Acetato de amonio 10 mM: acetonitrilo (98:2), Fase móvil B: Acetato de amonio 10 mM: acetonitrilo (2:98), Gradiente = 20-100 % de B durante 4 minutos, luego una retención de 0.6 minutos a 100 % de B; Temperatura 27 °C; Tasa de flujo: 0.7 mL/min; Detección: UV a 220 nm).

Intermedio 762B: 2-ciclopropil-5-(((2R,5S)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)(4-fluorofenil)metil)-1,3,4-oxadiazol



(762B)

A una solución de (2S,5R)-4-(2-(2-(ciclopropanocarbonil)hidrazineil)-1-(4-fluorofenil)-2-oxoetil)-2,5-dimetilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo (0.13 g, 0.29 mmol) en acetonitrilo (2 mL) se agregó cloruro de fosforilo (0.03 mL, 0.348 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a 85 ºC durante 2 h. Se dejó que la mezcla de reacción alcanzara la temperatura ambiente y luego se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto crudo, 2-ciclopropil-5-(((2R, 5S)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)(4-fluorofenil)metil) -1,3,4-oxadiazol (130 mg, rendimiento 54,3%), como un líquido gomoso. LCMS: *m/z*, 331.2 (M+H); rt 2.28 min. (LCMS Método: Columna: AQUITY UPLC BEH C18(3.0 x 50 mm) 1.7 µm; Fase móvil A: Acetato de amonio 10 mM: acetonitrilo (95:5), Fase móvil B: Acetato de amonio 10 mM: acetonitrilo (5:95), Gradiente = 20-100 % de B durante 4 minutos, luego una retención de 0.6 minutos a 100 % de B; Temperatura 27 °C; Tasa de flujo: 0.7 mL/min; Detección: UV a 220 nm).

Ejemplos 762 y 763: 8-((2S,5R)-4-((5-ciclopropil-1,3,4-oxadiazol-2-il)(4-fluorofenil)metil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo

A una solución agitada de 2-ciclopropil-5-(((2R,5S)-2,5-dimetilpiperazin-1-

il)(4-fluorofenil)metil)-1,3,4-oxadiazol (119 mg, 0.36 mmol) en acetonitrilo (2 mL), se agregó bicarbonato de sodio (91 mg, 1.08 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se sometió a reflujo a 85 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto bruto como un líquido gomoso. El producto bruto se purificó en una cromatografía en columna de gel de sílice de 12 g, eluyendo con MeOH al 10% en DCM. Las fracciones se concentraron a presión reducida para proporcionar 8-((2S,5R)-4-((5-ciclopropil-1,3,4-oxadiazol-2-il)(4-fluorofenil)metil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo como líquido gomoso de color marrón. El material bruto se purificó mediante HPLC preparativa seguido de HPLC quiral. (Método HPLC Quiral: Columna: INERTSIL ODS (250mm x 19mm ID, 5□m); Fase móvil A: Acetato de amonio 10 mM en agua; Fase móvil B: acetonitrilo; Gradiente: 0-100% de B durante 18 minutos, luego una retención de 5 minutos a 100% de B; Flujo: 18 mL/min).

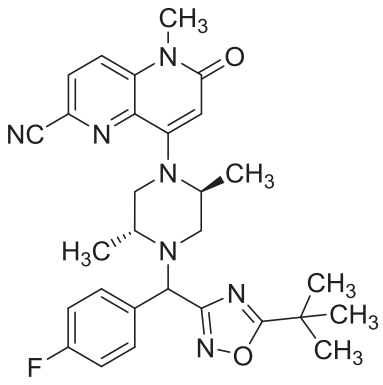
La fracción que contenía el Ejemplo 762 se concentró a presión reducida y el residuo se diluyó con una mezcla de EtOH agua (1: 5) y se liofilizó para proporcionar el Ejemplo 762 (7,0 mg, rendimiento del 3,76%); LCMS: *m/z*, 514.2 (M+H); rt 2.99 min; (Método LCMS: Columna: Columna-Kinetex XB-C18 (75 X3 mm-2.6 µm); Fase móvil A: agua al 98%: acetonitrilo al 2%; acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: agua al 2%: acetonitrilo al 98%; acetato de amonio 10 mM; Flujo: 1.1 mL/min; Temperatura: 50° C; Tiempo (min): 0-3; %B: 0-100%). ^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) □ ppm 8.15 (d, *J*=9.0 Hz, 1H), 8.06 (d, *J*=8.5 Hz, 1H), 7.69-7.60 (m, 2H), 7.26 – 7.22 (m, 2H), 6.03 (s, 1H), 5.18 (s, 1H), 4.43 – 4.41 (m, 1H), 3.62 – 3.58 (m, 2H), 3.52 (s, 3H), 2.90 – 2.86 (m, 2H), 2.27-2.15 (m, 2H), 1.17 – 1.13 (m, 8H), 1.00 – 0.97 (m, 2H).

La fracción que contenía el Ejemplo 763 se concentró a presión reducida y el residuo se diluyó con una mezcla de EtOH agua (1: 5) y se liofilizó para proporcionar el Ejemplo 763 (6,4 mg, rendimiento del 3,39 %); LCMS: *m/z*, 514.2 (M+H); rt 2.98 min; (Método LCMS: Columna: XBridge BEH XP C18 (50 x 2.1) mm, 2.5 µm; Fase móvil A: agua al 98%: acetonitrilo al 2%; acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: agua al 2%: acetonitrilo al 98%; acetato de amonio 10

mM; Flujo: 1.1 mL/min; Temperatura: 50° C; Tiempo (min): 0-3; %B: 0-100%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) □ ppm 8.15 (d, *J*=9.0 Hz, 1H), 8.06 (d, *J*=9.0 Hz, 1H), 7.65 (dd, *J*=8.8, 5.3 Hz, 2H), 7.28 – 7.26 (m, 2H), 5.99 (s, 1H), 5.17 (s, 1H), 4.57 (br. s., 1H), 3.60 (d, *J*=11.0 Hz, 1H), 3.52 (s, 3H), 3.46 – 3.42 (m, 1H), 3.09 – 3.05 (m, 1H), 2.96 – 2.92 (m, 1H), 2.10 – 2.06 (m, 1H), 2.13 – 2.09 (m, 1H), 1.22 (d, *J*=6.5 Hz, 3H), 1.13 (dd, *J*=8.0, 2.5 Hz, 2H), 1.03 (d, *J*=6.5 Hz, 3H), 1.00-0.91 (m, 2H).

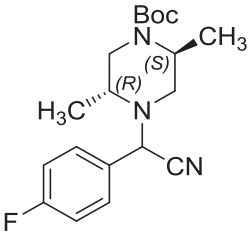
EJEMPLOS 764 Y 765:

8-((2S,5R)-4-((5-(terc-butil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)(4-fluorofenil)metil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo



(764-765)

Intermedio 764A: (2S,5R)-4-(ciano(4-fluorofenil)metil)-2,5-dimetilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo

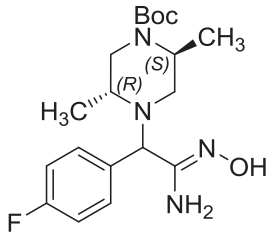


(764A)

A una solución de (2S,5R)-2,5-dimetilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo (500 mg, 2.3 mmol) y 4-fluorobenzaldehído (290 mg, 2.3 mmol) en acetonitrilo (5.0 mL), se agregó cianuro de trimetilsililo (0.31 mL, 2.3 mmol) bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó durante 16 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para proporcionar un líquido amarillo. El producto bruto se purificó mediante

cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo al 10% en éter de petróleo. Las fracciones se concentraron a presión reducida para proporcionar (2S,5R)-4-(ciano(4-fluorofenil)metil)-2,5-dimetilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo (550 mg, rendimiento del 67.9 %). LCMS: *m/z*, 348.2 (M+H); rt 2.07min. Método LCMS: Columna: AQUITY UPLC BEH C18 (3.0 x 50 mm) 1.7 µm; Fase móvil A: Acetato de amonio 10 mM: acetonitrilo (98:2), Fase móvil B: Acetato de amonio 10 mM: acetonitrilo (2:98), Gradiente = 20-100 % de B durante 4 minutos, luego una retención de 0.6 minutos a 100 % de B; Temperatura 27 °C; Tasa de flujo: 0.7 mL/min; Detección: UV a 220 nm).

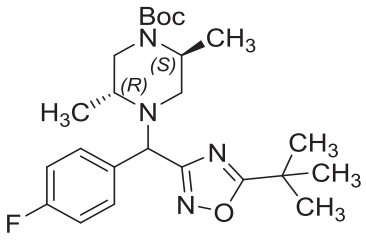
Intermedio 764B: (2S,5R)-4-((Z)-2-amino-1-(4-fluorofenil)-2-(hidroximino)etil)-2,5-dimetilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo



(764B)

A una mezcla del producto de (2S,5R)-4-(ciano(4-fluorofenil) metil)-2,5-dimetilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo (500 mg, 1.44 mmol) en ethanol (15 mL) se agregó hidroxilamina (0.13 mL, 2.16 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 20 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se purificó por cromatografía en gel de sílice (12 g) usando 0 - 100% de EtOAc/éter de Pet como eluyente. Las fracciones se concentraron a presión reducida para proporcionar (2S,5R)-4-((E)-2-amino-1-(4-fluorofenil)-2-(hidroximino)etil)-2,5-dimetilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo (400 mg, rendimiento del 73.1 %). LCMS: *m/z*, 381.3 (M+H); rt 1.60 min. Método LCMS: Columna: AQUITY UPLC BEH C18(3.0 x 50 mm) 1.7 µm; Fase móvil A: Acetato de amonio 10 mM: acetonitrilo (98:2), Fase móvil B: Acetato de amonio 10 mM: acetonitrilo (2:98), Gradiente = 20-100 % de B durante 4 minutos, luego una retención de 0.6 minutos a 100 % de B; Temperatura 27 °C; Tasa de flujo: 0.7 mL/min; Detección: UV a 220 nm).

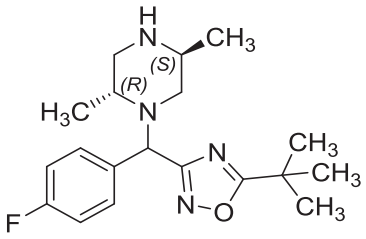
Intermedio 764C: (2S,5R)-4-((5-(terc-butil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)(4-fluorofenil)metil)-2,5-dimetilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo



(764C)

A una solución agitada de (2S,5R)-4-((Z)-2-amino-1-(4-fluorofenil)-2-(hidroximino)etil)-2,5-dimetilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo (100 mg, 0.26 mmol), DIPEA (0.14 mL, 0.8 mmol) en DMF (2.0 mL), se agregó cloruro de pivaloilo (47.5 mg, 0.39 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 16 h. La mezcla de reacción se calentó a 90 ºC durante 12 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se concentró bajo presión reducida, se disolvió en DCM (100 ml), se lavó con $NaHCO_3$ acuoso saturado (20 ml), agua (20 ml), salmuera (20 ml), se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró a presión reducida. Presión para obtener el producto bruto, que se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (12 g) utilizando 0-100% de EtOAc/Éter Pet como eluyente. Las fracciones se concentraron a presión reducida para proporcionar (2S,5R)-4-((5-(terc-butil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)(4-fluorofenil)metil)-2,5-dimetilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo (80 mg, rendimiento del 68 %). LCMS: *m/z*, 447.3 (M+H); rt 2.05 and 2.08 min. Método LCMS: Columna: AQUITY UPLC BEH C18(3.0 x 50 mm) 1.7 µm; Fase móvil A: Acetato de amonio 10 mM: acetonitrilo (98:2), Fase móvil B: Acetato de amonio 10 mM: acetonitrilo (2:98), Gradiente = 20-100 % de B durante 4 minutos, luego una retención de 0.6 minutos a 100 % de B; Temperatura 27 °C; Tasa de flujo: 0.7 mL/min; Detección: UV a 220 nm).

Intermedio 764D: 5-(terc-butil)-3-(((2R,5S)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)(4-fluorofenil)metil)-1,2,4-oxadiazol



(764D)

A una solución de (2S,5R)-4-((5-(terc-butil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)(4-fluorofenil)metil)-2,5-dimetilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo (80 mg, 0.18 mmol) en DCM (2 mL) a temperatura ambiente se agregó TFA (0.18 mL, 2.33 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 4 h. La reacción de la mezcla se concentró bajo presión reducida. DSM (5 ml) y la mezcla se procesó en un rotavapor nuevamente. El material crudo se secó al vacío para obtener 5-(terc-butil)-3-(((2R,5S)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)(4-fluorofenil)metil)-1,2,4-oxadiazol (41 mg, 0.16 mmol, rendimiento del 66 %) como una sal de TFA. LCMS: *m/z*, 347.2 (M+H); rt 1.12 min. (LCMS Método: Columna: AQUITY UPLC BEH C18(3.0 x 50mm) 1.7 µm; Fase móvil A: Acetato de amonio 10 mM: acetonitrilo (95:5), Fase móvil B: Acetato de amonio 10 mM: acetonitrilo (5:95), Gradiente = 20-100 % de B durante 4 minutos, luego una retención de 0.6 minutos a 100 % de B; Temperatura 27 °C; Tasa de flujo: 0.7 mL/min; Detección: UV a 220 nm).

Ejemplos 764 y 765: 8-((2S,5R)-4-((5-(terc-butil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)(4-fluorofenil)metil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo

A una solución de 5-(terc-butil)-3-(((2R,5S)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)(4-fluorofenil)metil)-1,2,4-oxadiazol (41.6 mg, 0.12 mmol) en acetonitrilo seco (3 mL), 6-ciano-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-4-il trifluorometanosulfonato (40 mg, 0.120 mmol), se agregó bicarbonato de sodio (30.3 mg, 0.36 mmol) a temperatura ambiente bajo una atmósfera de argón. La mezcla de reacción se agitó durante 10 minutos a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó a 85º C durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se evaporó hasta sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (12 g) utilizando 0-10%/ MeOH CHCl3 como

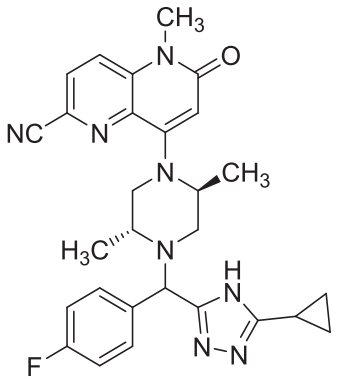
eluyente. Las fracciones se concentraron a presión reducida para proporcionar una mezcla diastereomérica de 8-((2S,5R)-4-((5-(terc-butil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)(4-fluorofenil)metil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo. El material bruto se purificó mediante HPLC preparativa seguido de separación Quiral. Método de Separación Quiral: Columna: Celulosa-2 (250 X 4.6) mm, 5 micras, Fase móvil: TFA al 0.1% en Metanol, Flujo: 1.0 mL\min.

Ejemplo 764: (1 mg, 1.6 % de rendimiento); LCMS: *m/z*, 530.2 (M+H); rt 2.35 min; método LCMS: Columna: XBridge BEH XP C18 (50 x 2.1) mm, 2.5 µm; Fase móvil A: agua al 95%: acetonitrilo al 5%; acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: agua al 5%: acetonitrilo al 95%; acetato de amonio 10 mM; Flujo: 1.1 mL/min; Temperatura: 50° C; Tiempo (min): 0-3; %B: 0-100%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.17-8.12 (m, 1H), 8.09-8.02 (m, 1H), 7.71 (dd, *J* = 6.2, 8.4 Hz, 2H), 7.23 (t, *J* = 8.9 Hz, 2H), 5.98 (s, 1H), 5.01 (s, 1H), 4.62-4.53 (m, 1H), 3.56 (br dd, *J* = 2.0, 3.4 Hz, 1H), 3.51 (s, 3H), 3.46 (br d, *J* = 0.7 Hz, 1H), 3.07-3.01 (m, 1H), 2.96-2.90 (m, 2H), 1.36 (s, 9H), 1.28-1.14 (m, 3H), 1.04 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H).

Ejemplo 765: (1 mg, 1.6 % de rendimiento); LCMS: *m/z*, 530.2 (M+H); rt 2.33 min; ,método LCMS: Columna: XBridge BEH XP C18 (50 x 2.1) mm, 2.5 µm; Fase móvil A: agua al 95%: acetonitrilo al 5%; acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: agua al 5%: acetonitrilo al 95%; acetato de amonio 10 mM; Flujo: 1.1 mL/min; Temperatura: 50° C; Tiempo (min): 0-3; %B: 0-100%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.16-8.12 (m, 1H), 8.08-7.99 (m, 1H), 7.72-7.60 (m, 2H), 7.25-7.16 (m, 2H), 6.03 (s, 1H), 5.01 (s, 1H), 4.46-4.35 (m, 1H), 3.68-3.61 (m, 1H), 3.56-3.50 (m, 4H), 2.99-2.85 (m, 3H), 1.37 (s, 9H), 1.21-1.09 (m, 6H).

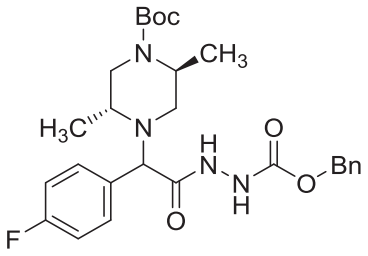
EJEMPLOS 766 Y 767:

8-((2S,5R)-4-((5-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)(4-fluorofenil)metil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo



(766-767)

Intermedio 766A: (2S,5R)-4-(2-(2-(ciclopropil(imino)metil)hidrazineil)-1-(4-fluorofenil)-2-oxoetil)-2,5-dimetilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo

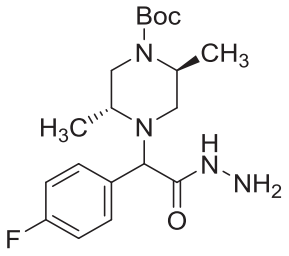


(766A)

A una solución agitada de ácido 2-((2R,5S)-4-(terc-butoxicarbonil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-2-(4-fluorofenil) acético (600 mg, 1.64 mmol) en EtOAc (4 mL) se agregó bencilhidrazinacarboxilato (272 mg, 1.64 mmol), Et_3N (0.46 mL, 3.27 mmol), seguido por anhídrido 1-propanofosfónico (1250 mg, 1.97 mmol) a 0 °C. Se dejó que la mezcla de reacción alcanzara la temperatura ambiente y se agitó durante 16 h. La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc (2x100 ml), se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró para proporcionar (2S,5R)-4-(2-(2-benciloxi)carbonil)hidrazineil)-1-(4-fluorofenil)-2-oxoetil)-2,5-dimetilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo (700 mg, rendimiento del 83%). LCMS: *m/z*, 515.4 (M+H); rt 1.89 & 1.92 min. (Método LCMS: Columna: Waters Acquity UPLC BEH C18 (2.1 x 50 mm) 1.7 µm, Fase móvil A: Acetato de amonio 10 mM: acetonitrilo (95:5); Fase móvil B: Acetato de amonio 10 mM: acetonitrilo (5:95), Gradiente = 20-100 % de B durante 2 minutos, luego una retención de 0.2 minutos a 100 % de B; Temperatura 50 ° C; Tasa de flujo: 0.7 mL/min; Detección: UV a 220 nm).

Intermedio 766B: (2S,5R)-4-(1-(4-fluorofenil)-2-hidrazineil-2-oxoetil)-2,5-

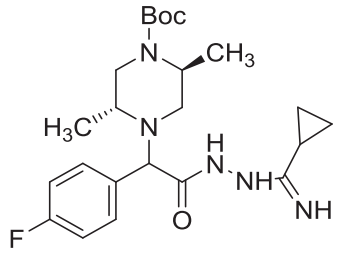
dimetilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo



(766B)

Una solución de (2S, 5R)-4-(2-(2-((benziloxi)carbonil)hidrazineil)-1- (4-fluorofenil)-2-oxoetil)-2,5-dimetilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo (800 mg, 1,56 mmol) en EtOH (15 ml) se agregó Pd-C (10% en carbono) (83 mg, 0,78 mmol) y se hidrogenó usando una vejiga de hidrógeno a una presión de ~ 1 atm durante 16 h. La mezcla de reacción se filtró a través de un cojín de Celite, se lavó con un exceso de EtOH y el filtrado se concentró bajo presión reducida para proporcionar (2S, 5R) -4- (1- (4-fluorofenil) -2-hidrazineil-2 -oxoetil) -2,5-dimetilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo (600 mg, 1,10 mmol, rendimiento 71,0%). LCMS: *m/z*, 381.3 (M+H); rt 1.47 min. (LCMS Método: Columna: Waters Acquity UPLC BEH C18 (2.1 x 50 mm) 1.7 µm, Fase móvil A: Acetato de amonio 10 mM: acetonitrilo (95:5); Fase móvil B: Acetato de amonio 10 mM: acetonitrilo (5:95), Gradiente = 20-100 % de B durante 2 minutos, luego una retención de 0.3 minutos a 100 % de B; Temperatura 50 ° C; Tasa de flujo: 0.7 mL/min; Detección: UV a 220 nm).

Intermedio 766C: (2S,5R)-4-(2-(2-(ciclopropil(imino)metil)hidrazineil)-1-(4-fluorofenil)-2-oxoetil)-2,5-dimetilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo

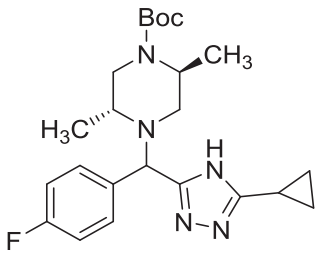


(766C)

A una solución agitada de ciclopropanocarbimidato de metilo, HCl (125 mg, 0,92 mmol) en benceno (5 ml) se agregó Et_3N (0,36 ml, 2,58 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 30 min. La mezcla de reacción se filtró. El

filtrado se agregó a (2S, 5R)-4-(1-(4-luorofenil) -2-hidrazineil-2-oxoetil)-2,5-dimetilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo (350 mg, 0,92 mmol)) y se calentó a 85 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se extrajo con EtOAc (2 x 100 ml), se lavó con agua, salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró para proporcionar un producto bruto. El producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida utilizando una columna de gel de sílice de 12 g y se eluyó con MeOH al 5% / $CHCl_3$ para proporcionar (2S, 5R)-4-(2-(2-ciclopropil (imino)metil) hidrazineil)1-(4-fluorofenil) -2-oxoetil)-2,5-dimetilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo (200 mg, rendimiento 48.6%). LCMS: *m/z*, 448.3 (M+H); rt 1.46 min. (Método LCMS: Columna: Waters Acquity UPLC BEH C18 (2.1 x 50 mm) 1.7 µm, Fase móvil A: Acetato de amonio 10 mM: acetonitrilo (95:5); Fase móvil B: Acetato de amonio 10 mM: acetonitrilo (5:95), Gradiente = 20-100 % de B durante 2 minutos, luego una retención de 0.3 minutos a 100 % de B; Temperatura 50 ° C; Tasa de flujo: 0.7 mL/min; Detección: UV a 220 nm).

Intermedio 766D: (2S,5R)-4-((5-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)(4-fluorofenil)metil)-2,5-dimetilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo

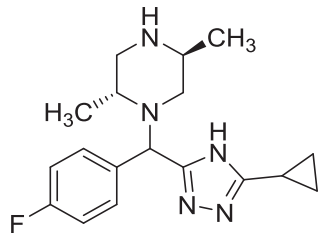


(766D)

En un matraz de fondo redondo, se calentó (2S, 5R)-4-(2-(2-(ciclopropil(imino)metil)hidrazineil)-1-(4-fluorofenil)-2-oxoetil) -2,5-dimetilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo (200 mg, 0,45 mmol) a 180 °C durante 2-5 minutos. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y el producto bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida utilizando columna de gel de sílice de 12 g y se eluyó con MeOH al 3% / $CHCl_3$. Las fracciones se concentraron para proporcionar (2S,5R)-4-((5-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)(4-fluorofenil) metil)-2,5-dimetilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo

(100 mg, rendimiento del 52.1%). LCMS: *m/z*, 430.3 (M+H); rt 1.73 min. (Método LCMS: Columna: Waters Acquity UPLC BEH C18 (2.1 x 50 mm) 1.7 µm, Fase móvil A: Acetato de amonio 10 mM: acetonitrilo (95:5); Fase móvil B: Acetato de amonio 10 mM: acetonitrilo (5:95), Gradiente = 20-100 % de B durante 2 minutos, luego una retención de 0.3 minutos a 100 % de B; Temperatura 50 ° C; Tasa de flujo: 0.7 mL/min; Detección: UV a 220 nm).

Intermedio 766E: (2R,5S)-1-((5-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)(4-fluorofenil) metil)-2,5-dimetilpiperazina



(766E)

Una solución de (2S, 5R)-4-((5-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il) (4-fluorofenil) metil)-2,5-dimetilpiperazina- 1-carboxilato de terc-butilo (100 mg, 0,23 mmol), en DCM (4 ml), se agregó TFA (0,18 ml, 2,33 mmol) a 0ºC. Se dejó que la mezcla de reacción alcanzara la temperatura ambiente y se agitó durante 3 h. El disolvente se evaporó a presión reducida para proporcionar (2R, 5S)-1-((5-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)(4-fluorofenil)metil)-2,5-dimetilpiperazina, sal de TFA (70 mg, rendimiento 73.0%). LCMS: *m/z*, 330.1 (M+H); rt 0.80 min. (Método LCMS: Columna: Waters Acquity UPLC BEH C18 (2.1 x 50 mm) 1.7 µm, Fase móvil A: Acetato de amonio 10 mM: acetonitrilo (95:5); Fase móvil B: Acetato de amonio 10 mM: acetonitrilo (5:95), Gradiente = 20-100 % de B durante 2 minutos, luego una retención de 0.3 minutos a 100 % de B; Temperatura 50 ° C; Tasa de flujo: 0.7 mL/min; Detección: UV a 220 nm.

Ejemplos 766 y 767: 8-((2S,5R)-4-((5-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)(4-fluorofenil)metil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo

A una solución agitada de (2R,5S)-1-((5-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)(4-

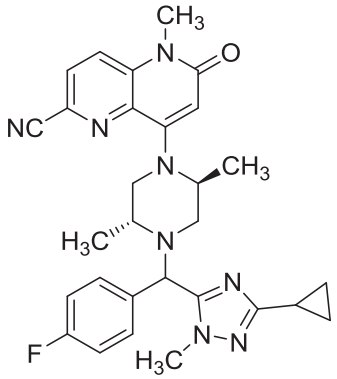
fluorofenil)metil)-2,5-dimetilpiperazina, sal de TFA (70 mg, 0.21 mmol) en acetonitrilo (5 mL) se agregó DIPEA (0.15 mL, 0.85 mmol) y se agitó durante 2-5 min a temperatura ambiente. Luego se agregó 6-ciano-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-4-iltrifluorometanosulfonato (70.8 mg, 0.212 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 80 ºC durante 4 h. El disolvente se evaporó bajo presión reducida para obtener un producto bruto que se purificó por SFC. Columna/dimensiones: Whelk(R,R)(250 X 21)mm, 5 □m, % CO_2: 65%, % Co disolvente: 35% de acetonitrilo: MeOH (50: 50), Flujo Total: 80.0g/min, Contrapresión: 100 bar, Temperatura: 30 °C, UV: 225 nm.

Ejemplo 766: (4.3 mg, 4.13 % de rendimiento); LCMS: *m/z*, 513.2 (M+H); rt 1.67 min; (Método LCMS: Columna: XBridge BEH XP C18 (50 x 2.1) mm, 2.5 µm; Fase móvil A: agua al 95%: acetonitrilo al 5%; acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: agua al 5%: acetonitrilo al 95%; acetato de amonio 10 mM; Flujo: 1.1 mL/min; Temperatura: 50° C; Tiempo (min): 0-3; %B: 0-100%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.18-8.10 (m, 1H), 8.08-8.00 (m, 1H), 7.62 (dd, *J* = 5.7, 8.4 Hz,2H), 7.13 (t, *J* = 8.7 Hz, 2H), 6.00 (s, 1H), 4.77 (s,1H), 4.42 (br d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 3.57-3.48 (m, 5H),3.42 (br s, 1H), 2.93 (br dd, *J* = 3.1, 6.0 Hz, 1H), 2.82 (br dd, *J* = 3.4, 11.5 Hz, 1H), 2.23-2.17 (m,1H), 2.01-1.90 (m, 1H), 1.11 (dd, *J* = 6.6, 12.5 Hz, 6H), 0.92 (br dd, *J* = 2.2, 8.3 Hz, 2H), 0.84-0.77(m, 2H).

Ejemplo 767: (4.5 mg, 4.13 % de rendimiento); LCMS: *m/z*, 513.2 (M+H); rt 1.66 min; (Método LCMS: Columna: XBridge BEH XP C18 (50 x 2.1) mm, 2.5 µm; Fase móvil A: agua al 95%: acetonitrilo al 5%; acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: agua al 5%: acetonitrilo al 95%; acetato de amonio 10 mM; Flujo: 1.1 mL/min; Temperatura: 50° C; Tiempo (min): 0-3; %B: 0-100%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 13.62-13.16 (m, 1H), 8.18-8.10 (m, 1H), 8.08-8.00 (m, 1H),7.67 (dd, *J* = 5.9, 8.3 Hz, 2H), 7.17 (br t, *J* = 8.8 Hz, 2H),5.97 (s, 1H), 4.86-4.74 (m, 1H), 4.57-4.34(m, 2H), 3.70-3.59 (m, 1H), 3.51 (s, 3H), 3.45-3.39 (m, 1H), 2.97-2.86 (m, 2H), 2.17-2.04(m,1H), 1.30-1.16 (m, 4H), 1.01 (d, *J* = 6.6 Hz, 2H), 0.96-0.70 (m, 4H).

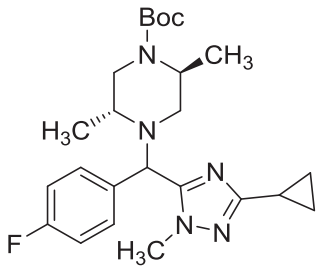
EJEMPLOS 768 Y 769:

8-((2S,5R)-4-((3-ciclopropil-1-metil-1H-1,2,4-triazol-5-il)(4-fluorofenil)metil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo



(768-769)

Intermedio 768A: (2S,5R)-4-((3-ciclopropil-1-metil-1H-1,2,4-triazol-5-il) (4-fluorofenil)metil)-2,5-dimetilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo

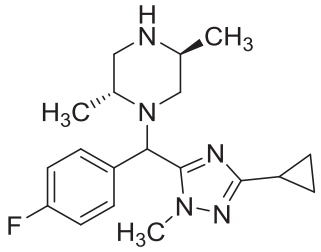


(768A)

Una solución agitada de ácido 2-((2R, 5S)-4-(terc-butoxicarbonil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-2-(4-fluorofenil)acético (300 mg, 0,82 mmol) en DMF (3 ml) se agregó ciclopropancarboximidamida, HCl (148 mg, 1,23 mmol), DIPEA (0,57 ml, 3,27 mmol) seguido de HATU (342 mg, 0,90 mmol) a 0 °C. Se dejó que la mezcla de reacción alcanzara la temperatura ambiente y se agitó durante 16 h. Se agregó sulfato de metilhidracina (130 mg, 0,9 mmol) a la mezcla de reacción y se calentó a 80 ºC durante 1 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se extrajo con EtOAc (2 x 50 ml), se lavó con agua, salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró para proporcionar el producto bruto. El producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida utilizando una columna de gel de sílice de 12g y se eluyó con EtOAc al 35% en éter Pet. Las fracciones requeridas se concentraron para proporcionar (2S,5R)-4-((3-ciclopropil-1-metil-1H-1,2,4-triazol-5-il)(4-fluorofenil)metil)-2,5-dimetilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo (120 mg, rendimiento del 33.0 %). LCMS: *m/z*, 444 (M+H); rt 1.93 &

1.97 min. (Método LCMS: Columna: Waters Acquity UPLC BEH C18 (2.1 x 50 mm) 1.7 µm, Fase móvil A: Acetato de amonio 10 mM: acetonitrilo (95:5); Fase móvil B: Acetato de amonio 10 mM: acetonitrilo (5:95), Gradiente = 20-90% de B durante 1.1 minutos, luego una retención de 0.6 minutos a 90% de B; Temperatura 50 ° C; Tasa de flujo: 0.7 mL/min; Detección: UV a 220 nm).

Intermedio 768B: (2R,5S)-1-((3-ciclopropil-1-metil-1H-1,2,4-triazol-5-il)(4-fluorofenil)metil)-2,5-dimetilpiperazina



(768B)

A una solución agitada de (2S,5R)-4-((3-ciclopropil-1-metil-1H-1,2,4-triazol-5-il)(4-fluorofenil)metil)-2,5-dimetilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo (120 mg, 0.27 mmol), en DCM (3 mL) se agregó TFA (0.52 m, 6.76 mmol) a 0 °C. Se dejó que la mezcla de reacción alcanzara la temperatura ambiente y se agitó durante 2 h. El disolvente se evaporó a presión reducida para proporcionar (2R,5S)-1-((3-ciclopropil-1-metil-1H-1,2,4-triazol-5-il)(4-fluorofenil)metil)-2,5-dimetilpiperazina, TFA. LCMS: *m/z*, 344 (M+H); rt 0.88 & 0.96 min. (Método LCMS: Columna: Waters Acquity UPLC BEH C18 (2.1 x 50 mm) 1.7 µm, Fase móvil A: Acetato de amonio 10 mM: acetonitrilo (95:5); Fase móvil B: Acetato de amonio 10 mM: acetonitrilo (5:95), Gradiente = 20-90% de B durante 1.1 minutos, luego una retención de 0.6 minutos a 90% de B; Temperatura 50 ° C; Tasa de flujo: 0.7 mL/min; Detección: UV a 220 nm).

Ejemplos 768 y 769: 8-((2S,5R)-4-((3-ciclopropil-1-metil-1H-1,2,4-triazol-5-il)(4-fluorofenil)metil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo

A una solución agitada de (2R,5S)-1-((3-ciclopropil-1-metil-1H-1,2,4-triazol-5-il)(4-fluorofenil)metil)-2,5-dimetilpiperazina (100 mg, 0.29 mmol) en

acetonitrilo (5 mL) se agregó DIPEA (0.26 mL, 1.46 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 min. Luego, se agregó trifluorometanosulfonato de 6-ciano-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-4-ilo (146 mg, 0,44 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se evaporó bajo presión reducida para obtener un producto bruto, que se purificó por HPLC prep. (Método HPLC: Columna: Waters XBridge C18, 150 mm x 19 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo: agua con ácido trifluoroacético al 0.1%; Fase móvil B: 95:5 acetonitrilo: agua con ácido trifluoroacético al 0.1%; Gradiente: una retención de 0 minutos al 10% B, 10-35% B durante 20 minutos, luego se mantuvo 5 minutos a 100% B; Tasa de flujo: 15mL/min; Temperatura de Columna: 25 °C).

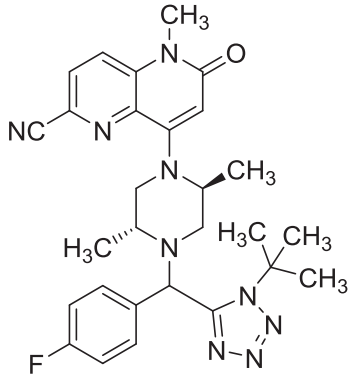
Ejemplo 768: (28 mg, 17.7 % de rendimiento); LCMS: *m/z*, 527.2 (M+H); rt 1.86 min; (Método LCMS: Columna: XBridge BEH XP C18 (50 x 2.1) mm, 2.5 µm; Fase móvil A: agua al 95%: acetonitrilo al 5%; TFA al 0.1%; Fase móvil B: agua al 5%: acetonitrilo al 95%; 0.1% TFA; Flujo: 1.1 mL/min; Temperatura: 50° C; Tiempo (min): 0-3; %B: 0-100%).). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.19-8.12 (m, 1H), 8.11-8.02 (m, 1H), 7.71 (dd, *J* = 5.6, 8.3 Hz,2H), 7.26 (br t, *J* = 8.6 Hz, 2H), 6.04 (s, 1H), 5.47-5.30 (m, 1H), 4.64-4.51 (m, 1H), 3.80 (s, 3H),3.71-3.58 (m, 2H), 3.50 (s, 3H), 3.20-3.02 (m, 2H), 1.98-1.87 (m, 1H), 1.23 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H),1.13 (br d, *J* = 5.4 Hz,3H), 0.90 (dd, *J* = 3.4, 8.3 Hz, 2H), 0.85-0.67 (m, 2H). Un pico de protones se fusionó con el pico de disolvente residual.

Ejemplo 769: (16 mg, 10.3 % de rendimiento); LCMS: *m/z*, 527.3 (M+H); rt 1.61 min; (Método LCMS: Columna: XBridge BEH XP C18 (50 x 2.1) mm, 2.5 µm; Fase móvil A: agua al 95%: acetonitrilo al 5%; TFA al 0.1%; Fase móvil B: agua al 5%: acetonitrilo al 95%; TFA al 0.1%; Flujo: 1.1 mL/min; Temperatura: 50° C; Tiempo (min): 0-3; %B: 0-100%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.20-8.13 (m, 1H), 8.10-8.02 (m, 1H), 7.66 (dd, *J* = 5.5, 8.4 Hz, 2H), 7.22 (t, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.06 (s, 1H), 5.27-5.18(m, 1H), 4.59-4.50 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.72-3.58 (m, 2H), 3.53 (s, 3H), 3.24-3.10 (m, 1H), 3.05-2.93 (m, 1H), 2.47-2.36 (m, 1H), 1.99-1.88(m, 1H),1.18 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H), 1.10 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H), 0.93-

0.85 (m, 2H), 0.82-0.73 (m, 2H).

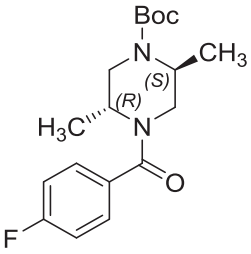
EJEMPLOS 770 Y 771:

8-((2S,5R)-4-((1-(terc-butil)-1H-tetrazol-5-il)(4-fluorofenil)metil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo



(770-771)

Intermedio 770A: (2S,5R)-4-(4-fluorobenzoil)-2,5-dimetilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo

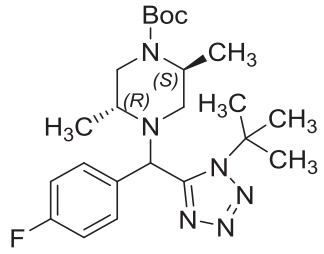


(770A)

A una solución de ácido 4-fluorobenzoico (0.98 g, 7 mmol) en DMF (10 mL) se agregó TEA (1.95 mL, 14.0 mmol), BOP (2.06 g, 4.67 mmol) y (2S,5R)-2,5-dimetilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo (1.0 g, 4.67 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. El disolvente se eliminó a presión reducida y el compuesto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (columna de sílice de 12 g, se eluyó con acetato de etilo/acetato al 25-40%) para obtener (2S, 5R)-4-(4- fluorobenzoil)-2,5-dimetilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo (1,1 g, rendimiento 70,1%) como un sólido blancuzco; LCMS: *m/z*, 337.2 (M+H); rt 1.95 min. Nombre de Columna del Método LCMS: AQUITY UPLC BEH C18(3.0 x 50 mm) Tampón de 1.7 µm: Acetato de amonio 10 mM Fase móvil A: Acetonitrilo tampón (95: 5) Fase móvil B: Tampón: acetonitrilo (5:95) Método:%B: 0 min-20:2 min -100:2.2 min-100 Flujo: 0.7

mL/min.

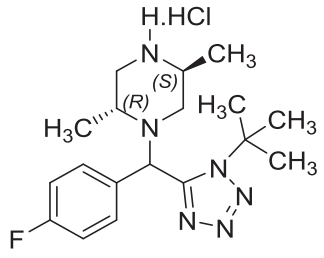
Intermedio 770B: (2S,5R)-4-((1-(terc-butilo)-1H-tetrazol-5-il)(4-fluorofenil) metil)-2,5-dimetilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo



(770B)

A una solución de (2S,5R)-4-(4-fluorobenzoil)-2,5-dimetilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo (350 mg, 1.040 mmol) en DCM (8 mL) se agregó clorobis(trifenilfosfina)iridio(I) de carbonilo (40.6 mg, 0.05 mmol), AcOH (0.119 mL, 2.08 mmol), y 1,1,3,3-tetrametildisiloxano (0.4 mL, 2.1 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5-10 min, y se añadieron isocianuro de terc-butilo (173 mg, 2,08 mmol) y TMS-N3 (0,28 ml, 2,08 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 14 h. El disolvente se eliminó a presión reducida y el compuesto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (columna de sílice de 12 g, se eluyó con acetato de etilo/acetato de 15-30%) para obtener (2S,5R)-4-((1-(terc-butilo)-1H-tetrazol-5-il) (4-fluorofenil) metil)-2,5-dimetilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo (200 mg, rendimiento 43.0 %) como un sólido color blancuzco; LCMS: *m/z*, 447.2 (M+H); ret. Tiempo 2.30 min. info del Método LCMS: Nombre de Columna del Método LCMS: AQUITY UPLC BEH C18(3.0 x 50 mm) Tampón de 1.7 µm: acetato de amonio 10 mM Fase móvil A: Tampón: acetonitrilo (95: 5) Fase móvil B: Tampón:acetonitrilo (5:95) Método: B: 0 min-20:2 min -100:+2.2 min-100 Flujo: 0.7 mL/min.

Intermedio 770C: ((2R,5S)-1-((1-(terc-butil)-1H-tetrazol-5-il) (4-fluorofenil) metil)-2,5-dimetilpiperazina. Sal HCl



(770C)

A una solución de (2S,5R)-4-((1-(terc-butil)-1H-tetrazol-5-il) (4-fluorofenil) metil)-2,5-dimetilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo (200 mg, 0.45 mmol) en DCM (4 mL) se agregó 4 N HCl en dioxano (0.11 mL, 0.45 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. El disolvente se eliminó a presión reducida para obtener (2R, 5S)-1-((1-(terc-butilo)-1H-tetrazol-5-il)(4-fluorofenil)metil)-2,5-dimetilpiperazina, HCl (85 mg, rendimiento 54,8%) como una mezcla diastereomérica; LCMS: *m/z*, 347.2 (M+H); rt 1.10 y 1.20 min. Nombre de Columna del Método LCMS: AQUITY UPLC BEH C18(3.0 x 50 mm) Tampón de 1.7 µm: acetato de amonio 10 mM Fase móvil A: Tampón: acetonitrilo (95: 5) Fase móvil B: Tampón: acetonitrilo (5:95) Método: %B: 0 min-20:2 min -100: 2.2 min-100 Flujo: 0.7 mL/min.

Ejemplos 770 y 771: 8-((2S,5R)-4-((1-(terc-butil)-1H-tetrazol-5-il)(4-fluorofenil) metil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo

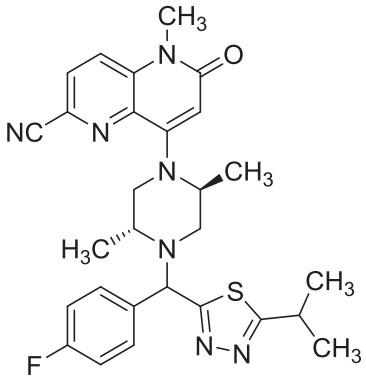
A una solución de (2R,5S)-1-((1-(terc-butil)-1H-tetrazol-5-il)(4-fluorofenil) metil)-2,5-dimetilpiperazina, HCl (100 mg, 0.29 mmol) en acetonitrilo (5 mL) se agregó DIPEA (0.050 mL, 0.289 mmol) a temperatura ambiente. Después de 5 min, se agregó trifluorometanosulfonato de 6-ciano-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-4-ilo (96 mg, 0,29 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 85 °C. C durante 3h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se evaporó bajo presión reducida. El material crudo se purificó mediante HPLC preparativa con las siguientes condiciones: Columna: CELULOSA-4 (250 X 21.2) mm, 5-micras M. Fase: DEA al 0.1% en MeOH; Flujo: 20 mL/min; Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga para obtener el Pico 1 (Ejemplo 770) y el Pico 2 (Ejemplo 771).

Ejemplo 770: (4.9 mg, rendimiento 3.05 %); LCMS: *m/z*, 530.2 (M+H); rt 1.99 min. Columna de Condición LC MS: Waters XBridge BEH C18 XP (50 x 2.1 mm) 2.5 µm; Fase móvil A: acetonitrilo al 5:95: agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95:5 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradient:e: 0-100% B durante 3 minutos; Flujo: 1.1 mL/min. ^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.15 (d, *J*=8.6 Hz, 1H), 8.06 (d, *J*=9.0 Hz, 1H), 7.62 (dd, *J*=8.7, 5.5 Hz, 2H), 7.23 (t, *J*=8.9 Hz, 2H), 6.03 (s, 1H), 5.70 (s, 1H), 4.30 (br. s., 1H), 3.61-3.47 (m, 4H), 3.17 (d, *J*=6.8 Hz, 1H), 2.92 (dd, *J*=11.9, 3.3 Hz, 1H), 2.72-2.59 (m, 2H), 1.66 (s, 9H), 1.09-1.05 (m, 3H), 1.00 (d, *J*=6.6 Hz, 3H).

Ejemplo 771: (3.1 mg, rendimiento del 1.926 %); LCMS: *m/z*, 530.2 (M+H); rt 1.99 min. Condición LC MS: Columna: Waters XBridge BEH C18 XP (50 x 2.1 mm) 2.5 µm; Fase móvil A: acetonitrilo al 5:95: agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95:5 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradient:e: 0-100% B durante 3 minutos; Flujo: 1.1mL/min. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.13 (br d, *J*=9.3 Hz, 1 H), 8.01-8.09 (m, 1 H), 7.64 (br t, *J*=6.5 Hz, 2 H), 7.22 (br t, *J*=8.3 Hz, 2 H), 5.95-6.02 (m, 1 H), 5.66-5.72 (m, 1 H), 4.37-4.49 (m, 1 H), 3.57-3.63 (m, 1 H), 3.51 (s, 3 H), 3.49-3.49 (m, 1 H), 3.14-3.23 (m, 2 H), 2.11-2.17 (m, 1 H), 1.68 (s, 9 H), 1.08 (br d, *J*=6.6 Hz, 3 H), 0.93 (br d, *J*=6.1 Hz, 3 H).

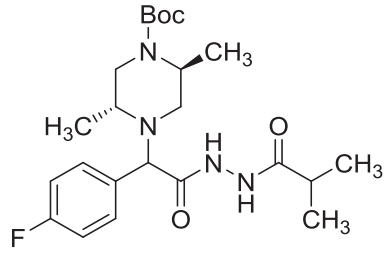
EJEMPLOS 772 Y 773:

8-((2S,5R)-4-((4-fluorofenil)(5-isopropil-1,3,4-tiadiazol-2-il)metil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo



(772-773)

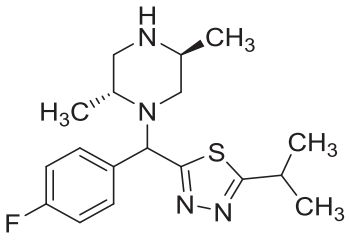
Intermedio 772A: (2S,5R)-4-(1-(4-fluorofenil)-2-(2-isobutirilhidrazineil)-2-oxoetil)-2,5-dimetilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo



(772A)

A una solución agitada de ácido 2-((2R,5S)-4-(terc-butoxicarbonil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-2-(4-fluorofenil)acético (500 mg, 1.37 mmol) en EtOAc (6 mL) se agregó isobutirohidrazida (139mg, 1.36 mmol), Et_3N (0.38 mL, 2.73 mmol) seguido de 1-propanofosfonicanhidrido (1042 mg, 1,64 mmol) a 0 °C. Se dejó que la mezcla de reacción alcanzara la temperatura ambiente y se agitó durante 16 h. La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró a presión reducida para proporcionar (2S,5R)-4-(1-(4-fluorofenil)-2-(2-isobutirilhidrazineil)-2-oxoetil)-2,5-dimetilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo (0.55 g, 1.22 mmol, rendimiento 89 %). LCMS: *m/z*, 451.5 (M+H); rt 1.64 min. (LCMS Método: Columna: Waters Acquity UPLC BEH C18 (2.1 x 50 mm) 1.7 µm, Fase móvil A: Acetato de amonio 10 mM: acetonitrilo (95:5); Fase móvil B: Acetato de amonio 10 mM: acetonitrilo (5:95), Gradiente = 20-100 % de B durante 2 minutos, luego una retención de 0.3 minutos a 100 % de B; Temperatura 50 °C; Tasa de flujo: 0.7 mL/min; Detección: UV a 220 nm).

Intermedio 772B: 2-(((2R,5S)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)(4-fluorofenil)metil)-5-isopropil-1,3,4-tiadiazol



(772B)

A una solución agitada de (2S,5R)-4-(1-(4-fluorofenil)-2-(2-

isobutirilhidrazineil)-2-oxoetil)-2,5-dimetilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo (600 mg, 1.33 mmol) en toluene (6 mL) se agregó reactivo de Lawesson (539 mg, 1.33 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó a 110 ºC durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se evaporó bajo presión reducida para proporcionar el producto bruto. El producto bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en una columna de gel de sílice de 12 g y se eluyó con EtOAc al 35%/éter Pet. Las fracciones requeridas se concentraron para proporcionar 2-(((2R,5S)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)(4-fluorofenil)metil)-5-isopropil-1,3,4-tiadiazol (200 mg, rendimiento del 21.5 %). LCMS: *m/z*, 349.5 (M+H); rt 0.95 y 1.1 min. (Método LCMS: Columna: Waters Acquity UPLC BEH C18 (2.1 x 50 mm) 1.7 µm, Fase móvil A: Acetato de amonio 10 mM: acetonitrilo (95:5); Fase móvil B: Acetato de amonio 10 mM: acetonitrilo (5:95), Gradiente = 20-100 % de B durante 2 minutos, luego una retención de 0.3 minutos a 100 % de B; Temperatura 50 ° C; Tasa de flujo: 0.7 mL/min; Detección: UV a 220 nm).

Ejemplo 772 y 773: 8-((2S,5R)-4-((4-fluorofenil)(5-isopropil-1,3,4-tiadiazol-2-il) metil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo

A una solución agitada de 2-(((2R,5S)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)(4-fluorofenil) metil)-5-isopropil-1,3,4-thiadiazol (100 mg, 0.29 mmol) en acetonitrilo (5 mL) se agregó DIPEA (0.25 mL, 1.44 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 min. Luego, se agregó trifluorometanosulfonato de 6-ciano-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-4-ilo (96 mg, 0,29 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se evaporó bajo presión reducida para obtener un producto bruto, que se purificó por HPLC prep. (Método HPLC: YMC EXRS (250 mm x 19 mm ID,5 □m); Fase móvil A= 10 mm bicarbonato de amonio en agua pH 9.5; Fase móvil B= acetonitrilo; Flujo 17 mL/min; Grad (T/%B): 0/50, 2/60, 15/75).

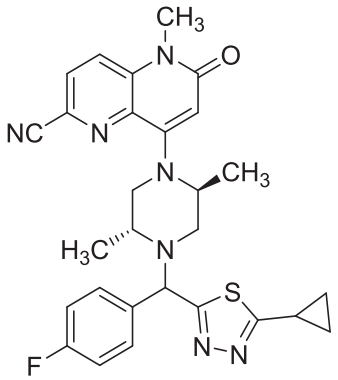
Ejemplo 772: (4 mg, 2.5 % de rendimiento); LCMS: *m/z*, 532 (M+H); rt

3.26 min; (Método LCMS: Columna-Kinetex XB-C18 (75 X 3 mm-2.6 µm) M. Fase A: Formiato de amonio 10 mM en agua: acetonitrilo (98: 2) M.Fase B: Formiato de amonio 10 mM en agua: acetonitrilo (2:98). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.15 (d, *J*=8.3 Hz, 1H), 8.08 (d, *J*=9.0 Hz, 1H), 7.67 (s, 2H), 7.27 (t, *J*=8.1 Hz, 2H), 6.01 (s, 1H), 5.24 (s, 1H), 4.5-4.60 (m, 1H), 3.60- 3.65 (m , 1H), 3.52 (s,3H), 3.45-3.35 (m, 2H), 3.29-3.19 (m, 3H), 1.35-1.23 (m, 9H), 1.05 (d, *J*=6.4 Hz, 3H).

Ejemplo 773: (6 mg, 3.81 % de rendimiento); LCMS: *m/z*, 532 (M+H); rt 3.27 min; (Método LCMS: Columna-Kinetex XB-C18 (75 X 3 mm-2.6 µm) M. Fase A: Formiato de amonio 10 mM en agua: acetonitrilo (98: 2) M.Fase B: Formiato de amonio 10 mM en agua: acetonitrilo (2:98). ^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.15 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 8.07 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 7.61 (dd, *J*=5.5, 8.7 Hz, 2H), 7.25 (t, *J*=8.8 Hz, 2H), 6.02 (s, 1H), 5.31 (s,1H), 4.5-4.60 (m, 1H), 3.65-3.70 (m, 1H), 3.52 (s, 3H), 3.45-3.34 (m, 2H), 2.89-3.01 (m, 2H), 1.36-1.32 (m, 7H), 1.28-1.16 (m, 6H).

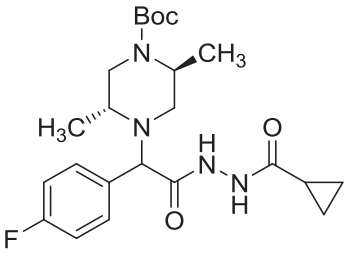
EJEMPLOS 774 Y 775:

8-((2S,5R)-4-((5-ciclopropil-1,3,4-tiadiazol-2-il)(4-fluorofenil)metil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo



(774-775)

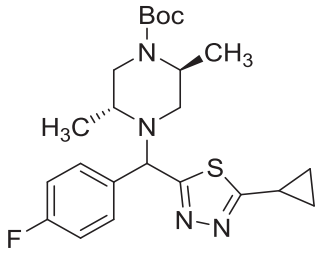
Intermedio 774A: (2S,5R)-4-(2-(2-(ciclopropanocarbonil)hidrazineil)-1-(4-fluorofenil)-2-oxoethil)-2,5-dimetilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo



(774A)

A una solución agitada de ácido 2-((2R,5S)-4-(terc-butoxicarbonil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-2-(4-fluorofenil)acético (300 mg, 0.82 mmol) en EtOAc (6 mL) se agregó isobutirohidrazida (90 mg, 0.901 mmol), Et_3N (0.23 mL, 1.64 mmol) seguido de anhídrido 1-propanofosfónico (391 mg, 1,23 mmol) a 0 °C. Se dejó que la mezcla de reacción alcanzara la temperatura ambiente y se agitó durante 16 h. La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró a presión reducida para proporcionar (2S,5R)-4-(2-(2-(ciclopropanocarbonil)hidrazineil)-1-(4-fluorofenil)-2-oxoetil)-2,5-dimetilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo (400 mg, 1.22 mmol, rendimiento 54,5 %). LCMS: *m/z*, 449.4 (M+H); rt 1.62 y 1.64 min. (Método LCMS: Columna: Waters Acquity UPLC BEH C18 (2.1 x 50 mm) 1.7 µm, Fase móvil A: Acetato de amonio 10 mM: acetonitrilo (95:5); Fase móvil B: Acetato de amonio 10 mM: acetonitrilo (5:95), Gradiente = 20-100 % de B durante 2 minutos, luego una retención de 0.3 minutos a 100 % de B; Temperatura 50 ° C; Tasa de flujo: 0.7 mL/min; Detección: UV a 220 nm).

Intermedio 774B: (2S,5R)-4-((5-ciclopropil-1,3,4-tiadiazol-2-il)(4-fluorofenil)metil)-2,5-dimetilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo

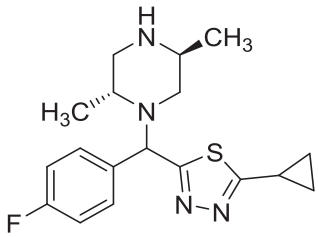


(774B)

A una solución agitada de (2S,5R)-4-(2-(2-(ciclopropanecarbonil) hidrazineil)-1-(4-fluorofenil)-2-oxoetil)-2,5-dimetilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo (300 mg, 0.67 mmol) en toluene (1 mL) se agregó el reactivo de Lawesson

(271 mg, 0.67 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 110 ºC durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se evaporó a presión reducida para producir un producto bruto, que se purificó por cromatografía ultrarrápida usando columna de gel de sílice de 12 g y se eluyó con EtOAc al 35% en éter de petróleo. Las fracciones requeridas se concentraron para proporcionar (2S,5R)-4-((5-ciclopropil-1,3,4-tiadiazol-2-il)(4-fluorofenil)metil)-2,5-dimetilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo (130 mg, rendimiento del 43.5 %). LCMS: *m/z*, 447.3 (M+H); rt 2.18 y 2.22 min. (Método LCMS: Columna: Waters Acquity UPLC BEH C18 (2.1 x 50 mm) 1.7 µm, Fase móvil A: Acetato de amonio 10 mM: acetonitrilo (95:5); Fase móvil B: Acetato de amonio 10 mM: acetonitrilo (5:95), Gradiente = 20-100 % de B durante 2 minutos, luego una retención de 0.3 minutos a 100 % de B; Temperatura 50 ° C; Tasa de flujo: 0.7 mL/min; Detección: UV a 220 nm).

Intermedio 774C: 2-ciclopropil-5-(((2R,5S)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)(4-fluorofenil)metil)-1,3,4-tiadiazol



(774C)

A una solución agitada de (2S, 5R)-4- ((5-ciclopropil-1,3,4-tiadiazol-2-il) (4-fluorofenil) metil) -2,5-dimetilpiperazina-1- carboxilato de terc-butilo (130 mg, 0.29 mmol) en EtOAc (3 ml) se agregó HCl (4 M en dioxano) (0.73 ml, 2.9 mmol) a 0 ° C. Se dejó que la mezcla de reacción alcanzara la temperatura ambiente y se agitó durante 2 h. El disolvente se evaporó bajo presión reducida para proporcionar 2-ciclopropil-5-(((2R, 5S)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)(4-fluorofenil) metil)-1,3,4-tiadiazol (80 mg, rendimiento 79%). LCMS: *m/z*, 347.1 (M+H); rt 0.90 y 1.1 min. (Método LCMS: Columna: Waters Acquity UPLC BEH C18 (2.1 x 50 mm) 1.7 µm, Fase móvil A: Acetato de amonio 10 mM: acetonitrilo (95:5); Fase móvil B: Acetato de amonio 10 mM: acetonitrilo (5:95), Gradiente = 20-100 % de

B durante 2 minutos, luego una retención de 0.3 minutos a 100 % de B; Temperatura 50 ° C; Tasa de flujo: 0.7 mL/min; Detección: UV a 220 nm).

Ejemplos 774 y 775: 8-((2S,5R)-4-((5-ciclopropil-1,3,4-tiadiazol-2-il)(4-fluorofenil)metil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo

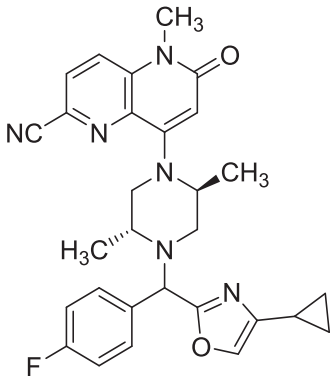
A una solucipon agitada de 2-ciclopropil-5-(((2R,5S)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)(4-fluorofenil)metil)-1,3,4-tiadiazol (100 mg, 0.29 mmol) en acetonitrilo (5 mL) se agregó DIPEA (0.202 mL, 1.155 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 5 min a temperatura ambiente. Luego, se agregó trifluorometanosulfonato de 6-ciano-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-4-ilo (115 mg, 0,35 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 4 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se evaporó bajo presión reducida para obtener un producto bruto, que se purificó por HPLC preparativa. Columna: Waters XBridge C18, 150 mm x 19 mm, partículas de 5-µm; fase móvil A: acetonitrilo al 5:95: agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95:5 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Gradiente: una retención de 0 minutos al 15% B, 15-55% B durante 25 minutos, luego se mantuvo 5 minutos a 100% B; Tasa de flujo: 15 ml/min; Temperatura de columna: 25 °C. Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga para proporcionar el Ejemplo 774 (2 mg, rendimiento del 1,308%) y el Ejemplo 775 (1 mg, rendimiento 0,65%).

Ejemplo 774: LCMS: *m/z*, 530.2 (M+H); rt 1.98 min; (Método LCMS: Columna: XBridge BEH XP C18 (50 x 2.1) mm, 2.5 µm; Fase móvil A: agua al 95%: acetonitrilo al 5%; acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: agua al 5%: acetonitrilo al 95%; acetato de amonio 10 mM; Flujo: 1.1 mL/min; Temperatura: 50° C; Tiempo (min): 0-3; %B: 0-100%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.17-8.10 (m, 1H), 8.08-8.01 (m, 1H), 7.63 (dd, *J* = 5.6, 8.8 Hz, 2H), 7.30-7.21 (m, 2H), 6.00 (s, 1H), 5.20 (s, 1H),4.64-4.56 (m, 1H), 3.66-3.60 (m, 1H), 3.54-3.50 (m, 4H), 3.08-3.00 (m, 2H), 2.89 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 2.47-2.43 (m, 1H), 1.29-1.23 (m, 4H), 1.19-1.11 (m,4H), 1.04 (d, *J* = 6.6 Hz, 2H).

Ejemplo 775: LCMS: *m/z*, 530.2 (M+H); rt 2.02 min; (Método LCMS: Columna: XBridge BEH XP C18 (50 x 2.1) mm, 2.5 µm; Fase móvil A: agua al 95%: acetonitrilo al 5%; acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: agua al 5%: acetonitrilo al 95%; acetato de amonio 10 mM; Flujo: 1.1 mL/min; Temperatura: 50° C; Tiempo (min): 0-3; %B: 0-100%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.18-8.11 (m, 1H), 8.09-8.01 (m, 1H), 7.62-7.52 (m, 2H), 7.29-7.17 (m, 2H), 6.01 (s, 1H), 5.27 (s, 1H), 4.60-4.50(m, 1H), 3.69 (br dd, *J* = 2.1, 12.1 Hz, 1H), 3.54-3.49 (m, 4H), 3.05-3.01 (m, 1H), 2.87 (dd, *J* = 3.1, 11.4 Hz, 1H), 2.46 (d, *J* = 3.4 Hz, 1H), 2.28 (br d, *J* = 10.8 Hz,1H), 1.27-1.15 (m, 8H), 1.03-0.97 (m, 2H).

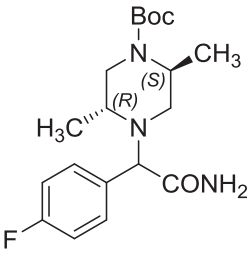
EJEMPLOS 776 Y 777:

8-((2S,5R)-4-((4-ciclopropiloxazol-2-il)(4-fluorofenil)metil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo



(776-777)

Intermedio 776A: (2S,5R)-4-(2-amino-1-(4-fluorofenil)-2-oxoetil)-2,5-dimetilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo

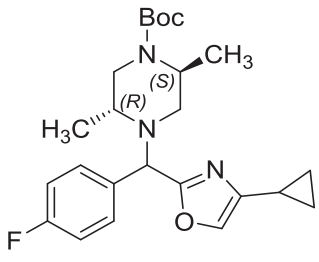


(776A)

A una solución de ácido 2-((2R,5S)-4-(terc-butoxicarbonil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-2-(4-fluorofenil) acético (400 mg, 1.1 mmol) en tetrahidrofurano (8 mL) se agregó TEA (0.46 mL, 3.27 mmol) y etil cloroformiato (0.16 mL, 1.64 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a

temperatura ambiente durante 2 h. Luego, se agregó hidróxido de amonio (0,21 ml, 5,46 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos y se evaporó a sequedad para proporcionar (2S,5R)-4-(2-amino-1-(4-fluorofenil)-2-oxoetil)-2,5-dimetilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo (350 mg, 19.3 %). LCMS: *m/z*, 366.5 (M+H); rt 1.57 min; Info del Método: AQUITY UPLC BEH C18 (3.0 x 50 mm) 1.7 µm, Fase móvil A: agua al 95%: acetonitrilo al 5%; acetato de amonio 10 mM, Fase móvil B: agua al 5% : acetonitrilo al 95%; acetato de amonio 10 mM, Flujo: 0.7 mL/min.

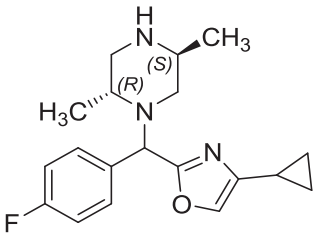
Intermedio 776B: (2S,5R)-4-((4-ciclopropiloxazol-2-il)(4-fluorofenil) metil)-2,5-dimetilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo



(776B)

Una mezcla de 2-bromo-1-ciclopropiletan-1-ona (161 mg, 0.99 mmol), (2S,5R)-4-(2-amino-1-(4-fluorofenil)-2-oxoetil)-2,5-dimetilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo (300 mg, 0.82 mmol), y trifluorometanosulfonato de plata (264 mg, 1.03 mmol) en acetato de etilo (4 ml) se calentó a 60ºC. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró a través de un embudo sinterizado. Se agregó agua y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo (20 mL). La capa orgánica combinada se secó sobre Na_2SO_4 y se evaporó hasta sequedad para obtener (2S,5R)-4-((4-ciclopropiloxazol-2-il)(4-fluorofenil)metil)-2,5-dimetilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo (220 mg, rendimiento del 24.9 %). LCMS: *m/z*, 330.2 (M-Boc); rt 1.57 min; Info del Método: Luna 3.0 C18(2) 100 Å LC columna (20X4.0mm) Mercury MS TM, Fase móvil A: TFA al 0.1% en agua Milli-Q, Fase móvil B: TFA al 0.1% en acetonitrilo, Flujo: 1.5 mL/min.

Intermedio 776C: 4-ciclopropil-2-(((2R,5S)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)(4-fluorofenil)metil)oxazol, HCl



(776C)

A una solución de (2S,5R)-4-((4-ciclopropiloxazol-2-il)(4-fluorofenil) metil)-2,5-dimetilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo (400 mg, 0.93 mmol) en 1,4-dioxano (5 mL) se agregó HCl en dioxano (0.28 mL, 9.31 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción Se evaporó a sequedad para proporcionar 4-ciclopropil-2-(((2R,5S)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)(4-fluorofenil) metil)oxazol, HCl (280 mg, rendimiento del 18.1 %). LCMS: *m/z*, 330.1 (M+H); rt 1.31 min; Info del Método: AQUITY UPLC BEH C18 (3.0 x 50 mm) 1.7 µm, Fase móvil A: agua al 95%: acetonitrilo al 5%; acetato de amonio 10 mM, fase móvil B: agua al 5%: acetonitrilo al 95%; acetato de amonio 10 mM, Flujo: 0.7 mL/min.

Ejemplos 776 y 777: 8-((2S,5R)-4-((4-ciclopropiloxazol-2-il)(4-fluorofenil) metil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo

A una solucipon agitada de 4-ciclopropil-2-(((2R,5S)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)(4-fluorofenil)metil)oxazol, HCl (300 mg, 0.82 mmol) en acetonitrilo (3 mL) se agregó DIPEA (0.43 mL, 2.46 mmol) y 6-ciano-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-4-il trifluorometanosulfonato (328 mg, 0.98 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante la noche. La LCMS en bruto había mostrado la formación del producto. El disolvente se eliminó bajo presión reducida y el residuo se disolvió en acetato de etilo (100 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se concentró a presión reducida para proporcionar un producto bruto que se purificó por HPLC quiral preparativa (método HPLC de preparación quiral: CELULOSA-2 (250 X 4.6 mm), 5 micras M. Fase: DEA al 0.1% en acetonitrilo) para proporcionar los Ejemplos 776 y 777.

Ejemplo 776: (8.1 mg, 1.9% de rendimiento); LCMS: *m/z*, 513.2 (M+H); rt 2.188 min; (Método LCMS: Columna: XBridge BEH XP C18 (50 x 2.1) mm, 2.5

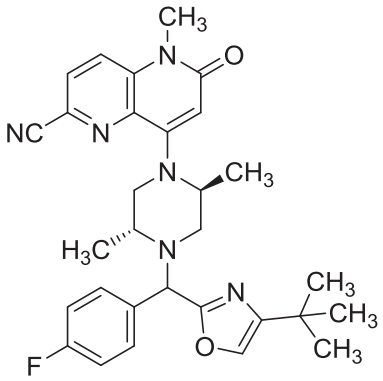
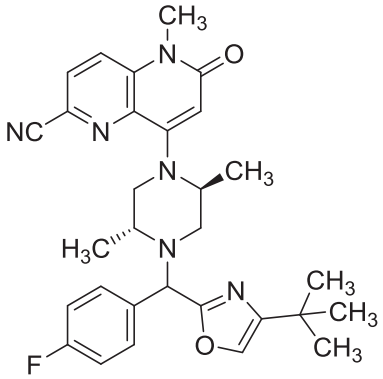
μm; Fase móvil A: agua al 95%: acetonitrilo al 5%; acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: agua al 5%: acetonitrilo al 95%; acetato de amonio 10 mM; Flujo: 1.1 mL/min; Temperatura: 50° C; Tiempo (min): 0-3; %B: 0-100%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.18-8.12 (m, 1H), 8.10-8.03 (m, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.63 (dd, *J* = 5.7, 8.4 Hz, 2H), 7.21 (t, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.03 (s, 1H), 4.92 (s, 1H), 4.45 (td, *J* = 2.5, 3.8 Hz, 1H), 3.63-3.55 (m, 1H), 3.55-3.46 (m, 4H), 2.86 (dd, *J* = 3.4, 11.7 Hz, 1H), 2.77-2.69 (m, 1H), 2.17 (dd, *J* = 1.5, 12.0 Hz, 1H), 1.84-1.75 (m, 1H), 1.15 (dd, *J* = 6.6, 12.5 Hz, 6H), 0.88-0.76 (m, 2H), 0.69-0.60 (m, 2H).

Ejemplo 777: (3.4 mg, 2.2 % de rendimiento); LCMS: *m/z*, 513.2 (M+H); rt 2.19 min; (Método LCMS: Columna: XBridge BEH XP C18 (50 x 2.1) mm, 2.5 μm; Fase móvil A: agua al 95%: acetonitrilo al 5%; acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: agua al 5%: acetonitrilo al 95%; acetato de amonio 10 mM; Flujo: 1.1 mL/min; Temperatura: 50° C; Tiempo (min): 0-3; %B: 0-100%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.21-8.11 (m, 1H), 8.09-8.00 (m, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.64 (dd, *J* = 5.9, 8.1 Hz, 2H), 7.23 (t, *J* = 8.7 Hz, 2H), 5.99 (s, 1H), 4.95 (s, 1H), 4.54 (br d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 3.78 (s, 1H), 3.63 (br d, *J* = 13.0 Hz, 1H), 3.52 (s, 3H), 3.45 (br dd, *J* = 2.3, 12.1 Hz, 1H), 3.05 (br dd, *J* = 2.7, 11.2 Hz, 1H), 2.94 (br d, *J* = 6.1 Hz, 1H), 2.00 (br d, *J* = 11.2 Hz, 1H), 1.22 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H), 1.03 (dd, *J* = 6.2, 11.6 Hz, 3H), 0.81 (br d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 0.70-0.57 (m, 2H).

Los compuestos en la Tabla 15 se prepararon a partir de la piperazina apropiada de acuerdo con el procedimiento general descrito en los Ejemplos 776 y 777, sustituyendo 2-bromo-1-ciclopropiletan-1-ona por los bromuros de acilo apropiados en la secuencia sintética. La síntesis proporcionó una mezcla de diastereómeros, la mezcla se separó en la etapa final usando cualquiera cromatografía preparativa o cromatografía quiral preparativa. La estereoquímica absoluta no se asignó en el enlace carbono-nitrógeno recién formado.

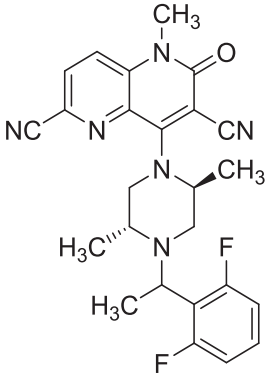
TABLA 15

Ej. No.	Estructura	LCMS RT y Método:	M+H	Estereo chem.

778		2.39 A	529.3	H
779		2.39 A	529.3	H

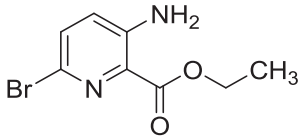
EJEMPLOS 780 Y 781:

8-((2S,5R)-4-(1-(2,6-difluorofenil)etil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2,7-dicarbonitrilo



(780-781)

Intermedio 780A: 3-amino-6-bromopicolinato de etilo.

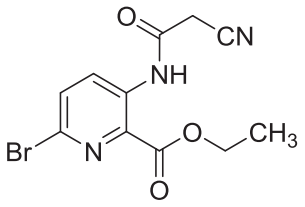


(780A)

A una suspensión de 3-aminopicolinato de etilo (12.0 g, 72.2 mmol) en

agua (54 mL) se agregó ácido sulfúrico (3.9 mL, 72.2 mmol) y ácido acético (4.1 mL, 72.2 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 5 min. Luego, se agregó lentamente bromo (3,72 ml, 72,2 mmol) en ácido acético (15 ml) a través de un embudo de adición durante 15 minutos. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La reacción se inactivó con agua (500 mL). La mezcla de reacción se filtró a través de un embudo Buchner para obtener 3-amino-6-bromopicolinato de etilo (12,9 g, 47,4 mmol, rendimiento 65,6%) como un sólido color amarillo pálido. LCMS: *m/z*, 247.1 (M+2); rt 1.18 min. (info del Método LC-MS: Columna- AQUITY UPLC BEH C18 (3.0 x 50 mm) 1.7 µm; Fase móvil A: Tampón: acetonitrilo (95: 5); Fase móvil B: Tampón: acetonitrilo (5:95), Tampón: acetato de amonio 10 mM; Gradiente: 20-100 % B durante 2.0 minutos, luego se realizó una retención de 0.2 minutos a 100% B, tasa de flujo 0.7 mL/min).

Intermedio 780B: 6-bromo-3-(2-cianoacetamido)picolinato de etilo.

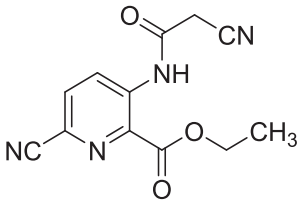


(780B)

A una solución agitada de 3-amino-6-bromopicolinato de etilo (2.0 g, 8.16 mmol) en DMF (15 mL) se agregó ácido 2-cianoacético (1.39 g, 16.32 mmol) y TEA (2.84 mL, 20.4 mmol), seguido por anhídrido 1-propanofosfónico (10.8 mL, 18 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua (100 ml) y se agitó durante 15 minutos para obtener un sólido que se filtró a través de un embudo Buchner para obtener 6-bromo-3- (2-cianoacetamido)picolinato de etilo (2,45 g, 7,85 mmol, rendimiento del 96%) como un sólido amarillo; LCMS: *m/z*, 314.0 (M+2); rt 2.023 min. (info del Método LC-MS: Columna-KINETEX-XB-C18 (75 x 3 mm- 2.6 µm); M fase A: Formiato de amonio 10 mM en agua: acetonitrilo (98: 2) M Fase B: formiato de amonio 10 mM en agua: acetonitrilo (2:98); Gradiente: 20-100% de B durante 4 minutos, tasa de flujo de 1.0 ml/min, luego una retención de 0.6

minutos a 100% de tasa de flujo de 1.5 ml/min; luego Gradiente: 100-20% B durante 0.1 minutos, tasa de flujo 1.5 mL/min).

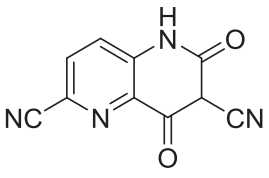
Intermedio 780C: 6-ciano-3-(2-cianoacetamido)picolinato de etilo



(780C)

A una solucipon agitada de 6-bromo-3-(2-cianoacetamido)picolinato de etilo (200 mg, 0.64 mmol) en NMP (8 mL) se agregó zinc (8.38 mg, 0.128 mmol) y cianuro de zinc (150 mg, 1.28 mmol) bajo nitrógeno. La purga con nitrógeno se continuó durante 3 minutos y se agregó dppf (21,3 mg, 0,04 mmol) y $Pd_2(dba)_3$ (58,7 mg, 0,06 mmol). La purga con nitrógeno se continuó durante otros 3 min. La mezcla de reacción se calentó hasta 80 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente. La reacción se inactivó con agua. La mezcla de reacción se filtró a través de un cojín de Celite. El filtrado se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 mL). La capa orgánica combinada se lavó con solución de salmuera (50 ml) y se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se evaporó a presión reducida. El compuesto bruto se purificó mediante columna de gel de sílice (12 g, eluyendo con 34%-39% de acetato de etilo/éter para mascotas) para obtener etil 6-ciano-3-(2-cianoacetamido)picolinato (70 mg, 0.271 mmol, rendimiento 42.3%) como un sólido color marrón. LCMS: *m/z*, 257.2 (M-H); rt 1.10 min. (info Método LC-MS: Columna- AQUITY UPLC BEH C18 (3.0 x 50 mm) 1.7 µm; Fase móvil A: Tampón: acetonitrilo (95: 5); Fase móvil B: Tampón: acetonitrilo (5:95), Tampón: acetato de amonio 10 mM; Gradiente: 20-100 % B durante 2.0 minutos, luego se realizó una retención de 0.3 minutos a 100% B, tasa de flujo 0.7 mL/min).

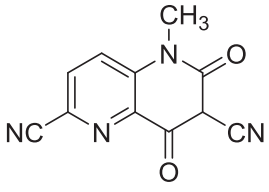
Intermedio 780D: 6,8-dioxo-5,6,7,8-tetrahidro-1,5-naftiridina-2,7-dicarbonitrilo



(780D)

A una solucipon agitada de 6-ciano-3-(2-cianoacetamido) picolinato de etilo (70 mg, 0.27 mmol) en DCM (5 mL) se agregó trimetilamina (0.11 mL, 0.81 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 45°C y se agitó durante 3 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró bajo presión reducida. Luego, se agregó acetato de etilo al 10% en hexano. La mezcla de reacción se agitó durante 15 minutos y se filtró a través de un embudo Buchner para proporcionar 6, 8-dioxo-5, 6, 7, 8-tetrahidro-1, 5-naftiridina-2, 7-dicarbonitrilo (54 mg, 0.26 mmol, rendimiento del 94%) como un sólido de color marrón. LCMS: *m/z*, 211.1 (M-H); rt 0.41 min. (info Método LC-MS: Columna-AQUITY UPLC BEH C18 (3.0 x 50 mm) 1.7 µm; Fase móvil A: Tampón: acetonitrilo (95: 5); Fase móvil B: Tampón: acetonitrilo (5:95), Tampón: acetato de amonio 10 mM; Gradiente: 20-100% de B durante 2.0 minutos, luego una retención de 0.3 minutos a 100% de B, tasa de flujo 0.7 mL/min.

Intermedio 780E: 5-metil-6,8-dioxo-5,6,7,8-tetrahidro-1,5-naftiridina-2,7-dicarbonitrilo

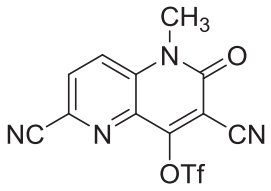


(780E)

A una solución de 6,8-dioxo-5,6,7,8-tetrahidro-1,5-naftiridina-2,7-dicarbonitrilo (50 mg, 0,24 mmol) en DMF (3 ml). mg, 0,71 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, luego se agregó yoduro de metilo (0,05 ml, 0,7 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante otras 3 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua (10 ml) y se acidificó con HCl 1,5 N para ajustar el pH ~ 6 a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 15 minutos para obtener un residuo sólido

que se filtró a través de embudo Buchner para obtener 5 -metil-6,8-dioxo-5,6,7,8-tetrahidro-1,5-naftiridina-2,7-dicarbonitrilo (20 mg, 0,088 mmol, 37,5% de rendimiento) como un sólido color marrón. LCMS: *m/z*, 225.0 (M-H); rt 1.30 min. (info Método LC-MS: Columna-KINETEX- XB-C18 (75 x 3 mm- 2.6 µm); M Fase A: Formiato de amonio 10 mM en agua: acetonitrilo (98: 02) M Fase B: formiato de amonio 10 mM en agua: acetonitrilo (2:98); Gradiente: 20-100% de B durante 4 minutos, tasa de flujo de 1.0 ml/min, luego una retención de 0.6 minutos a 100% de tasa de flujo de 1.5 ml/min; luego Gradiente: 100-20% de B durante 0.1 minutos, tasa de flujo de 1.5 mL/min.

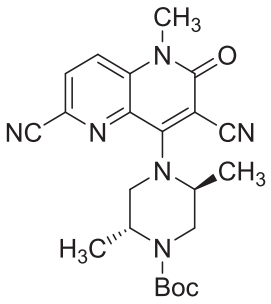
Intermedio 780F: trifluorometanosulfonato de 3,6-diciano-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-4-ilo



(780F)

A una solución agitada de 5-metil-6,8-dioxo-5,6,7,8-tetrahidro-1,5-naftiridina-2,7-dicarbonitrilo (0.3 g, 1.33 mmol) en DCM (8 mL) se agregó TEA (0.56 mL, 3.9 mmol) y DMAP (0.02 g, 0.14 mmol) a 0 °C, seguido de anhídrido trifluorometanosulfónico (0.45 mL, 2.7 mmol). La mezcla de reacción se calentó lentamente a temperatura ambiente y se agitó durante 1,5 horas. La reacción se detuvo con agua (50 mL). La mezcla de reacción se extrajo con DCM (3 x 100 mL). La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se evaporó a presión reducida para obtener trifluorometanosulfonato de 3,6-diciano-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-4-ilo (0.32 g, 67.3%) como un sólido color marrón. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.06-8.03 (d, 1H), 7.95-7.92 (d, 1H), 3.80 (s, 3H).

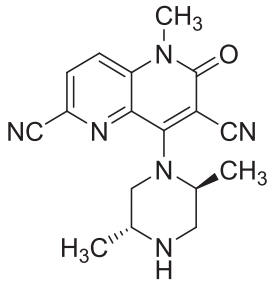
Intermedio 780G: (2R,5S)-4-(3,6-diciano-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-4-il)-2,5-dimetilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo



(780G)

A una solucipon agitada de 2,5-dimetilpiperazina -1-carboxilato de (2R,5S)-terc-butilo (126 mg, 0.59 mmol) en acetonitrilo (5 mL) se agregó DIPEA (0.2 mL, 1.17 mmol) y 3,6-diciano-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-4-il trifluorometanosulfonato (140 mg, 0.39 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 85 ºC durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se evaporó a presión reducida para obtener un producto bruto. El producto bruto se purificó mediante una columna de gel de sílice (24 g, se eluyó con 100-80% de acetato de etilo/éter de Pet) para producir (2R, 5S)-4- (3,6-diciano-1-metil-2). -oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-4-il) -2,5-dimetilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo (120 mg, 0,24 mmol, rendimiento 61,8%) como un sólido color marrón claro. LCMS: *m/z*, 423.0 (M+H); rt 1.58 min; (Método LCMS: Columna: Waters Acquity UPLC BEH C18 (2.1 x 50 mm) 1.7 µm, Fase móvil A: Acetato de amonio 10 mM: acetonitrilo (95:5); Fase móvil B: Acetato de amonio 10 mM: acetonitrilo (5:95), Gradiente = 20-90% de B durante 1.1 minutos, luego una retención de 0.6 minutos a 90% de B; Temperatura 50 ° C; Tasa de flujo: 0.7 mL/min; Detección: UV a 220 nm).

Intermedio 780H: 8-((2S,5R)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2,7-dicarbonitrilo. TFA



(780H)

A una solucipon agitada de (2R,5S)-4-(3,6-diciano-1-metil-2-oxo-1,2-

dihidro-1,5-naftiridin-4-il)-2,5-dimetilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo (80 mg, 0.19 mmol) en DCM (10 mL) se agregó TFA (1 mL, 12.98 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. El disolvente se eliminó a presión reducida para obtener 8-((2S,5R)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2,7-dicarbonitrilo, TFA (80 mg, 0.115 mmol, rendimiento del 61.0 %) como una goma. LCMS: *m/z*, 323.3 (M+H); rt 0.59 min; (Método LCMS: Columna: Waters Acquity UPLC BEH C18 (2.1 x 50 mm) 1.7 µm, Fase móvil A: Acetato de amonio 10 mM: acetonitrilo (95:5); Fase móvil B: Acetato de amonio 10 mM: acetonitrilo (5:95), Gradiente = 20-90% de B durante 1.1 minutos, luego una retención de 0.6 minutos a 90% de B; Temperatura 50 ° C; Tasa de flujo: 0.7 mL/min; Detección: UV a 220 nm).

Ejemplos 780 y 781: 8-((2S,5R)-4-(1-(2,6-difluorofenil)etil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2,7-dicarbonitrilo

A una solucipon agitada de 8-((2S,5R)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2,7-dicarbonitrilo, TFA (60 mg, 0.19 mmol) en acetonitrilo (2 mL) se agregó DIPEA (0.1 mL, 0.6 mmol), seguido por 2-(1-bromoetil)-1,3-difluorobenceno (61.7 mg, 0.28 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 85 ºC durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se evaporó a presión reducida. El residuo se disolvió en acetato de etilo (100 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se concentró a presión reducida para obtener un producto bruto, que se purificó por HPLC preparativa (Método de HPLC preparativa: columna DAD 1: Bridge Phenyl (250 mm x 4.6 mm) 5 µm, DAD-2: Inersil ODS (250 mm X 4.6 mm) 5 µm ID, 5 □m) Fase móvil 10 mM acetato de amonio en agua pH: 4.5, MeOH: acetonitrilo: 50: 50 A-0.1% DEA en acetonitrilo, Fase móvil B-0.1% DEA en MeOH, %B-0/70, 20/100 Flujo: 2 mL/min) para proporcionar los Ejemplos 780 y 781.

Ejemplo 780: (8.9 mg, 10.23 % de rendimiento); LCMS: *m/z*, 463.2 (M+H); rt 2.349 min; (Método LCMS: Columna: XBridge BEH XP C18 (50 x 2.1) mm, 2.5 µm; Fase móvil A: agua al 95%: acetonitrilo al 5%; acetato de amonio 10 mM;

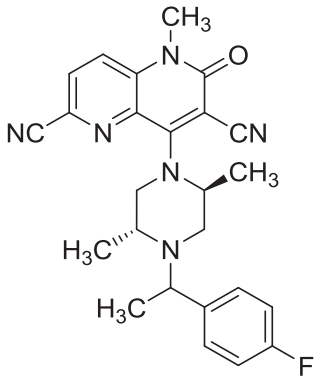
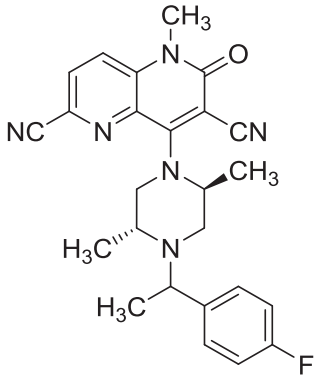
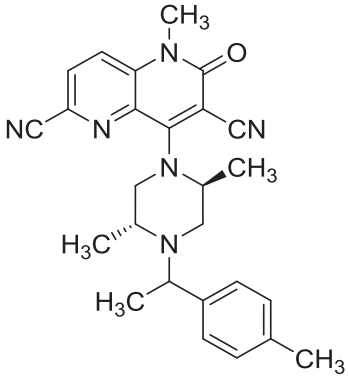
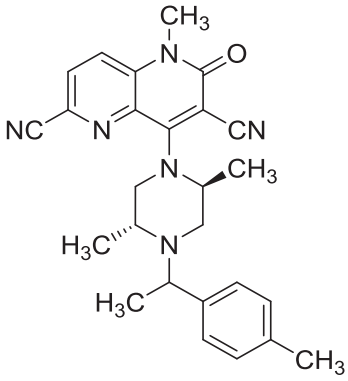
Fase móvil B: agua al 5%: acetonitrilo al 95%; acetato de amonio 10 mM; Flujo: 1.1 mL/min; Temperatura: 50° C; Tiempo (min): 0-3; %B: 0-100%). ^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.32-8.22 (m, 1H), 8.21-8.10 (m, 1H), 7.44-7.31 (m, 1H), 7.14-6.99 (m, 2H), 4.84 (br. s., 1H), 4.15 (q, *J*=6.5 Hz, 1H), 3.96 (dd, *J*=3.5, 12.5 Hz, 1H), 3.54 (s, 3H), 3.25-3.14 (m, 1H), 2.88-2.73 (m, 2H), 1.45 (d, *J*=6.5 Hz, 3H), 1.36 (d, *J*=6.5 Hz, 3H), 0.90 (d, *J*=6.5 Hz, 3H), Un protón fusionado con agua residual.

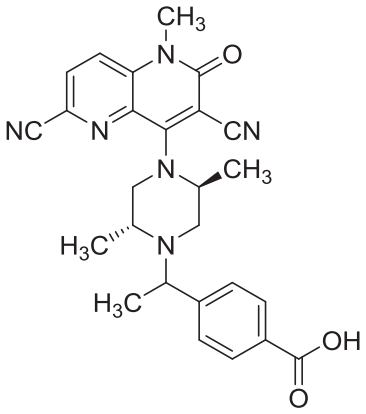
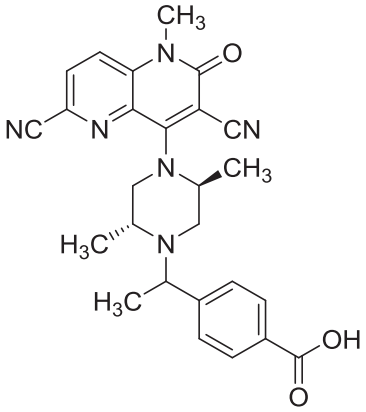
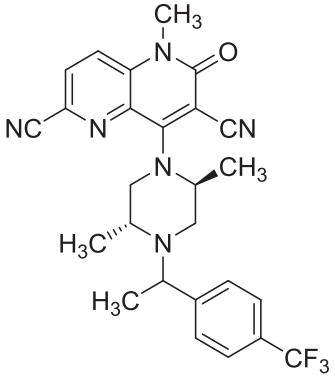
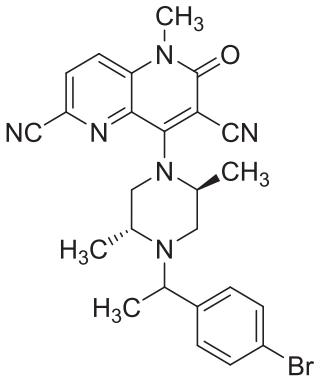
Ejemplo 781: (8.9 mg, 10.23 % de rendimiento); LCMS: *m/z*, 463.2 (M+H); rt 2.383 min; (Método LCMS: Columna: XBridge BEH XP C18 (50 x 2.1) mm, 2.5 µm; Fase móvil A: agua al 95%: acetonitrilo al 5%; acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: agua al 5%: acetonitrilo al 95%; acetato de amonio 10 mM; Flujo: 1.1 mL/min; Temperatura: 50° C; Tiempo (min): 0-3; %B: 0-100%). ^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.31-8.23 (m, 1H), 8.19-8.09 (m, 1H), 7.41-7.32 (m, 1H), 7.12-6.99 (m, 2H), 4.71-4.59 (m, 1H), 4.17-4.02 (m, 2H), 3.54-3.46 (m, 5H), 3.18-3.11 (m, 1H), 2.22-2.14 (m, 1H), 1.50-1.40 (m, 3H), 1.22-1.12 (m, 3H), 1.01-0.91 (m, 3H).

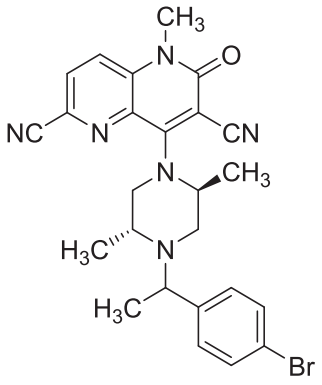
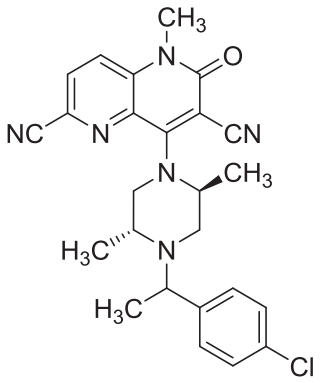
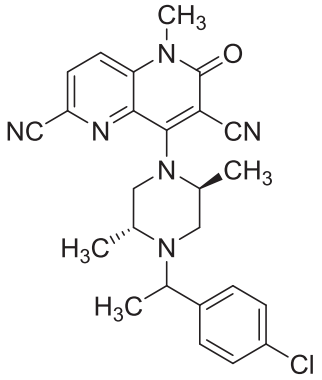
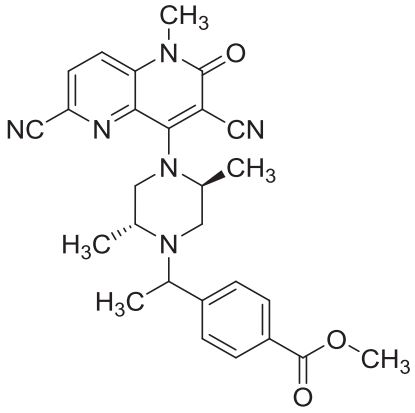
Los ejemplos en la Tabla 16 se prepararon a partir de la piperazina apropiada de acuerdo con el procedimiento general descrito en los Ejemplos 780 y 781 sustituyendo 2- (1-bromoetil) -1,3-difluorobenceno por los bencilbromuros de □-metilo apropiados en la secuencia sintética. Cuando la reacción proporcionó una mezcla de diastereómeros, la mezcla se separó en la etapa final usando cualquiera cromatografía preparativa o cromatografía quiral preparativa. La estereoquímica absoluta no se asignó en el enlace carbono-nitrógeno recién formado.

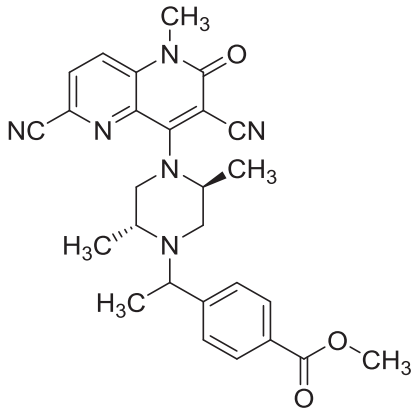
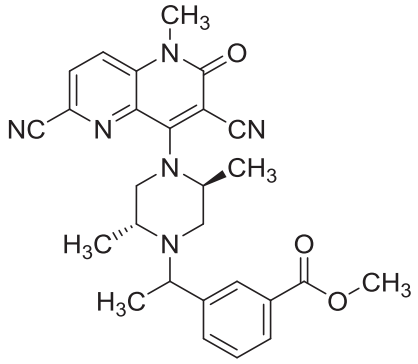
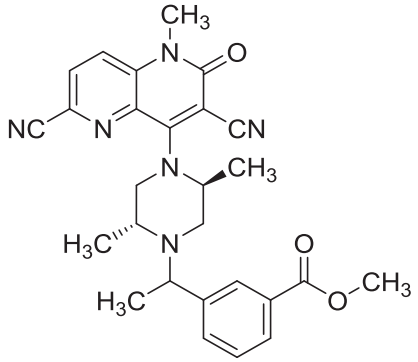
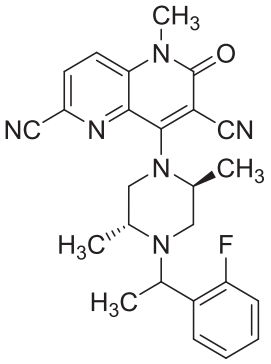
TABLA 16

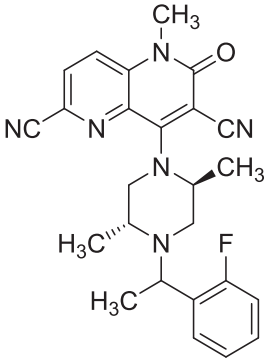
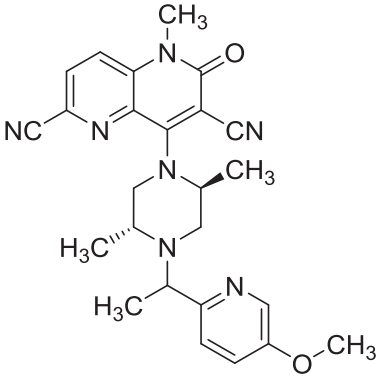
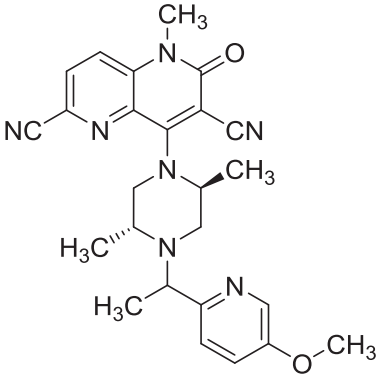
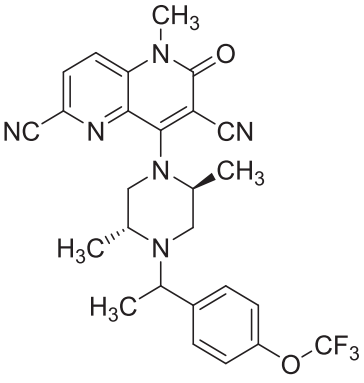
Ej. No.	Estructura	LCMS RT y Método:	M+H	Estereoquímica

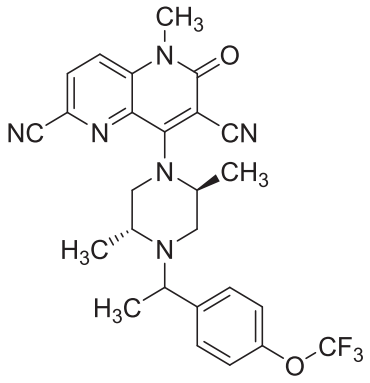
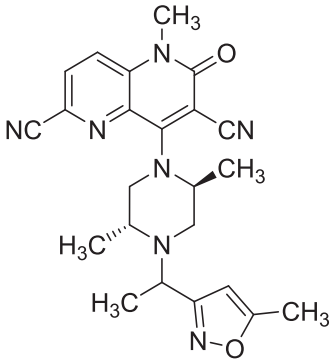
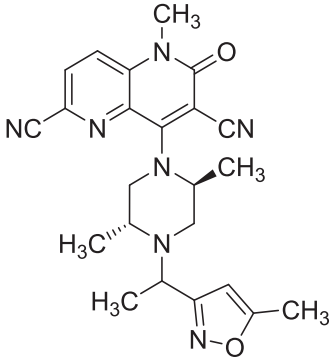
782		2.24 A	445. 3	H
783		2.24 A	445. 3	H
784		2.37 A	441. 3	H
785		2.36 A	441. 3	H

786		1.22 A	471. 2	H
787		1.21 A	471. 2	H
788		2.4 A	495. 2	H
789		2.40 A	505. 1	H

790		2.40 A	505. 1	H
791		2.41 A	461. 2	H
792		2.4 A	461. 2	H
793		2.11 A	485. 2	H

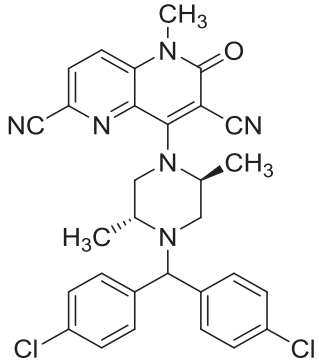
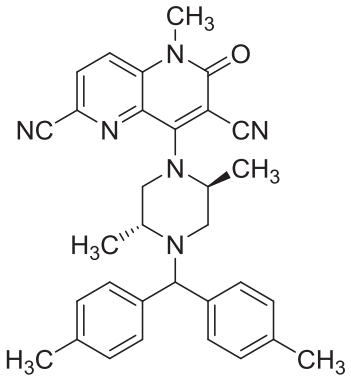
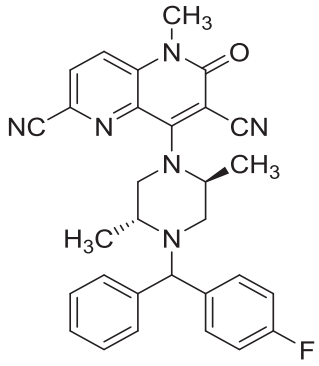
794		2.10 A	485. 2	H
795		2.14 A	485. 2	H
796		2.14 A	485. 2	H
797		2.24 A	445. 2	H

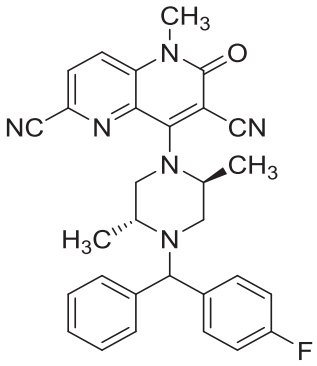
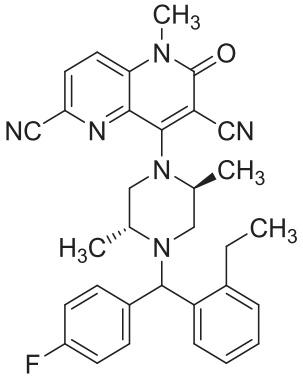
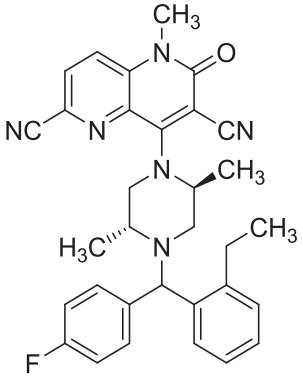
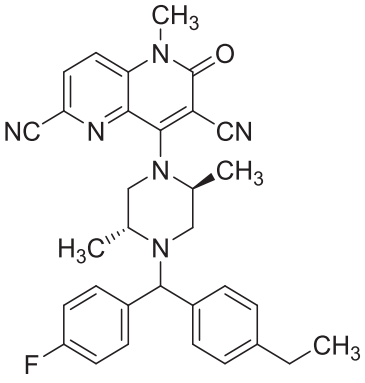
798		2.22 A	445. 2	H
799		1.73 A	458. 2	H
800		1.14 T	458. 2	H
801		2.43 A	511. 2	H

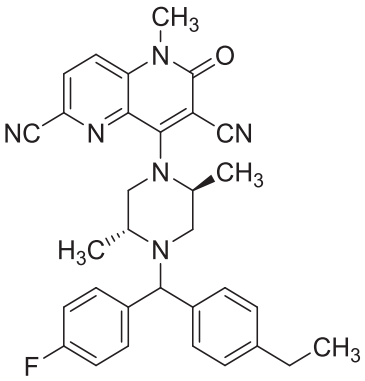
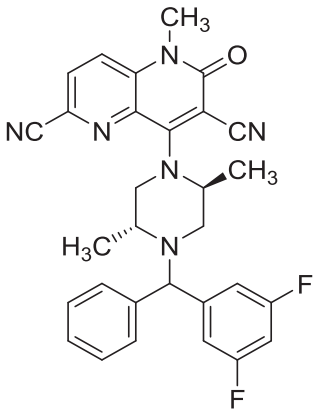
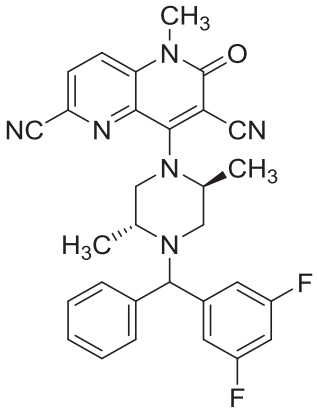
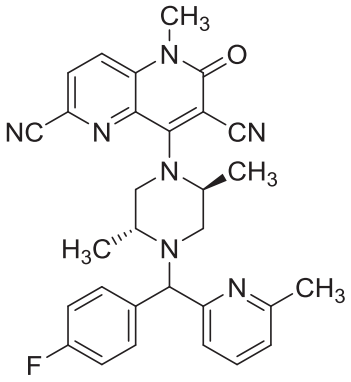
802		2.43 A	511. 2	H
803		1.75 A	432. 2	H
804		1.75 A	432. 2	H

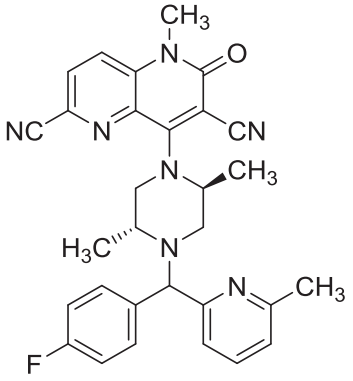
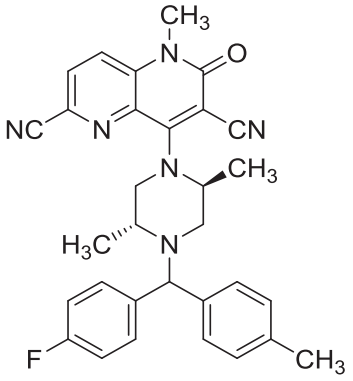
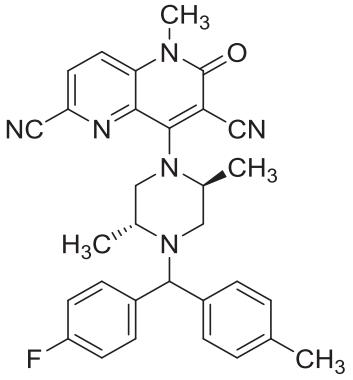
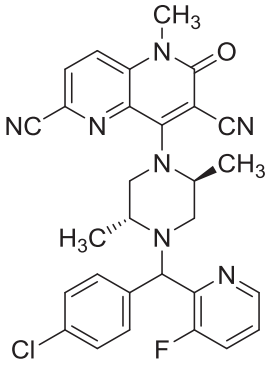
Los ejemplos en la Tabla 17 se prepararon a partir de la piperazina apropiada de acuerdo con el procedimiento general descrito en los Ejemplos 780 y 781, sustituyendo 2- (1-bromoetil)-1,3-difluorobenceno por el cloruro/bromuro de benzhidrilo apropiado en la secuencia sintética. Cuando la reacción proporcionó una mezcla de diastereómeros, la mezcla se separó en la etapa final usando cualquiera cromatografía preparativa o cromatografía quiral preparativa. La estereoquímica absoluta no se asignó en el enlace carbono-nitrógeno recién formado.

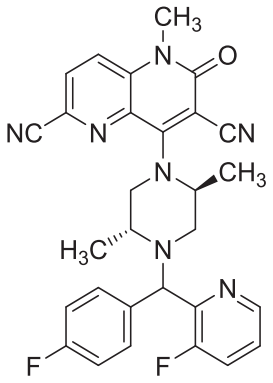
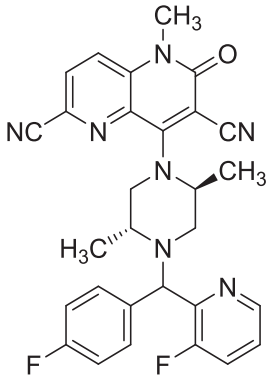
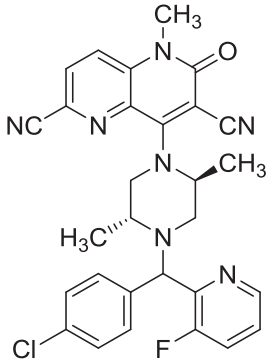
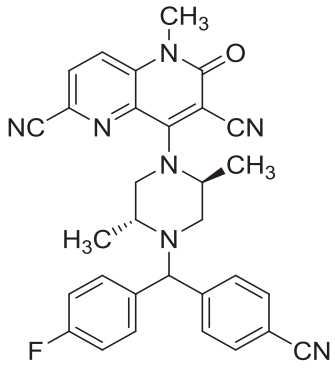
TABLA 17

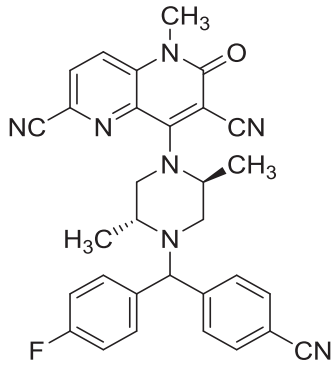
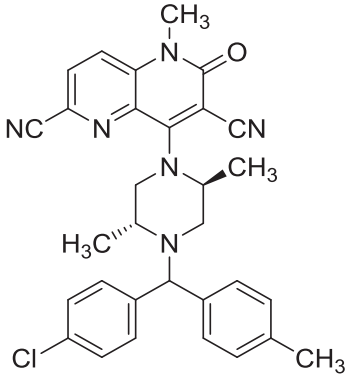
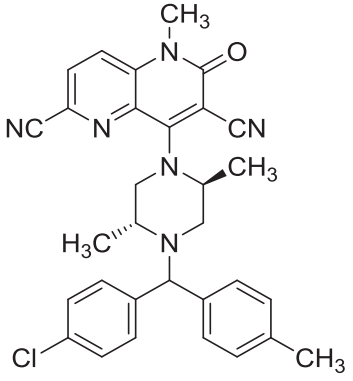
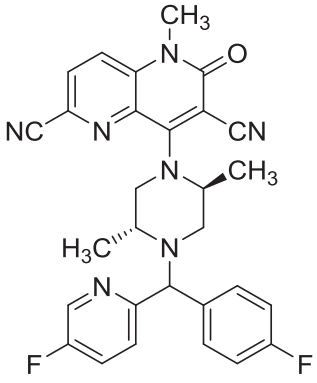
Ej. No.	Estructura	LCMS RT y Método:	M+H	Estereoquímica
805		2.78 A	557.2	H
806		2.56 A	517.3	H
807		2.34 A	507.3	H

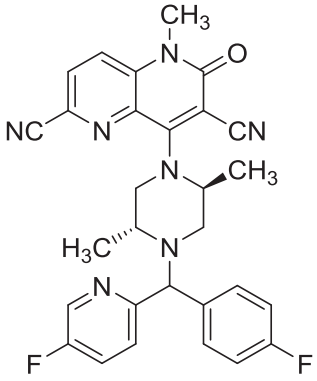
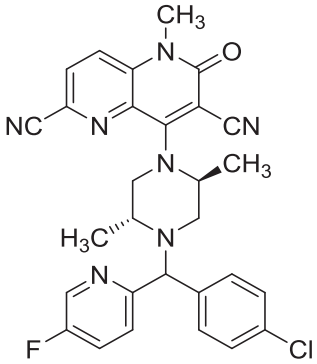
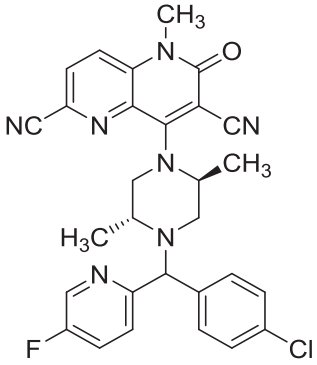
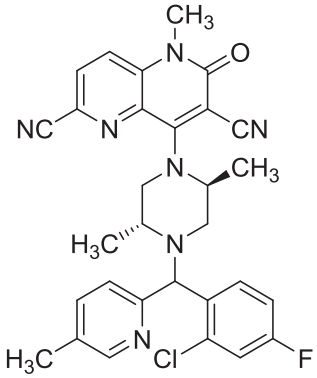
808		2.35 A	507.2	H
809		2.52 A	535.3	H
810		2.51 A	535.3	H
811		2.56 A	535.3	H

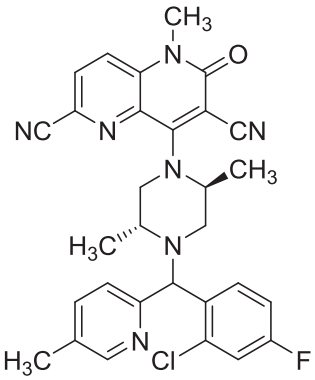
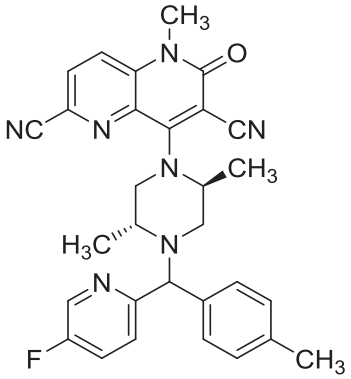
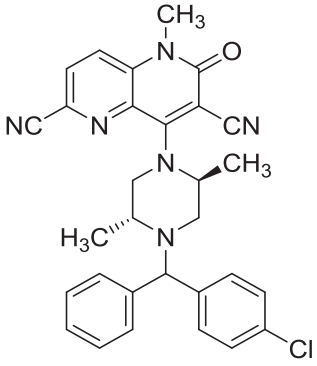
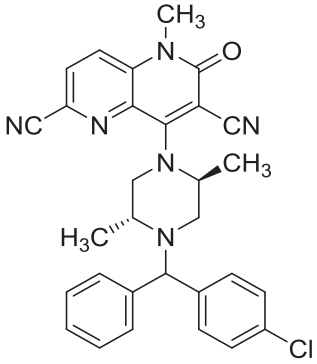
812		2.1 A	535.3	H
813		2.37 A	525.3	H
814		2.38 A	525.3	H
815		2.23 A	522.2	H

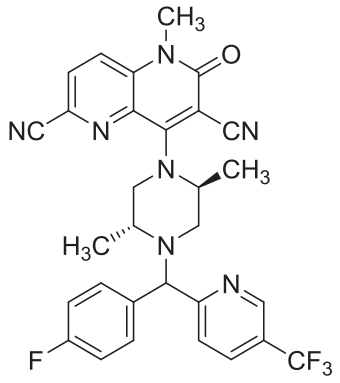
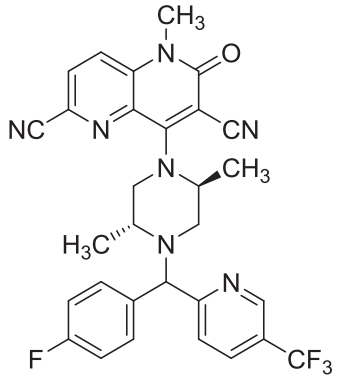
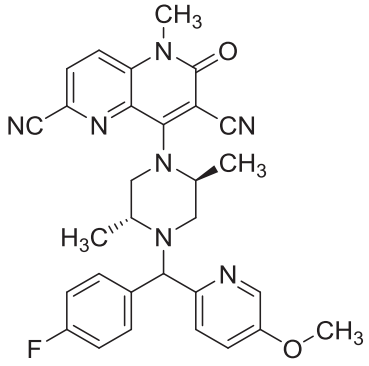
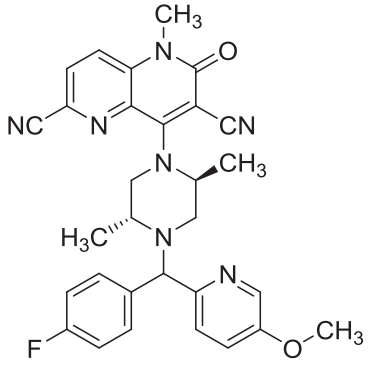
816		2.30 A	522.2	H
817		2.45 A	521.3	H
818		2.45 A	521.2	H
819		2.23 A	542.2	H

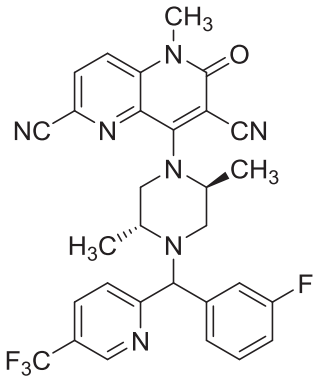
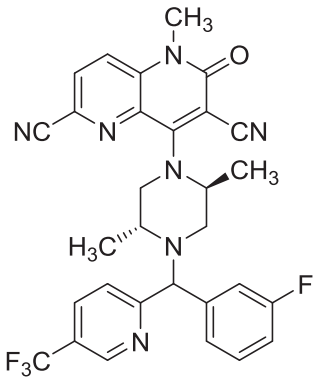
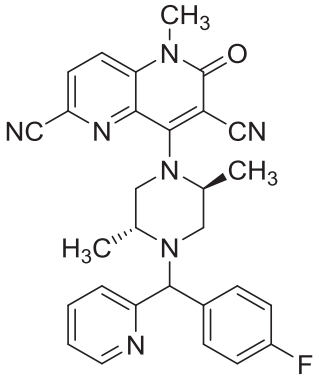
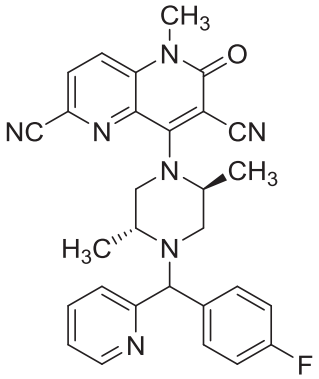
820		1.56 A	526.3	H
821		1.46 A	526.3	H
822		2.22 A	542.2	H
823		2.36 A	532.2	H

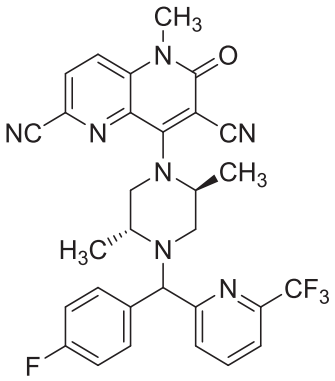
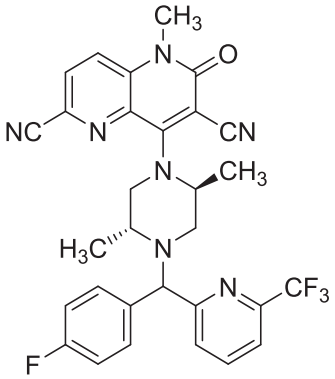
824		2.33 A	532.2	H
825		2.62 A	537.3	H
826		2.62 A	537.3	H
827		2.12 A	526.2	H

828		2.13 A	526.2	H
829		2.37 A	542.2	H
830		2.4 A	542.2	H
831		2.2 A	556.2	H

832		2.22 A	556.2	H
833		2.18 A	522.2	H
834		2.47 A	523.2	H
835		2.47 A	523.2	H

836		2.29 A	576.2	H
837		2.3 A	576.2	H
838		2.29 A	537.2	H
839		1.8 B	537.3	H

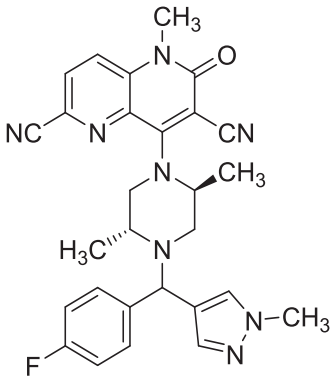
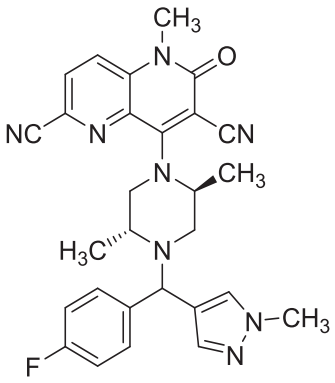
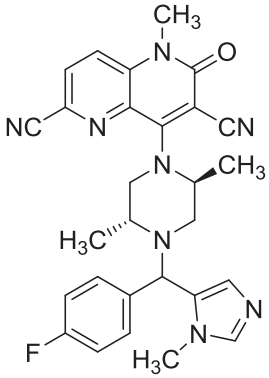
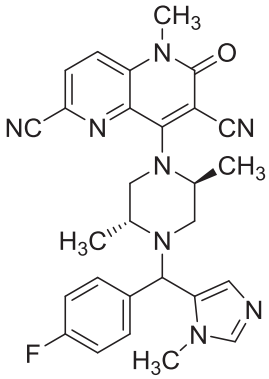
840		2.29 A	576.2	H
841		2.30 A	576.2	H
842		1.98 A	508.2	H
843		1.97 A	508.2	H

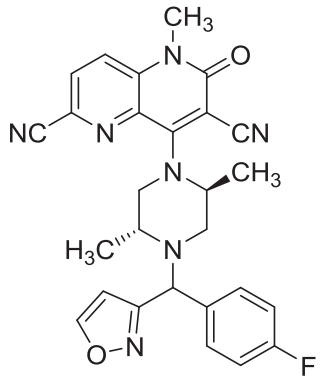
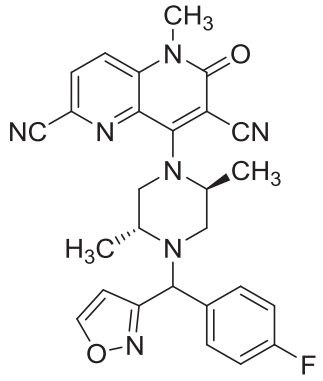
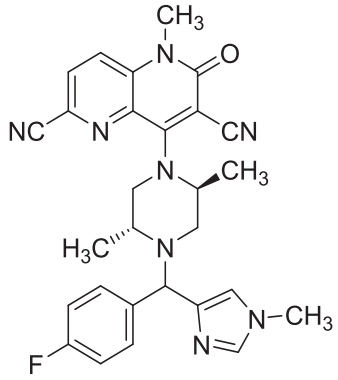
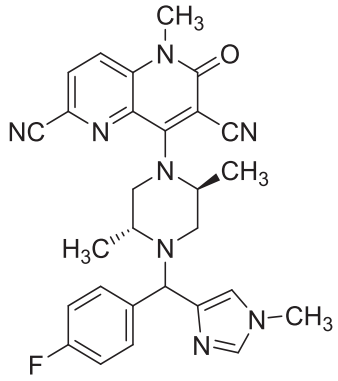
844		2.29 A	576.2	H
845		2.30 A	576.2	H

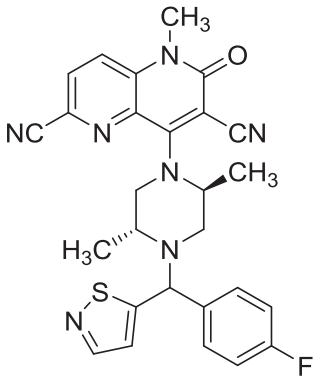
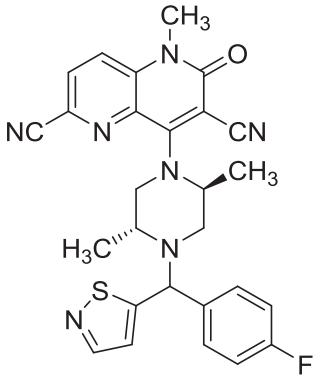
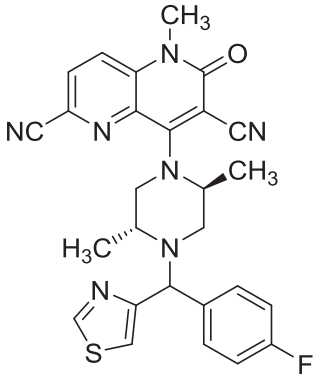
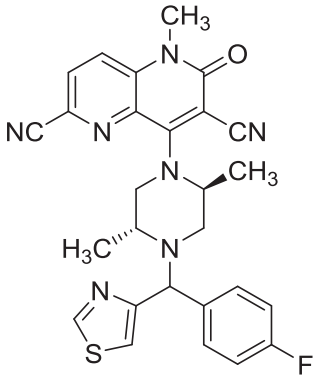
Los ejemplos en la Tabla 18 se prepararon a partir de la piperazina apropiada de acuerdo con el procedimiento general descrito en los Ejemplos 700 y 701, sustituyendo 4-ciclopropiltiazol-2-carbaldehído por el aldehído heterocíclico apropiado y Intermedio 780H en la secuencia sintética. Cuando la reacción proporcionó una mezcla de diastereómeros, la mezcla se separó en la etapa final usando cualquiera cromatografía preparativa o cromatografía quiral preparativa. La estereoquímica absoluta no se asignó en el enlace carbono-nitrógeno recién formado.

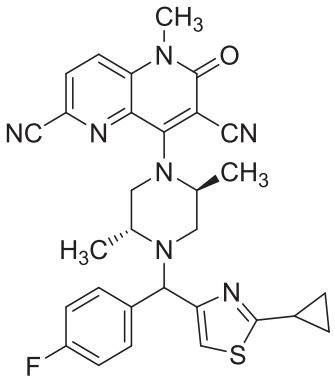
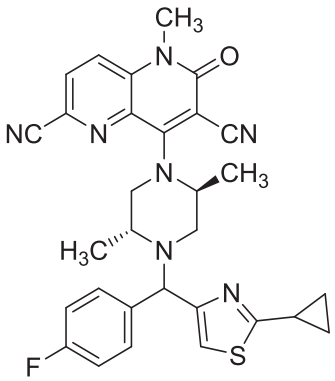
TABLA 18

Ej. No.	Estructura	LCMS RT y Método:	M+H	Estereo Chem.

846		1.87 A	511. 3	H
847		1.87 A	511. 2	H
848		1.70 A	511. 2	H
849		1.73 A	511. 3	H

850		1.98 A	498. 1	H
851		2.00 A	498. 2	H
852		1.74 A	511. 2	H
853		1.71 A	511. 2	H

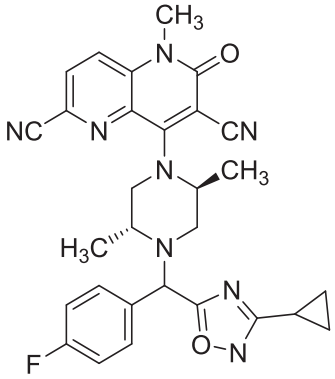
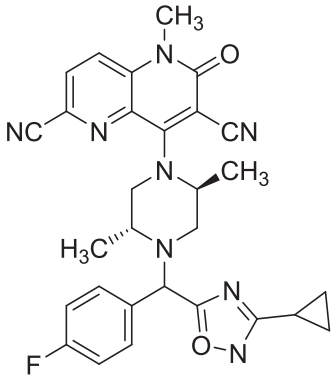
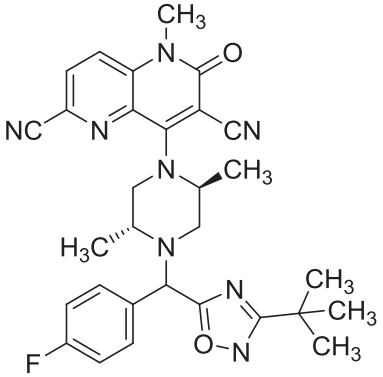
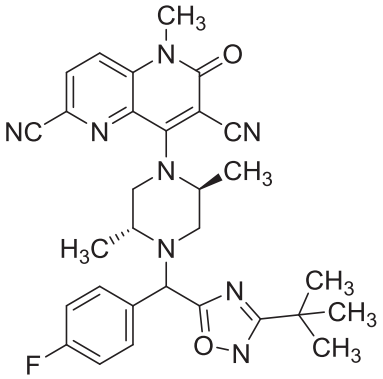
854		2.01 A	514. 1	H
855		2.02 A	514. 2	H
856		1.94 A	514. 7	H
857		1.94 A	514. 1	H

858		1.66 A	554.2	H
859		2.25 A	554.2	H

Los ejemplos en la Tabla 19 se prepararon a partir de la piperazina apropiada de acuerdo con el procedimiento general descrito en los Ejemplos 735 y 736, sustituyendo la carboximidamida por (Z) -N'-hidroxiciclopropano con las amidoximas apropiadas y Intermedio 780F en la secuencia sintética. Cuando la reacción proporcionó una mezcla de diastereómeros, la mezcla se separó en la etapa final usando cualquiera cromatografía preparativa o cromatografía quiral preparativa. La estereoquímica absoluta no se asignó en el enlace carbono-nitrógeno recién formado.

TABLA 19

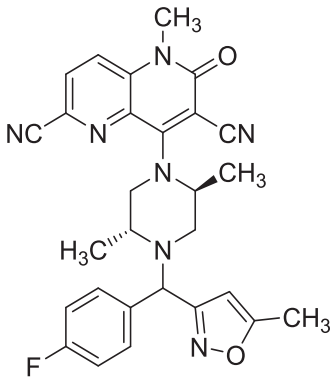
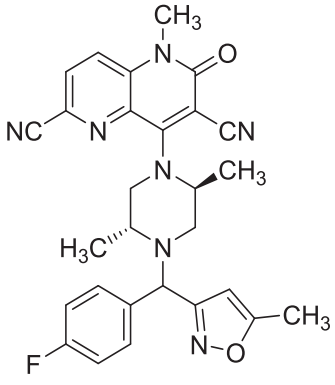
Ej. No.	Estructura	LCMS RT y Método	M+H	Estereo chem.

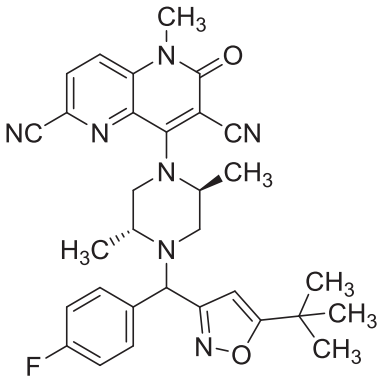
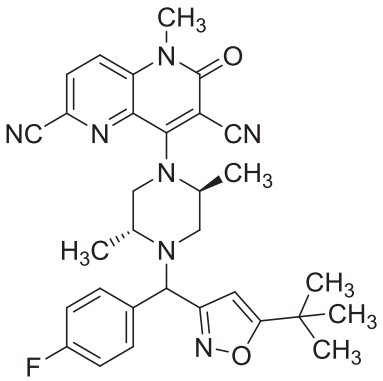
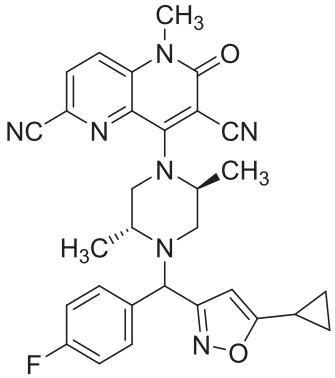
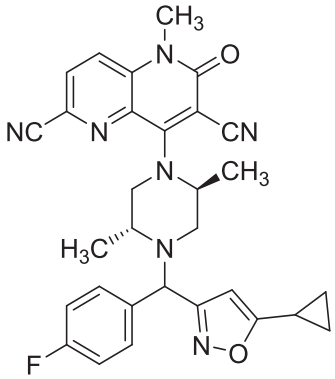
860		2.18 A	539.2	H
861		2.18 A	539.2	H
862		2.37 A	555.2	H
863		2.37 A	555.2	H

Los ejemplos en la Tabla 20 se prepararon a partir de la piperazina

apropiada de acuerdo con el procedimiento general descrito en los Ejemplos 729 y 730, sustituyendo el ácido 5-ciclopropilisoxazol-3-carboxílico por ácido isoxazol-3-carboxílico apropiado y utilizando Intermedio 780F en la secuencia sintética. Cuando la reacción proporcionó una mezcla de diastereómeros, la mezcla se separó en la etapa final usando cualquiera cromatografía preparativa o cromatografía quiral preparativa. La estereoquímica absoluta no se asignó en el enlace carbono-nitrógeno recién formado.

TABLA 20

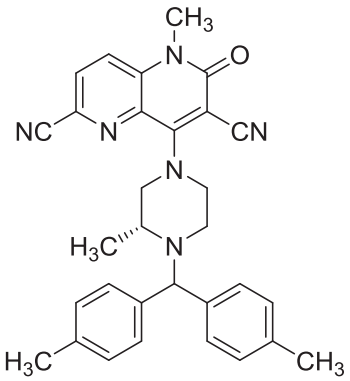
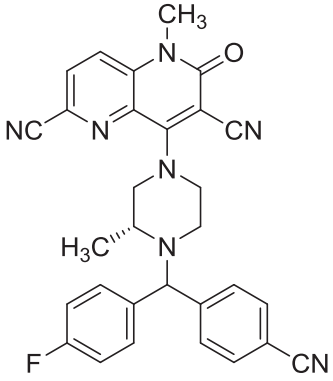
Ej. No.	Estructura	LCMS RT y Método:	M+H	Estereo chem.
864		2.07 A	512.2	H
865		2.06 A	512.2	H

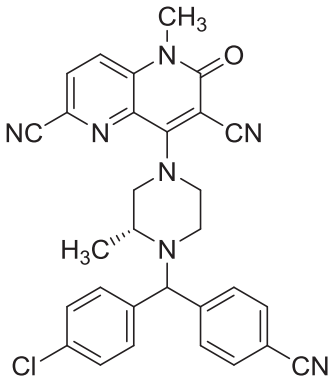
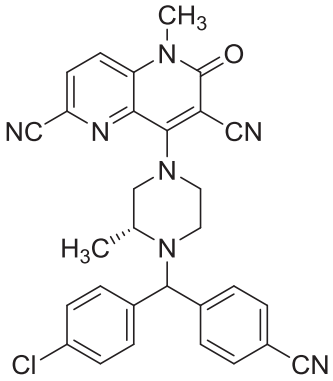
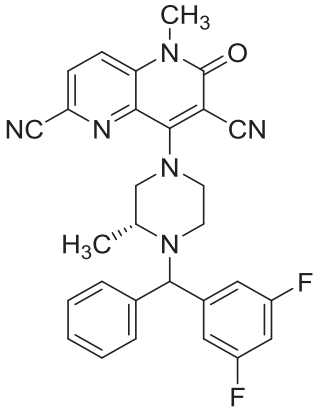
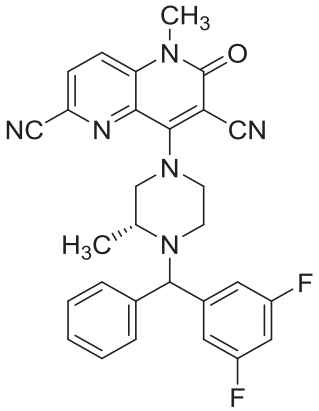
866		2.38 A	554.3	H
867		2.39 A	554.2	H
868		2.17 A	538.2	H
869		2.19 A	538.2	H

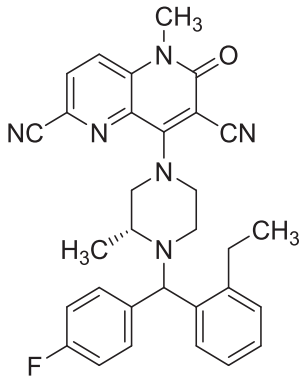
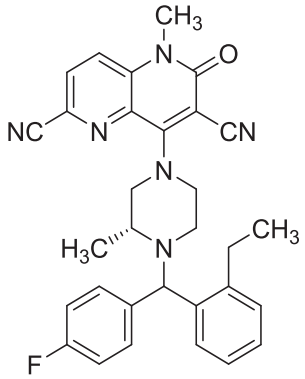
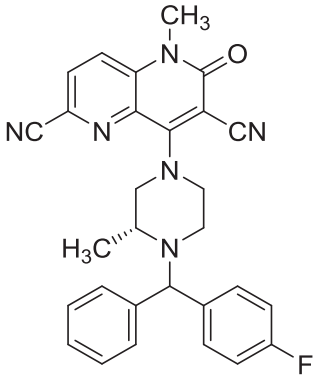
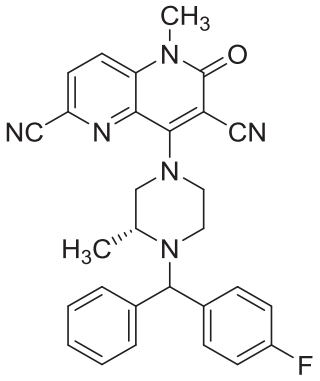
Los ejemplos en la Tabla 21 se prepararon a partir de la piperazina

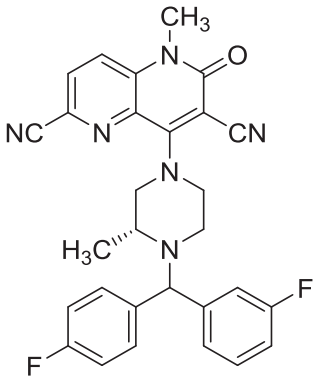
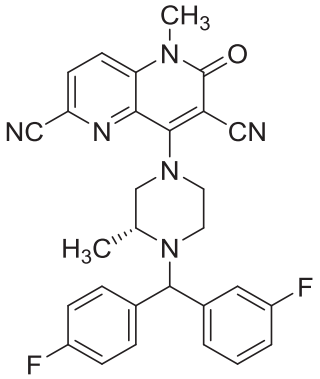
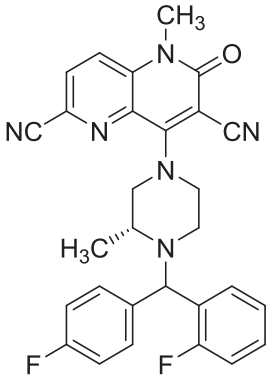
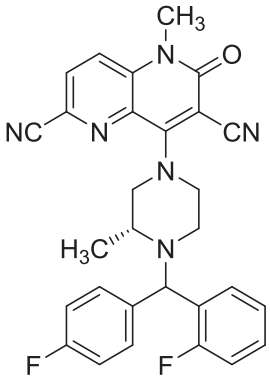
apropiada de acuerdo con el procedimiento general descrito en los Ejemplos 780 y 781, sustituyendo 2- (1-bromoetil)-1,3-difluorobenceno por el cloruro/bromuro de benzhidrilo apropiado en la secuencia sintética. Cuando la síntesis proporcionó una mezcla de diastereómeros, la mezcla se separó en la etapa final usando cualquiera cromatografía preparativa o cromatografía quiral preparativa. La estereoquímica absoluta no se asignó en el enlace carbono-nitrógeno recién formado.

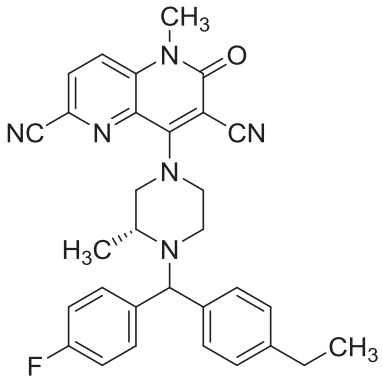
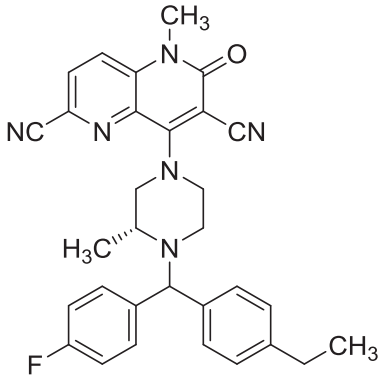
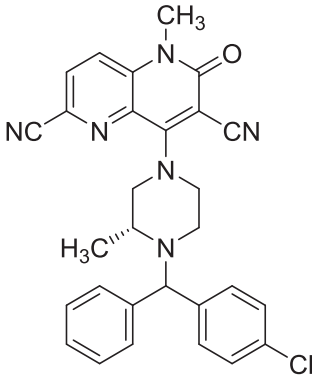
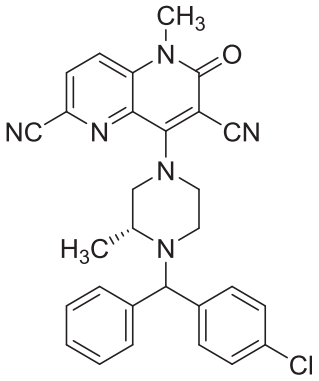
TABLA 21

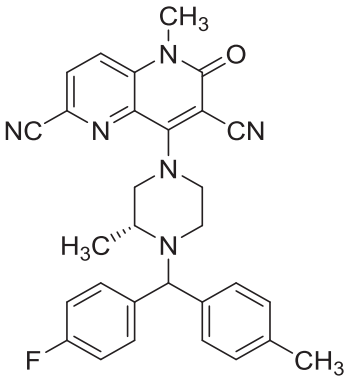
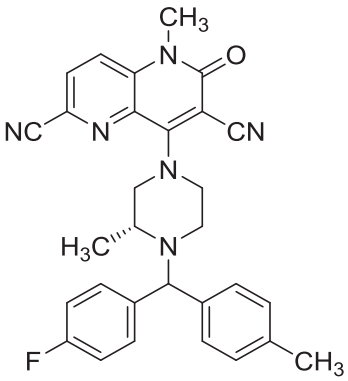
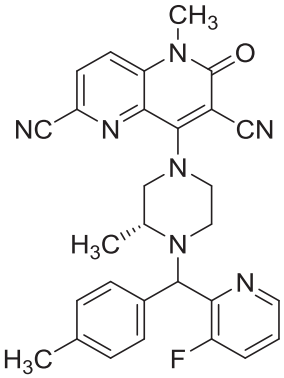
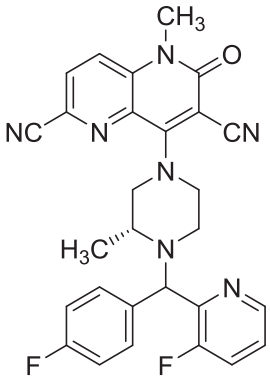
Ej. No.	Estructura	LCMS RT y Método:	M+H	Estereo chem.
870		2.49 A	503.3	H
871		2.1 A	518.3	H

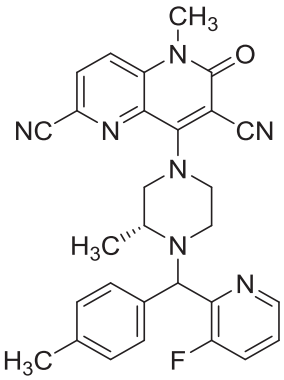
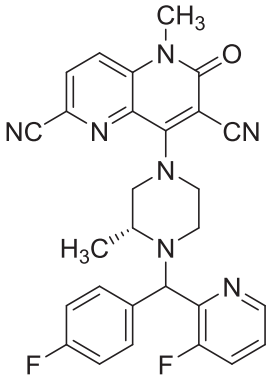
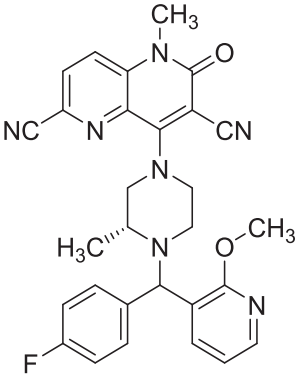
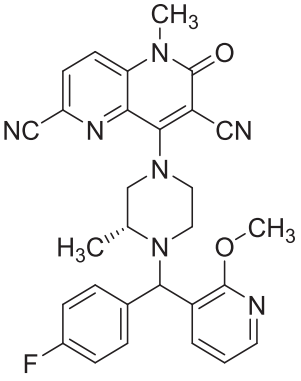
872		2.24 A	534. 3	H
873		2.23 A	534. 2	H
874		2.32 A	511. 2	D
875		2.33 A	511. 2	H

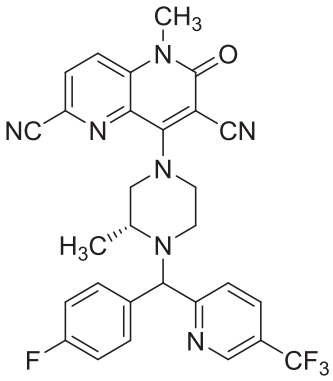
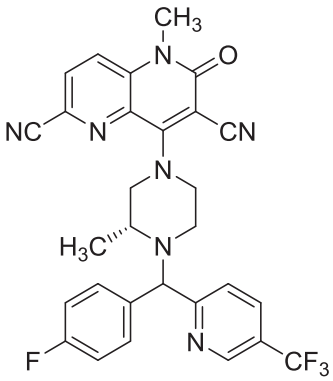
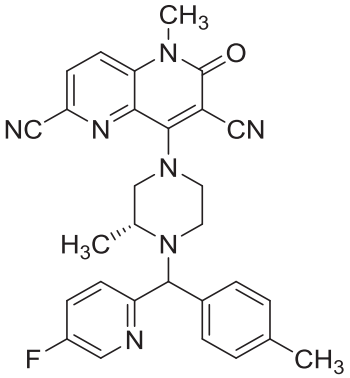
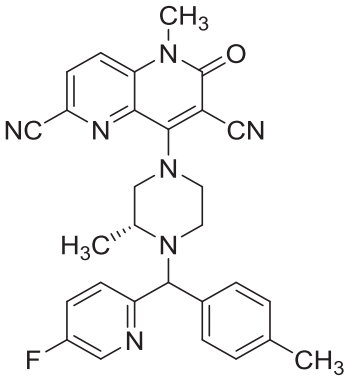
876		2.45 A	521. 3	H
877		2.45 A	521. 3	H
878		2.27 A	493. 2	H
879		2.27 A	493. 2	H

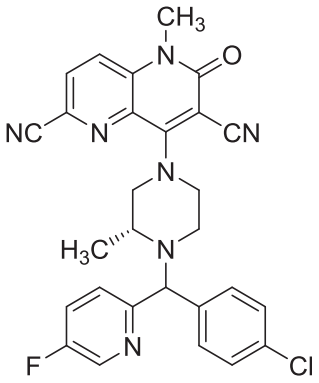
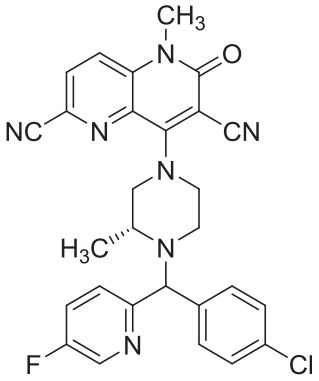
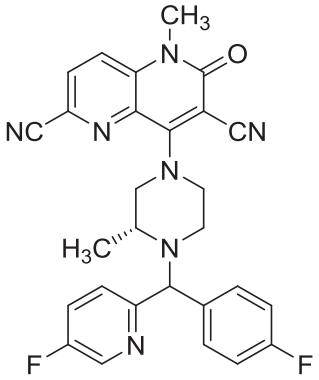
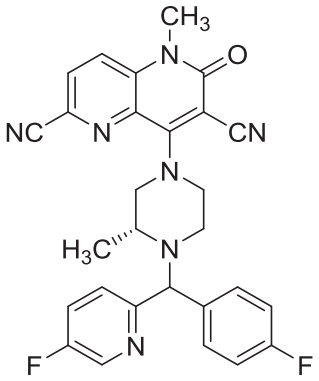
880		2.29 A	511. 2	H
881		2.28 A	511. 2	H
882		2.27 A	511. 3	H
883		2.29 A	511. 3	H

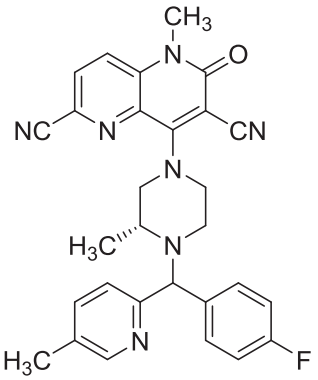
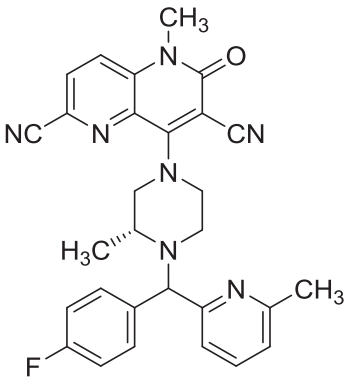
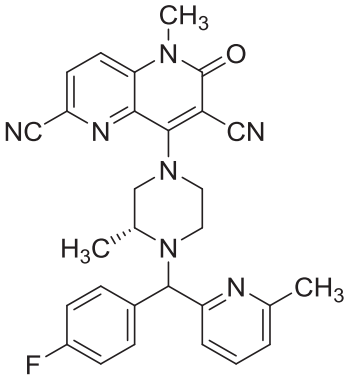
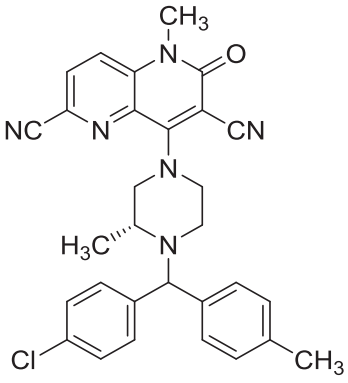
884		2.49 A	521. 3	H
885		2.49 A	521. 3	H
886		2.41 A	509. 3	H
887		2.4 A	509. 2	H

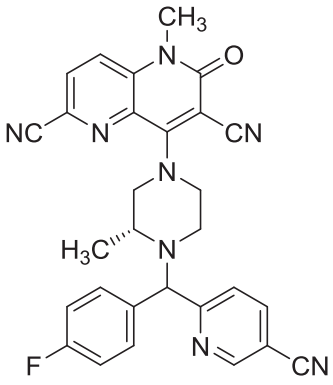
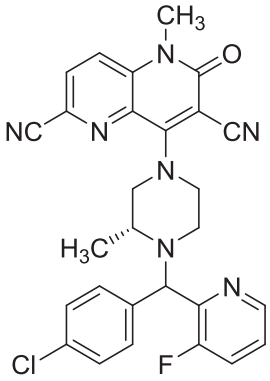
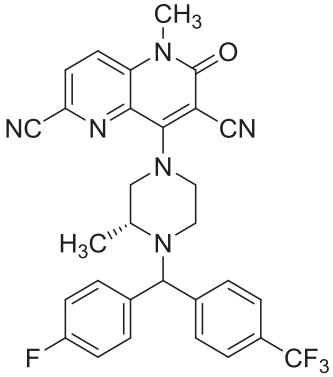
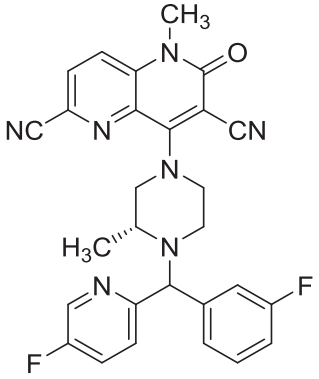
888		2.39 A	507. 3	H
889		2.39 A	507. 3	H
890		2.0 A	508. 3	H
891		1.93 A	512. 2	H

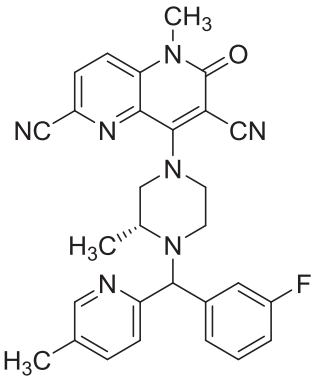
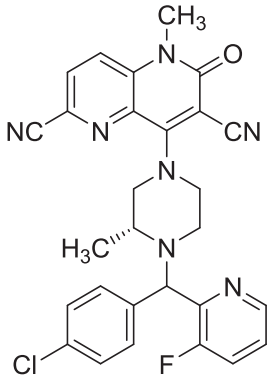
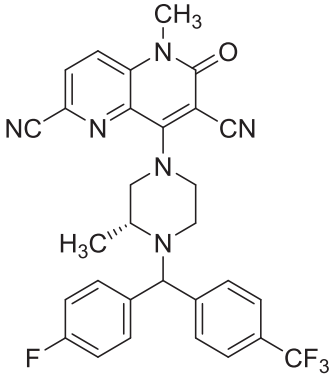
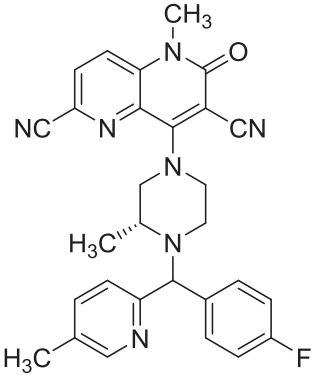
892		2.07 A	508. 3	H
893		1.36 A	512. 3	H
894		2.13 A	524. 3	H
895		2.16 A	524. 3	H

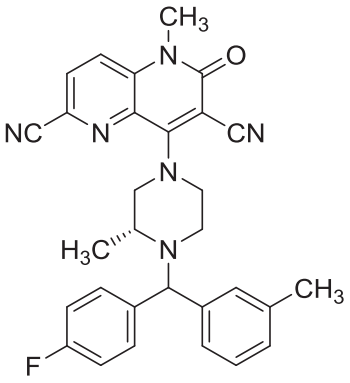
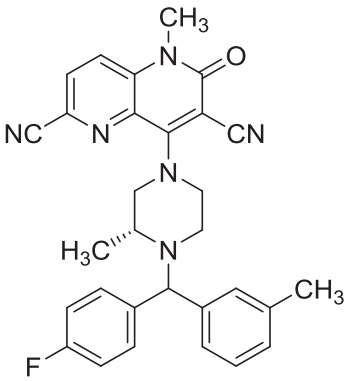
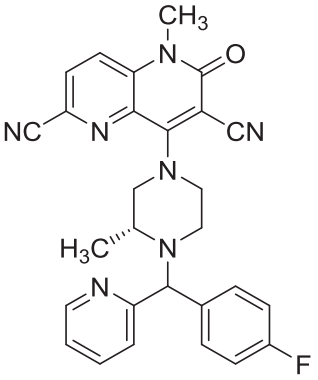
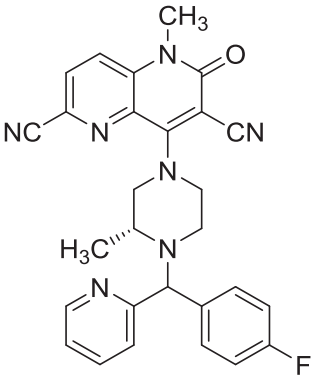
896		2.19 A	562. 3	H
897		2.22 A	562. 2	H
898		2.07 A	508. 3	H
899		2.11 A	508. 3	H

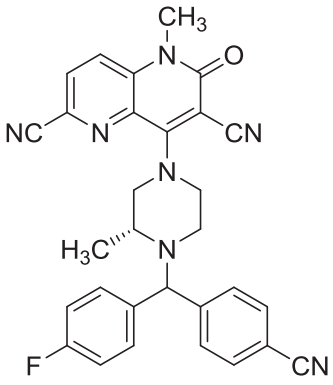
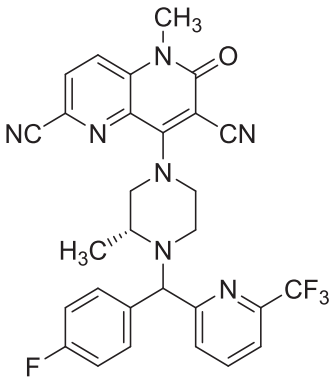
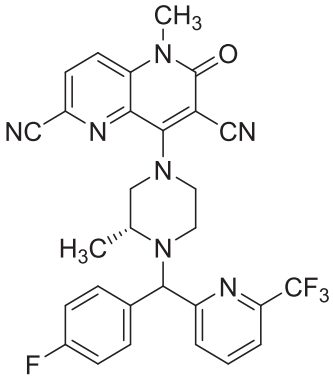
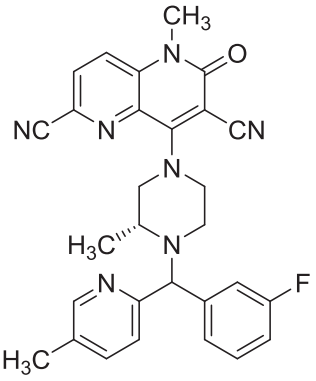
900		2.12 A	528. 2	H
901		2.17 A	528. 2	H
902		1.98 A	512. 2	H
903		2.01 A	512. 2	H

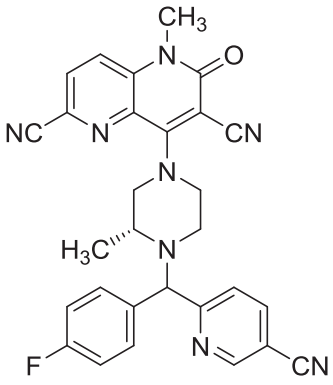
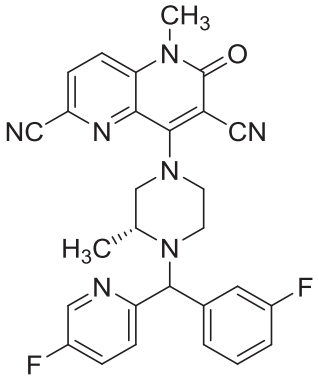
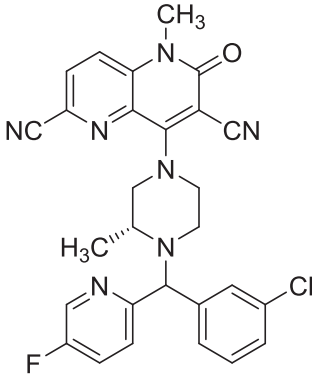
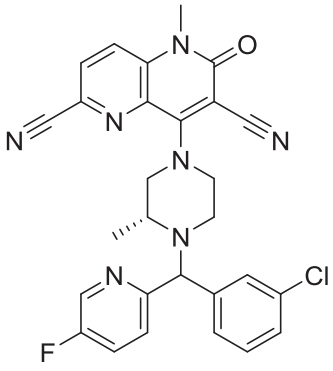
904		2.07 A	508.2	H
905		1.99 A	508.2	H
906		2.02 A	508.2	H
907		2.83 A	523.2	Mezcla de diastereoisómeros

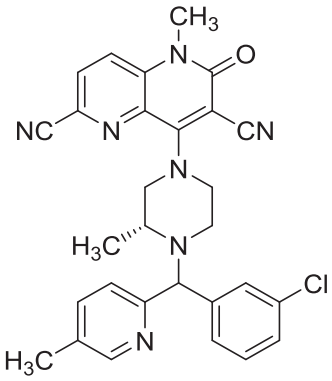
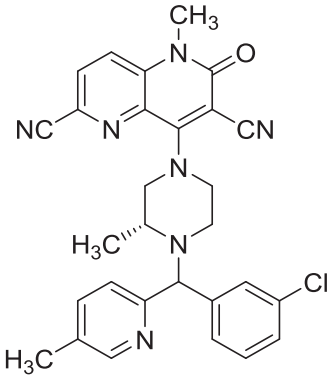
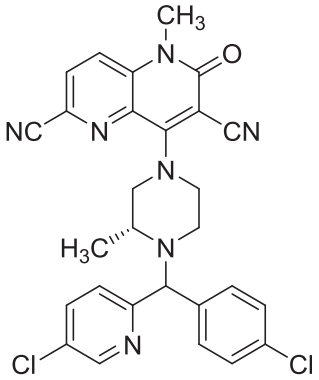
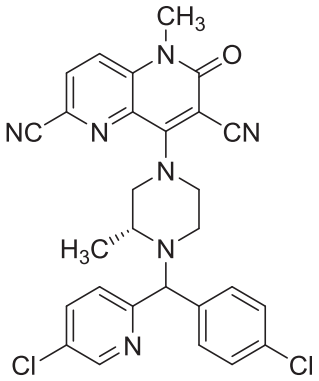
908		1.90 A	519. 2	H
909		2.08 A	528. 2	H
910		2.54 A	561. 2	H
911		1.99 A	512. 2	H

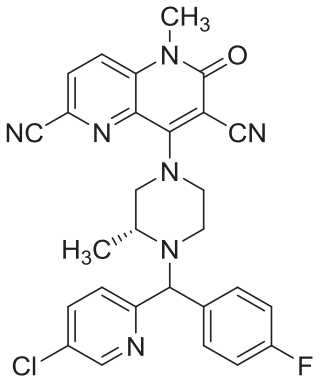
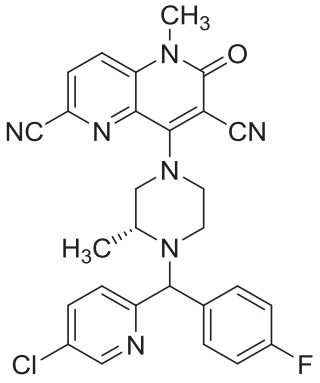
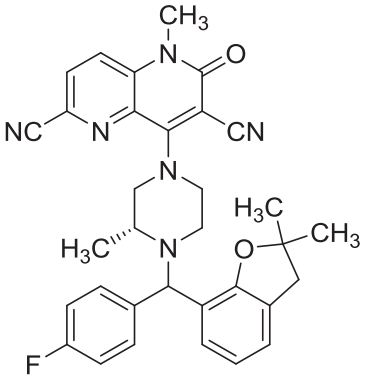
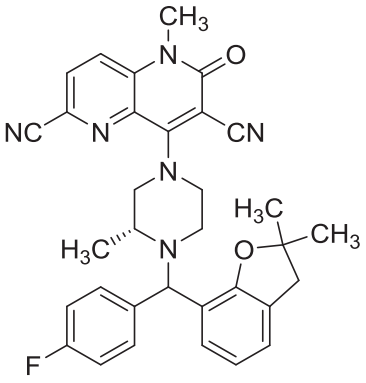
912		1.98 A	508. 2	H
913		2.16 A	528. 2	H
914		2.53 A	561. 2	H
915		2.11 A	508. 2	H

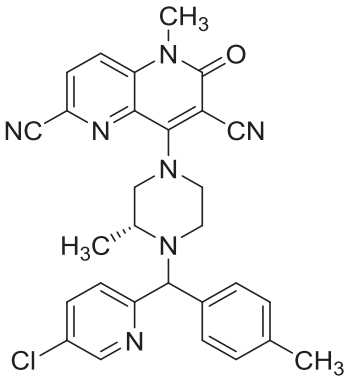
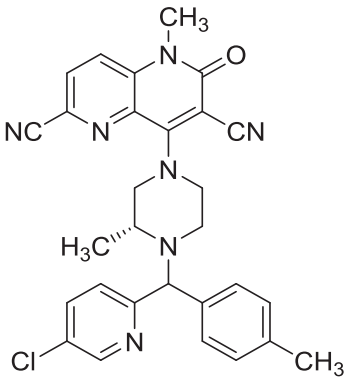
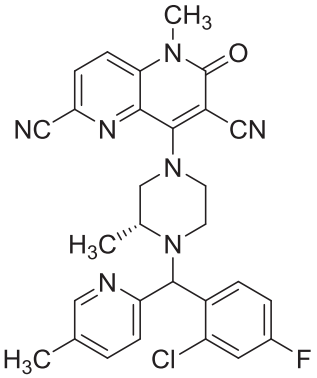
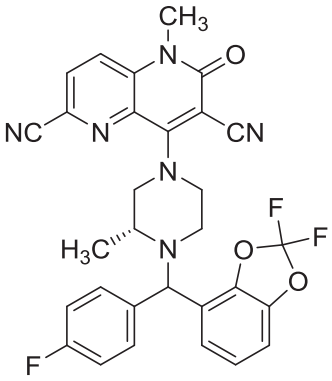
916		2.37 A	507. 3	H
917		2.37 A	507. 2	H
918		1.83 A	494. 2	H
919		1.87 A	494. 2	H

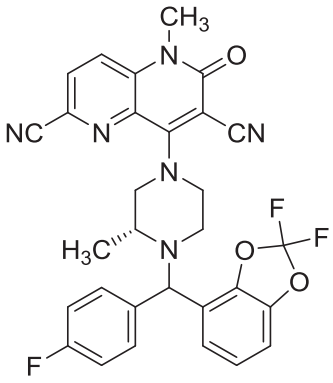
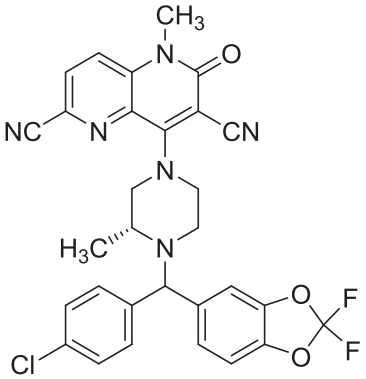
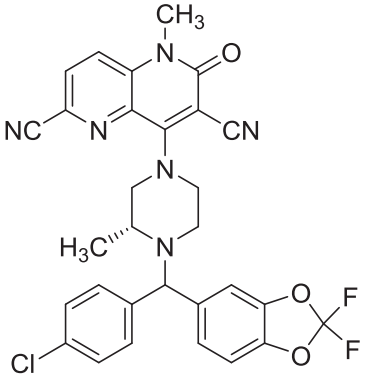
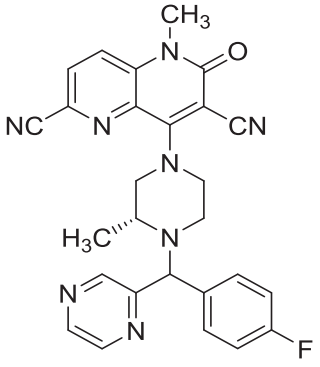
920		3.44 C	518. 2	H
921		2.41 A	562. 2	H
922		2.53 A	562. 2	H
923		1.43 B	508. 3	H

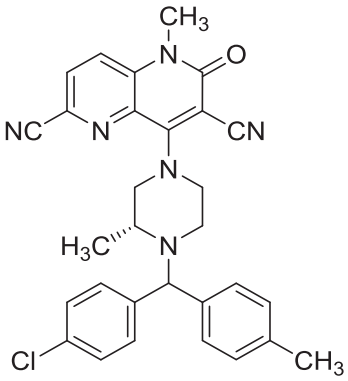
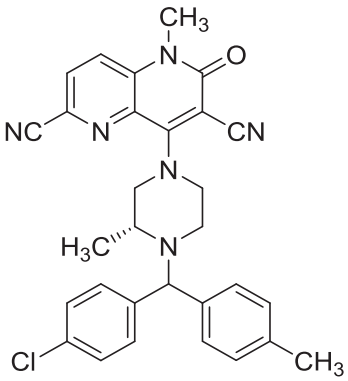
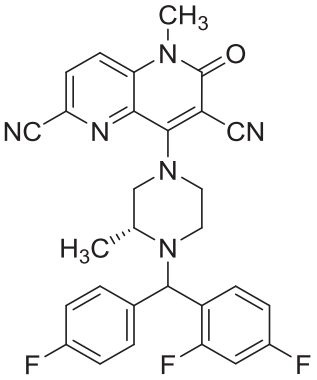
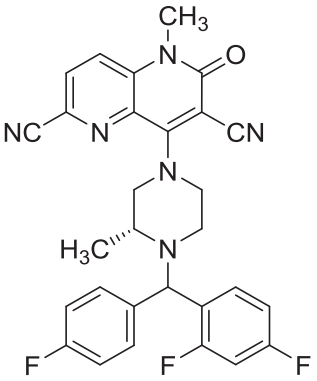
924		1.94 A	519. 2	H
925		2.03 A	512. 2	H
926		2.15 A	528. 2	H
927		2.11 A	528. 2	H

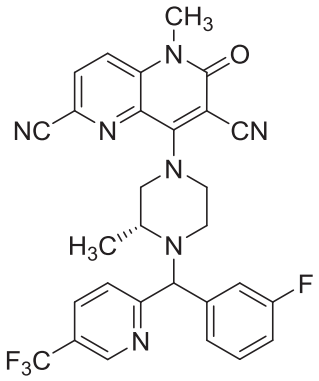
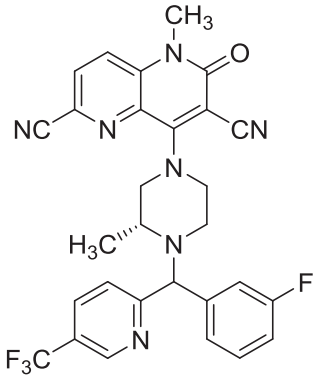
928		2.1 A	524. 2	H
929		2.15 A	524. 2	H
930		2.32 A	546. 1	H
931		2.36 A	546. 2	H

932		2.18 A	528. 2	H
933		2.21 A	528. 2	H
934		2.52 A	563. 3	H
935		2.55 A	563. 3	H

936		2.23 A	524. 2	H
937		2.20 A	524. 2	H
938		2.16 A	542. 2	H
939		2.41 A	573. 2	H

940		2.42 A	573. 2	H
941		2.57 A	589. 2	H
942		2.57 A	589. 2	H
943		1.72 A	495. 2	H

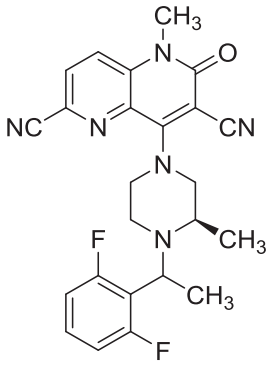
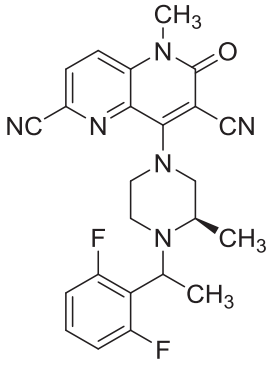
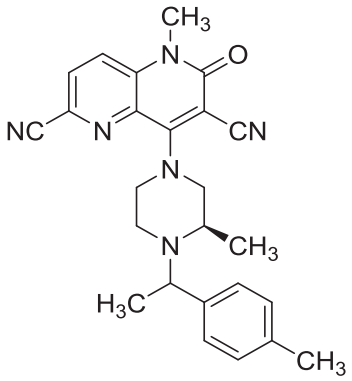
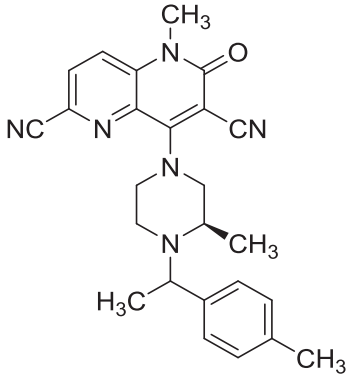
944		2.53 A	523. 2	H
945		2.54 A	523. 2	H
946		2.34 A	529. 2	H
947		2.35 A	529. 1	Homo quiral

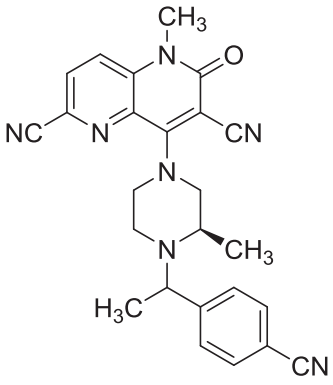
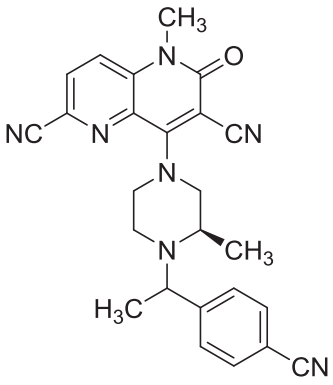
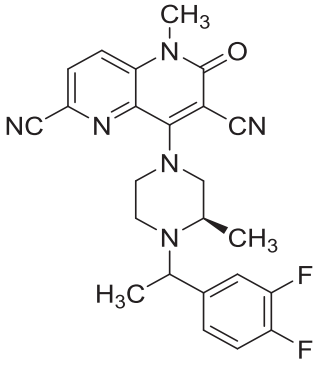
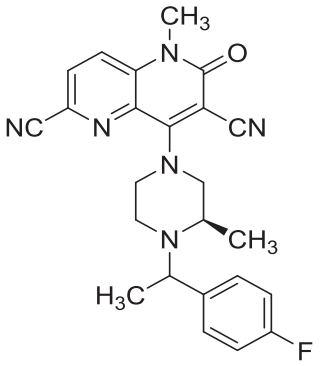
948		2.19 A	562.5	H
949		2.23 A	562.5	H

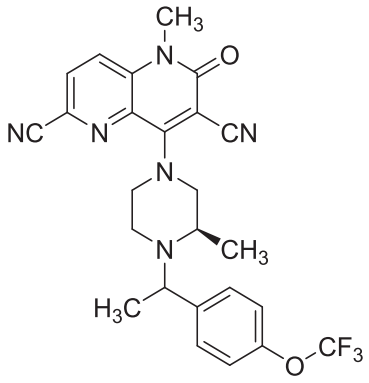
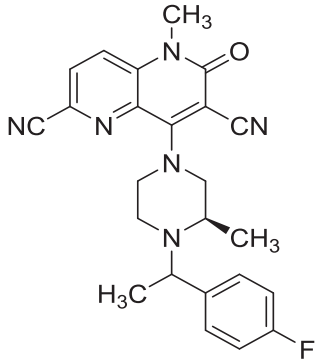
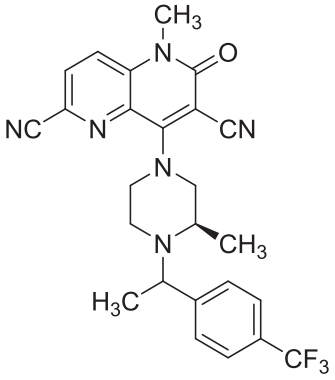
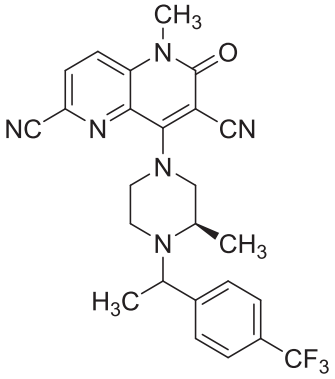
Los ejemplos en la Tabla 22 se prepararon a partir de la piperazina apropiada de acuerdo con el procedimiento general descrito en los Ejemplos 780 y 781, sustituyendo 2- (1-bromoetil) -1,3-difluorobenceno por los cloruros/bromuros de bencil □-metiloapropiados en la secuencia sintética. Cuando la síntesis proporcionó una mezcla de diastereómeros, la mezcla se separó en la etapa final usando cualquiera cromatografía preparativa o cromatografía quiral preparativa. La estereoquímica absoluta no se asignó en el enlace carbono-nitrógeno recién formado.

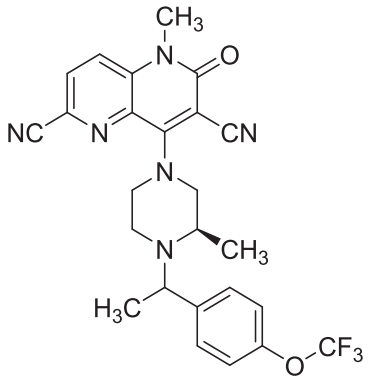
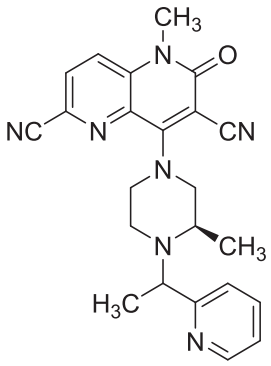
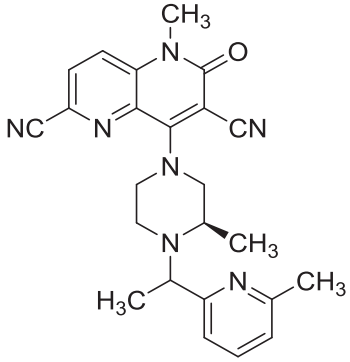
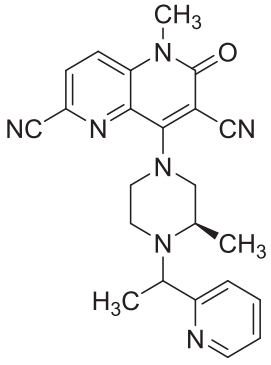
Tabla 22

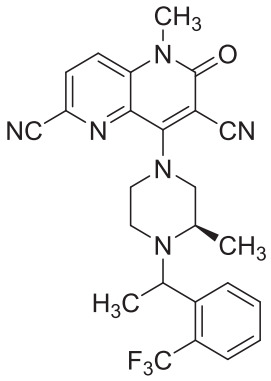
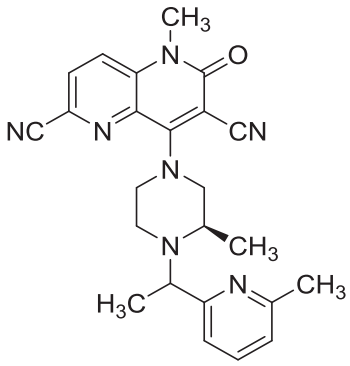
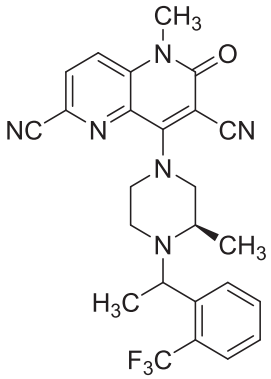
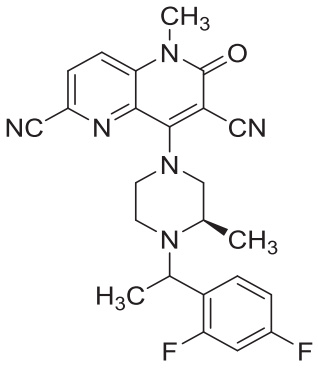
Ej. No.	Estructura	LCMS RT y Método:	M+H	Estereo chem.

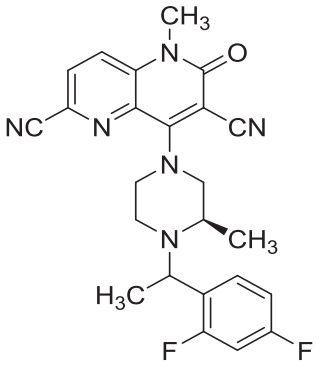
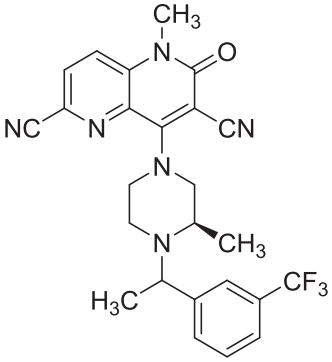
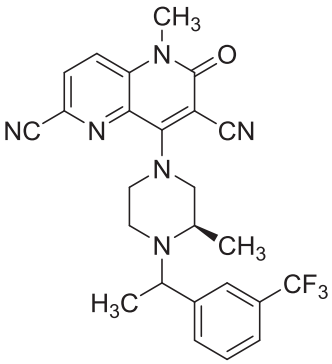
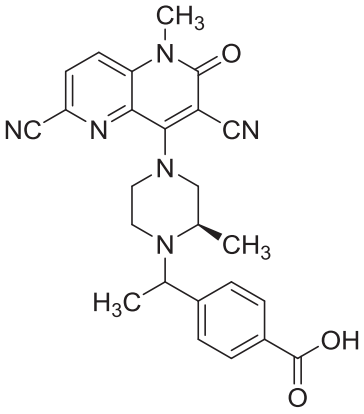
950		2.09 A	449. 2	H
951		2.17 A	449. 2	H
952		2.13 A	427. 3	H
953		2.34 A	427. 3	H

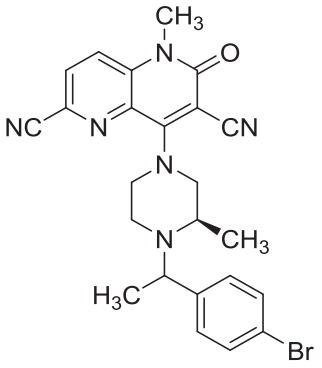
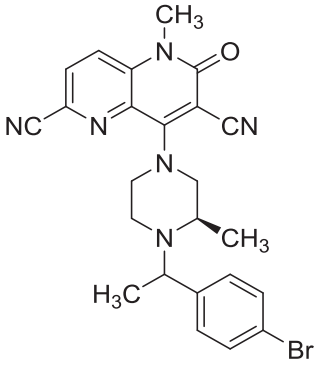
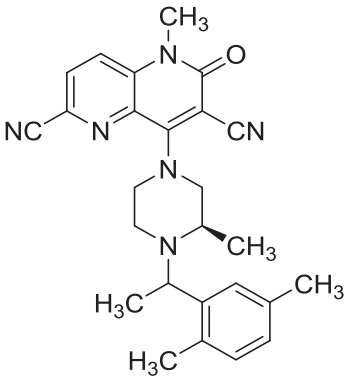
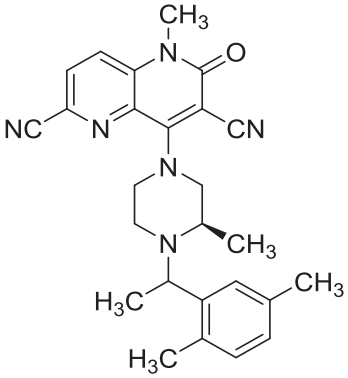
954		1.90 A	438. 3	H
955		1.76 A	438. 3	H
956		1.96 A	449. 2	H
957		1.88 A	431. 2	H

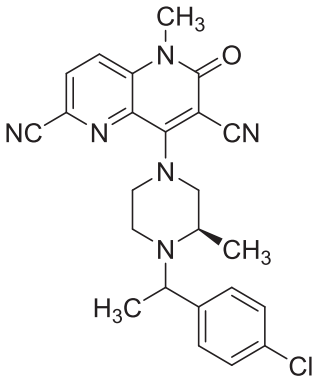
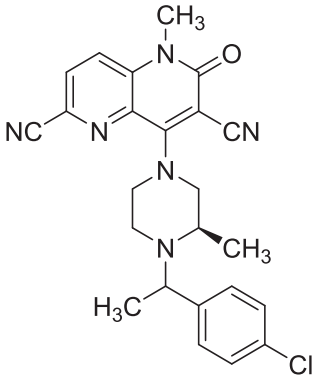
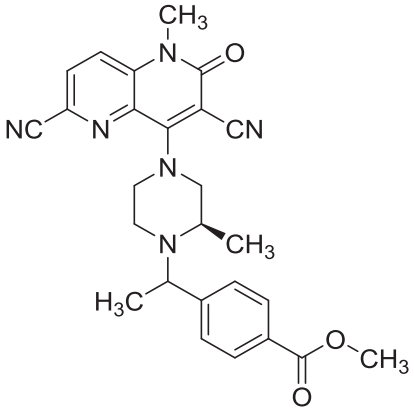
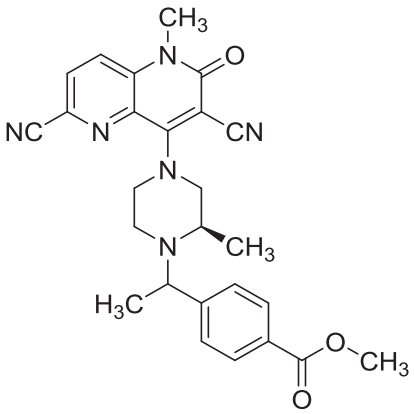
958		1.39 A	497. 3	H
959		2.06 A	431. 2	H
960		2.12 A	481. 2	H
961		2.28 A	481. 2	H

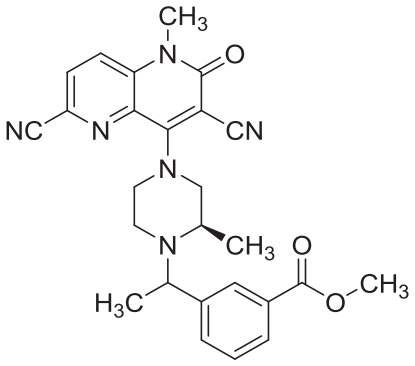
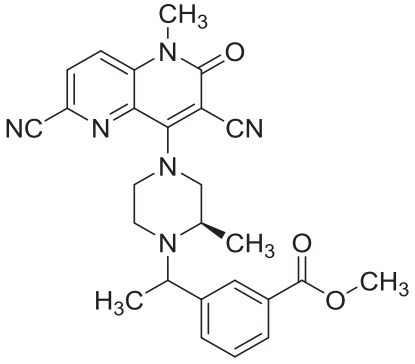
962		2.32 A	497. 3	H
963		1.43 A	414. 1	H
964		1.60 A	428. 2	H
965		1.54 A	414. 3	H

966		2.28 A	481. 2	H
967		1.69 A	428. 2	H
968		2.30 A	481. 2	H
969		1.97 A	449. 2	H

970		2.09 A	449. 2	H
971		2.13 A	481. 2	H
972		2.29 A	481. 2	H
973		0.93 A	457. 2	H

974		2.06 A	491. 1	H
975		2.25 A	491. 1	H
976		2.29 A	441. 2	H
977		2.22 A	441. 3	H

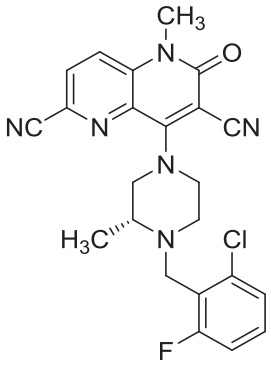
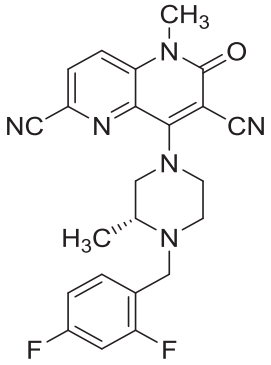
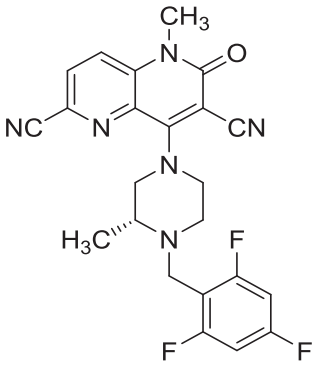
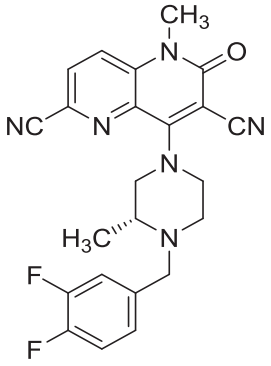
978		2.02 A	447. 1	H
979		2.20 A	447. 2	H
980		1.70 A	471. 2	H
981		1.96 A	471. 2	H

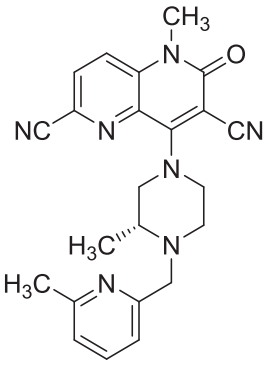
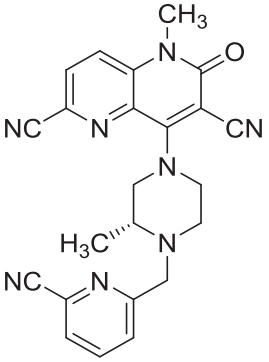
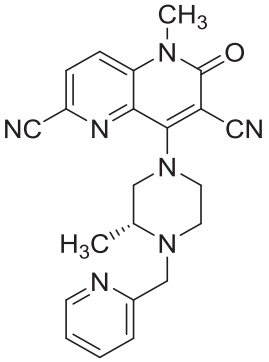
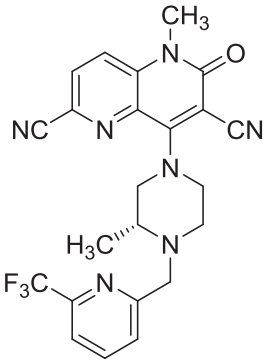
982		1.70 A	471.2	H
983		1.95 A	471.2	H

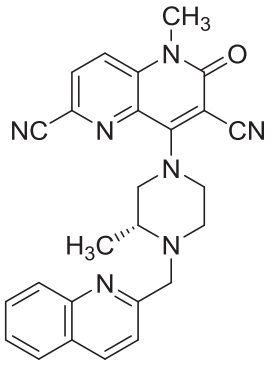
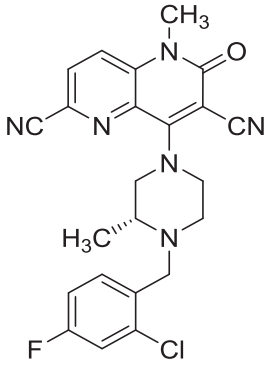
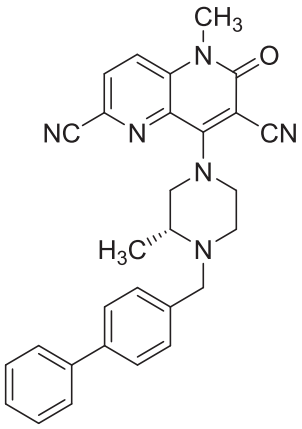
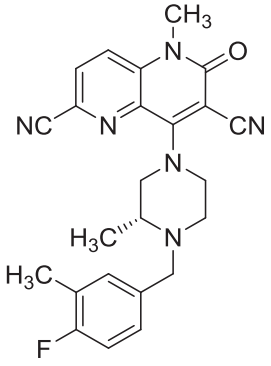
Los ejemplos en la Tabla 23 se prepararon a partir de la piperazina apropiada de acuerdo con el procedimiento general descrito en los Ejemplos 780 y 781, sustituyendo 2- (1-bromoetil)-1,3-difluorobenceno por los cloruros/bromuros de bencilo apropiado en la secuencia sintética. Cuando la síntesis proporcionó una mezcla de diastereómeros, la mezcla se separó en la etapa final usando cualquiera cromatografía preparativa o cromatografía quiral preparativa. La estereoquímica absoluta no se asignó en el enlace carbono-nitrógeno recién formado.

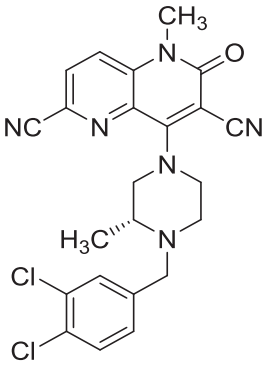
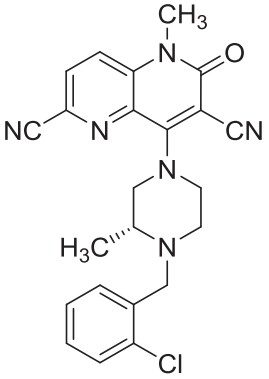
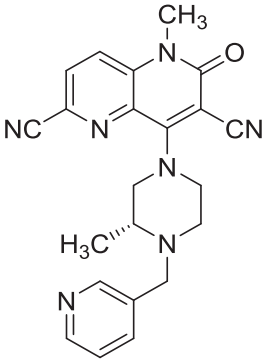
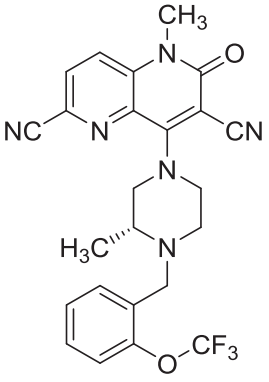
TABLA 23

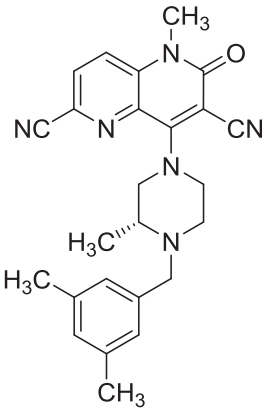
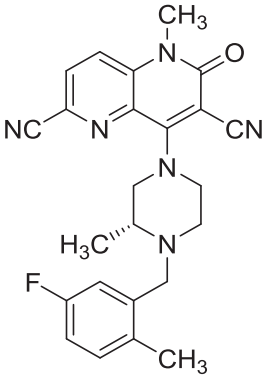
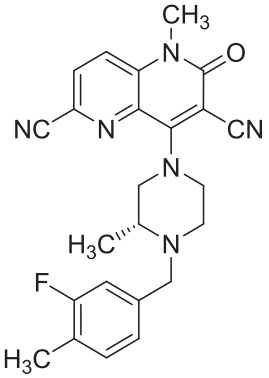
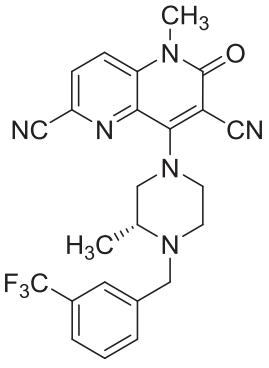
Ej. No.	Estructura	LCMS RT y Método:	M+H	Estereo chem.

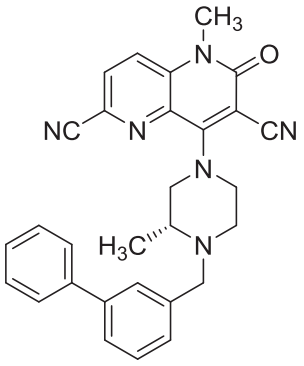
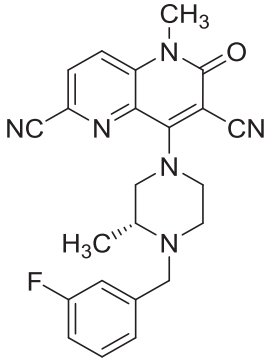
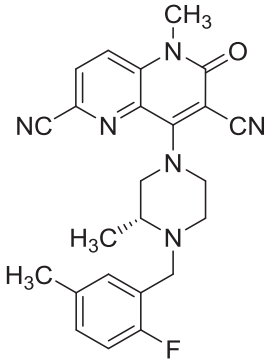
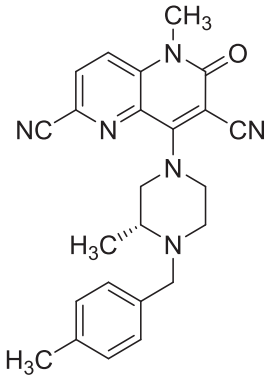
984		1.30 A	451. 1	H
985		1.88 A	435. 2	H
986		1.90 A	453. 2	H
987		1.95 A	435. 2	H

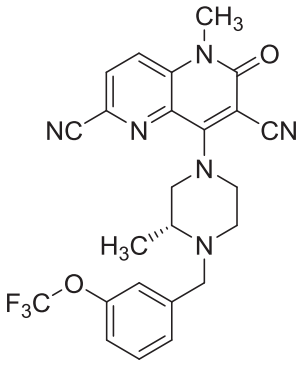
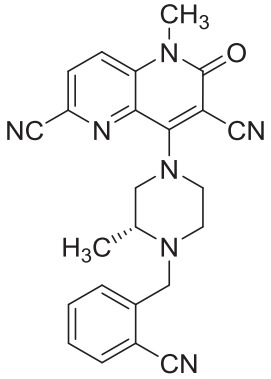
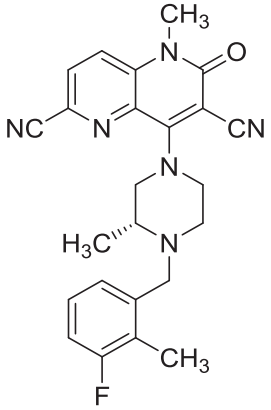
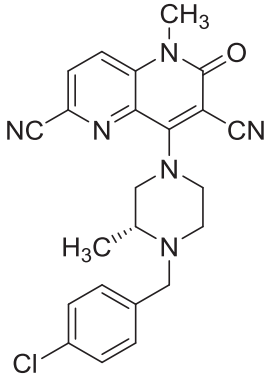
988		1.57 A	414. 2	H
989		1.56 A	425. 2	H
990		1.40 A	400. 2	H
991		1.89 A	468. 2	H

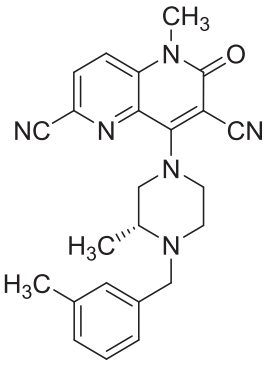
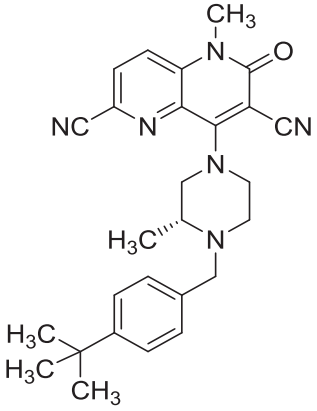
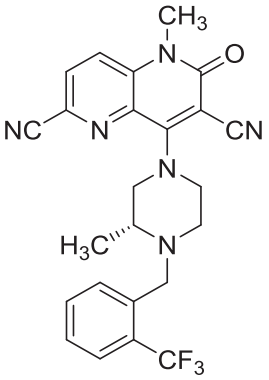
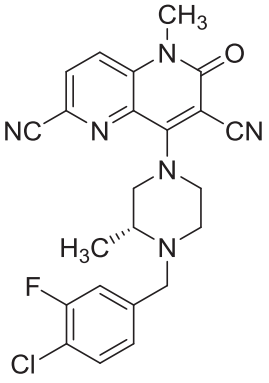
992		1.80 A	450. 2	H
993		2.14 A	452. 2	H
994		1.43 B	475. 2	H
995		1.97 A	431. 2	H

996		2.27 A	467. 1	H
997		2.07 A	433. 2	H
998		1.30 A	400. 2	H
999		2.17 A	483. 2	H

1000		2.07 A	427. 2	H
1001		2.1 A	431. 2	H
1002		2.01 A	431. 2	H
1003		2.10 A	467. 2	H

1004		2.19 A	475. 2	H
1005		1.90 A	417. 2	H
1006		1.95 A	431. 2	H
1007		1.96 A	413. 2	H

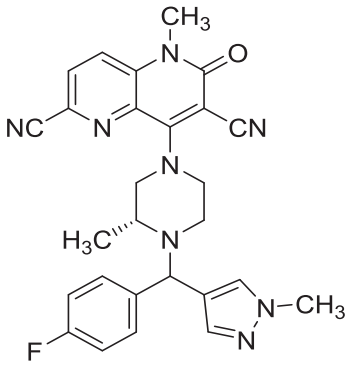
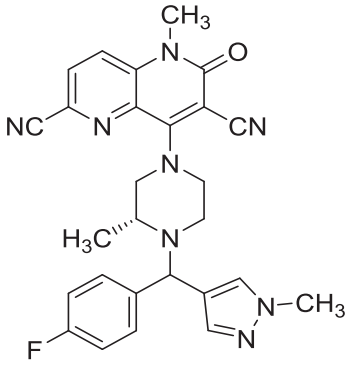
1008		2.16 A	483. 2	H
1009		1.76 A	424. 2	H
1010		2.10 A	431. 2	H
1011		2.04 A	433. 2	H

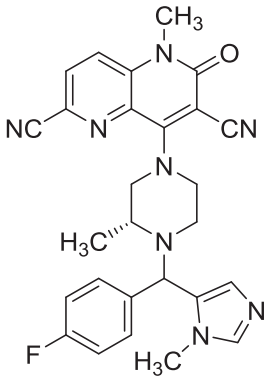
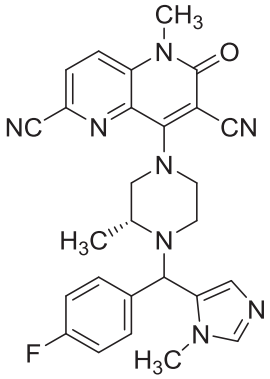
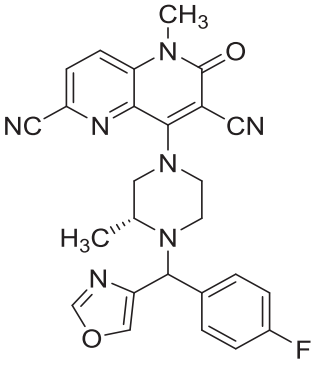
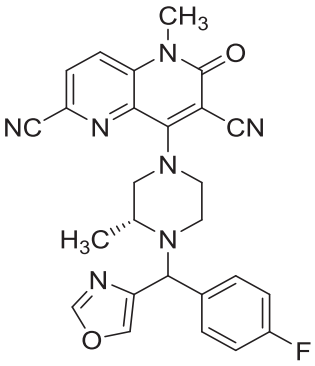
1012		1.14 B	413. 3	H
1013		2.32 A	455. 3	H
1014		2.21 A	467. 2	H
1015		2.07 A	451. 1	H

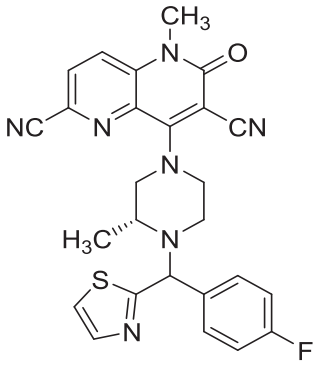
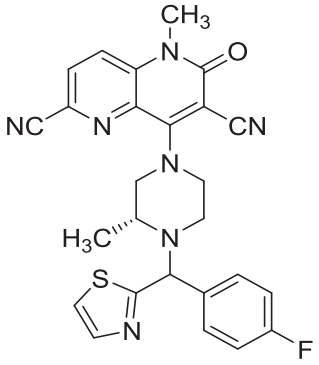
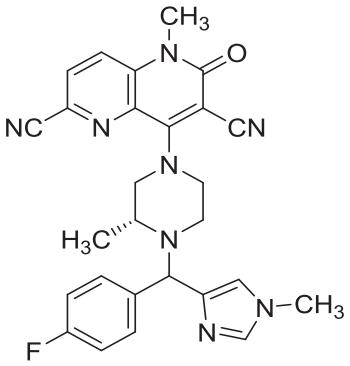
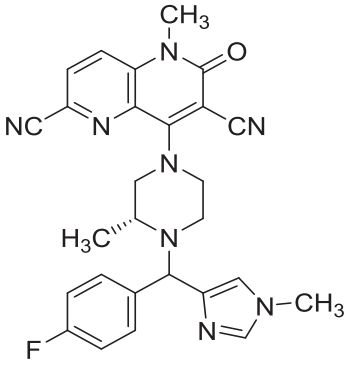
Los ejemplos en la Tabla 24 se prepararon a partir de la piperazina

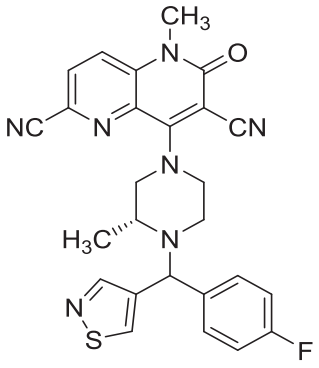
apropiada de acuerdo con el procedimiento general descrito en los Ejemplos 700 y 701, sustituyendo 4-ciclopropiltiazol-2-carbaldehído por el aldehído heterocíclico apropiado y Intermedio 780F en la secuencia sintética. Cuando la síntesis proporcionó una mezcla de diastereómeros, la mezcla se separó en la etapa final usando cualquiera cromatografía preparativa o cromatografía quiral preparativa. La estereoquímica absoluta no se asignó en el enlace carbono-nitrógeno recién formado.

TABLA 24

Ej. No.	Estructura	LCMS RT y Método:	M+H	Estereo chem.
1016		2.78 C	497.2	H
1017		2.91 C	497.2	H

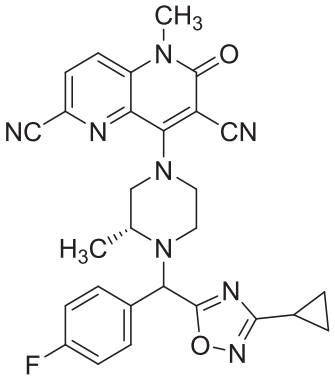
1018		1.57 A	497.2	H
1019		1.63 A	497.2	H
1022		1.72 A	484.2	H
1023		1.81 A	484.2	H

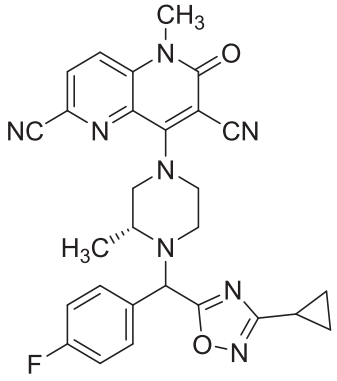
1024		1.85 A	500.1	H
1025		1.92 A	500.2	H
1026		1.72 A	497.2	H
1027		1.80 A	497.2	H

1028		1.95 A	500.1	H

Los ejemplos en la Tabla 25 se prepararon a partir de la piperazina apropiada de acuerdo con el procedimiento general descrito en los Ejemplos 735 y 736, sustituyendo la carboximidamida por (Z) -N'-hidroxiciclopropano y Intermedio 780F en la secuencia sintética. Cuando la reacción proporcionó una mezcla de diastereómeros, la mezcla se separó en la etapa final usando cualquiera cromatografía preparativa o cromatografía quiral preparativa. La estereoquímica absoluta no se asignó en el enlace carbono-nitrógeno recién formado.

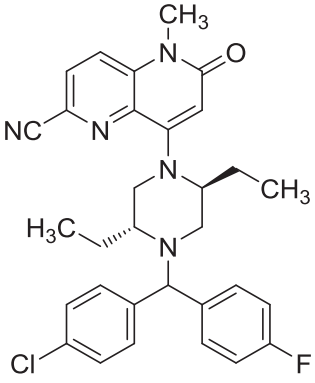
TABLA 25

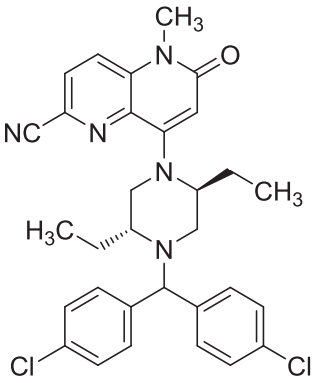
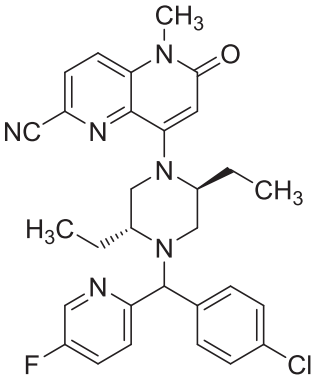
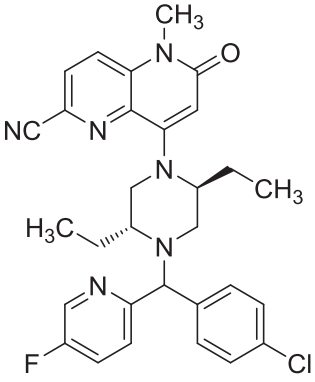
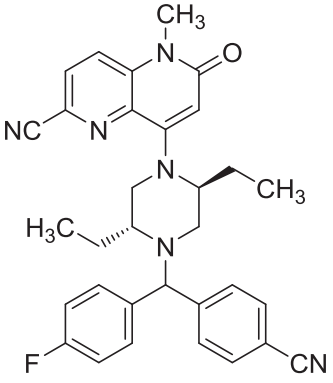
Ej. No.	Estructura	LCMS RT y Método:	M+H	Estereo chem.
1029		2.03 A	525.2	H

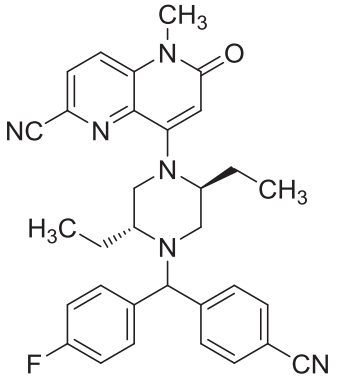
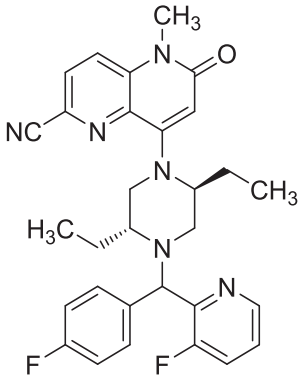
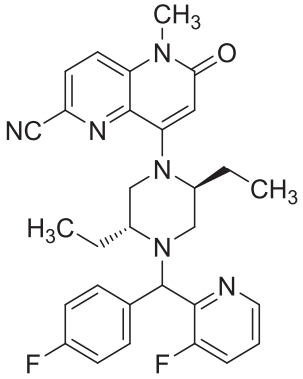
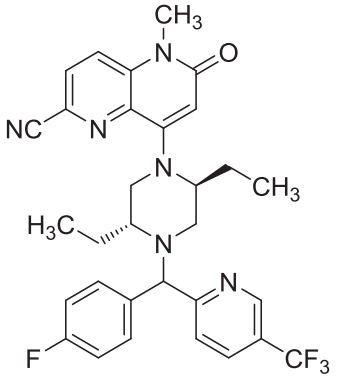
1030		2.12 A	525.2	H

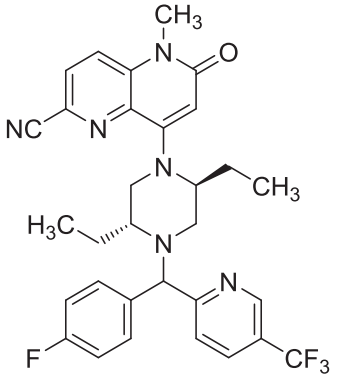
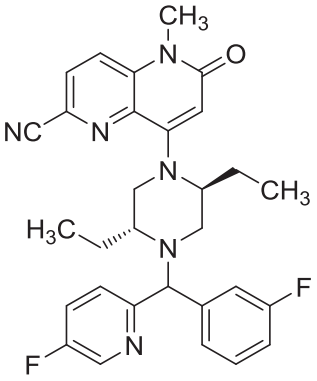
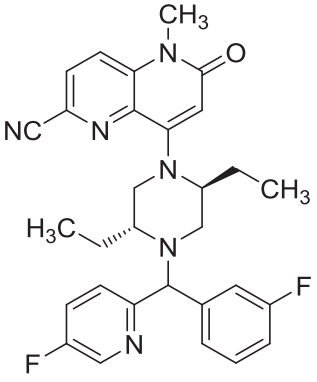
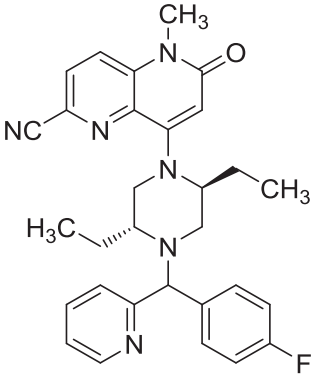
Los compuestos en la Tabla 26 se prepararon a partir de la piperazina apropiada usando cloruro/bromuro de benzhidrilo correspondiente como se describe para el Ejemplo 302. Cuando la reacción proporcionó una mezcla de diastereómeros, la mezcla se separó utilizando cromatografía preparativa o cromatografía quiral preparativa. La estereoquímica absoluta no se asignó en el enlace carbono-nitrógeno recién formado.

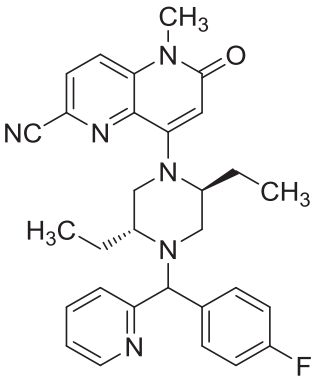
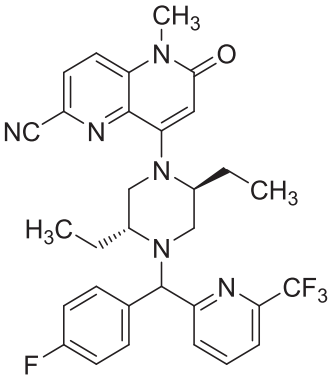
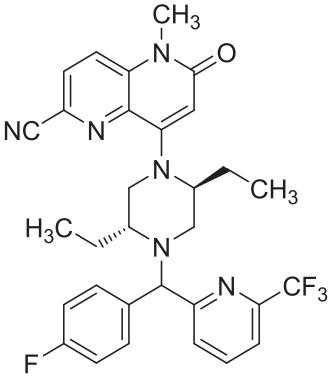
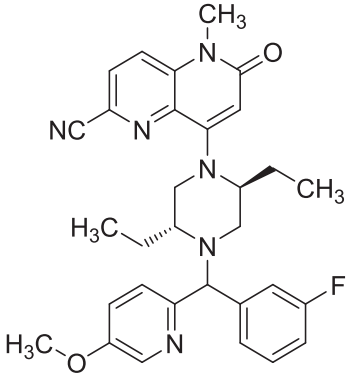
TABLA 26

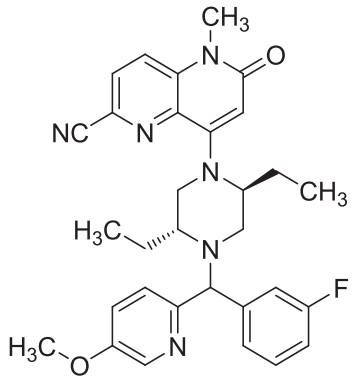
Ej. No.	Estructura	LCMS RT y Método:	M+H	Estereo chem.
1031		2.68 A	544.2	H

1032		1.93 C	560.2	H
1033		2.67 A	545.2	H
1034		2.69 A	545.2	H
1035		2.5 A	535.2	H

1036		2.49 A	535.2	H
1037		2.27 A	529.2	H
1038		2.24 A	529.2	H
1039		2.46 A	579.2	H

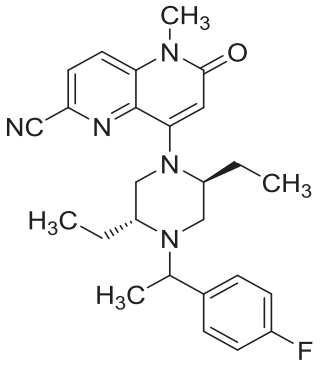
1040		2.46 A	579.2	H
1041		2.27 A	529.2	H
1042		2.27 A	529.2	H
1043		2.15 A	511.2	H

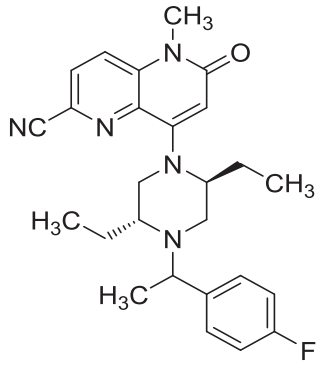
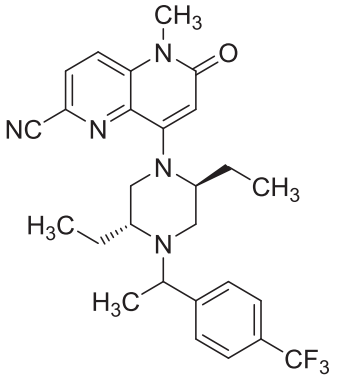
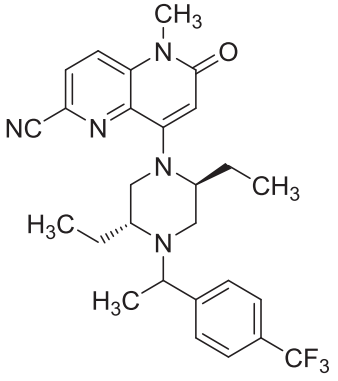
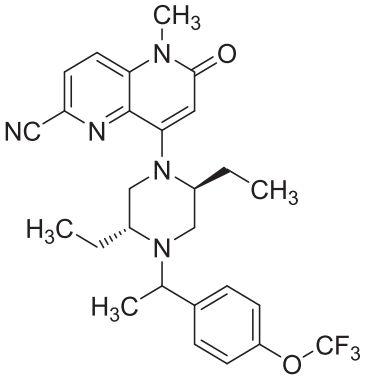
1044		2.14 A	511.2	H
1045		2.43 A	579.2	H
1046		2.44 A	579.3	H
1047		2.16 A	541.3	H

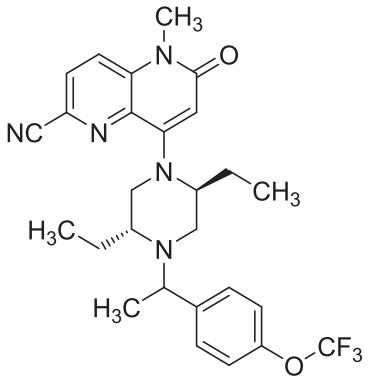
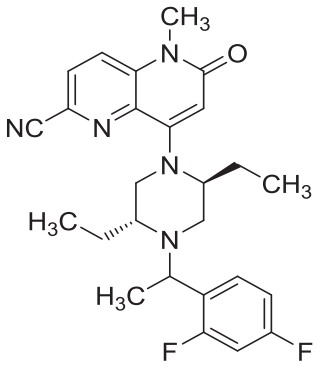
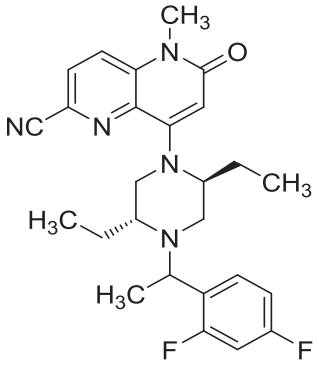
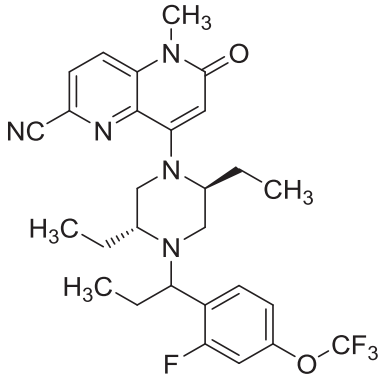
1048		2.18 A	541.3	H

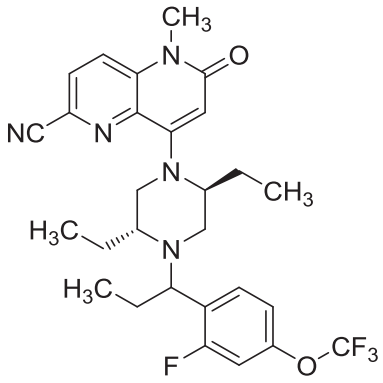
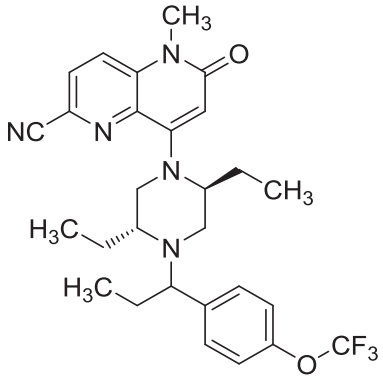
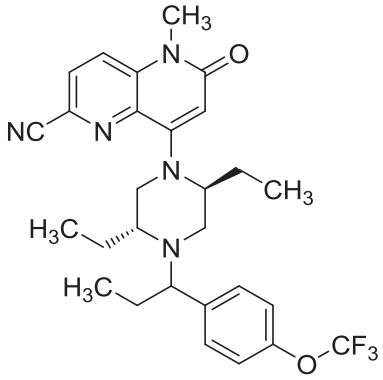
Los compuestos en la Tabla 27 se prepararon a partir de la piperazina apropiada usando el cloruro/bromuro de bencilo correspondiente como se describe para los Ejemplos 308 y 309. Cuando la síntesis proporcionó una mezcla de diastereómeros, la mezcla se separó utilizando cromatografía preparativa o cromatografía quiral preparativa. La estereoquímica absoluta no se asignó en el enlace carbono-nitrógeno recién formado.

TABLA 27

Ej. No.	Estructura	LCMS RT y Método:	M+H	Estereo chem.
1049		2.47 A	448.2	H

1050		2.47 A	448.2	H
1051		2.53 A	498.2	H
1052		2.54 A	498.2	H
1053		2.61 A	514.2	H

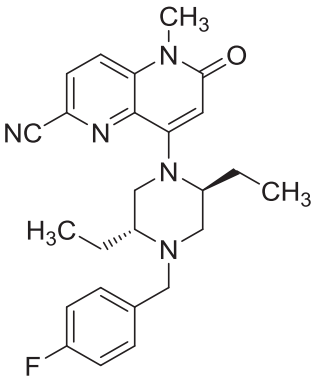
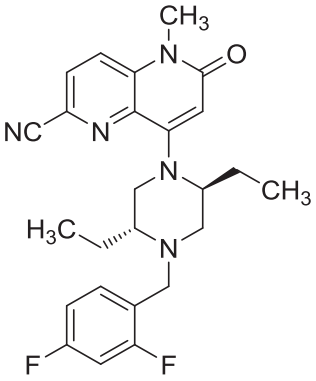
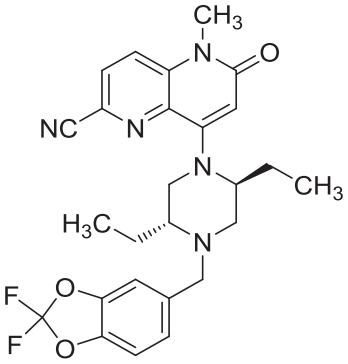
1054		2.62 A	514.2	H
1055		2.47 A	466.2	H
1056		2.48 A	466.2	H
1057		2.73 A	546.2	H

1058		2.75 A	546.2	H
1059		2.70 A	528.2	H
1060		2.74 A	528.3	H

Los compuestos en la Tabla 28 se prepararon a partir de la piperazina apropiada usando el cloruro/bromuro de bencilo correspondiente como se describe en el procedimiento para el Ejemplo 246. El material bruto se purificó mediante HPLC preparativa para obtener el producto.

TABLA 28

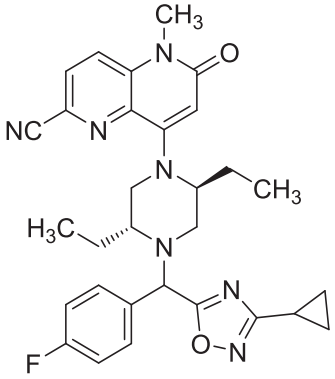
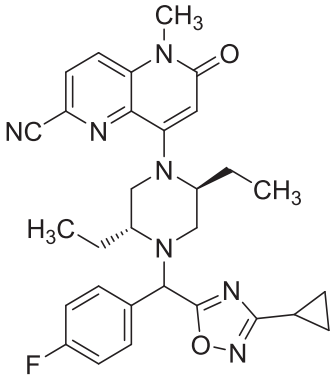
Ej. No.	Estructura	LCMS RT y Método:	M+H	Estereo chem.

1061		2.31 A	434.2	H
1062		2.35 A	452.2	H
1063		2.50 A	496.2	H

Los ejemplos en la Tabla 29 se prepararon a partir de la piperazina apropiada de acuerdo con el procedimiento general descrito en los Ejemplos 735 y 736. Cuando la reacción proporcionó una mezcla de diastereómeros, la mezcla se separó en la etapa final usando cualquiera cromatografía preparativa o cromatografía quiral preparativa. La estereoquímica absoluta no se asignó en el enlace carbono-nitrógeno recién formado.

TABLA 29

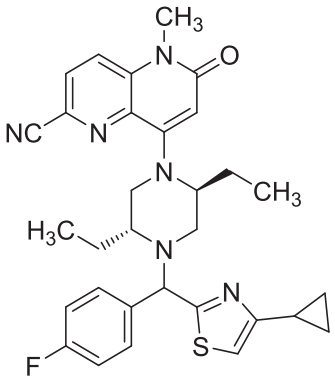
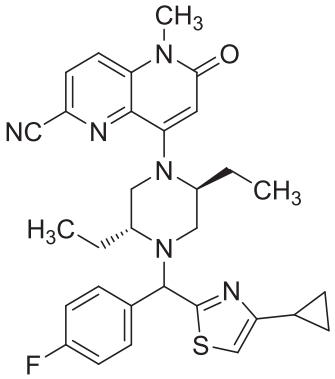
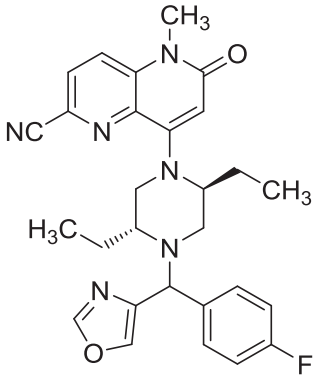
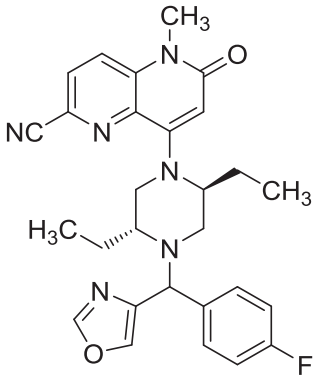
Ej.	Estructura	LCMS	M+H	Ester

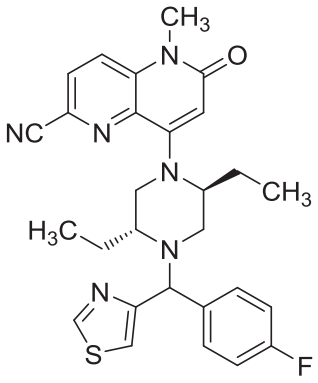
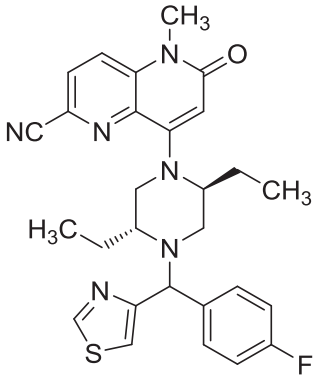
No.		RT y Método:		eo chem.
1064		2.38 A	542.2	H
1065		2.36 A	542.2	H

Los ejemplos en la Tabla 30 se prepararon a partir de la piperazina apropiada de acuerdo con el procedimiento general descrito en los Ejemplos 700 y 701, sustituyendo 4-ciclopropiltiazol-2-carbaldehído por el aldehído heterocíclico apropiado y Intermedio 780F en la secuencia sintética. Cuando la síntesis proporcionó una mezcla de diastereómeros, la mezcla se separó en la etapa final usando cualquiera cromatografía preparativa o cromatografía quiral preparativa. La estereoquímica absoluta no se asignó en el enlace carbono-nitrógeno recién formado.

TABLA 30

Ej. No.	Estructura	LCMS RT y Método:	M+H	Estereo chem.

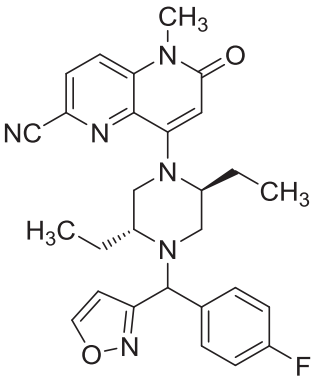
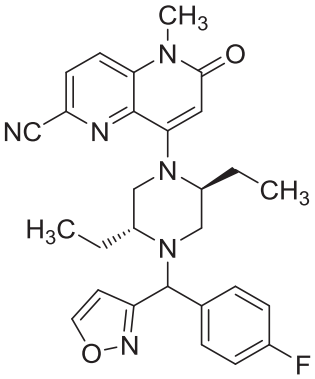
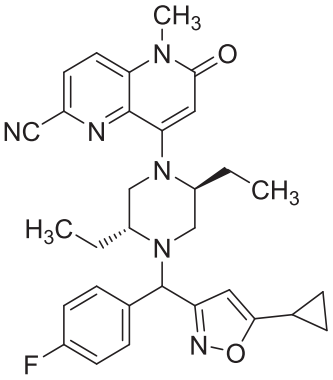
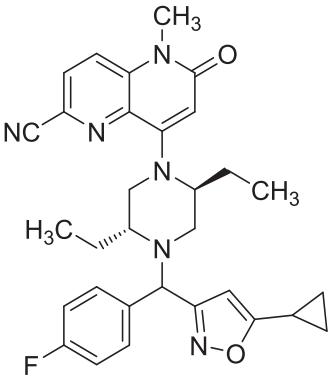
1066		2.43 A	557.3	H
1067		2.47 A	557.3	H
1068		2.08 A	501.2	H
1069		2.06 A	501.2	H

1070		2.14 A	517.2	H
1071		2.15 A	517.2	H

Los ejemplos en la Tabla 31 se prepararon a partir de la piperazina apropiada de acuerdo con el procedimiento general descrito en los Ejemplos 729 y 730, sustituyendo el ácido 5-ciclopropilisoxazol-3-carboxílico por ácido isoxazol-3-carboxílico apropiado y utilizando Intermedio 780F en la secuencia sintética. Cuando la síntesis proporcionó una mezcla de diastereómeros, la mezcla se separó en la etapa final usando cualquiera cromatografía preparativa o cromatografía quiral preparativa. La estereoquímica absoluta no se asignó en el enlace carbono-nitrógeno recién formado.

TABLA 31

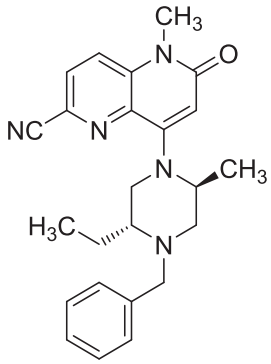
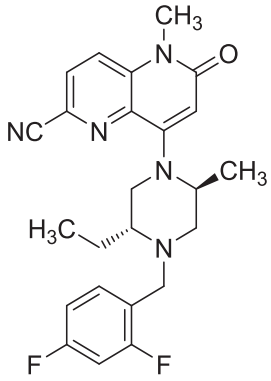
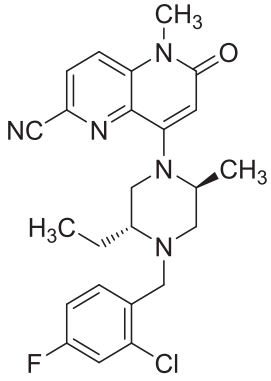
Ej. No.	Estructura	LCMS RT y Método:	M+H	Estereo chem.

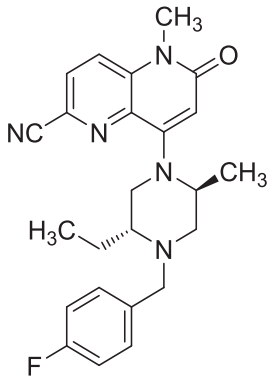
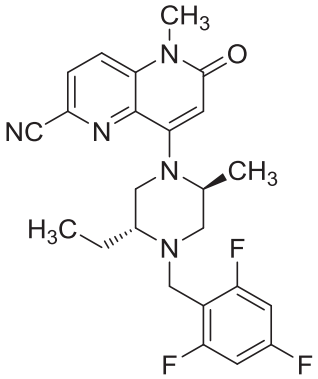
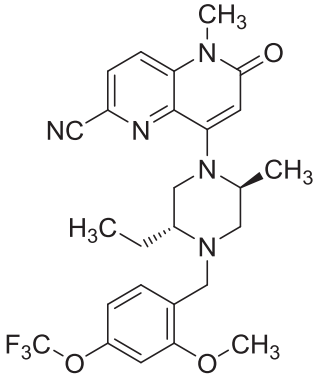
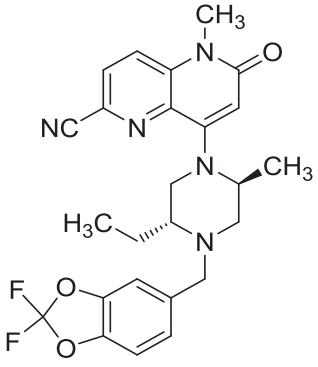
1072		2.16 A	501.2	H
1073		2.13 A	501.2	H
1074		2.34 A	541.3	H
1075		2.32 A	541.3	H

Los compuestos en la Tabla 32 se prepararon a partir de la piperazina

apropiada usando cloruro/bromuro de bencilo correspondiente como se describe para el Ejemplo 246. El material bruto se purificó mediante HPLC preparativa para obtener el producto.

TABLA 32

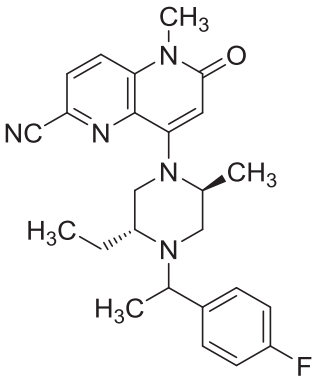
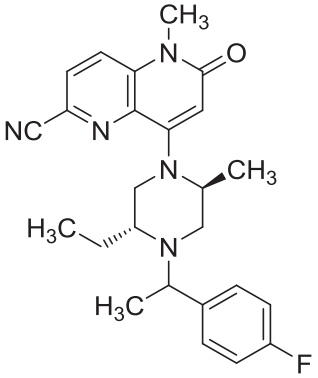
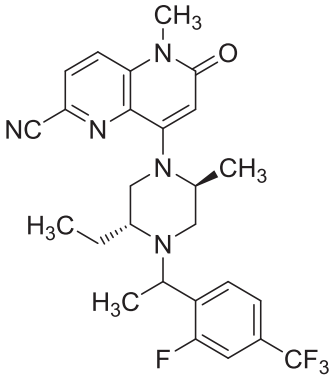
Ej. No.	Estructura	LCMS RT y Método:	M+H	Estereo chem.
1076		2.16 A	402.1	H
1077		2.22 A	438.1	H
1078		2.40 A	454.1	H

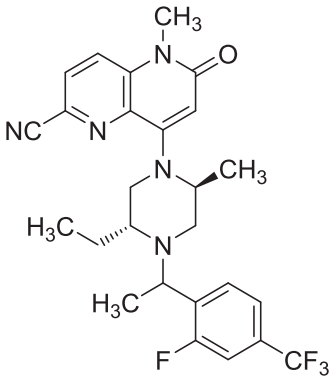
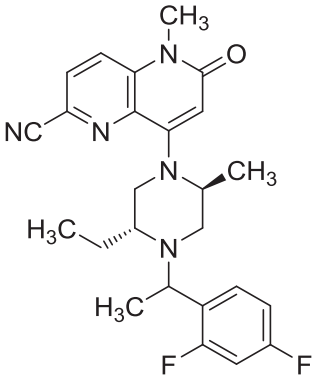
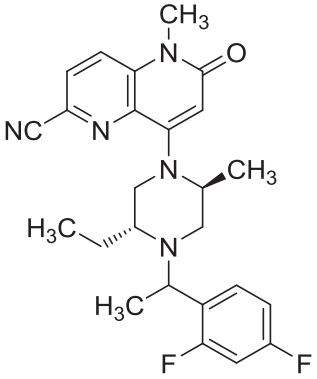
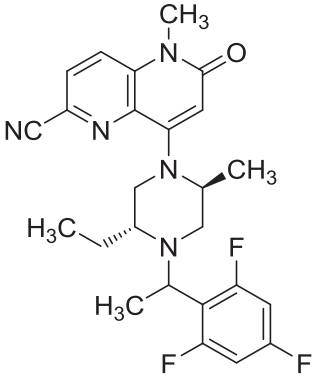
1079		2.18 A	420.2	H
1080		2.22 A	456.2	H
1081		2.41 A	516.3	H
1082		2.38 A	482.2	H

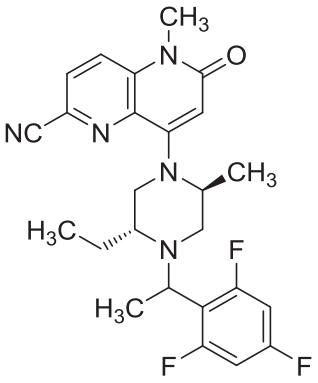
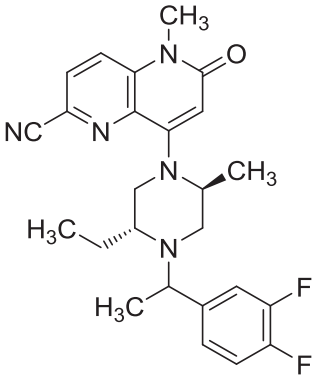
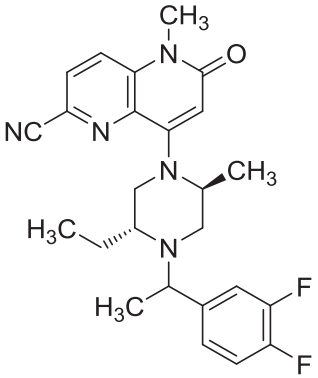
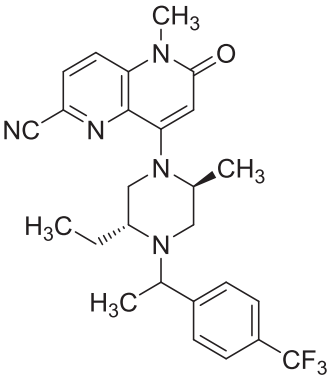
Los compuestos en la Tabla 33 se prepararon a partir de la piperazina

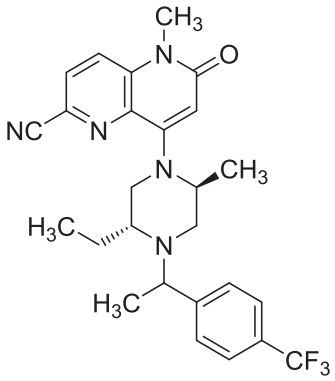
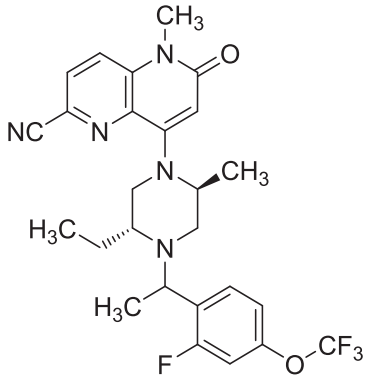
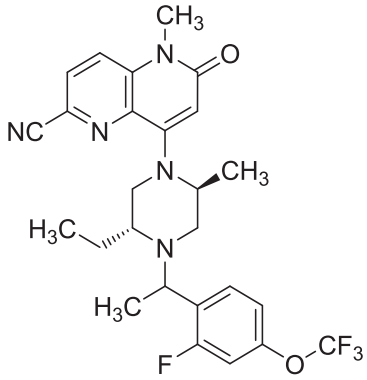
apropiada usando el cloruro/bromuro de bencil □-metilo correspondiente como se describe para los Ejemplos 308 y 309. Cuando la síntesis proporcionó una mezcla de diastereómeros, la mezcla se separó utilizando cromatografía preparativa o cromatografía quiral preparativa. La estereoquímica absoluta no se asignó en el enlace carbono-nitrógeno recién formado.

TABLA 33

Ej. No.	Estructura	LCMS RT y Método:	M+H	Estereo chem.
1083		2.32 A	434.2	H
1084		2.38 A	434.2	H
1085		2.52 A	502.2	H

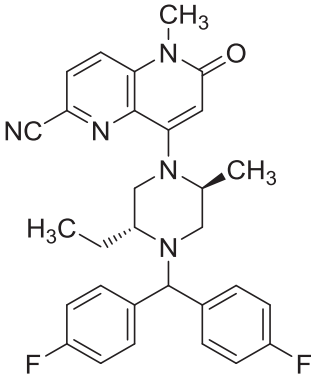
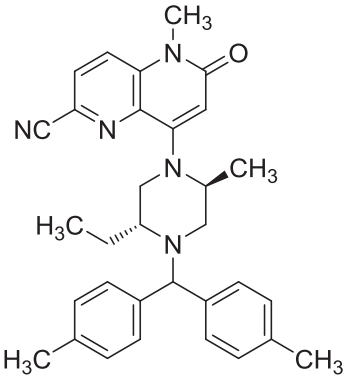
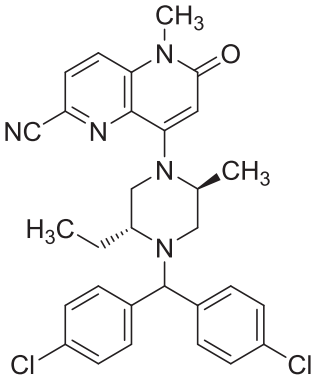
1086		2.57 A	502.2	H
1087		2.34 A	452.3	H
1088		2.38 A	452.2	H
1089		2.35 A	470.2	H

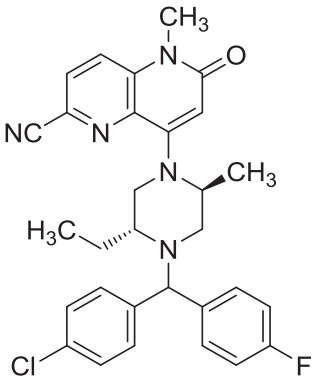
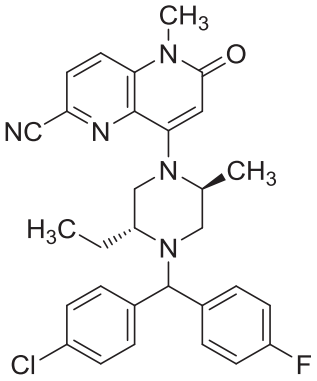
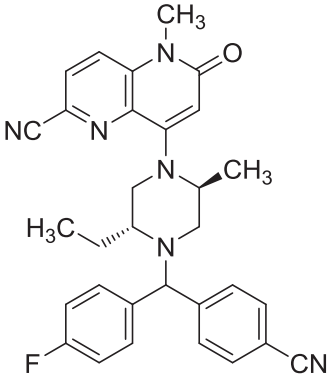
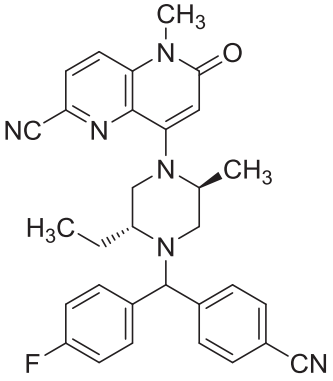
1090		2.38 A	470.2	H
1091		2.33 A	452.2	H
1092		2.38 A	452.2	H
1093		2.48 A	484.2	H

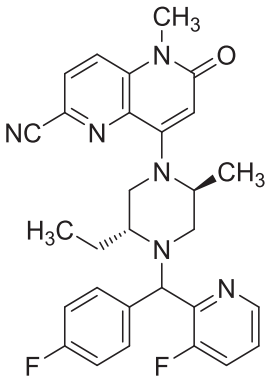
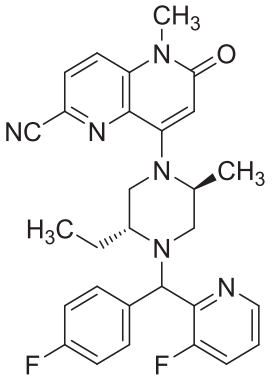
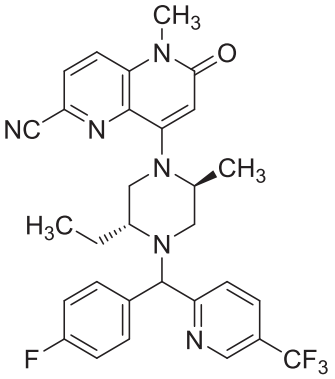
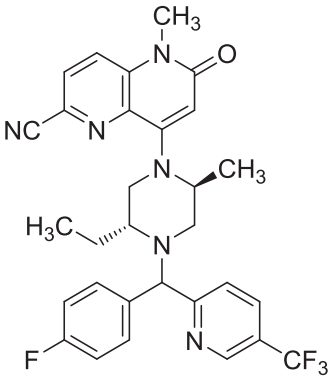
1094		2.52 A	484.3	H
1095		2.55 A	518.2	H
1096		2.59 A	518.2	H

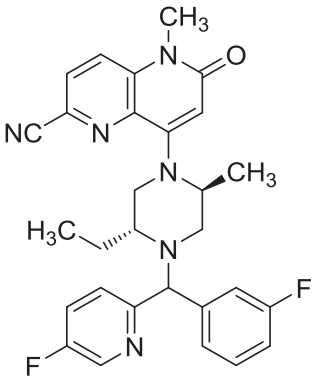
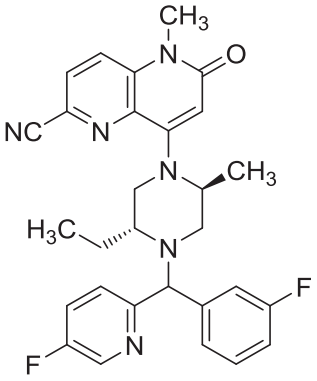
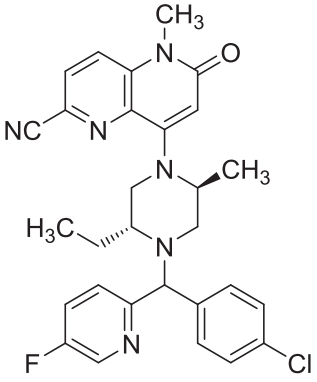
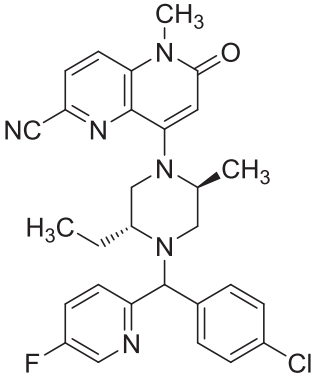
Los compuestos en la Tabla 34 se prepararon a partir de la piperazina apropiada usando cloruro/bromuro de benzhidrilo correspondiente como se describe para el Ejemplo 302. Cuando la reacción proporcionó una mezcla de diastereómeros, la mezcla se separó utilizando cromatografía preparativa o cromatografía quiral preparativa. La estereoquímica absoluta no se asignó en el enlace carbono-nitrógeno recién formado.

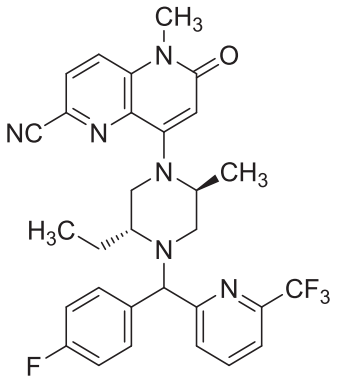
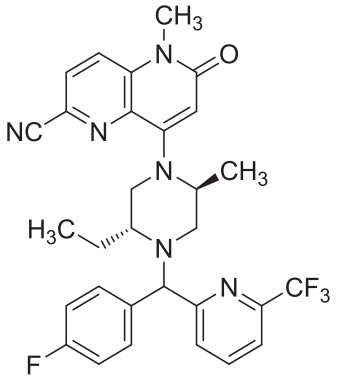
TABLA 34

Ej. No.	Estructura	LCMS RT y Método:	M+H	Estereo chem.
1097		2.46 A	514.2	H
1098		2.67 A	506.3	H
1099		2.75 A	548.2	H

1100		2.58 A	530. 2	H
1101		2.58 A	530. 2	H
1102		2.29 A	521. 2	H
1103		2.27 A	521. 2	H

1104		2.51 A	515. 2	H
1105		2.46 A	515. 2	H
1106		2.39 A	565. 2	H
1107		2.40 A	565. 2	H

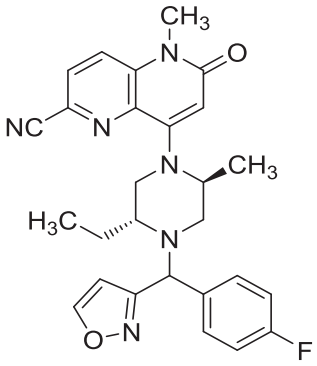
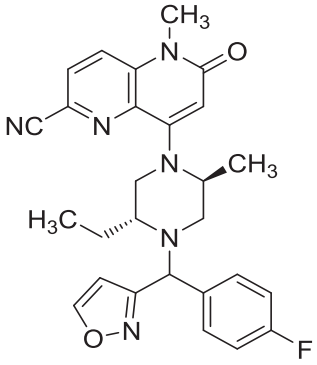
1108		2.2 A	515. 2	H
1109		2.18 A	515. 3	H
1110		2.34 A	531. 2	H
1111		2.33 A	531. 2	H

1112		2.37 A	565. 2	H
1113		2.39 A	565. 2	H

Los ejemplos en la Tabla 35 se prepararon a partir de la piperazina apropiada de acuerdo con el procedimiento general descrito en los Ejemplos 729 y 730. Cuando la síntesis proporcionó una mezcla de diastereómeros, la mezcla se separó en la etapa final usando cualquiera cromatografía preparativa o cromatografía quiral preparativa. La estereoquímica absoluta no se asignó en el enlace carbono-nitrógeno recién formado.

TABLA 35

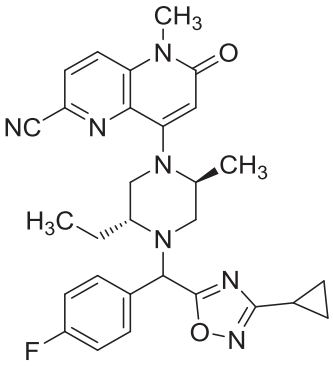
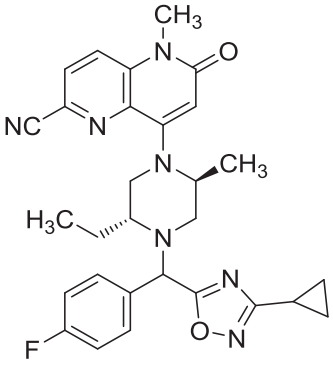
Ej. No.	Estructura	LCMS RT y Método:	M+H	Estereo chem.

1114		2.04 A	487. 2	H
1115		2.05 A	487. 2	H

Los ejemplos en la Tabla 36 se prepararon a partir de la piperazina apropiada de acuerdo con el procedimiento general descrito en los Ejemplos 735 y 736. Cuando la síntesis proporcionó una mezcla de diastereómeros, la mezcla se separó en la etapa final usando cualquiera cromatografía preparativa o cromatografía quiral preparativa. La estereoquímica absoluta no se asignó en el enlace carbono-nitrógeno recién formado.

TABLA 36

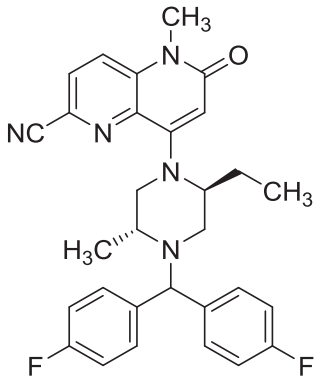
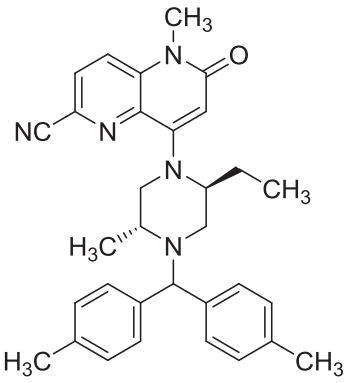
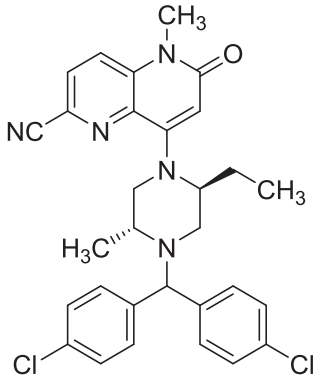
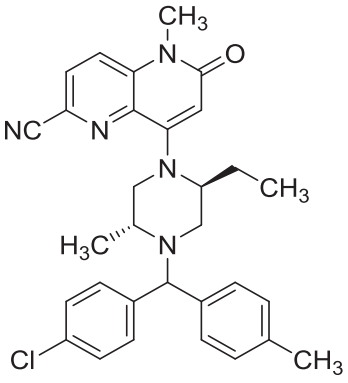
Ej. No.	Estructura	LCMS RT y Método:	M+H	Estereo chem.

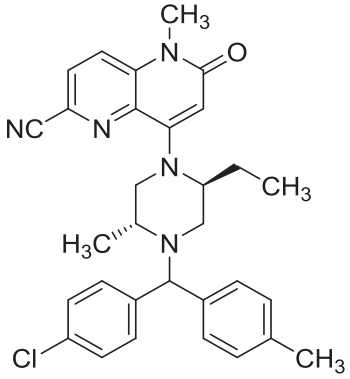
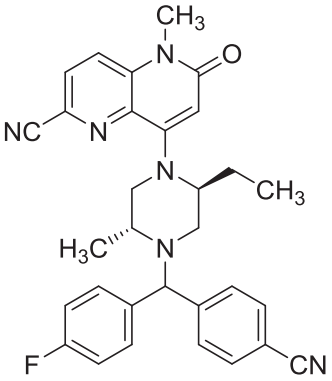
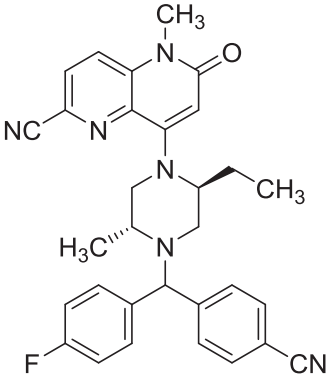
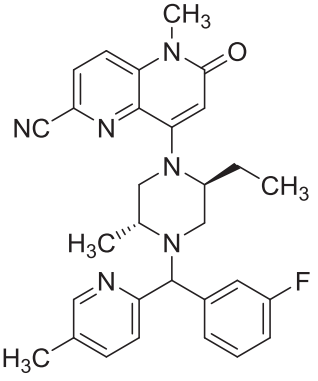
1116		2.27 A	528.3	H
1117		2.59 A	528.2	H

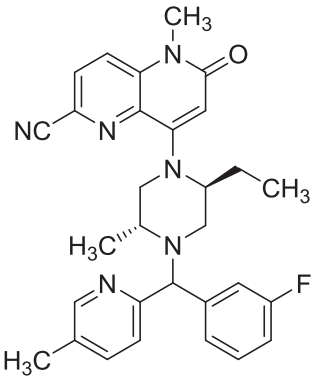
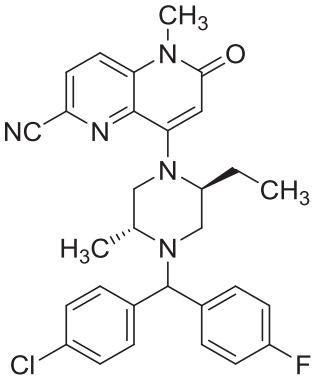
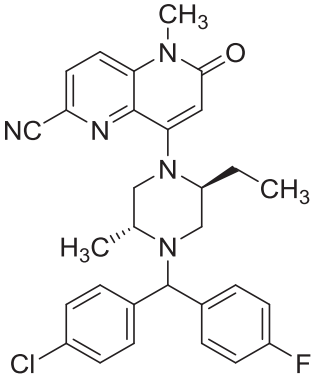
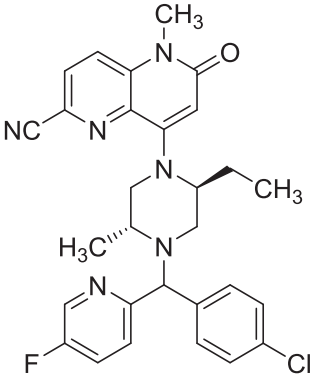
Los compuestos en la Tabla 37 se prepararon a partir de la piperazina apropiada usando cloruro/bromuro de benzhidrilo correspondiente como se describe para el Ejemplo 302. Cuando la síntesis proporcionó una mezcla de diastereómeros, la mezcla se separó utilizando cromatografía preparativa o cromatografía quiral preparativa. La estereoquímica absoluta no se asignó en el enlace carbono-nitrógeno recién formado.

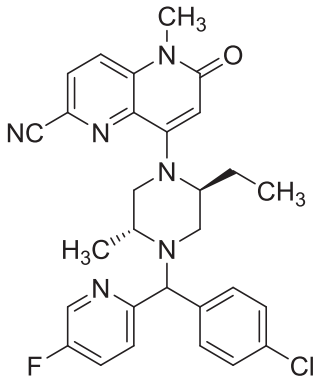
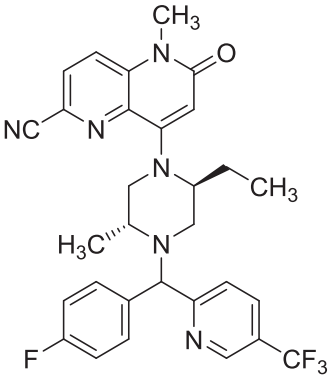
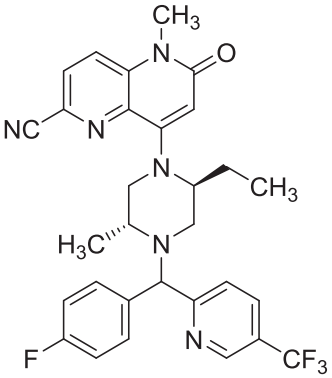
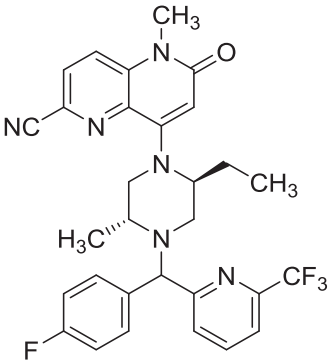
TABLA 37

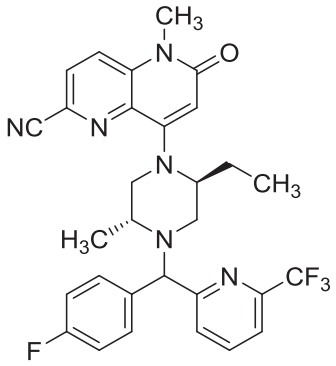
Ej. No.	Estructura	LCMS RT y Método	M+H	Estereo chem.

1118		2.42 A	514.2	H
1119		2.64 A	506.3	H
1120		2.7 A	548.2	H
1121		2.69 A	527.2	H

1122		2.69 A	527.2	H
1123		2.28 A	521.2	H
1124		2.28 A	521.2	H
1125		2.16 A	511.2	H

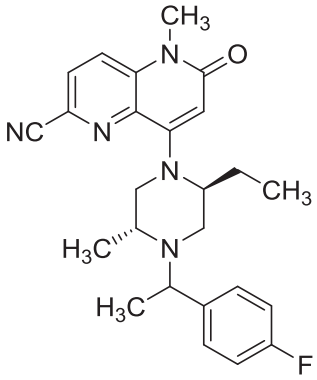
1126		2.44 A	511.2	H
1127		2.87 A	532.2	H
1128		2.87 A	532.2	H
1129		2.3 A	531.2	H

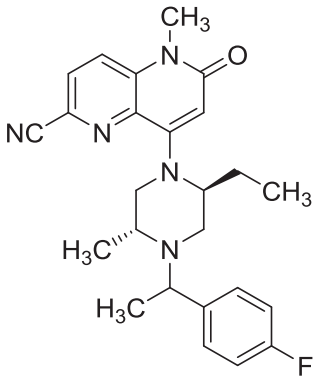
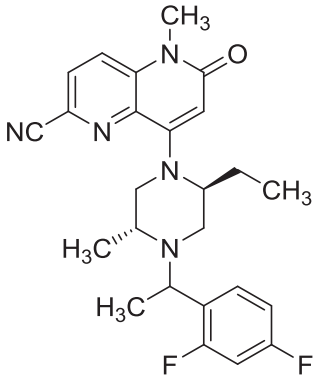
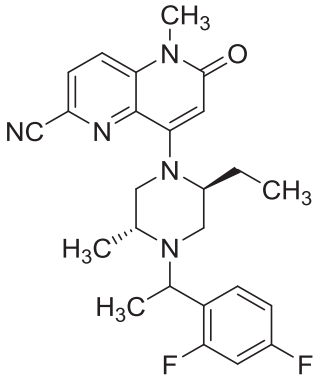
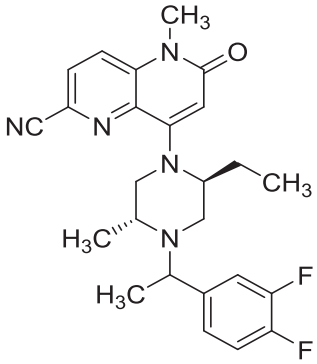
1130		2.32 A	531.2	H
1131		2.34 A	565.2	H
1132		2.34 A	565.2	H
1133		2.37 A	565.2	H

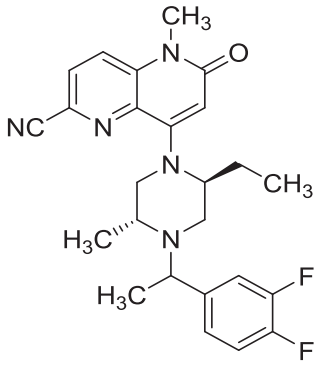
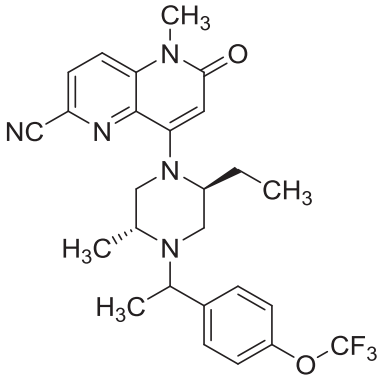
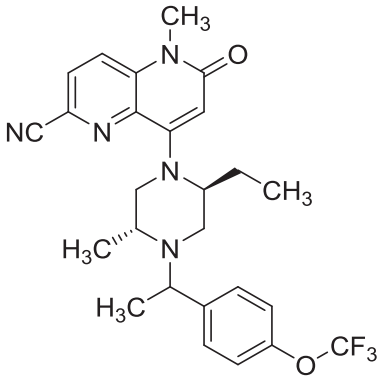
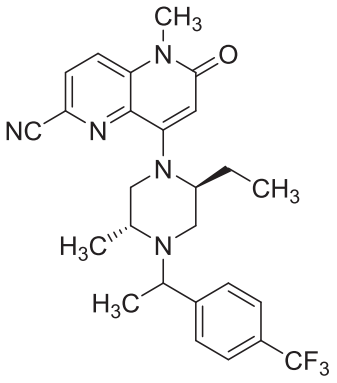
1134		2.38 A	565.2	H

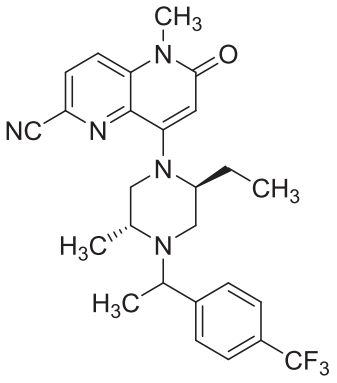
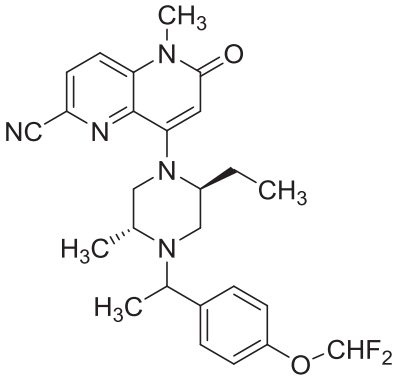
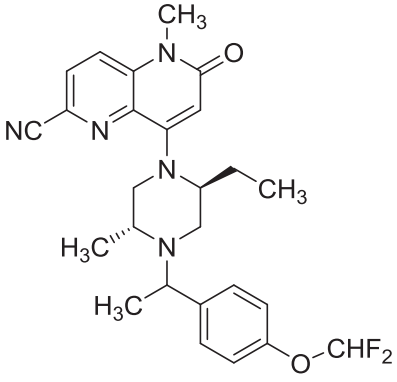
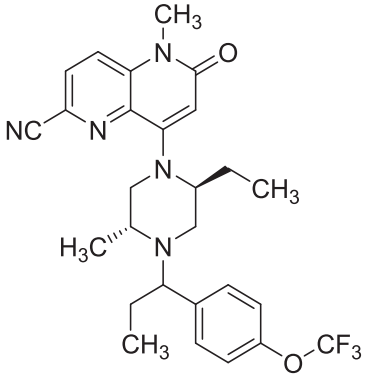
Los compuestos en la Tabla 38 se prepararon a partir de la piperazina apropiada usando el cloruro/bromuro bencil □-alquilo como se describe para el Ejemplo 308/309. Cuando la síntesis proporcionó una mezcla de diastereómeros, la mezcla se separó utilizando cromatografía preparativa o cromatografía quiral preparativa. La estereoquímica absoluta no se asignó en el enlace carbono-nitrógeno recién formado.

TABLA 38

Ej. No.	Estructura	LCMS RT y Método:	M+H	Estereo chem.
1135		2.36 A	434.2	H

1136		2.34 A	434.2	H
1137		2.37 A	452.2	H
1138		2.35 A	452.2	H
1139		2.37 A	452.2	H

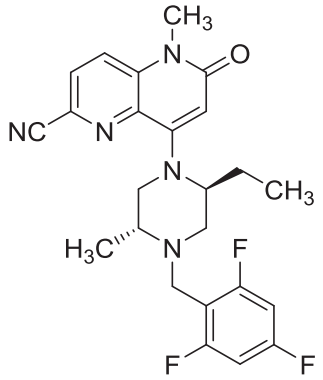
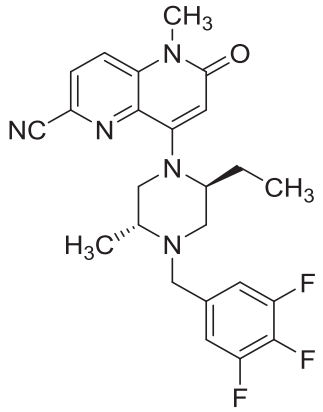
1140		2.35 A	452.2	H
1141		2.56 A	500.2	H
1142		2.55 A	500.2	H
1143		2.49 A	484.2	H

1144		2.49 A	484.2	H
1145		2.29 A	482.3	H
1146		2.63 A	514.2	H
1147		2.63 A	514.2	H

Los compuestos de la Tabla 39 se prepararon de acuerdo con el

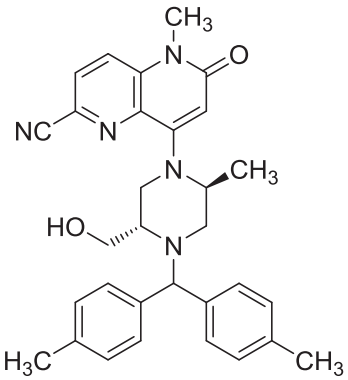
procedimiento general descrito en el Ejemplo 246 mediante alquiilación del nitrógeno de piperazina con un cloruro o bromuro de alquilo. El material bruto se purificó mediante HPLC preparativa para obtener el producto.

TABLA 39

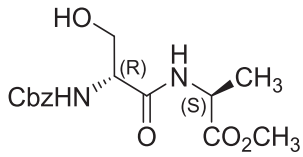
Ej. No.	Estructura	LCMS RT y Método:	M+H	Estereo chem.
1148		2.22 A	456.2	H
1149		2.31 A	456.1	H

EJEMPLO 1150

8-(4-(bis(4-fluorofenil)metil)-3-(hidroximetil)piperazin-1-il)-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo

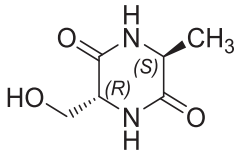

(1150)

Intermedio 1150A: metil((benciloxi)carbonil)-D-seril-L-alaninato


(1150)

Se agregó por goteo diisopropiletilamina (75 mL, 430 mmol) a una mezcla enfriada de L-alaninato de metilo (20 g, 143 mmol), clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiamida (33.0 g, 172 mmol), ((benciloxi)carbonil)-D-serina (34.3 g, 143 mmol) en diclorometano (36 mL). La mezcla resultante se agitó bajo nitrógeno a temperatura ambiente durante 16 h. Después de eliminar el disolvente a vacío a 40 °C, el residuo se diluyó con carbonato de sodio saturado (200 ml), agua (200 ml) y se extrajo con EtOAc (500 ml x 2). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con ácido clorhídrico 1,5 M (200 ml), solución saturada de salmuera (200 ml), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron al vacío a 40 °C para proporcionar metil((benziloxi)carbonil)-D-seril-L-alaninato (30 g, rendimiento 64,6%) como un sólido incoloro. LCMS: *m/z*, 325.1 (M+H); rt 0.90 min. (LCMS Método: Columna: Waters Acquity UPLC BEH C18 (2.1 x 50 mm) 1.7 µm, Fase móvil A: Acetato de amonio 10 mM: acetonitrilo (95:5); Fase móvil B: Acetato de amonio 10 mM: acetonitrilo (5:95), Gradiente = 20-90% de B durante 1.1 minutos, luego una retención de 0.6 minutos a 90% de B; Temperatura 50 ° C; Tasa de flujo: 0.7 mL/min; Detección: UV a 220 nm).

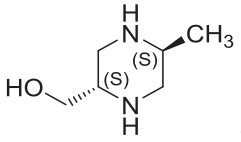
Intermedio 1150B: (3R,6S)-3-(hidroximetil)-6-metilpiperazina-2,5-diona



(1150B)

A una solución agitada de metil((benciloxi)carbonil)-D-seril-L-alaninato (10 g, 30.8 mmol) en MeOH (100 mL) se agregó Pd-C (10% en carbono) (0.66 g, 6.17 mmol). La mezcla de reacción se agitó bajo una vejiga de hidrógeno a 1 atm durante 16 h. La mezcla de reacción se filtró a través de un cojín de Celite, se lavó con MeOH en exceso (150 ml) y el filtrado se sometió a reflujo a 70ºC durante 16 h. El disolvente se eliminó a presión reducida para proporcionar (3R, 6S)-3-(hidroximetil) -6-metilpiperazina-2,5-diona (4,5 g, rendimiento 92%). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.09 (s, 1 H), 7.91 (br s, 1 H), 5.13 (br s, 1 H), 3.92 (q, *J*=6.9 Hz, 1 H), 3.49-3.77 (m, 3 H), 1.23 (d, *J*=7.1 Hz, 3 H).

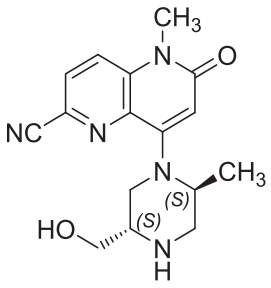
Intermedio 1150C: ((2S,5S)-5-metilpiperazin-2-il)metanol



(1150C)

A (3R,6S)-3-(hidroximetil)-6-metilpiperazina-2,5-diona (5 g, 31.6 mmol) se agregó una solución de borana en THF (1M, 237 mL, 237 mmol). La mezcla se calentó a 70 °C durante 18 h. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C. Se agregó gradualmente metanol (65 mL), seguido de ácido clorhídrico 5 M (16 mL) y la mezcla de reacción se calentó a 70 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, el sólido resultante se filtró, la torta se lavó con THF (40 ml) y se secó para proporcionar ((2S, 5S)-5-metilpiperazin-2-il)metanol, 2 HCl (4.4). g, rendimiento 68,5%) como un sólido blancuzco. ^{1}H NMR (300 MHz, D_2O) δ ppm 3.80-3.89 (m, 1 H), 3.53-3.73 (m, 5 H), 3.10-3.33 (m, 2 H), 1.35 (d, J=6.4 Hz, 3 H).

Intermedio 1150D: 8-((2S,5S)-5-(hidroximetil)-2-metilpiperazin-1-il)-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo



(1150D)

A una solución agitada de ((2S,5S)-5-metilpiperazin-2-il)metanol, 2 HCl (500 mg, 2.46 mmol) en acetonitrilo (5 mL), se agregó secuencialmente DIPEA (2.58 mL, 14.77 mmol) y trifluorometanosulfonato 6-ciano-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-4-ilo (820 mg, 2.46 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó a 85ºC durante 6 h. El disolvente se eliminó bajo presión reducida para proporcionar un producto bruto que se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (MeOH al 15% (NH_3 acuoso al 10%)\$CHCl_3$) para proporcionar 8-((2S,5S)-5-(hidroximetil)-2-metilpiperazin-1-il)-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo (250 mg, rendimiento del 32.4 %). LCMS: *m/z*, 314.3 (M+H); rt 0.54 min. (LCMS Método: Columna: Waters Acquity UPLC BEH C18 (2.1 x 50 mm) 1.7 µm, Fase móvil A: Acetato de amonio 10 mM: acetonitrilo (95:5); Fase móvil B: Acetato de amonio 10 mM: acetonitrilo (5:95), Gradiente = 20-90% de B durante 1.1 minutos, luego una retención de 0.6 minutos a 90% de B; Temperatura 50 ° C; Tasa de flujo: 0.7 mL/min; Detección: UV a 220 nm).

Ejemplo 1150: 8-(4-(bis(4-fluorofenil)metil)-3-(hidroximetil)piperazin-1-il)-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo.

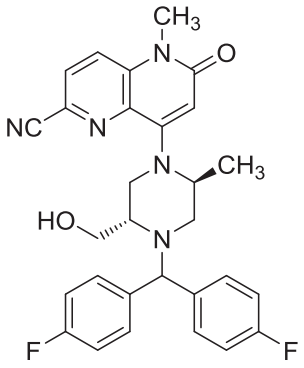
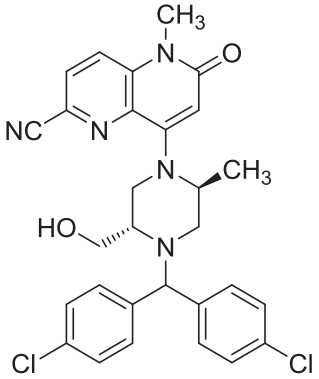
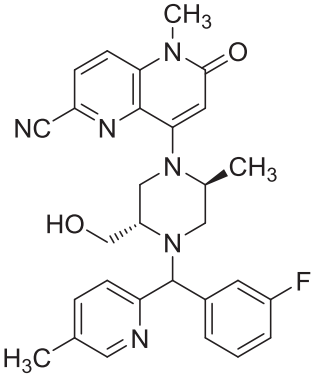
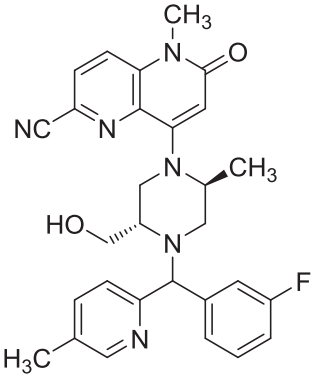
A una solución agitada de 8-((2S,5S)-5-(hidroximetil)-2-metilpiperazin-1-il)-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo (40 mg, 0.13 mmol), trifluorometanosulfonato de 6-ciano-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-4-ilo (25 mg, 0.075 mmol) en acetonitrilo (5 mL) se agregó DIPEA (0.09 mL, 0.51 mmol). Después de 5 min a temperatura ambiente, se agregó 4,4'-(bromometileno)bis(metilbenceno) (70.3 mg, 0.26 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 85 ºC durante 6 h. El disolvente se eliminó bajo presión reducida y

el producto bruto se purificó por HPLC preparativa. Columna: Waters XBridge C18, 150 mm x 19 mm, partículas de 5-µm; fase móvil A: 5:95 acetonitrilo: agua con ácido trifluoroacético al 0.1%; Fase móvil B: 95:5 acetonitrilo: agua con ácido trifluoroacético al 0.1%; Gradiente: una retención de 0 minutos al 15% B, 15-46% B durante 20 minutos, luego se mantuvo 5 minutos a 100% B; Tasa de flujo: 15 ml/min; Temperatura de columna: 25 °C. Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga para proporcionar 8-((2S,5S)-4-(di-p-tolilmetil)-5-(hidroximetil)-2-metilpiperazin-1-il)-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo (2 mg, rendimiento del 3.09 %). LCMS: *m/z*, 508.3 (M+H); rt 2.296 min; (Método LCMS: Columna: XBridge BEH XP C18 (50 x 2.1) mm, 2.5 µm; Fase móvil A: agua al 95%: acetonitrilo al 5%; acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: agua al 5%: acetonitrilo al 95%; acetato de amonio 10 mM; Flujo: 1.1 mL/min; Temperatura: 50° C; Tiempo (min): 0-3; %B: 0-100%. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.17-8.10 (m, 1H), 8.08-8.01 (m, 1H), 7.41 (d, *J*=8.1 Hz, 2H), 7.36 (d, *J*=8.1 Hz, 2H), 7.11 (d, *J*=7.8 Hz, 2H), 7.07 (d,*J*=8.1 Hz, 2H), 6.12 (s, 1H), 4.84 (s, 1H), 4.82-4.73 (m, 1H), 4.31 (t, *J*=4.4 Hz, 1H), 3.77-3.64 (m, 2H), 3.63-3.57 (m, 1H), 3.52 (s, 4H), 2.96-2.82 (m, 2H), 2.43-2.38 (m, 1H), 2.24 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 1.23 (d, *J*=6.6 Hz, 3H).

Los ejemplos en la Tabla 40 se prepararon de acuerdo con el procedimiento general descrito en el Ejemplo 1150, sustituyendo (4,4 '-(bromometileno)bis(metilbenceno) por los bromuros de bencihidrilo apropiados en la secuencia sintética. Cuando la síntesis proporcionó una mezcla de diastereómeros, la mezcla se separó en la etapa final usando cualquiera cromatografía preparativa o cromatografía quiral preparativa. La estereoquímica absoluta no se asignó en el enlace carbono-nitrógeno recién formado.

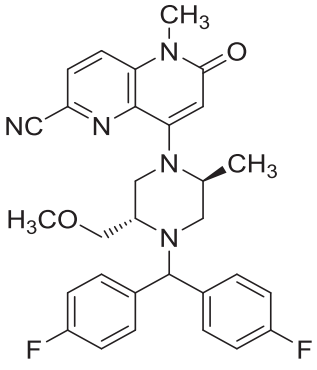
TABLA 40

Ej. No.	Estructura	LCMS RT y Método:	M+H	Estereo chem.

1151		2.07 A	516. 2	H
1152		2.35 A	549. 1	H
1153		1.80 A	513. 2	H
1154		1.82 A	513. 2	H

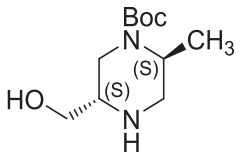
EJEMPLO 1155

8-((2S,5S)-4-(bis(4-fluorofenil)metil)-5-(metoximetil)-2-metilpiperazin-1-il)-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo



(1155)

Intermedio A85: (2S,5S)-5-(hidroximetil)-2-metilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo

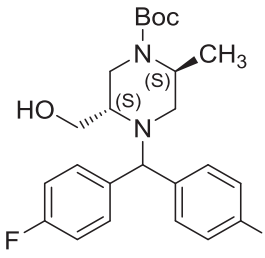


(1155A)

A una solución agitada helada de ((2S,5S)-5-metilpiperazin-2-il)metanol, 2 HCl (2.1 g, 10.34 mmol) en MeOH (10 mL), se agregó Et_3N (4.32 mL, 31.0 mmol). Después de 5 minutos, se agregó por goteo Boc-anhídrido (5,76 ml, 24,81 mmol) en MeOH (14,5 ml) durante un período de 15 minutos. Se dejó que la mezcla de reacción alcanzara la temperatura ambiente, se agitó durante 1 h seguido de calentamiento a 50 ºC durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se disolvió en EtOH (40 mL). Se agregó una solución de NaOH (2.1 g, 52 mmol) en agua (40 mL) y la mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se neutralizó con HCl 1,5 N acuoso (~ 300 mL) a pH 9 y se extrajo con cloroformo (3 x 100 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron para proporcionar (2S, 5S) -5-(hidroximetil) -2-metilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo (2,0 g, rendimiento de 84%). LCMS: *m/z*, 231.3 (M+H); rt 0.70 min. (LCMS Método: Columna: Waters Acquity UPLC BEH C18 (2.1 x 50 mm) 1.7 µm, Fase móvil A: Acetato de amonio 10 mM: acetonitrilo (95:5); Fase móvil B: Acetato de amonio 10 mM: acetonitrilo (5:95), Gradiente = 20-90% de B durante 1.1 minutos, luego una

retención de 0.6 minutos a 90% de B; Temperatura 50 ° C; Tasa de flujo: 0.7 mL/min; Detección: UV a 220 nm). ^{1}H NMR (400 MHz, METHANOL-d_4) δ ppm 4.06-4.14 (m, 1 H), 3.76 (dd, *J*=13.8, 1.8 Hz, 1 H), 3.57-3.65 (m, 1 H), 3.52 (dd, *J*=10.8, 6.8 Hz, 1 H), 3.22 (dd, *J*=13.8, 4.3 Hz, 1 H), 3.03 (dd, *J*=13.1, 5.0 Hz, 1 H), 2.88-2.96 (m, 1 H), 2.52 (dd, *J*=13.1, 3.0 Hz, 1 H), 1.46 (s, 9 H), 1.23 (d, *J*=7.0 Hz, 3 H).

Intermedio 1155B: (2S,5S)-4-(bis(4-fluorofenil)metil)-5-(hidroximetil)-2-metilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo

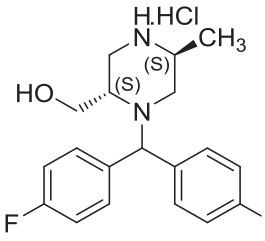


(1155B)

A una solución de (2S,5S)-5-(hidroximetil)-2-metilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo (0,5 g, 2,17 mmol) en acetonitrilo (5 ml), DIPEA (1,2 ml, 6,51 mmol) y 4,4 '- (bromometileno)bis(fluorobenceno) (0,62 g, 2,2 mmol) se agregó secuencialmente a temperatura ambiente, seguido de calentamiento a 80 ° C durante 3 h. El disolvente se eliminó bajo presión reducida para proporcionar el producto bruto que se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice utilizando una columna ultrarrápida de gel de sílice de 24 g, eluyendo con MeOH al 0-7% en DCM para proporcionar (2S, 5S)-4-(bis(4-fluorofenil)metil)-5-(hidroximetil) -2-metilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo (650 mg, rendimiento 69.2%) como un sólido blancuzco. LCMS: *m/z*, 433.3 (M+H); rt 2.12 min. (Método LCMS: Columna: Waters Acquity UPLC BEH C18 (2.1 x 50 mm) 1.7 µm, Fase móvil A: Acetato de amonio 10 mM: acetonitrilo (95:5); Fase móvil B: Acetato de amonio 10 mM: acetonitrilo (5:95), Gradiente = 20-100 % de B durante 2 minutos, luego una retención de 0.2 minutos a 100 % de B; Temperatura 50 ° C; Tasa de flujo: 0.7 mL/min; Detección: UV a 220 nm).

Intermedio 1155C: clorhidrato de ((2S,5S)-1-(bis(4-fluorofenil)metil)-5-

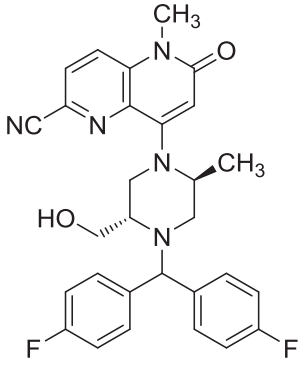
metilpiperazin-2-il)metanol



(1155C)

A una solución agitada de (2S,5S)-4-(bis(4-fluorofenil)metil)-5-(hidroximetil)-2-metilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo (300 mg, 0.7 mmol) en DCM (5 mL), se agregó por goteo HCl (4N en dioxano) (1.73 mL, 6.94 mmol) a temperatura ambiente. Después de agitar durante 3 h, el disolvente se eliminó a presión reducida, se destiló conjuntamente con acetonitrilo (3 x 10 ml), el producto bruto se trituró con éter dietílico (10 ml) y se secó para proporcionar clorhidrato de ((2S, 5S)-1-(bis(4-fluorofenil)metil) -5-metilpiperazin-2-il)metanol (235 mg, rendimiento 92%) como un sólido blancuzco. LCMS: *m/z*, 333.2 (M+H); rt 1.19 min. (Método LCMS: Columna: Waters Acquity UPLC BEH C18 (2.1 x 50 mm) 1.7 µm, Fase móvil A: Acetato de amonio 10 mM: acetonitrilo (95:5); Fase móvil B: Acetato de amonio 10 mM: acetonitrilo (5:95), Gradiente = 20-100 % de B durante 2 minutos, luego una retención de 0.2 minutos a 100 % de B; Temperatura 50 ° C; Tasa de flujo: 0.7 mL/min; Detección: UV a 220 nm).

Intermedio 1155D: 8-((2S,5S)-4-(bis(4-fluorofenil)metil)-5-(hidroximetil)-2-metilpiperazin-1-il)-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo



(1155D)

A una solución agitada de hidrocloruro de ((2S, 5S)-1-(bis (4-fluorofenil)metil)-5-metilpiperazin-2-il)metanol (230 mg, 0.624 mmol) en

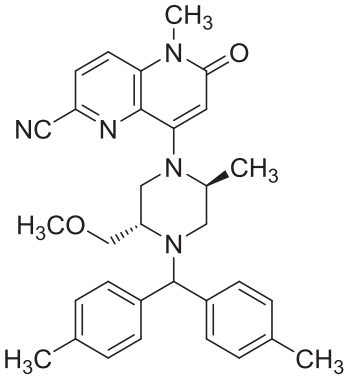
acetonitrilo (5 ml), se agregó secuencialmente DIPEA (0.33 ml, 1.9 mmol) y trifluorometanosulfonato de 6-ciano-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-4-ilo (208 mg, 0,624 mmol) a temperatura ambiente seguido de calentamiento a 80 °C durante 4 h. El disolvente se eliminó bajo presión reducida, el producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice usando 24 g de columna instantánea, eluyendo con 40-100% de EtOAc/hexano seguido de 0-10% de MeOH en $CHCl_3$ para proporcionar 8-((2S,5S) -4- (bis (4-fluorofenil) metil)-5-(hidroximetil)-2-metilpiperazin-1-il) -5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2- carbonitrilo (160 mg, rendimiento 49,8%). LCMS: *m/z*, 516.6 (M+H); rt 0.79 min. (LCMS Método: Columna: Waters Acquity UPLC BEH C18 (3.0x50mm) 1.7 µm, Fase móvil A: Acetato de amonio 10 mM: acetonitrilo (95:5); Fase móvil B: Acetato de amonio 10 mM: acetonitrilo (5:95), Gradiente = 20-100 % de B durante 2 minutos, luego una retención de 0.3 minutos a 100 % de B; Temperatura 50 ° C; Tasa de flujo: 0.7 mL/min; Detección: UV a 220 nm).

Ejemplo 1155: 8-((2S,5S)-4-(bis(4-fluorofenil)metil)-5-(metoximetil)-2-metilpiperazin-1-il)-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo
A una solución agitada de 8-((2S,5S)-4-(bis(4-fluorofenil)metil)-5-(hidroximetil)-2-metilpiperazin-1-il)-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo (30 mg, 0.06 mmol) en THF (2 mL), se agregó NaH (4.65 mg, 0.12 mmol, 60%) a 0 °C. Después de la agitación a 5 min., se agregó yoduro de metilo (5.46 µL, 0.09 mmol). La mezcla de reacción se dejó alcanzar la temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 4 h a temperatura ambiente. The reaction was quenched with ice-cold water and extracted with EtOAc (3 X 20 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron para proporcionar el producto bruto. El producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa. Columna: Waters XBridge C18, 150 mm x 19 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: acetonitrilo al 5:95: agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95:5 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Gradiente: una retención de 3 minutos al 40% B, 40-61% B durante 15 minutos, luego se mantuvo 5 minutos a 100% B; Tasa de

flujo: 15 ml/min; Temperatura de columna: 25 °C. La recolección de fracciones fue activada por señales de MS Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga para proporcionar 8-((2S,5S)-4-(bis(4-fluorofenil) metil)-5-(metoximetil)-2-metilpiperazin-1-il)-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo (5.9 mg, rendimiento del 18.2 %). LCMS: *m/z*, 530.2 (M+H); rt 2.286 min; (Método LCMS: Columna: XBridge BEH XP C18 (50 x 2.1) mm, 2.5 µm; fase móvil A: agua al 95%: acetonitrilo al 5%; acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: agua al 5%: acetonitrilo al 95%; acetato de amonio 10 mM; Flujo: 1.1 mL/min; Temperatura: 50° C; Tiempo (min): 0-3; %B: 0-100%. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.13-8.17 (m, 1H), 8.03-8.10 (m, 1H), 7.50-7.64 (m, 4H), 7.06-7.21 (m, 4H), 6.07 (s, 1H), 5.00 (s, 1H), 4.64 - 4.75 (m, 1H), 3.64-3.76 (m, 3H), 3.49-3.55 (m, 4H) 3.05 (s, 3H) 3.00 (td, J=6.24, 1.47 Hz, 1H) 2.81-2.88 (m, 1H) 2.35-2.42 (m, 1H) 1.29 (d, *J* = 6.36 Hz, 3H).

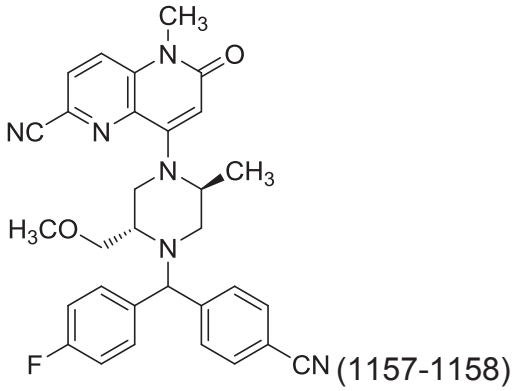
Los ejemplos en la tabla 41 se prepararon siguiendo el procedimiento general descrito en el Ejemplo 1155, sustituyendo (4,4'-(bromometileno)bis(fluorobenceno) por los bromuros de bencihidrilo apropiados en la secuencia sintética.

TABLA 41

Ej. No.	Estructura	LCMS RT y Método	M+H	Estéreo quim.
1156		2.52 A	522.3	H

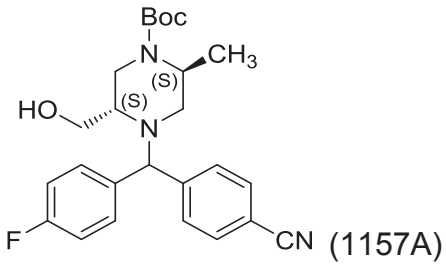
EJEMPLOS 1157 Y 1158

8-((2S,5S)-4-((4-cianofenil)(4-fluorofenil)metil)-5-(metoximetil)-2-metilpiperazin-1-il)-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo



(1157-1158)

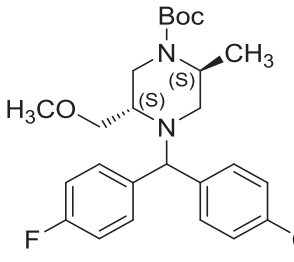
Intermedio 1157A: (2S,5S)-4-((4-cianofenil)(4-fluorofenil)metil)-5-(hidroximetil)-2-metilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo



(1157A)

A una solución de (2S,5S)-5-(hidroximetil)-2-metilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo (250 mg, 1.09 mmol) en acetonitrilo (10 mL) se agregó DIPEA (1.9 mL, 11 mmol) a temperatura ambiente. Despues de 5 min, se agregó 4-(bromo(4-fluorofenil)metil)benzonitrile (315 mg, 1.09 mmol) seguido por calentamiento a 80 °C durante 2 h. El disolvente se retiró bajo presión reducida para obtener el producto crudo, el cual se purificó mediante cromatografía flash (0-10% MeOH en DCM; columna de 12 g) para proporcionar (2S,5S)-4-((4-cianofenil)(4-fluorofenil)metil)-5-(hidroximetil)-2-metilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo (250 mg, rendimiento 52.4%) como una mezcla diasteromérica. LCMS: *m/z*, 438.3 (M-H); rt 1.96 y 2.04 min. (Método LCM: Columna: AQUITY UPLC BEH C18(3.0 x 50 mm) 1.7 µm; Fase Movil A: acetato de amonio 10 mM:acetonitrilo (95:5), Fase Movil B: acetato de amonio 10 mM:acetonitrilo (5:95), Método:%B: 0 min-20:2 min-100:2.3 min-100, Temperatura: 27 °C; Tasa de flujo: 0.7 mL/min; Detección: UV a 220 nm).

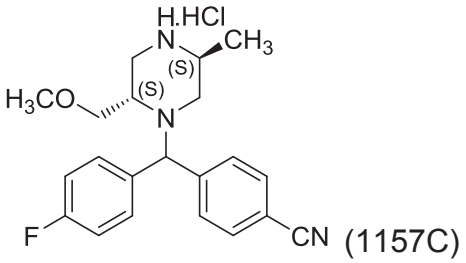
Intermedio 1157B: (2S,5S)-4-((4-cianofenil)(4-fluorofenil)metil)-5-(metoximetil)-2-metilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo



(1157B)

A una solución de (2S,5S)-4-((4-cianofenil)(4-fluorofenil)metil)-5-(hidroximetil)-2-metilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo (200 mg, 0.46 mmol) en THF (2 mL) se agregó NaH (32.8 mg, 1.37 mmol, 60%) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 5 min. Se agregó yoduro de metilo (0.09 mL, 1.4 mmol) y y la mezcla de reacción se dejo llegar a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C. La reacción se apagó con agua helada. La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc (2 X 50 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron para proporcionar el producto crudo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna flash de gel de sílice (5-10% MeOH en DCM; columna de 12 g) para proporcionar (2S,5S)-4-((4-cianofenil)(4-fluorofenil)metil)-5-(metoximetil)-2-metilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo (140 mg, rendimiento 67.8 %) como una mezcla diasteromérica. LCMS: *m/z*, 454.3 (M+H); rt 2.16 y 2.18 min. (Método LCMS: Columna: AQUITY UPLC BEH C18 (3.0 x 50 mm) 1.7 µm; Fase Movil A: acetato de amonio 10 mM:acetonitrilo (95:5), Fase Movil B: acetato de amonio 10 mM:acetonitrilo (5:95), Método:%B: 0 min-20:2 min-100:2.3 min-100, Temperatura: 27 °C; Tasa de flujo: 0.7 mL/min; Detección: UV a 220 nm).

Intermedio 1157C: hidrocloruro de 4-((4-fluorofenil)((2S,5S)-2-(metoximetil)-5-metilpiperazin-1-il)metil)benzonitrilo



(1157C)

A una solución de (2S,5S)-4-((4-cianofenil)(4-fluorofenil)metil)-5-(metoximetil)-2-metilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo (200mg, 0.44 mmol) en DCM (4 mL) se agregó HCl 4N en dioxano (1.1 mL, 4.41 mmol) a 0 °C. Y la mezcla de reacción se dejo llegar a temperatura ambiente y se agitó durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida para proporcionar 4-((4-fluorofenil)((2S,5S)-2-(metoximetil)-5-metilpiperazin-1-il)metil)benzonitrilo (140 mg, rendimiento 90%). LCMS: *m/z*, 354.4 (M+H); rt 1.45 min. (Método LCMS: Columna: AQUITY UPLC BEH C18(3.0 x 50 mm) 1.7 µm; Fase Movil A: acetato de amonio 10 mM:acetonitrilo (95:5), Fase Movil B: acetato de amonio 10 mM: acetonitrilo (5:95), Método: %B: 0 min-20:2 min-100:2.3 min-100, Temperatura: 27 °C; Tasa de flujo: 0.7 mL/min; Detección: UV a 220 nm).

EJEMPLOS 1157 y 1158: 8-((2S,5S)-4-((4-cianofenil)(4-fluorofenil)metil)-5-(metoximetil)-2-metilpiperazin-1-il)-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo

A una solución de 4-((4-fluorofenil)((2S,5S)-2-(metoximetil)-5-metilpiperazin-1-il)metil)benzonitrilo (140 mg, 0.4 mmol) en acetonitrilo (4 mL), se agregó DIPEA (0.7 mL, 3.96 mmol) y 6-ciano-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-4-il trifluorometanosulfonato (158 mg, 0.475 mmol) secuencialmente a temperatura ambiente seguido por calentamiento a 80 °C durante 3 h. El disolvente se retiró bajo presión reducida para obtener el producto crudo, el cual se purificó mediante cromatografía en columna flash (75-90% EtOAc en hexano; columna de 12 g) para proporcionar 8-((2S,5S)-4-((4-cianofenil)(4-fluorofenil)metil)-5-(metoximetil)-2-metilpiperazin-1-il)-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo como una mezcla diastereomérica. La mezcla diastereomérica se purificó adicionalmentemediante el método de HPLC prep

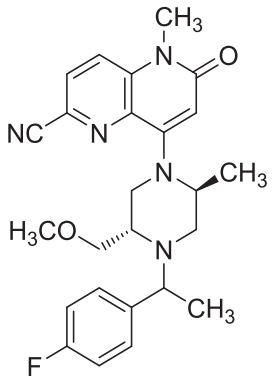
como sigue: Columna: YMC EXRS (250mm x 20mm ID, 5□m); Fase Movil A= bicarbonato de amonio 10 mM en agua pH-9.5; Fase Movil B= acetonitrilo : MeOH (50: 50); Flujo 20 mL/min; Gradiente: 0-100 % B durante 20 minutos, luego se realizó una retención de 1 minuto a 100 % B. Las fracciones se concentraron para proporcionar el Ejemplo 1157 (20 mg, rendimiento 9.13 %) y el Ejemplo 1158 (20 mg, rendimiento 9.13 %).

Ejemplo 1157: LCMS: 537.2 *m/z*, (M+H); rt 3.260 min Columna: Column-Kinetex XB-C18 (75 X 3 mm-2.6 µm), Fase Movil A: formiato de amonio 10 mM en agua: acetonitrilo (98:2); Fase Movil B: formiato de amonio 10 mM en agua:acetonitrilo (2:98); Flujo 1 mL/min; Gradiente: 20-100 % B durante 4 minutos luego se realizó una retención de 0.6 min a 100% B. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.13-8.17 (m, 1 H), 8.05-8.09 (m, 1 H), 7.72-7.81 (m, 4 H), 7.59-7.65 (m, 2 H), 7.14-7.21 (m, 2 H), 6.07 (s, 1 H), 5.11 (s, 1 H), 4.67-4.76 (m, 1 H), 3.66-3.73 (m, 3 H), 3.56 (br d, *J*=3.0 Hz, 1 H), 3.53 (s, 3 H), 3.05 (s, 3 H), 2.97-3.03 (m, 1 H), 2.86-2.93 (m, 1 H), 2.34-2.37 (m, 1 H), 1.30 (d, *J*=6.5 Hz, 3 H).

Ejemplo 1158: LCMS: 537.2 *m/z*, (M+H); rt 3.307 min Columna: Column-Kinetex XB-C18 (75 X 3 mm-2.6 µm), Fase Movil A: formiato de amonio 10 mM en agua: acetonitrilo (98:2); Fase Movil B: formiato de amonio 10 mM en agua: acetonitrilo (2:98); Flujo 1 mL/min; Gradiente: 20-100 % B durante 4 minutos luego se realizó una retención de 0.6 min a 100% B. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.13-8.17 (m, 1 H), 8.05-8.10 (m, 1 H), 7.77-7.83 (m, 4 H), 7.57 (dd, *J*=8.8, 5.8 Hz, 2 H), 7.15 (t, *J*=8.8 Hz, 2 H), 6.06 (s, 1 H), 5.12 (s, 1 H), 4.68 (br s, 1 H), 3.60-3.84 (m, 3 H), 3.54-3.58 (m, 1 H), 3.53 (s, 3 H), 3.06 (s, 3 H), 2.95-3.02 (m, 1 H), 2.83-2.89 (m, 1 H), 2.36-2.42 (m, 1 H), 1.30 (d, *J*=6.5 Hz, 3 H).

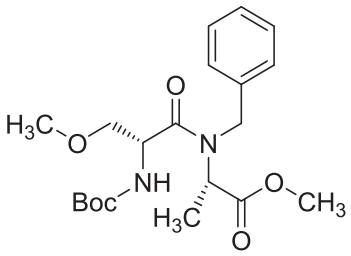
EJEMPLOS 1159 Y 1160

8-((2S,5S)-4-(1-(4-fluorofenil)etil)-5-(metoximetil)-2-metilpiperazin-1-il)-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo



(1159-1160)

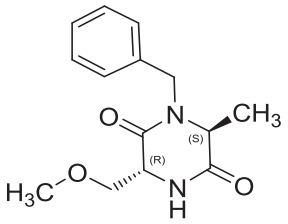
Intermedio 1159A: N-benzil-N-(N-(terc-butoxicarbonil)-O-metil-D-seril)-L-alaninato de metilo



(1159A)

A una solución de benzil-L-alaninato de metilo (1 g, 5.17 mmol) en DMF (10 mL) se agregó HATU (2.95 g, 7.76 mmol), DIPEA (2.71 mL, 15.52 mmol) seguido por N-(terc-butoxicarbonil)-O-metil-D-serina (1.13 g, 5.17 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc (2x50mL), se lavó con agua (30 mL), salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró bajo presión reducida para proporcionar el producto crudo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía flash (0-50% EtOAc/Eter Pet; columna 24 g) para proporcionar N-benzil-N-(N-(terc-butoxicarbonil)-O-metil-D-seril)-L-alaninato de metilo (1.6 g, rendimiento 77 %). LCMS: *m/z*, 395.2 (M+H); rt 2.75 min. (Método LCMS: Columna: Kinetex XB-C18 (3 x 75 mm) 2.6 µm; Fase Movil A: formiato de amonio 10 mM:acetonitrilo (98:2), Fase Movil B: formiato de amonio 10 mM:acetonitrilo (2:98), Gradiente= 20-100 % B durante 4 minutos, luego se realizó una retención de 0.6 minutos a 100 % B; Temperatura: 27 °C; Tasa de flujo: 1.0 mL/min; Detección: UV a 220 nm).

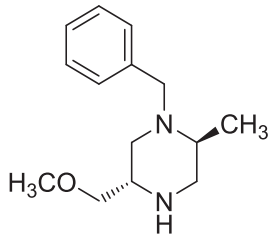
Intermedio 1159B: (3S,6R)-1-benzil-6-(metoximetil)-3-metilpiperazina-2,5-diona



(1159B)

A una solución de N-benzil-N-(N-(terc-butoxicarbonil)-O-metil-D-seril)-L-alaninato de metilo (1.3g, 3.30 mmol) en DCM (10 mL) a 0 °C se agregó TFA (3.81 mL, 49.4 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida para proporcionar el producto crudo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía flash (0-10% MeOH/cloroformo; 24 g column) para proporcionar (3S,6R)-1-benzil-6-(metoximetil)-3-metilpiperazina-2,5-diona (0.6 g, 68.0 % rendimiento). LCMS: *m/z*, 263.2 (M+H); rt 1.34 min. (Método LCMS: Columna: Kinetex XB-C18 (3 x 75 mm) 2.6 µm; Fase Movil A: formiato de amonio 10 mM:acetonitrilo (98:2), Fase Movil B: formiato de amonio 10 mM:acetonitrilo (2:98), Gradiente= 20-100 % B durante 4 minutos, luego se realizó una retención de 0.6 minutos a 100 % B; Temperatura: 27 °C; Tasa de flujo: 1.0 mL/min; Detección: UV a 220 nm).

Intermedio 1159C: (2S,5S)-1-benzil-5-(metoximetil)-2-metilpiperazina

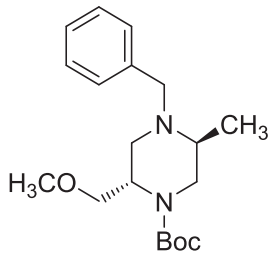


(1159C)

Una solución agitada de (3S, 6R)-1-benzil-3-(metoximetil)-6-metilpiperazina-2,5-diona (1.3 g, 4.96 mmol) en tetrahidrofuran (7 mL) se enfrió a 0 °C y BH_3-THF (24.8 mL, 24.8 mmol) se agregó por goteo. Y la mezcla de reacción se dejo llegar a temperatura ambiente y se calentó a 65 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C. La reacción se apagó con MeOH (5 mL) y HCl (11 N, 0.5 mL). La mezcla de reacción se sometió a reflujo durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para obtener (2S,5S)-

1-benzil-5-(metoximetil)-2-metilpiperazina (0.8 g, rendimiento 68.2%). LCMS: *m/z*, 235.4 (M+H); rt 0.43 min. (Método LCMS: Columna: Kinetex XB-C18 (3 x 75 mm) 2.6 µm; Fase Movil A: formiato de amonio 10 mM:acetonitrilo (98:2), Fase Movil B: formiato de amonio 10 mM:acetonitrilo (2:98), Gradiente= 20-100 % B durante 4 minutos, luego se realizó una retención de 0.6 minutos a 100 % B; Temperatura: 27 °C; Tasa de flujo: 1.0 mL/min; Detección: UV a 220 nm).

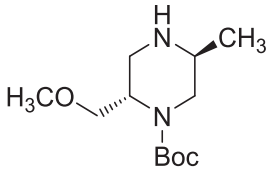
Intermedio 1159D: (2S,5S)-4-benzil-2-(metoximetil)-5-metilpiperazina-1-carboxilato



(1159D)

A una solución de (2S,5S)-1-benzil-5-(metoximetil)-2-metilpiperazina (0.8 g, 3.41mmol) en DCM (15 mL) se agregó TEA (0.714 mL, 5.12 mmol) y Boc-anhidrido (0.793 mL,3.41 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente for 12 h. La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc (2 x 30 mL), se lavó con agua helada (20 mL), se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró bajo presión reducida para obtener el producto crudo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía flash (0-50% EtOAc en Eter Pet; columna de sílice 24 g) para proporcionar (2S,5S)-4-benzil-2-(metoximetil)-5-metilpiperazina-1-carboxilato (0.4 g, rendimiento 35.0 %). LCMS: *m/z*, 335.2 (M+H); rt 3.75 min. (Método LCMS: Columna: Kinetex XB-C18 (3 x 75 mm) 2.6 µm; Fase Movil A: formiato de amonio 10 mM:acetonitrilo (98:2), Fase Movil B: formiato de amonio 10 mM:acetonitrilo (2:98), Gradiente= 20-100 % B durante 4 minutos, luego se realizó una retención de 0.6 minutos a 100 % B; Temperatura: 27 °C; Tasa de flujo: 1.0 mL/min; Detección: UV a 220 nm).

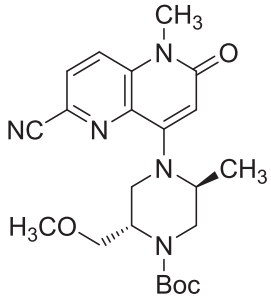
Intermedio 1159E: (2S,5S)-2-(metoximetil)-5-metilpiperazina-1-carboxilato de tercbutilo



(1159E)

A una solución agitada de (2S,5S)-4-benzil-2-(metoximetil)-5-metilpiperazina-1-carboxilato terc-butilo (0.4 g, 1.2 mmol) en MeOH (5 mL) se agregó 10% Pd-C (0.04 g, 0.36 mmol) y AcOH (0.07 mL, 1.2 mmol). La mezcla de reacción se hidrogenó bajo 5 kg de presión a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtró a través de un cojin de Celite, se lavó con metanol de exceso (20 mL), y el filtrado se concentró bajo presión reducida para obtener (2S,5S)-2-(metoximetil)-5-metilpiperazina-1-carboxilato de terc butilo (250 mg, 85% rendimiento). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 3.94-4.11 (m, 1 H), 3.40-3.64 (m, 2 H), 3.20-3.29 (m, 3 H), 2.94-3.11 (m, 2 H), 2.65 (br d, *J*=13.6 Hz, 1 H), 1.95-1.92 (m, 2 H), 1.40 (d, *J*=1.5 Hz, 9 H), 0.92-1.10 (m, 3 H).

Intermedio 1159F: (2S,5S)-4-(6-ciano-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-4-il)-2-(metoximetil)-5-metilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo

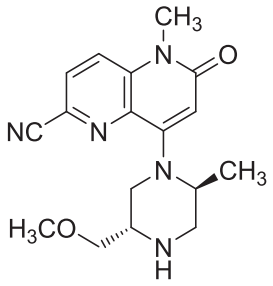


(1159F)

A una solución de 6-ciano-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-4-il trifluorometanosulfonato (0.25 g, 0.75 mmol) en acetonitrilo (2 mL) se agregó bicarbonato de sodio (0.32 g, 3.75 mmol) y (2S,5S)-2-(metoximetil)-5-metilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo (0.18 g, 0.75 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 80 °C for 12 h. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida para proporcionar el producto crudo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía flash (0-100% EtOAc en Eter Pet; 24 g column) para proporcionar (2S,5S)-4-(6-ciano-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-4-il)-

2-(metoximetil)-5-metilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo (150 mg, 39.3 % rendimiento). LCMS:428.2 *m/z*, (M+H); rt 2.66 min. (Método LCMS: Columna: Kinetex XB-C18 (3 x 75 mm) 2.6 µm; Fase Movil A: formiato de amonio 10 mM:acetonitrilo (98:2), Fase Movil B: formiato de amonio 10 mM:acetonitrilo (2:98), Gradiente= 20-100 % B durante 4 minutos, luego se realizó una retención de 0.6 minutos a 100 % B; Temperatura: 27 °C; Tasa de flujo: 1.0 mL/min; Detección: UV a 220 nm).

Intermedio 1159G: 8-((2S,5S)-5-(metoximetil)-2-metilpiperazin-1-il)-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo



(1159G)

A una solución de (2S,5S)-4-(6-ciano-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-4-il)-2-(metoximetil)-5-metilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo (150 mg, 0.35 mmol) en DCM (5 mL) se agregó 2,6-lutidina (0.245 mL, 2.11 mmol) y TMS-OTf (0.45 mL, 2.46 mmol) a 0 °C. Y la mezcla de reacción se dejo llegar a temperatura ambiente y se agitó durante 4 h. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida y se co-destiló con acetonitrilo (2 x 10 mL) para proporcionar 8-((2S,5S)-5-(metoximetil)-2-metilpiperazin-1-il)-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo (120 mg, rendimiento 89 %). LCMS: *m/z*, 328.2 (M+H); rt 0.52 min. (Método LCMS: Columna: Waters Acquity UPLC BEH C18 (2.1 x 50 mm) 1.7 µm, Fase Movil A: acetato de amonio 10 mM:acetonitrilo (95:5); Fase Movil B: acetato de amonio 10 mM:acetonitrilo (5:95), Gradiente= 20-90 % B durante 1.1 minutos, luego se realizó una retención de 0.6 minutos a 90 % B; Temperatura: 50 °C; Tasa de flujo: 0.7 mL/min; Detección: UV a 220 nm).

EJEMPLOS 1159 y 1160: 8-((2S,5S)-4-(1-(4-fluorofenil)etil)-5-(metoximetil)-2-metilpiperazin-1-il)-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo

A una solución de 8-((2S,5S)-5-(metoximetil)-2-metilpiperazin-1-il)-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo (70 mg, 0.214 mmol) en acetonitrilo (2 mL) se agregó 1-(1-bromoetil)-4-fluorobenceno (65.1 mg, 0.32 mmol) y bicarbonato de sodio (35.9 mg, 0.43 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante la noche. El disolvente se retiró bajo presión reducida. El producto crudo se concentró con EtOAc (2 X 25 mL), se lavó con agua, salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró bajo presión reducida para obtener el producto crudo. El material crudo se purificó por HPLC preparativa. Columna: Aguas XBridge C18, 150 mm x 19 mm, partículas de 5-µm; Fase Movil A: 5:95 acetonitrilo : agua con acetato de amonio 10 mM; Fase Movil B: 95:5 acetonitrilo : agua con acetato de amonio 10 mM; Gradiente: una retención de 2 minutos a 18% B, 18-59% B durante 25 minutos, luego se realizó una retención de 5 minutos a 100% B; Tasa de flujo: 15mL/min; Temperatura de Columna: 25 °C. La mezcla diastereomérica se purificó adicionalmente por Método de HPLV prep como Columna: Celulosa-4 (250 x 4.6 mm) 5 µm, Fase Movil: 0.1% DEA en acetonitrilo; Flujo 1.0 mL/min y las fracciones de columna se concentraron para proporcionar el Ejemplo 1159 (3.9 mg, 4 % rendimiento) y Ejemplo 1160 (3.6 mg, 4% rendimiento).

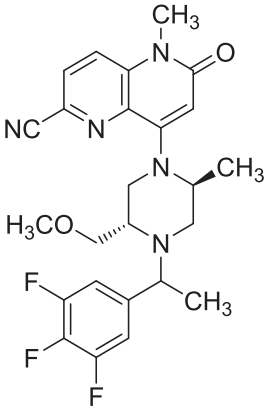
Ejemplo 1159: LCMS:450.2 *m/z*, (M+H); rt 2.11 min; Columna: Aguas Xbridge BEH C18 XP (50 x 2.1 mm) 2.5 µm; Fase Movil A: 5:95 acetonitrilo:agua con acetato de amonio 10 mM; Fase Movil B: 95:5 acetonitrilo:agua con acetato de amonio 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0-100% B durante 3 minutos; Flujo 1.1 mL/min. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.20-8.14 (m, 1H), 8.11-8.02 (m, 1H), 7.43 (dd, *J* = 5.9,8.6 Hz, 2H), 7.18 (t, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.04 (s, 1H), 4.72-4.63 (m, 1H), 3.98-3.91 (m, 1H), 3.71-3.61(m, 1H), 3.57-3.45 (m, 5H), 3.41-3.34 (m, 1H), 3.07 (s, 3H), 2.94 (dd, *J* = 3.7, 11.5 Hz, 1H), 2.82 -2.73 (m, 2H),1.28 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H), 1.21 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H).

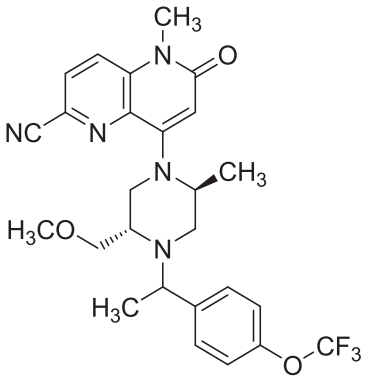
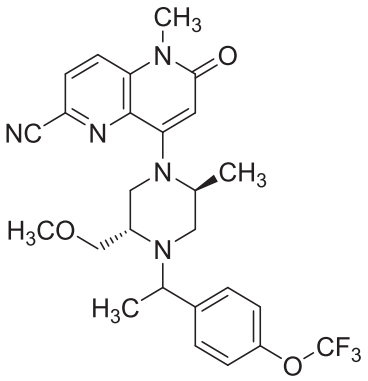
Ejemplo 1160: LCMS: 450.2 *m/z*, (M+H); rt 2.13 min. Columna: Aguas XBridge BEH C18 XP (50 x 2.1 mm) 2.5 µm; Fase Movil A: 5:95 acetonitrilo:agua

con acetato de amonio 10 mM; Fase Movil B: 95:5 acetonitrilo :agua con acetato de amonio 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0-100% B durante 3 minutos; Flujo 1.1mL/min. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.19-8.12 (m, 1H), 8.10-8.02 (m, 1H), 7.41 (dd, *J* = 5.6, 8.6 Hz, 2H), 7.15 (t, *J* = 8.9 Hz, 2H), 6.07 (s, 1H), 4.47 (br dd, *J* = 1.6, 3.3 Hz, 1H), 3.93-3.86 (m, 1H), 3.84-3.78 (m, 1H), 3.63 (d, *J* = 6.6 Hz, 2H), 3.56-3.48 (m, 4H), 3.42-3.35 (m, 1H), 3.22 (s, 3H), 2.72 (dd, *J* =3.2, 11.7 Hz, 1H), 2.27-2.18 (m, 1H), 1.33 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H), 1.07 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H).

Los ejemplos en la tabla 42 se prepararon siguiendo el procedimiento general descrito en el Ejemplos 1159 y 1160 sustituyendo 1-(1-bromoetil)-4-fluorobenceno con los bromuros de bencilo apropiados en la secuencia sintética. Cuando la reacción proporcionó una mezcla de diasterómeros, la mezcla se separó en la etapa final utilizando cualquiera cromatografía preparativa o cromatografía quiral preparativa. La estereoquímica absoluta no se asignó en el enlace de carbono-nitrógeno recién formado

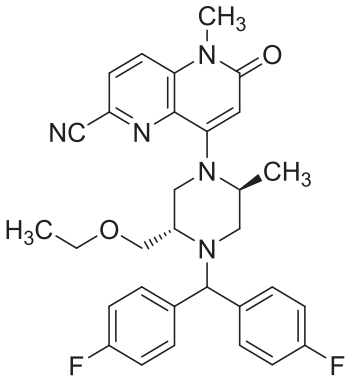
TABLA 42

Ej. No.	Estructura	LCMS RT y Método	M+H	Estéreo quim.
1161		2.13 A	472.1	H

1162		2.34 A	516.2	H
1163		2.36 A	516.2	H

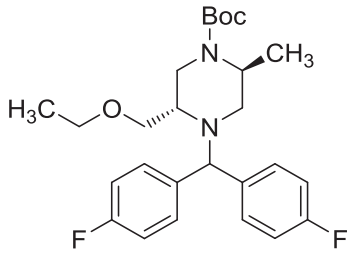
EJEMPLO 1164

8-((2S,5S)-4-(bis(4-fluorofenil)metil)-5-(etoximetil)-2-metilpiperazin-1-il)-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo



(1164)

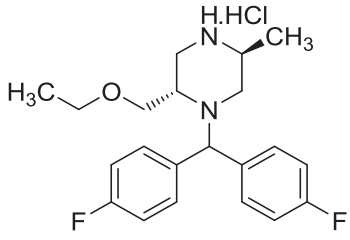
Intermedio 1164A: (2S,5S)-4-(bis(4-fluorofenil)metil)-5-(etoximetil)-2-metilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo



(1164A)

A una solución agitada helada de (2S,5S)-4-(bis(4-fluorofenil) metil)-5-(hidroximetil)-2-metilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo (100 mg, 0.23 mmol) en THF (5 mL), se agregó hidruro de sodio (11.1 mg, 0.46 mmol) bajo argón y se agitó durante 10 min. Se agregó yodoetano (0.04 mL, 0.46 mmol) y la mezcla de reacción se dejo llegar a temperatura ambiente y se agitó durante 6 h. La reacción se apagó con agua helada. La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc (3X30 mL). La porción orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice utilizando columna flash 12 g, se eluyó con 40-60% EtOAc/Hexano para proporcionar (2S,5S)-4-(bis(4-fluorofenil) metil)-5-(etoximetil)-2-metilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo (45 mg, 42.3 % rendimiento) como sólido blancuzco. LCMS: *m/z*, 461.6 (M+H); rt 1.68 min. (Método LCMS: Columna: AQUITY UPLC BEH C18(3.0 x 50 mm) 1.7µm; Fase Movil A: acetato de amonio 10 mM:acetonitrilo (95:5), Fase Movil B:acetato de amonio 10 mM:acetonitrilo (5:95), Método:%B: 0min-20:2min-100:2.3min-100; Temperatura: 27 °C; Tasa de flujo: 0.7 mL/min; Detección: UV a 220 nm).

Intermedio 1164B: hidrocloruro de (2S,5S)-1-(bis(4-fluorofenil)metil)-2-(etoximetil)-5-metilpiperazina



(1164B)

A una solución agitada de (2S,5S)-4-(bis(4-fluorofenil)metil)-5-(etoximetil)-2-metilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo (40 mg, 0.09 mmol) en DCM (4

mL), se agregó por goteo HCl (4 N en dioxano) (0.217 mL, 0.87 mmol) a temperatura ambiente. Despues de agitación durante 4 h., el disolvente se retiró bajo presión reducida para obtener el producto crudo, el cual fue triturado con éter dietílico para proporcionar hidrocloruro de (2S,5S)-1-(bis(4-fluorofenil)metil)-2-(etoximetil)-5-metilpiperazina (30 mg, rendimiento 87%). LCMS: *m/z*, 361.5 (M+H); rt 1.72 min. (Método LCMS: Columna: AQUITY UPLC BEH C18 (3.0 x 50 mm) 1.7 µm; Fase Movil A:acetato de amonio 10 mM:acetonitrilo (95:5), Fase Movil B: acetato de amonio 10 mM: acetonitrilo (5:95), Método:%B: 0 min-20:2 min-100:2.3 min-100; Temperatura: 27 °C; Tasa de flujo: 0.7 mL/min; Detección: UV a 220 nm).

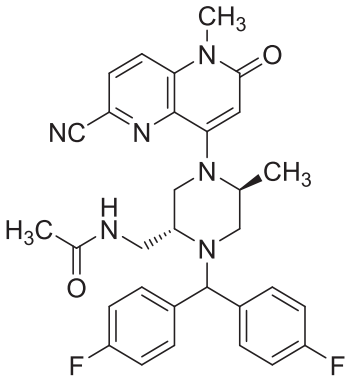
Ejemplo 1164: 8-((2S,5S)-4-(bis(4-fluorofenil)metil)-5-(etoximetil)-2-metilpiperazin-1-il)-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo

A una solución agitada de hidrocloruro de (2S,5S)-1-(bis(4-fluorofenil)metil)-2-(etoximetil)-5-metilpiperazina (30 mg, 0.076 mmol) en acetonitrilo (1 mL), se agregó secuencialmente DIPEA (0.04 mL, 0.23 mmol) y trifluorometanosulfonato de 6-ciano-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-4-il (25.2 mg, 0.08 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 4 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente. El disolvente se retiró bajo presión reducida para proporcionar el producto crudo, el cual se purificó a través de HPLC preparativa. Columna: Aguas XBridge C18, 19 x 150 mm, partículas de 5 µm; Fase Movil A: acetato de amonio 10 mM; Fase Movil B: acetonitrilo ; Gradiente: 15-50% B durante 20 minutos, luego se realizó una retención de 5 minutos a 100% B; Flujo 15 mL/min. La recolección de fracciones se activó mediante señales MS. Las fracciones que contenian el producto se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga para proporcionar 8-((2S,5S)-4-(bis(4-fluorofenil)metil)-5-(etoximetil)-2-metilpiperazin-1-il)-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo (16 mg, rendimiento 38.6 %). LCMS: *m/z*, 544.2 (M+H); rt 2.408 min. (Método LCMS: Columna: XBridge BEH XP C18 (50 x2.1)mm, 2.5 µm; Fase Movil A: agua al 95%: acetonitrilo al 5%; acetato de amonio 10 mM; Fase Movil B: agua al 5%:

acetonitrilo al 95%; acetato de amonio 10 mM; Flujo 1.1 mL/min; Temp: 50 °C; Tiempo (min): 0-3; %B: 0-100%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.11-8.19 (m, 1 H), 8.01-8.10 (m, 1 H), 7.45-7.64 (m, 4 H), 7.15 (dt, J=11.19, 8.83 Hz, 4 H), 6.09 (s, 1 H), 5.00 (s, 1H), 4.64-4.76 (m, 1 H), 3.61-3.76 (m, 3 H), 3.47-3.60 (m, 4 H), 3.11-3.27 (m, 2 H), 2.95-3.04 (m, 1 H), 2.85 (dd, J=11.49, 3.42 Hz, 1 H), 2.35-2.42 (m, 1H), 1.30 (d, J=6.60 Hz, 3 H), 0.94 (t, J=6.97 Hz, 3 H).

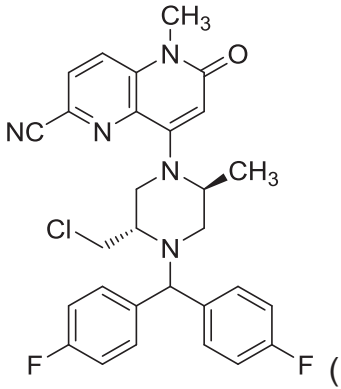
EJEMPLO 1165

N-(((2R,5S)-1-(bis(4-fluorofenil)metil)-4-(6-ciano-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-4-il)-5-metilpiperazin-2-il)metil)acetamida



(1165)

Intermedio 1165A: 8-((2S,5S)-4-(bis(4-fluorofenil)metil)-5-(clorometil)-2-metilpiperazin-1-il)-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo

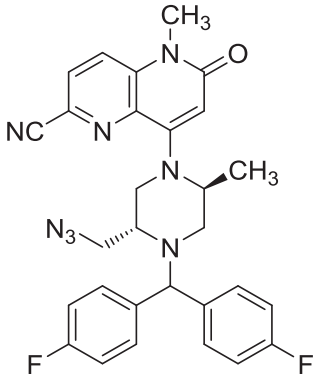


(1165A)

A una solución agitada de 8-((2S,5S)-4-(bis(4-fluorofenil)metil)-5-(hidroximetil)-2-metilpiperazin-1-il)-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo (170 mg, 0.33 mmol) en DCM (5 mL), se agregó secuencialmente trietilamina (0.14 mL, 1 mmol), Mesil-Cl (0.05 mL, 0.66 mmol) y cantidad

catalítica de DMAP a 0 °C bajo nitrógeno. Y la mezcla de reacción se dejo llegar a temperatura ambiente se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se extrajo con DCM (2 X 30 mL), se lavó con agua, salmuera y se secaron sobre sulfato de sodio. El disolvente se retiró bajo presión reducida para obtener 8-((2S,5S)-4-(bis(4-fluorofenil)metil)-5-(clorometil)-2-metilpiperazin-1-il)-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo (150 mg, rendimiento 85%). LCMS: *m/z*, 534.2 (M+H); rt 2.08 min. (Método LCMS: Columna: AQUITY UPLC BEH C18 (3.0 x 50 mm) 1.7 µm; Fase Movil A: acetato de amonio 10 mM: acetonitrilo (95:5), Fase Movil B: acetato de amonio 10 mM: acetonitrilo (5:95), Método:%B: 0 min-20:2 min-100:2.3 min-100; Temperatura: 27 °C; Tasa de flujo: 0.7 mL/min; Detección: UV a 220 nm).

Intermedio 1165B: 8-((2S,5S)-5-(azidometil)-4-(bis(4-fluorofenil)metil)-2-metilpiperazin-1-il)-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo

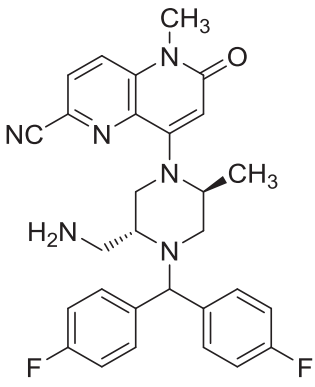


(1165B)

A una solución agitada de 8-((2S,5S)-4-(bis(4-fluorofenil)metil)-5-(clorometil)-2-metilpiperazin-1-il)-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo (70 mg, 0.13 mmol) en DMF (3 mL), se agregó azida de sodio (25.6 mg, 0.39 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se extrajo con EtOAc (3 X 30 mL), se lavó con agua, salmuera y se secó sobre sulfato de sodio. El disolvente se retiró bajo presión reducida para proporcionar el producto crudo, el cual se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice utilizando columna flash 12 g, eluida con 25-100% EtOAc en Éter Pet. Las fracciones se concentraron bajo presión reducida para obtener 8-((2S,5S)-5-

(azidometil)-4-(bis(4-fluorofenil) metil)-2-metilpiperazin-1-il)-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo (60 mg, rendimiento del 85 %) como un sólido de color amarillo pálido. LCMS: *m/z*, 541.2 (M+H); rt 2.07 min. (Método LCMS: Columna: Waters Acquity UPLC BEH C18 (2.1 x 50 mm) 1.7 µm, Fase Movil A: acetato de amonio 10 mM:acetonitrilo (95:5); Fase Movil B: acetato de amonio 10 mM: acetonitrilo (5:95), Gradiente= 20-90 % B durante 1.1 minuto, luego se realizó una retención de 0.6 minutos a 90 % B; Temperatura: 50 °C; Tasa de flujo: 0.7 mL/min; Detección: UV a 220 nm).

Intermedio 1165C: 8-((2S,5R)-5-(aminometil)-4-(bis(4-fluorofenil)metil)-2-metilpiperazin-1-il)-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo



(1165C)

A una solución agitada de 8-((2S,5S)-5-(azidometil)-4-(bis(4-fluorofenil) metil)-2-metilpiperazin-1-il)-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo (60 mg, 0.11 mmol) en THF (2 mL)/agua (1 mL), se agregó trifenilfosfina (87 mg, 0.33 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 65 °C durante 6 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y el disolvente se retiró bajo presión reducida, se co-destiló con tolueno (3 X 5 mL) y se secó para proporcionar 8-((2S,5R)-5-(aminometil)-4-(bis(4-fluorofenil)metil)-2-metilpiperazin-1-il)-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo (50 mg, rendimiento 88%). LCMS: *m/z*, 515.4 (M+H); rt 1.49 min. (Método LCMS: Columna: Waters Acquity UPLC BEH C18 (2.1 x 50 mm) 1.7 µm, Fase Movil A: acetato de amonio 10 mM: acetonitrilo (95:5); Fase Movil B: acetato de amonio 10 mM:acetonitrilo (5:95), Gradiente= 20-90 % B durante 1.1 minutos, luego se realizó una retención de 0.6 minutos a 90 % B; Temperatura: 50 °C; Tasa de

flujo: 0.7 mL/min; Detección: UV a 220 nm).

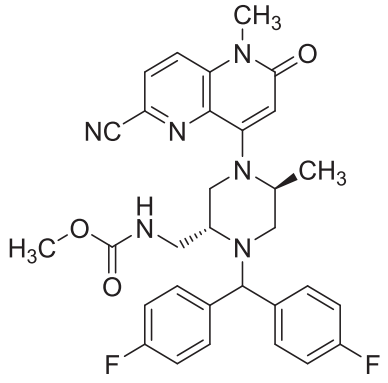
Ejemplo 1165: N-(((2R,5S)-1-(bis(4-fluorofenil)metil)-4-(6-ciano-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-4-il)-5-metilpiperazin-2-il)metil)acetamida

A una solución agitada de 8-((2S,5R)-5-(aminometil)-4-(bis(4-fluorofenil) metil)-2-metilpiperazin-1-il)-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo (25 mg, 0.05 mmol) en piridina (1 mL), se agregó Ac_2O (0.02 mL) a 0 °C. Y la mezcla de reacción se dejo llegar a temperatura ambiente se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se extrajo con DCM (3 X 20 mL), se lavó con agua, salmuera y se secó sobre sulfato de sodio. El disolvente se retiró bajo presión reducida para proporcionar el producto crudo, el cual se purificó a través HPLC preparativa. Columna: Aguas XBridge C18, 19 x 150 mm, partículas de 5 µm; Fase Movil A: acetato de amonio 10 mM; Fase Movil B: acetonitrilo ; Gradiente: 15-50% B durante 20 minutos, luego se realizó una retención de 5 minutos a 100% B; Flujo 15 mL/min. La recolección de fracciones se activó mediante señales MS. Las fracciones que contenian el producto se combinaron y se secaron por evaporación centrífuga para proporcionar N-(((2R,5S)-1-(bis(4-fluorofenil)metil)-4-(6-ciano-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-4-il)-5-metilpiperazin-2-il)metil)acetamida (2 mg, 7.10 % rendimiento). LCMS: *m/z*, 557.3 (M+H); rt 1.98 min. (Método LCMS: Columna: XBridge BEH XP C18 (50 x2.1)mm, 2.5 µm; Fase Movil A: agua al 95%: acetonitrilo al 5%; acetato de amonio 10 mM; Fase Movil B: agua al 5%: acetonitrilo al 95%; acetato de amonio 10 mM; Flujo 1.1 mL/min; Temp: 50 °C; Tiempo (min): 0-3; %B: 0-100%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.19-8.10 (m, 1H), 8.09-8.02 (m, 1H), 7.54 (ddd, *J* = 5.9, 8.7, 15.0 Hz, 4H), 7.45 (br t, *J* = 4.9 Hz, 1H), 7.13 (dt, *J* = 5.6, 8.6 Hz, 4H), 6.03 (s, 1H), 5.01 (s, 1H), 4.91-4.73 (m, 1H), 3.61-3.49 (m, 5H), 3.41 (br s, 2H), 3.02-2.85 (m, 2H), 2.35 (br d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 1.60 (s, 3H), 1.19 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H).

EJEMPLO 1166

(((2R,5S)-1-(bis(4-fluorofenil)metil)-4-(6-ciano-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-

naftiridin-4-il)-5-metilpiperazin-2-il)metil)carbamato de metilo



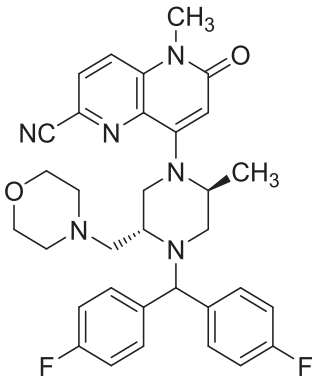
(1166);

A una solución agitada de 8-((2S,5R)-5-(aminometil)-4-(bis(4-fluorofenil) metil)-2-metilpiperazin-1-il)-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo (25 mg, 0.05 mmol) en DCM (1 mL), se agregó secuencialmente DIPEA (0.025 mL, 0.146 mmol), cloroformoato de metilo (8 µL, 0.1 mmol) a 0 °C. Y la mezcla de reacción se dejo llegar a temperatura ambiente se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se extrajo con DCM (3 X 20 mL), se lavó con agua, salmuera y se secó sobre sulfato de sodio. El disolvente se retiró bajo presión reducida para obtener el producto crudo, el cual se purificó a través de HPLC preparativa con las siguientes condiciones: Columna: Aguas XBridge C18, 19 x 150 mm, partículas de 5 µm; Fase Movil A: acetato de amonio 10 mM; Fase Movil B: acetonitrilo; Temperatura de Columna: 25 °C. La recolección de fracciones se activó mediante señales MS. Las fracciones que contenian el producto se combinaron y se secaron por evaporación centrífuga para proporcionar (((2R,5S)-1-(bis(4-fluorofenil)metil)-4-(6-ciano-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-4-il)-5-metilpiperazin-2-il)metil)carbamato de metilo (1 mg, rendimiento 3.6 %). LCMS: *m/z*, 573.3 (M+H); rt 2.121 min. (Método LCMS: Columna: XBridge BEH XP C18 (50 x 2.1) mm, 2.5 µm; Fase Movil A: agua al 95%: acetonitrilo al 5%; acetato de amonio 10 mM; Fase Movil B: 5% agua: 95% acetonitrilo; acetato de amonio 10 mM; Flujo 1.1 mL/min; Temp: 50°C; Tiempo (min): 0-3; %B: 0-100%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.17-8.10 (m, 1H), 8.09-8.00 (m, 1H), 7.63-7.44 (m, 4H), 7.22-7.07 (m, 4H), 6.85 (br d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 6.03 (s, 1H), 5.03 (s, 1H), 4.90-4.75 (m, 1H), 3.58-3.47 (m, 5H), 3.36 (br s, 5H), 3.04-2.91 (m, 2H), 2.35 (br d, *J* = 12.2 Hz, 1H), 1.18 (br d, *J* = 6.4 Hz,

3H).

EJEMPLO 1167

8-((2S,5R)-4-(bis(4-fluorofenil)metil)-2-metil-5-(morfolinometil)piperazin-1-il)-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo



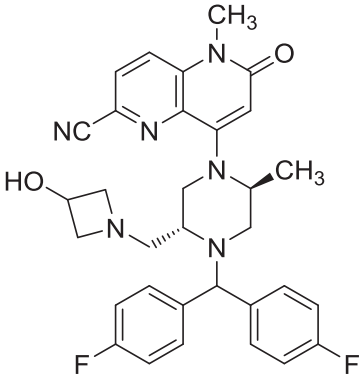
(1167)

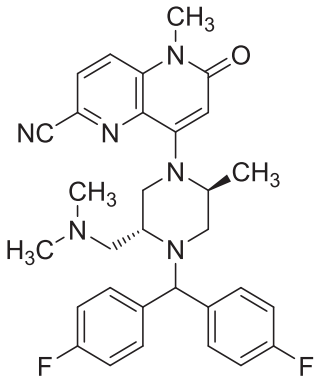
A una solución agitada de 8-((2S,5S)-4-(bis(4-fluorofenil)metil)-5-(clorometil)-2-metilpiperazin-1-il)-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo (70 mg, 0.13 mmol) en acetonitrilo (3 mL), se agregó secuencialmente carbonato de potasio (54.3 mg, 0.39 mmol), yoduro de potasio (37.0 mg, 0.22 mmol), morfolina (0.02 mL) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó a 70 °C durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se filtró a través de filtros de jeringa, el filtrado se concentró bajo presión reducida para proporcionar el producto crudo. El producto crudo se purificó via HPLC preparativa con las siguientes condiciones: Columna: Aguas XBridge C18, 150 mm x 19 mm, partículas de 5 µm; Fase Movil A: 5:95 acetonitrilo: agua con ácido trifluoroacético al 0.1%; Fase Movil B: 95:5 acetonitrilo : agua con ácido trifluoroacético 0.1%; Gradiente: una retención de 2 minutos a 20% B, 20-60% B durante 25 minutos, luego se realizó una retención de 5 minutos a 100% B; Tasa de flujo: 15 mL/min; Temperatura de Columna: 25 °C. La recolección de fracciones se activó mediante señales MS. Las fracciones que contenian el producto se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga para obtener 8-((2S,5R)-4-(bis(4-fluorofenil)metil)-2-metil-5-(morfolinometil)piperazin-1-il)-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo (16 mg, rendimiento del 20.88 %). LCMS: *m/z*, 585.2 (M+H); rt 2.325

min. (Método LCMS: Columna: XBridge BEH XP C18 (50 x 2.1) mm, 2.5 µm; Fase Movil A: agua al 95%: acetonitrilo al 5%; acetato de amonio 10 mM; Fase Movil B: agua al 5%: acetonitrilo al 95%; acetato de amonio 10 mM; Flujo 1.1 mL/min; Temp: 50°C; Tiempo (min): 0-3; %B: 0-100%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.12-8.19 (m, 1 H) 8.01-8.09 (m, 1 H) 7.48-7.67 (m, 4 H) 7.15 (dt, *J*=11.86, 8.86 Hz, 4 H) 6.19 (s, 1 H) 4.94 (s, 1H) 4.64-4.75 (m, 1 H) 3.82-3.92 (m, 1 H) 3.60 (br dd, *J*=12.84, 2.08 Hz, 1 H) 3.51 (s, 3 H) 3.24-3.32 (m, 3 H) 2.95-3.07 (m, 1 H) 2.81 (dd, *J*=11.86,3.30 Hz, 1 H) 2.60 (br t, *J*=11.00 Hz, 1 H) 2.32-2.44 (m, 2 H) 1.92-2.02 (m, 2 H) 1.74-1.90 (m, 2 H) 1.35 (d, *J*=6.60 Hz, 3 H). Un pico de protones se fusionó con el pico de humedad.

Los ejemplos en la tabla 43 se prepararon siguiendo el procedimiento general descrito en el Ejemplo 1167, sustituyendo morfolina por las aminas apropiadas en la secuencia sintética. La mezcla de reacción se purificó mediante HPLC preparativa para obtener el producto puro.

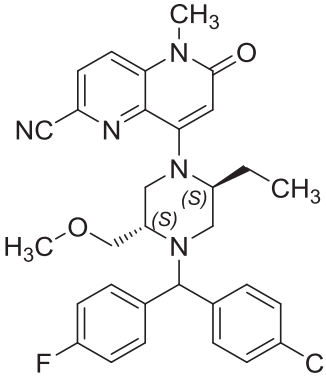
TABLA 43

Ej. No.	Estructura	LCMS RT y Método	M+H	Estéreo quim.
1168		1.91 A	571.2	H

1169		2.15 A	543.2	H

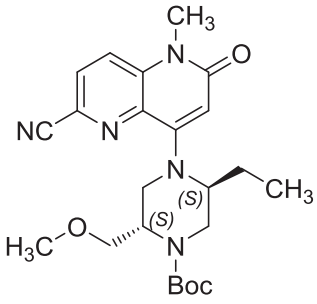
EJEMPLOS 1170 Y 1171

8-((2S,5S)-4-((4-cianofenil) (4-fluorofenil) metil)-2-etil-5-(metoximetil) piperazin-1-il)-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo



(1170-1171)

Intermedio 1170A: (2S,5S)-4-(6-ciano-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-4-il)-5-etil-2-(metoximetil) piperazina-1-carboxilato de terc-butilo

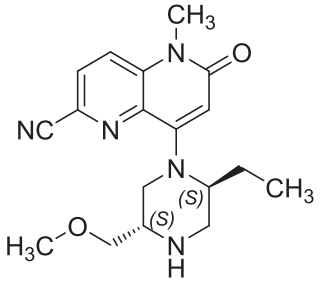


(1170A)

El Intermedio 1170A se sintetizó según el procedimiento general descrito para el Intermedio 1159F, al sustituir bencil-L-alaninato de metilo con (S)-2-(bencilamino)butanoato de metilo en la secuencia sintética. LCMS: m/z, 386.2, (M+H-56); rt-1.67 min. Método LCMS Columna: AQUITY UPLC BEH C18 (3.0 x

50 mm) Tampón de 1.7 µm: acetato de amonio 10 mM Fase Movil A: Tampón: acetonitrilo (95:5) Fase Movil B: Tampón: acetonitrilo (5:95) Método: %B:0min-20:2 min -100:2.2 min-100 Flujo 0.7 mL/min.

Intermedio 1170B: 8-((2S,5S)-2-etil-5-(metoximetil) piperazin-1-il)-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo. Sal de TFA



(1170B)

A una solución de (2S,5S)-4-(6-ciano-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-4-il)-5-etil-2-(metoximetil) piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (100 mg, 0.23 mmol) en DCM (4 mL) se agregó TFA (0.02 mL, 0.24 mmol) a 0 °C. Y la mezcla de reacción se dejo llegar a temperatura ambiente y se agitó durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida para obtener 8-((2S,5S)-2-etil-5-(metoximetil) piperazin-1-il)-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo, Sal de TFA (60 mg, rendimiento 78 %). LCMS: *m/z*, 342.2, (M+H); rt-0.77 min. Método LCMS Columna: AQUITY UPLC BEH C18 (3.0 x 50 mm) Tampón de 1.7 µm: acetato de amonio 10 mM Fase Movil A: Tampón: acetonitrilo (95:5) Fase Movil B: Tampón: acetonitrilo (5:95) Método: %B:0 min-20:2 min -100:2.2 min-100 Flujo 0.7 mL/min.

EJEMPLOS 1170 y 1171: 8-((2S,5S)-4-((4-cianofenil) (4-fluorofenil) metil)-2-etil-5-(metoximetil) piperazin-1-il)-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo

A una solución de 8-((2S,5S)-2-etil-5-(metoximetil)piperazin-1-il)-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo, Sal de TFA (60 mg, 0.18 mmol) en acetonitrilo (4 mL) se agregó bicarbonato de sodio (14.8 mg, 0.18 mmol) a temperatura ambiente. Despues de 5 min, se agregó 4-(bromo(4-

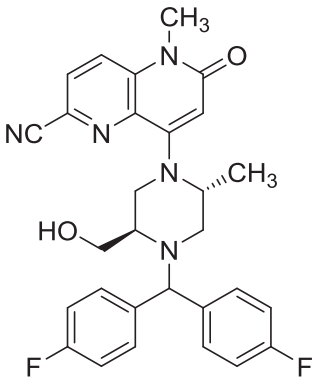
fluorofenil)metil)benzonitrilo (51.0 mg, 0.18 mmol) seguido por calentamiento a 85 °C durante 14 h. El disolvente se retiró bajo presión reducida. El material crudo se purificó por HPLC preparativa. Columna:X-Bridgefenil (250 x19) mm 5 µm Fase Movil A- acetato de amonio 10 mM en agua, pH:4.5 Fase Movil B- acetonitrilo: Metanol (1:1) Tasa de flujo: 20 mL/min. Las fracciones que contenian el producto se combinaron y se secaron por evaporación centrífuga para proporcionar el Ejemplo 1170 (5.4 mg, rendimiento 5.0 %) y Ejemplo 1171 (4.8 mg, rendimiento 4.76 %).

Ejemplo 1170: LCMS: *m/z*, 551.2 (M+H); rt 2.16 min. (Método LCMS: Columna: XBridge BEH XP C18 (50 x 2.1) mm, 2.5 µm; Fase Movil A: agua al 95%: acetonitrilo al 5%; acetato de amonio 10 mM; Fase Movil B: agua al 5%: acetonitrilo al 95%; acetato de amonio 10 mM; Flujo 1.1 mL/min; Temp: 50 °C; Tiempo (min): 0-3; %B: 0-100%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) □ ppm 8.15 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 8.06 (d, *J*=9.0 Hz, 1H), 7.79 (d, *J*=8.3 Hz, 2H), 7.74 (d, *J*=8.3 Hz, 2H), 7.63 (dd, *J*=8.7, 5.5 Hz, 2H), 7.17 (t, *J*=8.8 Hz, 2H), 6.05 (s, 1H), 5.09 (s, 1H), 4.44 (br. s., 1H), 3.76 (d, *J*=13.2 Hz, 1H), 3.68-3.61 (m, 2H), 3.60-3.53 (m, 1H), 3.02-2.95 (m, 4H), 2.85-2.79 (m, 1H), 2.42 (d, *J*=12.0 Hz, 2H), 2.16-2.06 (m, 2H), 1.91-1.81 (m, 1H), 1.76 (br. s., 1H), 0.67 (t, *J*=7.5 Hz, 3H).

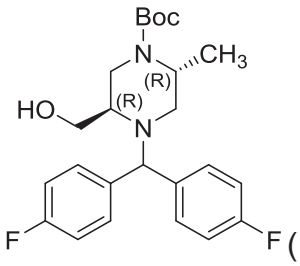
Ejemplo A1171: LCMS: *m/z*, 551.2 (M+H); rt 2.16 min. (Método LCMS: Columna: XBridge BEH XP C18 (50 x 2.1) mm, 2.5 µm; Fase Movil A: agua al 95%: acetonitrilo al 5%; acetato de amonio 10 mM; Fase Movil B: agua al 5%: acetonitrilo al 95%; acetato de amonio 10 mM; Flujo 1.1 mL/min; Temp: 50 °C; Tiempo (min): 0-3; %B: 0-100%). ^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) □ ppm 8.15 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 8.06 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 7.84-7.76 (m, 4H), 7.57 (dd, *J*=8.8, 5.6 Hz, 2H), 7.16 (t, *J*=8.8 Hz, 2H), 6.03 (s, 1H), 5.11 (s, 1H), 4.41 (br. s., 1H), 3.82-3.69 (m, 2H), 3.65-3.50 (m, 5H), 3.03 (s, 3H), 2.95 (br. s., 1H), 2.82-2.74 (m, 1H), 2.47 (d, *J*=12.5 Hz, 1H), 2.21-2.06 (m, 1H), 1.88-1.74 (m, 1H), 0.67 (t, *J*=7.3 Hz, 3H).

EJEMPLO 1172

8-((2R,5R)-4-(bis(4-fluorofenil) metil)-5-(hidroximetil)-2-metilpiperazin-1-il)-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo


(1172)

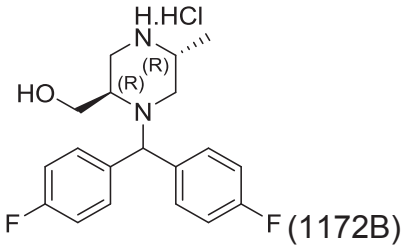
Intermedio 1172A: (2R,5R)-4-(bis(4-fluorofenil)metil)-5-(hidroximetil)-2-metilpiperazina-1-carboxilatocarboxilato de terc-butilo


(1172A)

A una solución de (2R,5R)-5-(hidroximetil)-2-metilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo (100 mg, 0.43 mmol) en acetonitrilo (5 mL) se agregó DIPEA (0.76 mL, 4.34 mmol) a temperatura ambiente. Despues de 5 min, se agregó bis(fluorobenceno) de 4,4'-(bromometileno) (148 mg, 0.52 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, el disolvente se retiró bajo presión reducida y el producto crudo se purificó mediante Combiflash utilizando una columna de gel de sílice y se eluyó con 5-10% MeOH en DCM. Las fracciones requeridas se concentraron para obtener (2R,5R)-4-(bis(4-fluorofenil)metil)-5-(hidroximetil)-2-metilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo (130 mg, rendimiento 69.2 %) como un sólido blancuzco; LCMS: *m/z*,433.4 (M+H); rt 2.15 min. Nombre de Columna del Método LCMS: AQUITY UPLC BEH C18(3.0 x 50 mm) Tampón de 1.7 µm: acetato de amonio 10 mM Fase Movil A: Tampón: acetonitrilo (95:5) Fase Movil B: Tampón: acetonitrilo (5:95) Método: %B: 0 min-20:2min -100: 2.2 min-100 Flujo 0.7 mL/min.

Intermedio 1172B: hidrocloruro de ((2R,5R)-1-(bis(4-fluorofenil)metil)-5-

metilpiperazin-2-il) metanol



(1172B)

A una solución de (2R,5R)-4-(bis(4-fluorofenil) metil)-5-(hidroximetil)-2-metilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo (100 mg, 0.23 mmol) en DCM (4 mL) se agregó 4 N HCl en dioxano (0.58 mL, 2.31 mmol) a 0 °C. Y la mezcla de reacción se dejo llegar a temperatura ambiente y se agitó durante 2 h. El disolvente se retiró bajo presión reducida y el material sólido se secó para proporcionar hidrocloruro de ((2R,5R)-1-(bis(4-fluorofenil)metil)-5-metilpiperazin-2-il)metanol (70 mg, rendimiento 91 %) como un sólido gomoso. LCMS: *m/z*, 333.2 (M+H); rt 1.44 min. Nombre de Columna del Método LCMS: AQUITY UPLC BEH C18 (3.0 x 50 mm) Tampón de 1.7 µm: acetato de amonio 10 mM Fase Movil A: Tampón: acetonitrilo (95:5) Fase Movil B: Tampón: acetonitrilo (5:95) Método: %B: 0 min-20:2 min -100: 2.2 min-100 Flujo 0.7 mL/min.

Ejemplo 1172: 8-((2R,5R)-4-(bis(4-fluorofenil) metil)-5-(hidroximetil)-2-metilpiperazin-1-il)-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo

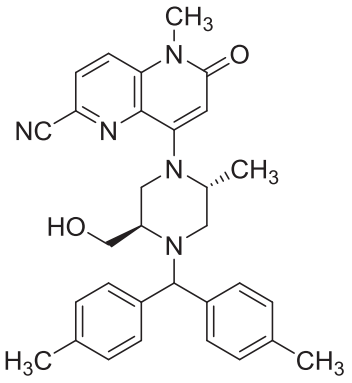
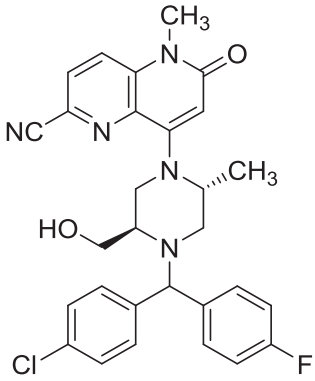
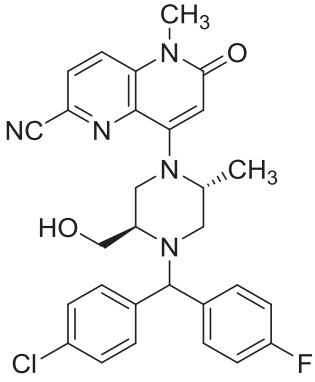
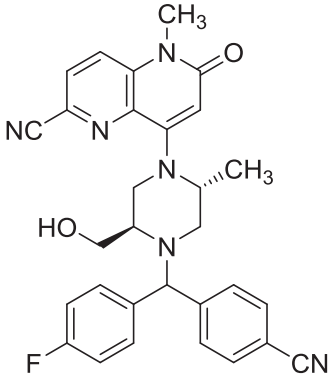
A una solución de hidrocloruro ((2R,5R)-1-(bis(4-fluorofenil) metil)-5-metilpiperazin-2-il)metanol (59.8 mg, 0.18 mmol) en acetonitrilo (2 mL) se agregó DIPEA (0.08 mL, 0.54 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 10 min y se agregó 6-ciano-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-4-il trifluorometanosulfonato (50 mg, 0.15 mmol) en acetonitrilo (2 mL). La mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 2 h. El disolvente se retiró bajo presión reducida. El material crudo se purificó por HPLC preparativa. Columna: Aguas XBridge C18, 150 mm x 19 mm, partículas de 5-µm; Fase Movil A: 5:95 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Fase Movil B: 95:5 acetonitrilo : agua con acetato de amonio 10 mM; Gradiente: una retención de 2 minutos a 15% B, 15-55% B durante 25 minutos, luego se

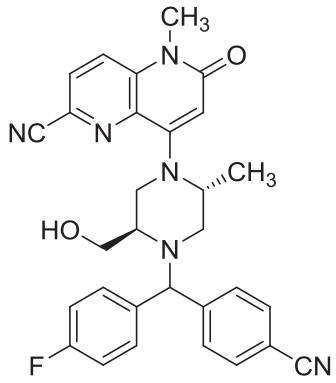
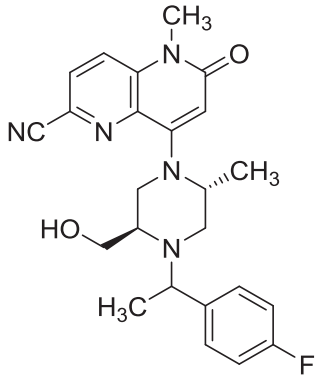
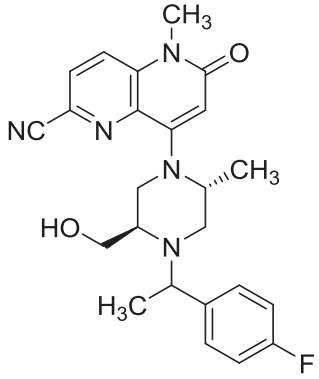
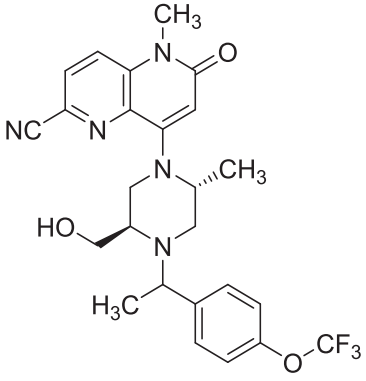
realizó una retención de 5 minutos a 100% B; Tasa de flujo: 15 mL/min; Temperatura de Columna: 25 °C. La recolección de fracciones se activó mediante señales. Las fracciones que contenian el producto se combinaron y se secaron por evaporación centrífuga para obtener 8-((2R,5R)-4-(bis(4-fluorofenil)metil)-5-(hidroximetil)-2-metilpiperazin-1-il)-5-metil-6-oxo-,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo (3.2 mg, rendimiento 4.00 %); LCMS: *m/z*, 516.3 (M+H); rt 2.10 min. Condición LCMS: Columna: Aguas XBridge BEH C18 XP(50 x 2.1 mm) 2.5 µm; Fase Movil A: 5:95 acetonitrilo : agua con acetato de amonio 10 mM; Fase Movil B: 95:5 acetonitrilo : agua con acetato de amonio 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0-100% B durante 3 minutos; Flujo 1.1 mL/min. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.17-8.10 (m, 1H), 8.08-8.02 (m, 1H), 7.59 (dd, *J*=5.6, 8.8 Hz, 2H), 7.53 (dd, *J*=5.6, 8.6 Hz, 2H), 7.20-7.05 (m, 4H),6.13 (s, 1H), 5.01 (s, 1H), 4.85-4.74 (m, 1H), 4.36 (t, *J*=4.6 Hz, 1H), 3.76-3.67 (m, 2H), 3.63-3.57 (m, 1H), 3.55-3.47 (m, 3H), 2.92-2.81 (m, 2H), 2.35 (br dd, *J*=1.7, 13.4 Hz, 1H), 1.24 (d, *J*=6.6 Hz, 3H).

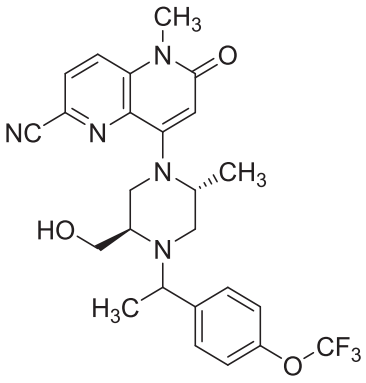
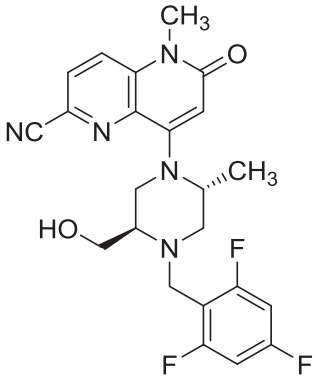
Los ejemplos en la tabla 44 se prepararon siguiendo el procedimiento general descrito en el Ejemplo 1172, sustituyendo 4,4'-(bromometileno)bis(fluorobenceno) por los bromuros de benzhidrilo o bromuros de bencilo en la secuencia sintética. Cuando la sintésis proporcionó una mezcla de diasterómeros, la mezcla se separó utilizando cualquiera cromatografía preparativa o cromatografía quiral preparativa. La estereoquímica absoluta no se asignó en el enlace de carbono-nitrógeno recién formado.

TABLA 44

Ej. No.	Estructura	LCMS RT y Método	M+H	Estéreo quim.

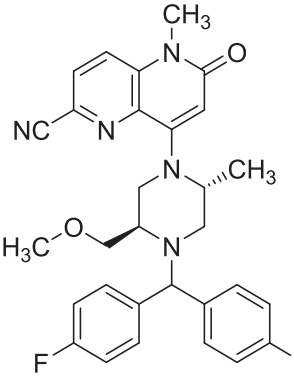
1173		2.27 A	508.3	H
1174		2.20 A	533.2	H
1175		2.22 A	533.1	H
1176		1.91 A	523.2	H

1177		1.85 A	523.2	H
1178		1.79 A	436.1	H
1179		1.80 A	436.1	H
1180		2.07 A	502.1	H

1181		2.09 A	502.2	H
1182		1.73 A	458.2	H

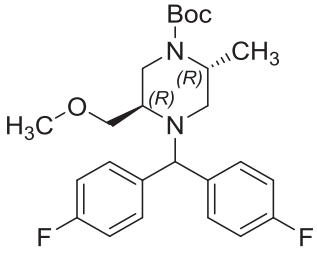
EJEMPLO 1183

8-((2R,5R)-4-(bis(4-fluorofenil) metil)-5-(metoximetil)-2-metilpiperazin-1-il)-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo



(1183)

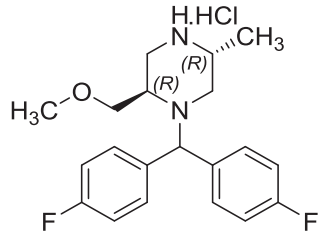
Intermedio 1183A: (2R,5R)-4-(bis(4-fluorofenil)metil)-5-(metoximetil)-2-metilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo



(1183A)

A una solución de (2R,5R)-4-(bis(4-fluorofenil) metil)-5-(hidroximetil)-2-metilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo (150 mg, 0.35 mmol) en THF (4 mL) se agregó NaH (20.8 mg, 0.87 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 5 min. Se agregó yoduro de metilo (0.07 mL, 1.04 mmol) por goteo, y la mezcla de reacción se dejo llegar a temperatura ambiente y se agitó durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C. La reacción se apagó con agua helada. La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc (2 X 50 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron bajo presión reducida para obtener (2R,5R)-4-(bis(4-fluorofenil) metil)-5-(metoximetil)-2-metilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo (120 mg, rendimiento 77 %). LCMS: *m/z*, 447.4 (M+H); rt 2.33 min. Nombre de Columna del Método LCMS: AQUITY UPLC BEH C18(3.0 x 50 mm) Tampón de 1.7 µm: acetato de amonio 10 mM Fase Movil A: Tampón: acetonitrilo (95:5) Fase Movil B: Tampón: acetonitrilo (5:95) Método: %B:0 min-20:2 min -100:2.2 min-100 Flujo 0.7 mL/min.

Intermedio 1183B: hidrocloruro de (2R,5R)-1-(bis(4-fluorofenil)metil)-2-(metoximetil)-5-metilpiperazina



(1183B)

A una solución de (2R,5R)-4-(bis(4-fluorofenil) metil)-5-(metoximetil)-2-metilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo (100 mg, 0.23 mmol) en DCM (2 mL) se agregó 4 M HCl en dioxano (1 mL) a 0 °C. Y la mezcla de reacción se dejo

llegar a temperatura ambiente y se agitó durante 2 h. El disolvente se retiró bajo presión reducida para obtener hidrocloruro de (2R,5R)-1-(bis(4-fluorofenil)metil)-2-(metoximetil)-5-metilpiperazina (65 mg, 84 % rendimiento). LCMS: *m/z*, 347.3 (M+H); rt 1.49 min. Nombre de Columna del Método LCMS: AQUITY UPLC BEH C18(3.0 x 50 mm) Tampón de 1.7 µm: acetato de amonio 10 mM Fase Movil A: Tampón: acetonitrilo (95:5) Fase Movil B: Tampón: acetonitrilo (5:95) Método: %B:0 min-20:2 min -100:2.2 min-100 Flujo 0.7 mL/min.

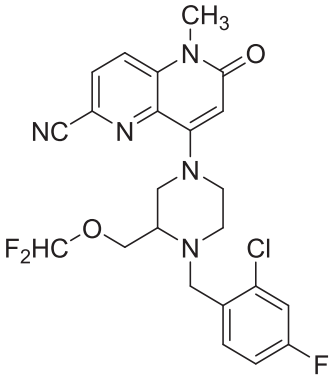
Ejemplo 1183: 8-((2R,5R)-4-(bis(4-fluorofenil) metil)-5-(metoximetil)-2-metilpiperazin-1-il)-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo

A una solución de hidrocloruro de (2R,5R)-1-(bis(4-fluorofenil) metil)-2-(metoximetil)-5-metilpiperazina (50 mg, 0.14 mmol) en acetonitrilo (4 mL) se agregó DIPEA (0.03 mL, 0.14 mmol) a temperatura ambiente. Despues de 5 min., se agregó 6-ciano-,1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-4-il trifluorometanosulfonato (48.1 mg, 0.14 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 2 h. El disolvente se retiró bajo presión reducida y el material crudo se purificó por HPLC preparativa. Columna: Aguas XBridge C18, 150 mm x 19 mm, partículas de 5 µm; Fase Movil A: 5:95 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Fase Movil B: 95:5 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Gradiente: una retención de 2 minutos a 18% B, 18-67% B durante 25 minutos, luego se realizó una retención de 5 minutos a 100% B; Tasa de flujo: 15 mL/min; Temperatura de Columna: 25 °C. Las fracciones que contenian el producto se combinaron y se secaron por evaporación centrífuga para obtener 8-((2R,5R)-4-(bis(4-fluorofenil)metil)-5-(metoximetil)-2-metilpiperazin-1-il)-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo (14.4 mg, rendimiento 18.8 %). LCMS: *m/z*, 530.2 (M+H); rt 2.31 min. Columna: Aguas XBridge BEH C18 XP (50 x 2.1 mm) 2.5 µm; Fase Movil A: 5:95 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Fase Movil B: 95:5 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0-100% B durante 3 minutos; Flujo 1.1 mL/min. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.10-8.18 (m, 1 H), 8.01-8.08 (m, 1 H), 7.46-7.68 (m, 4 H), 7.14 (dt, *J*=11.74, 8.80 Hz,

4 H), 6.05 (s, 1 H), 4.98 (s, 1H), 4.60-4.75 (m, 1 H), 3.63-3.79 (m, 3 H), 3.45-3.57 (m, 4 H), 3.04 (s, 4 H), 2.83 (br dd, *J*=11.74, 3.18 Hz, 1 H), 2.37 (br d, *J*=11.25 Hz, 1 H), 1.28 (d, *J*=6.36 Hz, 3 H).

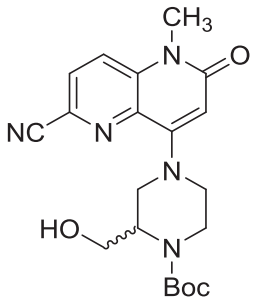
EJEMPLOS 1184 Y 1185

8-(4-(2-cloro-4-fluorobenzil)-3-((difluorometoxi)metil)piperazin-1-il)-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo



(1184-1185)

Intermedio 1184A: 4-(6-ciano-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-4-il)-2-(hidroximetil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo

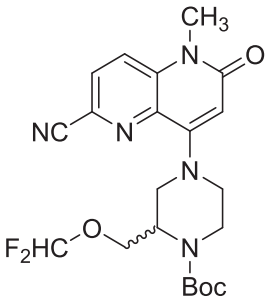


(1184A)

A una solución de trifluorometanosulfonato de 6-ciano-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-4-ilo (3.47 g, 10.4 mmol) en acetonitrilo (15 mL) se agregó 2-(hidroximetil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (1.5 g, 6.94 mmol), seguido por DIPEA (3.63 mL, 20.81 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 85 °C durante la noche. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida para eliminar los volátiles y el residuo se disolvió en acetato de etilo y se lavó con agua. La capa acuosa se extrajo de nuevo con acetato de etilo (150 mL X 2). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se concentró bajo presión reducida para proporcionar el producto crudo. El

producto crudo se purificó a través de cromatografía flash (5-10% metanol/cloroformo; 40 g columna de gel de sílice) para proporcionar 4-(6-ciano-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-4-il)-2-(hidroximetil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (2.415 g, 6.05 mmol, rendimiento 87 %). LCMS: *m/z* = 400.1 (M+H); rt 1.18 min. (Condición LCMS: Columna: Waters Acquity UPLC BEH C18 (2.1 x 50 mm) 1.7 µm, Fase Movil A: acetato de amonio 10 mM: acetonitrilo (95:5); Fase Movil B: acetato de amonio 10 mM:acetonitrilo (5:95), Gradiente= 20-90 % B durante 1.1 minutos, luego se realizó una retención de 0.6 minutos a 90 % B; Temperatura: 50 °C; Tasa de flujo: 0.7 mL/min; Detección: UV a 220 nm).

Intermedio 1184B: 4-(6-ciano-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-4-il)-2-((difluorometoxi)metil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo

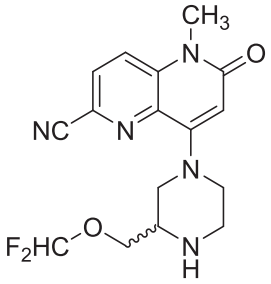


(1184B)

A una solución de 4-(6-ciano-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-4-il)-2-(hidroximetil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (0.27 g, 0.68 mmol) en CH_2Cl_2 (3 mL)/agua (3 mL) se agregó acetato de potasio (0.27 g, 2.7 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 10 min y se agregó (bromodifluorometil)trimetilsilano (1.05 mL, 6.8 mmol). La mezcla de reacción se agitó a la misma temperatura durante 10 h. Después de 10 h, la mezcla de reacción se diluyó con CH_2Cl_2 (20 mL), y se trató con agua (10 mL) y se extrajo con CH_2Cl_2 (3 × 15 mL). La capa orgánica se combinó y se secó sobre sulfato de sodio anhidro para proporcionar 4-(6-ciano-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-4-il)-2-((difluorometoxi) metil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (175 mg, 0.389 mmol, rendimiento 57.6 %). LCMS: *m/z* = 450.1 (M+H); rt 1.50 min. (Condición LCMS: Columna: Waters Acquity UPLC BEH C18 (2.1 x 50 mm) 1.7

µm, Fase Movil A: acetato de amonio 10 mM: acetonitrilo (95:5); Fase Movil B: acetato de amonio 10 mM: acetonitrilo (5:95), Gradiente= 20-90 % B durante 1.1 minutos, luego se realizó una retención de 0.6 minutos a 90 % B; Temperatura: 50 °C; Tasa de flujo: 0.7 mL/min; Detección: UV a 220 nm).

Intermedio 1184C: HCl de 8-(3-((difluorometoxi)metil)piperazin-1-il)-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo



(1184C)

A una solución de 4-(6-ciano-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-4-il)-2-((difluorometoxi)metil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (170 mg, 0.38 mmol) en acetato de etilo (5 mL) se agregó 4 N HCl en dioxano (0.1 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida y se trituró con hexano para obtener 8-(3-((difluorometoxi)metil)piperazin-1-il)-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo, HCl (134 mg, 0.35 mmol, rendimiento 92 %). LCMS: *m/z* = 350.1 (M+H); rt 0.88 min. (LCMS Condition: Columna: Waters Acquity UPLC BEH C18 (2.1 x 50 mm) 1.7 µm, Fase Movil A: acetato de amonio 10 mM: acetonitrilo (95:5); Fase Movil B: acetato de amonio 10 mM: acetonitrilo (5:95), Gradiente= 20-90 % B durante 1.1 minutos, luego se realizó una retención de 0.6 minutos a 90 % B; Temperatura: 50 °C; Tasa de flujo: 0.7 mL/min; Detección: UV a 220 nm).

Ejemplo 1184 y 1185: 8-(4-(2-cloro-4-fluorobenzil)-3-((difluorometoxi)metil) piperazin-1-il)-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo

A una solución de 8-(3-((difluorometoxi)metil)piperazin-1-il)-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo, HCl (80 mg, 0.21 mmol) en acetonitrilo

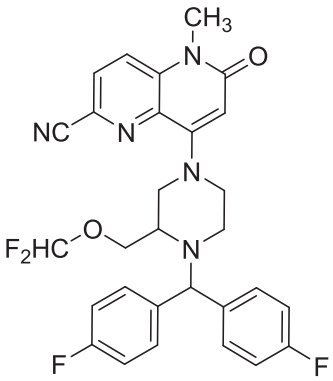
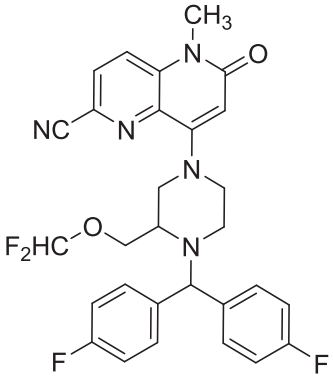
(3 mL) se agregó DIPEA (0.11 mL, 0.62 mmol), seguido por 1-(bromometil)-2-cloro-4-fluorobenceno (93 mg, 0.42 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 85 °C durante la noche. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida para eliminar los volátiles y se disolvió en acetato de etilo, se lavó con agua. La capa acuosa se extrajo de nuevo con acetato de etilo (20 mL x 2). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se concentró bajo presión reducida para proporcionar el producto crudo. El compuesto crudo se purificó mediante HPLC preparativa (Método info: COLUMNA: CHIRALPAK-ADH (250*4.6) 5 □m; M.Fase-A: amoníaco a 0.1% en n-hexano:70; M.Fase-B: amoníaco 0.1% en IPA:30; FLUJO1mL/min) para proporcionar el Ejemplo 1184 (4.4 mg, 4.3%) y Ejemplo 1185 (6.0 mg, 5.9%).

Ejemplo 1184: LCMS: *m/z*, 492.1 (M+H); rt 2.21 min; Columna: XBridge BEH XP C18 (2.1 x 50 mm), 2.5 µm; Fase Movil A: acetato de amonio 10 mM: acetonitrilo (95:5), Fase Movil B: acetato de amonio 10 mM: acetonitrilo (5:95), Gradiente= 0-100 % B durante 3 minutos; Temperatura: 50 °C; Tasa de flujo: 1.1 mL/min; Detección: UV a 220 nm. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.22-8.15 (m, 1H), 8.13-8.05 (m, 1H), 7.61 (dd, *J*=6.5, 8.7 Hz, 1H), 7.43 (dd, *J*=2.6, 8.9 Hz, 1H), 7.24 (dt, *J*=2.7, 8.4 Hz, 1H), 6.91-6.45 (m, 1H), 6.14 (s, 1H), 4.31 (dd, *J*=5.0, 10.6 Hz, 1H), 4.14 (dd, *J*=5.9, 10.8 Hz, 1H), 4.00 (d, *J*=14.2 Hz, 1H), 3.70 (d, *J*=14.4 Hz, 1H), 3.56 (m, 2H), 3.55 (s, 3H), 3.50-3.42 (m, 1H), 3.29-3.21 (m, 1H), 3.11-3.04 (m, 1H), 2.92-2.82 (m, 1H), 2.55 (s, 1H).

Ejemplo 1185: LCMS: *m/z*, 492.2 (M+H); rt 2.21 min; Columna: XBridge BEH XP C18 (2.1 x 50 mm), 2.5 µm; Fase Movil A: acetato de amonio 10 mM: acetonitrilo (95:5), Fase Movil B: acetato de amonio 10 mM: acetonitrilo (5:95), Gradiente= 0-100 % B durante 3 minutos; Temperatura: 50 °C; Tasa de flujo: 1.1 mL/min; Detección: UV a 220 nm. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.21-8.16 (m, 1H), 8.13-8.05 (m, 1H), 7.61 (dd, *J*=6.4, 8.6 Hz, 1H), 7.43 (dd, *J*=2.6, 8.9 Hz, 1H), 7.24 (dt, *J*=2.7, 8.6 Hz, 1H), 6.92-6.50 (m, 1H), 6.14 (s, 1H), 4.31 (dd, *J*=5.0, 10.6 Hz, 1H), 4.14 (dd, *J*=5.9, 10.8 Hz, 1H), 4.00 (d, *J*=14.2 Hz, 1H), 3.70 (d, *J*=14.2 Hz, 1H), 3.65-3.57 (m, 2H), 3.55 (s, 3H), 3.50-3.42 (m, 1H), 3.30-3.23 (m, 1H), 3.11-3.03 (m, 1H), 2.91-2.83 (m, 1H), 2.55 (s, 1H).

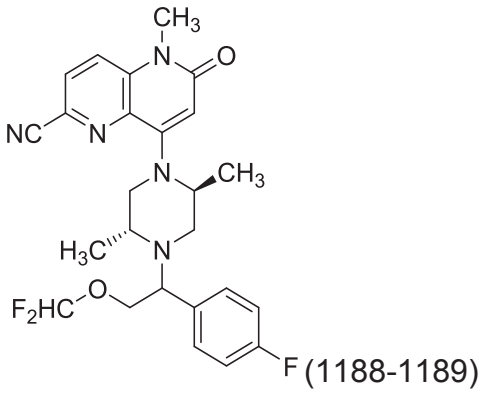
Los ejemplos en la tabla 45 se prepararon siguiendo el procedimiento general descrito en el Ejemplos 1184 y 1185, sustituyendo 1-(bromometil)-2-cloro-4-fluorobenceno por los bromuros de benzhidrilo o bromuros de bencilo apropiados en la secuencia sintética. Cuando la sintésis proporcionó una mezcla de diasterómeros, la mezcla se separó utilizando cualquiera cromatografía preparativa o cromatografía quiral preparativa. La estereoquímica absoluta no se asignó en el enlace de carbono-nitrógeno recién formado.

TABLA 45

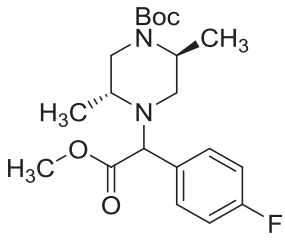
Ej. No.	Estructura	LCMS RT y Método	M+H	Estéreo quim.
1186		2.29 A	552.2	H
1187		2.29 A	552.2	H

EJEMPLOS 1188 Y 1189

8-((2S,5R)-4-(2-(difluorometoxi)-1-(4-fluorofenil)etil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo


(1188-1189)

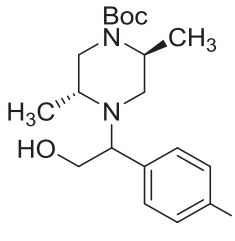
Intermedio 1188A: (2S,5R)-4-(1-(4-fluorofenil)-2-metoxi-2-oxoetil)-2,5-dimetilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo


(1188A)

A una solución agitada de (2S,5R)-2,5-dimetilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo (1.5 g, 7. mmol) en acetonitrilo (15 mL) se agregó DIPEA (3.7 mL, 21 mmol) y metil 2-bromo-2-(4-fluorofenil)acetato (1.9 g, 7.7 mmol). La mezcla de reacción se calentó hasta 85 °C durante 10 min y se agitó durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida para obtener un sólido gomoso color marrón. El compuesto crudo se purificó mediante cromatografía flash (utilizando columna de gel de sílice de 24 g; utilizando 5 % -10 % etilacetato/ éter Pet.) para obtener (2S,5R)-4-(1-(4-fluorofenil)-2-metoxi-2-oxoetil)-2,5-dimetilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo (2.35 g, 6.18 mmol, rendimiento 88%) como sólido de color marrón. LCMS: *m/z*, 379.3 (M-H); rt 1.13 min; Columna: Waters Acquity UPLC BEH C18 (2.1 x 50 mm) 1.7 µm, Fase Movil A: acetato de amonio 10 mM: acetonitrilo (95:5); Fase Movil B: acetato de amonio 10 mM:acetonitrilo (5:95), Gradiente = 20-90 % B durante 1.1 minutos, luego se realizó una retención de 0.6 minutos a 90 % B; Temperatura: 50 °C; Tasa de flujo: 0.7 mL/min; Detección: UV a 220 nm.

Intermedio 1188B: (2S,5R)-4-(1-(4-fluorofenil)-2-hidroxietil)-2,5-dimetilpiperazina-

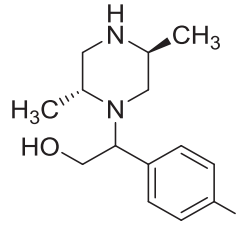
1-carboxilato de terc-butilo.



(1188B)

A una solución agitada de (2S,5R)-4-(1-(4-fluorofenil)-2-metoxi-2-oxoetil)-2,5-dimetilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo (0.9 g, 2.37 mmol) en etanol (10 mL) se agregó $NaBH_4$ (0.45 g, 11.83 mmol) y cloruro de calcio (1.3 g, 11.83 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. La reacción se apagó con agua (10 mL). La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida. El residuo se concentró con acetato de etilo (3 x 100 mL) y se lavó con salmuera. La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se evaporó bajo presión reducida para obtener (2S,5R)-4-(1-(4-fluorofenil)-2-hidroxietil)-2,5-dimetilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo (0.75 g, rendimiento 90%) como un aceite de color marrón. LCMS: *m/z*, 353.5 (M+H); rt 1.84 min; Columna: Waters Acquity UPLC BEH C18 (2.1 x 50 mm) 1.7 µm, Fase Movil A: acetato de amonio 10 mM: acetonitrilo (95:5); Fase Movil B: acetato de amonio 10 mM: acetonitrilo (5:95), Gradiente= 20-90 % B durante 1.1 minutos, luego se realizó una retención de 0.6 minutos a 90 % B; Temperatura: 50 °C; Tasa de flujo: 0.7 mL/min; Detección: UV a 220 nm.

Intermedio 1188C: 2-((2R,5S)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-2-(4-fluorofenil)etan-1-ol, HCl

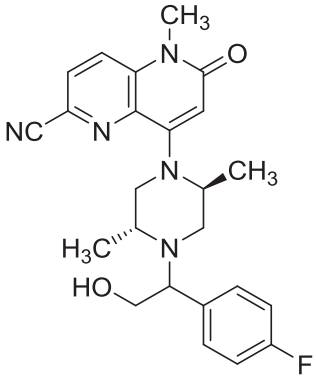


(1188C)

A una solución agitada de (2S,5R)-4-(1-(4-fluorofenil)-2-hidroxietil)-2,5-dimetilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo (300 mg, 0.85 mmol) en DCM (5 mL) se agregó HCl en dioxano (2 mL, 65.8 mmol). La mezcla de reacción se

agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida para obtener un sólido color marrón. El compuesto crudo se trituró con DCM y hexano (1:4) para obtener un residuo sólido. El material sólido se filtró para obtener 2-((2R,5S)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-2-(4-fluorofenil)etan-1-ol, HCl (0.2 g, rendimiento 71%) como aceite de color marrón. LCMS: *m/z*, 253.4 (M+H); rt 0.45 min; Columna: Waters Acquity UPLC BEH C18 (2.1 x 50 mm) 1.7 µm, Fase Movil A: acetato de amonio 10 mM: acetonitrilo (95:5); Fase Movil B: acetato de amonio 10 mM: acetonitrilo (5:95), Gradiente= 20-100 % B durante 2 minutos, luego se realizó una retención de 0.2 minutos a 100 % B; Temperatura: 50 °C; Tasa de flujo: 0.7 mL/min; Detección: UV a 220 nm).

Intermedio 1188D: 8-((2S,5R)-4-(1-(4-fluorofenil)-2-hidroxietil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo.



(1188D)

A una solución agitada de 2-((2R,5S)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-2-(4-fluorofenil)etan-1-ol, HCl (208 mg, 0.72 mmol) en acetonitrilo (8 mL) se agregó DIPEA (0.31 mL, 1.8 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 5 min y se agregó 6-ciano-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-4-il trifluorometanosulfonato (200 mg, 0.6 mmol). La mezcla de reacción se calentó hasta 85 °C durante 5 min y se agitó durante 3 h. La mezcla de reacción se filtró a través de la cama Celite y se concentró bajo una bomba de alta presión para obtener una goma color marrón. El compuesto crudo se purificó mediante cromatografía flash (utilizando columna de gel de sílice de 24 g; utilizando 88 % - 95 % etilacetato/ éter Pet) para obtener 8-((2S,5R)-4-(1-(4-fluorofenil)-2-

hidroxietil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo (200 mg, 0.46 mmol, rendimiento 77 %) como un sólido color marrón. LCMS: *m/z*, 436.2 (M+H); rt 1.12 -1.15 min; Columna: Waters Acquity UPLC BEH C18 (2.1 x 50 mm) 1.7 µm, Fase Movil A: acetato de amonio 10 mM: acetonitrilo (95:5); Fase Movil B: acetato de amonio 10 mM: acetonitrilo (5:95), Gradiente= 20-100 % B durante 2 minutos, luego se realizó una retención de 0.2 minutos a 100 % B; Temperatura: 50 °C; Tasa de flujo: 0.7 mL/min; Detección: UV a 220 nm).

EJEMPLOS 1188 y 1189: 8-((2S,5R)-4-(2-(difluorometoxi)-1-(4-fluorofenil)etil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo.

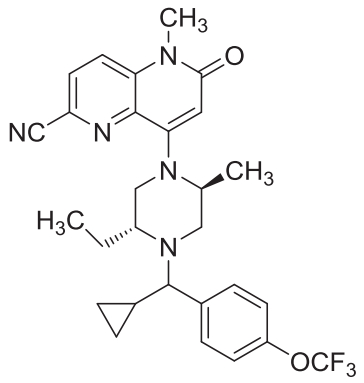
A una solución agitada de 8-((2S,5R)-4-(1-(4-fluorofenil)-2-hidroxietil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo (100 mg, 0.23 mmol) en DCM (3 mL)/agua (3 mL) se agregó (bromodifluorometil) trimetilsilano (466 mg, 2.30 mmol) y KOAc (90 mg, 0.918 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La reacción se apagó con agua (5 mL). La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 mL). La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se evaporó bajo presión reducida para obtener un aceite de color marrón. El material crudo se purificó mediante HPLC preparativa (Columna: Celulosa 4 (250 x 21.2) mm, 5 µm; M. Fase: 0.1% DEA en acetonitrilo; Tasa de flujo: 20 mL/min; Isocrático) para obtener 8-((2S,5R)-4-(2-(difluorometoxi)-1-(4-fluorofenil)etil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo.

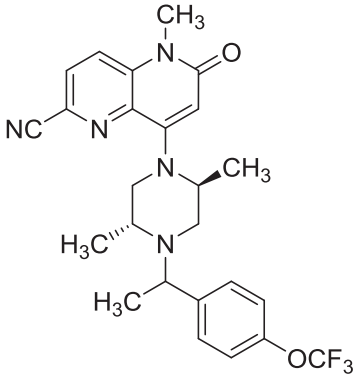
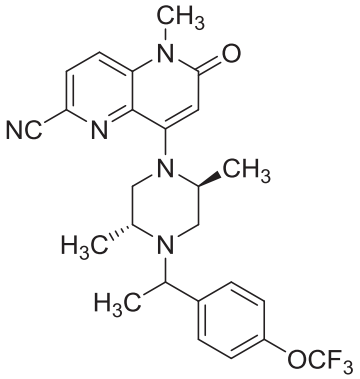
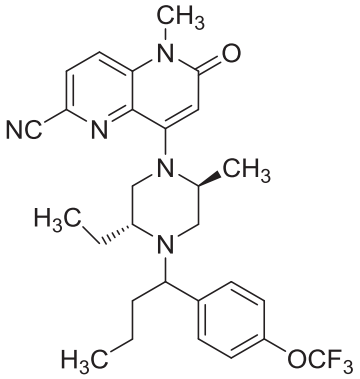
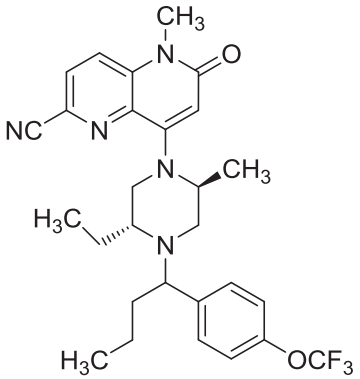
Ejemplo 1188: (1.0 mg, 1.94 µmol, rendimiento 0.84 %). LCMS: *m/z*, 486.2 (M+H); rt 2.147 min; Columna: XBridge BEH XP C18 (2.1 x 50 mm), 2.5 µm; Fase Movil A: acetato de amonio 10 mM: acetonitrilo (95:5), Fase Movil B: acetato de amonio 10 mM: acetonitrilo (5:95), Gradiente= 0-100 % B durante 3 minutos; Temperatura: 50 °C; Tasa de flujo: 1.1 mL/min; Detección: UV a 220 nm. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.11-8.17 (m, 1 H), 8.04-8.09 (m, 1 H), 7.43-7.53 (m, 2 H), 7.21 (t, *J*=8.80 Hz, 2 H), 6.63 (s, 1 H), 6.02 (s, 1 H), 4.32-

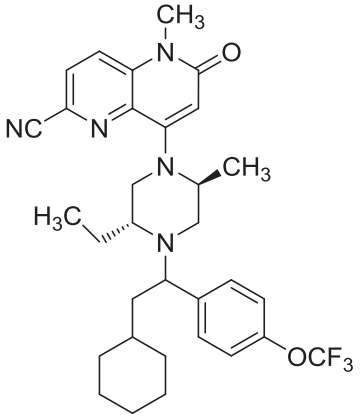
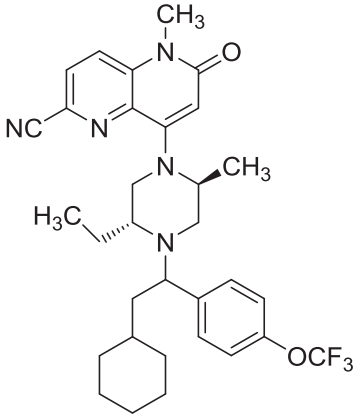
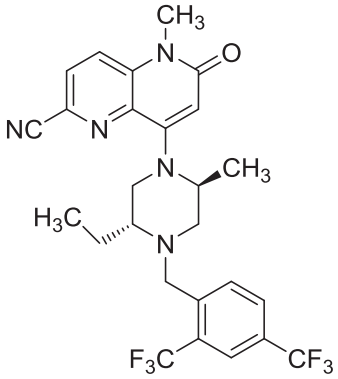
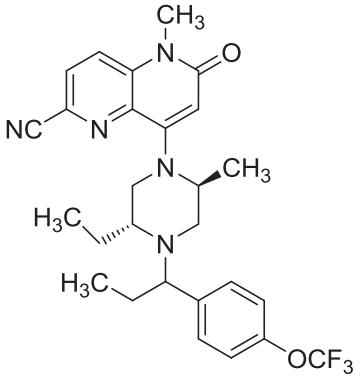
4.44 (m, 1H), 4.13(dd, *J*=10.39, 5.26 Hz, 1 H), 3.98-4.08 (m, 1 H), 3.90 (t, *J*=5.38 Hz, 1 H), 3.68-3.77 (m, 1H), 2.09-2.15 (m, 1 H), 3.52 (s, 4 H), 1.21 (d, *J*=6.36 Hz, 3 H), 1.02 (d, *J*=6.36 Hz, 3 H).

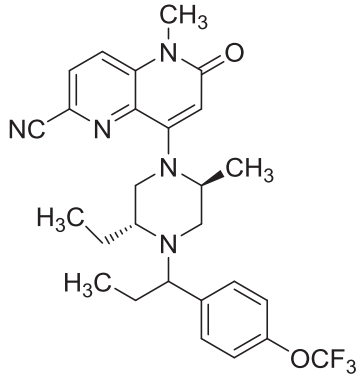
Ejemplo 1189: (1.0 mg, 2.06 µmol, rendimiento 0.9 %). LCMS: *m/z*, 486.1 (M+H); rt 2.161 min; Columna: XBridge BEH XP C18 (2.1 x 50 mm), 2.5 µm; Fase Movil A: acetato de amonio 10 mM: acetonitrilo (95:5), Fase Movil B: acetato de amonio 10 mM: acetonitrilo (5:95), Gradiente= 0-100 % B durante 3 minutos; Temperatura: 50 °C; Tasa de flujo: 1.1 mL/min; Detección: UV a 220 nm. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.13-8.17 (m, 1 H), 8.02-8.08 (m, 1 H), 7.42-7.49 (m, 2 H), 7.11-7.22 (m, 2 H), 6.56-6.67 (m, 1 H), 6.01 (s, 1 H), 4.31-4.43 (m, 1 H), 4.14-4.22 (m, 1 H), 4.05 (dd, *J*=10.39, 6.24 Hz, 1 H), 3.82 (t, *J*=5.14 Hz, 1 H), 3.67-3.76 (m, 1 H), 3.52 (s, 4 H), 3.32 (m, 1H), 2.77-2.82 (m, 1 H), 2.09-2.15 (m, 1 H), 1.19 (d, *J*=6.11 Hz, 3 H), 1.09 (d, *J*=6.36 Hz, 3 H).

Los ejemplos en la Tabla 46 se prepararon siguiendo el procedimiento general descrito en el Ejemplos 1188-1189.

Ej. No.	Estructura	QC Método IDs	Obs. MS Ion	Estéreo Quim	RT	Método
1190		2	526.1	D	1.81	A

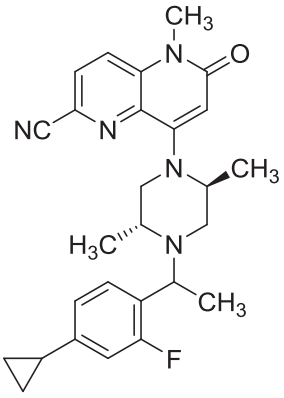
1191		2	499.9	H	1.58	B
1192		1	499.9	H	2.53	B
1193		1	444.1	H	2.78	A
1194		1	444.1	H	2.72	A

1195		2	582.2	H	2.09	A
1196		1	582.2	H	2.96	A
1197		1	538.3	H	2.71	A
1198		1	514.3	H	2.79	A

1199		1	514.3	H	2.68	A

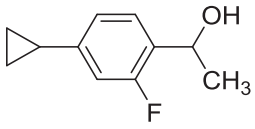
EJEMPLOS 1200 Y 1201

8-((2S,5R)-4-(1-(4-ciclopropil-2-fluorofenil)etil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo



(1200-1201)

Intermedio 1200A: 1-(4-ciclopropil-2-fluorofenil)etan-1-ol

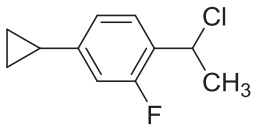


(1200A)

A una solución agitada de 4-ciclopropil-2-fluorobenzaldehído (0.65 g, 3.96 mmol) en tetrahidrofurano (10 mL) se agregó cloruro de metilmagnesio (1.98 mL, 5.94 mmol, 3M en THF) por goteo a 0 °C bajo nitrógeno durante 5 min. La mezcla de reacción se calentó lentamente a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 2 h. La reacción se apagó con solución acuosa saturada de cloruro de amonio (80 mL). La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 mL). La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se evaporó bajo presión reducida para proporcionar

el producto crudo. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.4-7.29 (m, 1H), 6.96-6.88 (m, 1H), 6.85-6.74 (m, 1H), 5.17 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H), 4.98-4.84 (m, 1H), 1.94-1.83 (m, 1H), 1.28 (d, *J* = 6.0 Hz, 3H), 0.97-0.86 (m, 2H), 0.68-0.58 (m, 2H).

Intermedio 1200B: 1-(1-cloroetil)-4-ciclopropil-2-fluorobenceno



(1200B)

A una solución agitada de 1-(4-ciclopropil-2-fluorofenil)etan-1-ol (0.6 g, 3.33 mmol) en DCM (4 mL) se agregó $SOCl_2$ (0.97 mL, 13.32 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó a 40 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró bajo presión reducida para obtener 1-(1-cloroetil)-4-ciclopropil-2-fluorobenceno (0.59 g, rendimiento 91%) como aceite de color marrón. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.59-7.37 (m, 1H), 7.06-6.85 (m, 2H), 5.50-5.42 (m, 1H), 2.03-1.90 (m, 1H), 1.81 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 1.04-0.92 (m, 2H), 0.78-0.65 (m, 2H).

EJEMPLOS 1200 y 1201: 8-((2S,5R)-4-(1-(4-ciclopropil-2-fluorofenil)etil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo

A una suspensión agitada de sal de hidrocloruro de 8-((2S,5R)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo (100 mg, 0.30 mmol) en acetonitrilo (8 mL) se agregó DIPEA (0.16 mL, 0.9 mmol) y 1-(1-cloroetil)-4-ciclopropil-2-fluorobenceno (71.4 mg, 0.36 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó a 85 °C durante 16 h, se enfrió a temperatura ambiente y se concentró bajo presión reducida para obtener el producto crudo, el cual se purificó mediante HPLC preparativa (Prep HPLC Método info: Column CELULOSA 5 [250 X 30mm], 5 micras; M. Fase: 0.1% DEA en MeOH; ISOCRÁTICO) para obtener el Ejemplo 1200 y Ejemplo 1201.

Ejemplo 1200: (28.6 mg, rendimiento 20 %). LCMS: *m/z* = 460.3 (M+H); Tiempo de retención 2.46 min [info del Método LCMS: A: agua al 95%: acetonitrilo al 5% ; 10 mM NH_4OAc; B: agua al 5%: acetonitrilo al 95%; 10 mM

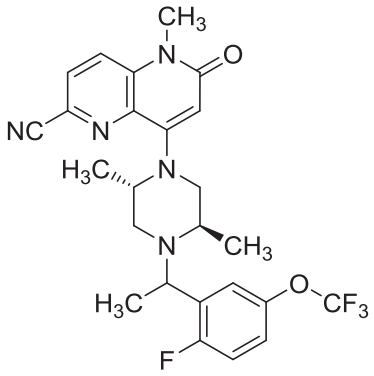
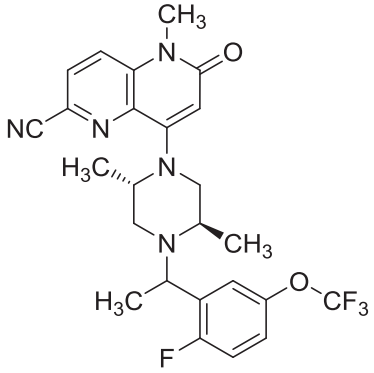
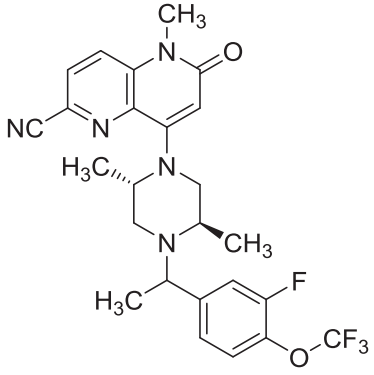
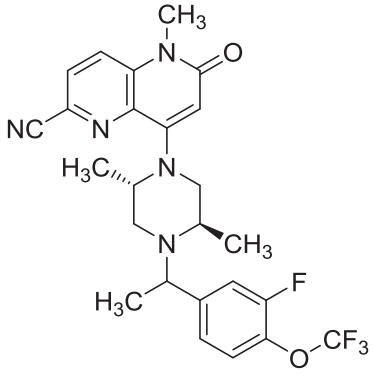
NH_4OAc; Flujo 1.1 mL/min; Temp: 50 °C; Columna: Ascentis Express C18 (50 x 2.1)mm, 2.7 µm; Tiempo (min): 0-3 %B: 0-100). ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.18-8.12 (m, 1H), 8.09-8.02 (m, 1H), 7.34-7.43 (m, 1H), 6.95 (dd, *J* = 1.5, 8.1 Hz, 1H), 6.86 (dd, *J* = 1.7, 12.0 Hz,1H), 5.99 (s, 1H), 4.63 (br d, *J* = 3.7 Hz, 1H), 3.97 (q, *J* = 6.8 Hz, 1H), 3.52 (s, 3H), 3.45-3.38 (m, 1H), 3.35 (br d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 2.98, (dd, *J* = 3.4, 11.5 Hz, 1H), 2.80 (br dd, *J* = 3.1, 5.7 Hz, 1H), 2.71 (dd, *J* = 2.3, 11.6 Hz, 1H), 1.96-1.86 (m, 1H), 1.26 (d, *J*=6.6 Hz, 3 H), 1.23 (d, *J*=6.4 Hz, 3 H), 1.00 (d, *J* = 6.6 Hz,3H), 0.98-0.91 (m, 2H), 0.73-0.65 (m, 2H).

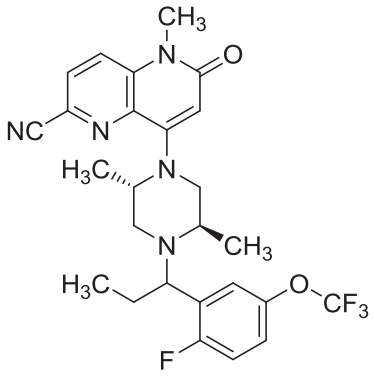
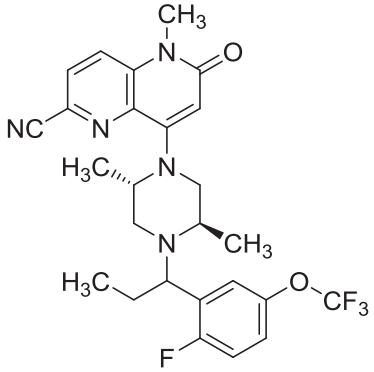
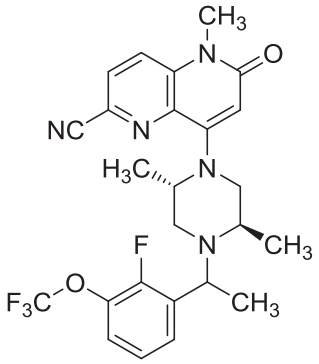
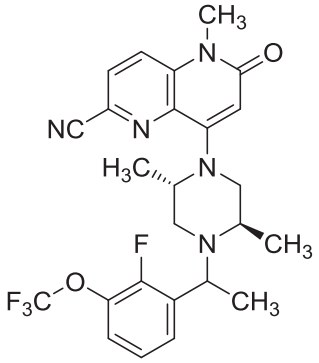
Ejemplo 1200: (30.4 mg, rendimiento 21 %). LCMS: *m/z* = 460.3 (M+H); tiempo de retención 2.47 min [Método LCMS: A: agua al 95%: acetonitrilo al 5% ; 10 mM NH_4OAc; B: agua al 5%: acetonitrilo al 95%; 10 mM NH_4OAc; Flujo 1.1 mL/min; Temp: 50 °C; Columna: Ascentis Express C18 (50 x 2.1) mm, 2.7 µm; Tiempo (min): 0-3; %B: 0-100). ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.19-8.13 (m, 1H), 8.10-8.03 (m, 1H), 7.37-7.46 (m, 1H), 6.94 (dd, *J* = 1.5, 8.1 Hz, 1H), 6.83 (dd, *J* = 1.7, 12.0 Hz,1H), 6.01 (s, 1H), 4.43-4.31 (m, 1H), 3.93-3.74 (m, 3H), 3.57-3.43 (m, 3H), 3.17 (d, *J* = 4.6 Hz, 1H), 2.75 (dd, *J* = 3.2, 11.5 Hz, 1H), 2.17-2.10 (m, 1H), 1.98-1.85 (m, 1H), 1.27 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H), 1.16 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H), 1.10 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H), 0.97-0.91 (m, 2H), 0.73-0.66 (m, 2H).

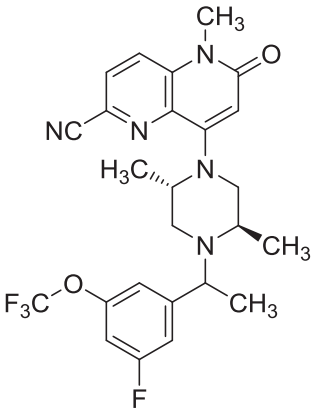
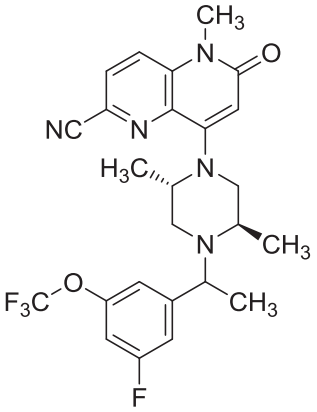
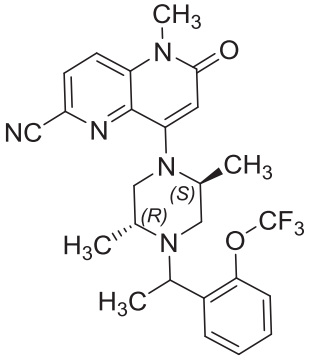
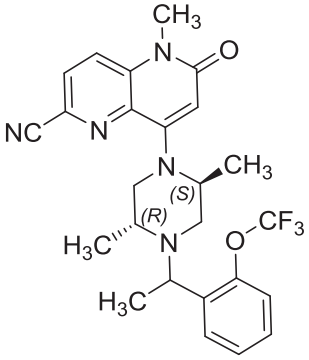
Los ejemplos en la Tabla 47 se prepararon a partir del procedimiento general descrito en los EJEMPLOS 1200 y 1201, utilizando el aldehído apropiado. Cuando la reacción proporcionó una mezcla de diasterómeros, la mezcla se separó en la etapa final utilizando cualquiera cromatografía preparativa o cromatografía quiral preparativa. La estereoquímica absoluta no se asignó en el enlace de carbono-nitrógeno recién formado.

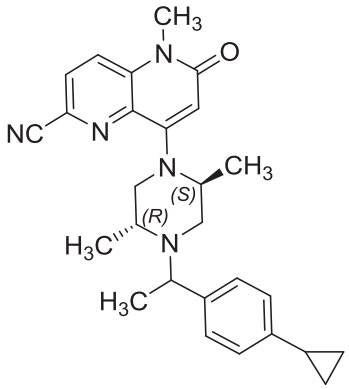
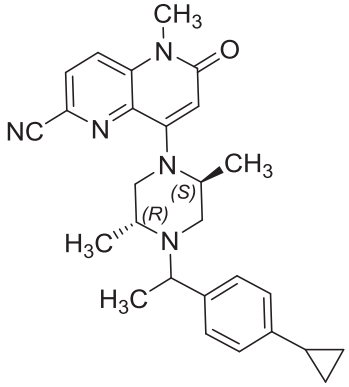
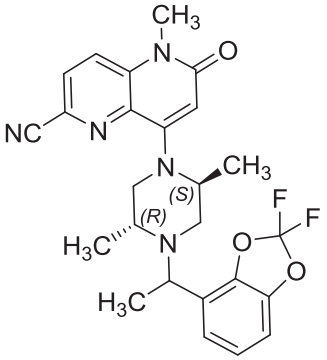
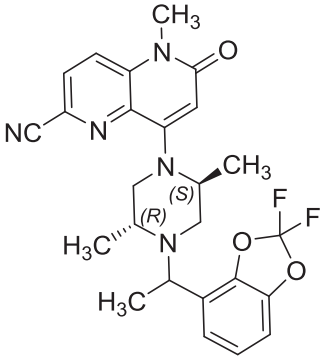
TABLA 47

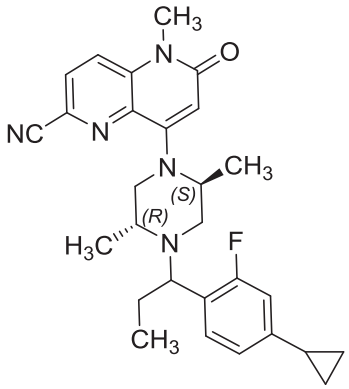
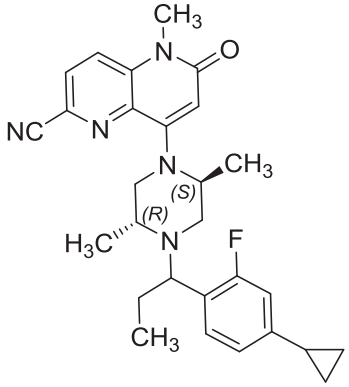
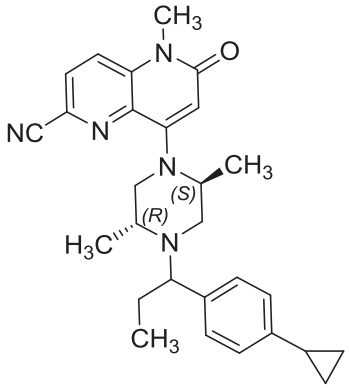
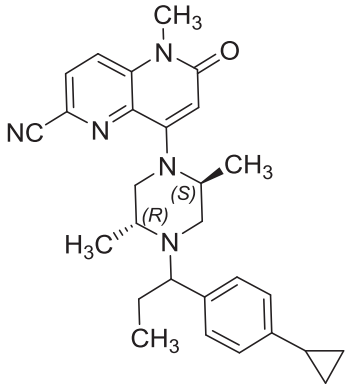
Ej. No.	Estructura	M+H	Estéreo quim	LCMS RT y Método

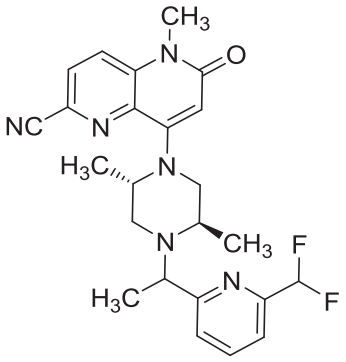
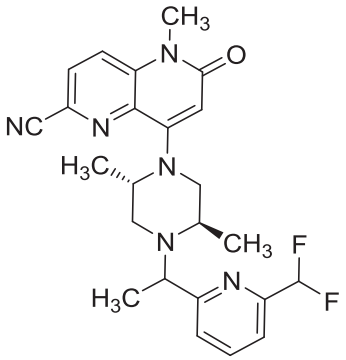
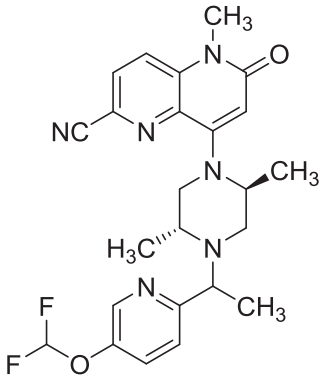
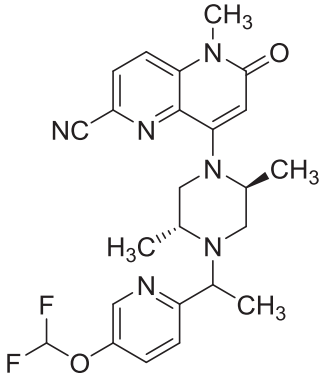
1202		504.2	H	2.49 A
1203		504.2	H	2.50 A
1204		504.2	H	2.50 A
1205		504.2	H	2.46 A

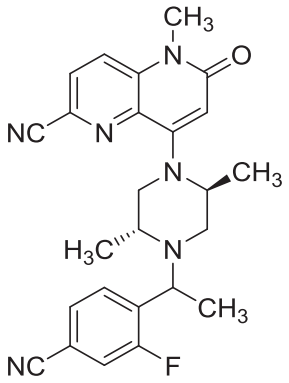
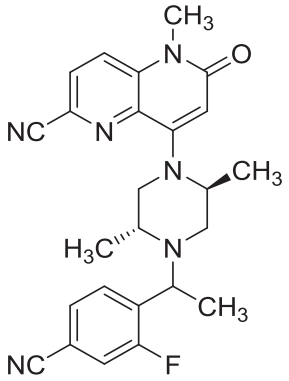
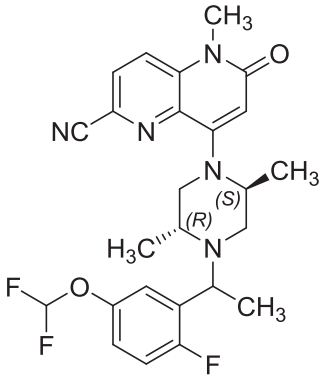
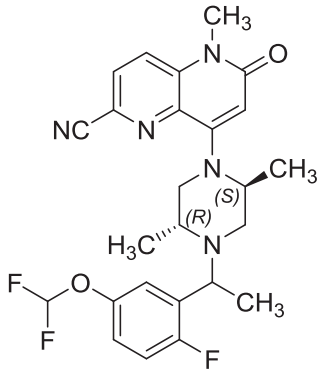
1206		518.2	H	2.52 A
1207		518.2	H	2.55 A
1208		504.2	H	2.44 A
1209		504.2	H	2.45 A

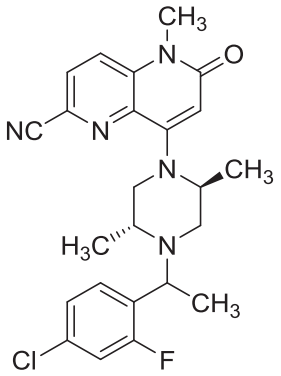
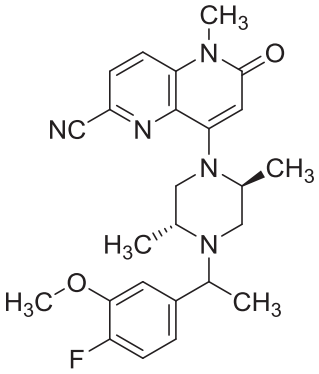
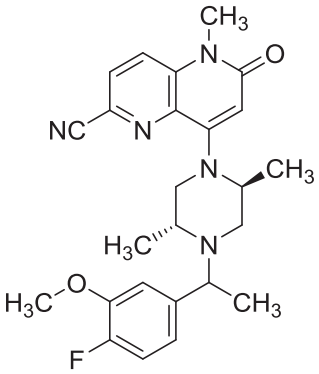
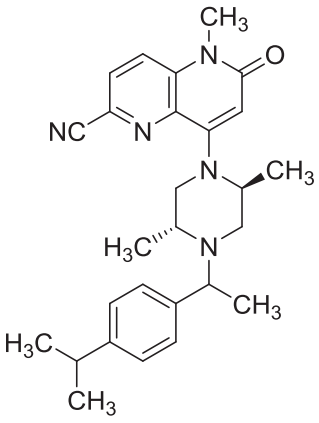
1210		504.2	H	2.49 A
1211		504.1	H	2.49 A
1212		486.2	H	2.5 A
1213		486.2	H	2.48 A

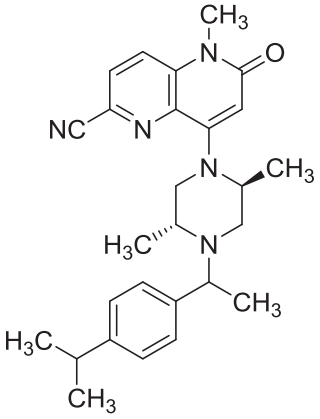
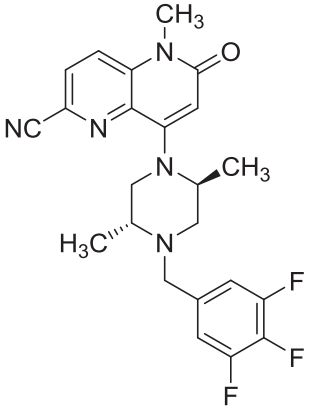
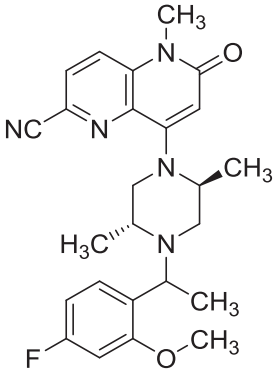
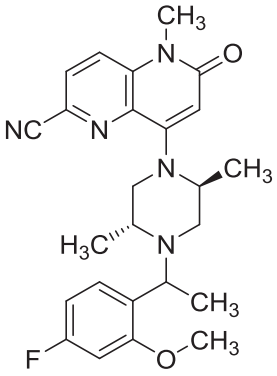
1214		442.2	H	2.46 A
1215		442.2	H	2.49 A
1216		482.2	H	2.41 A
1217		482.2	H	2.36 A

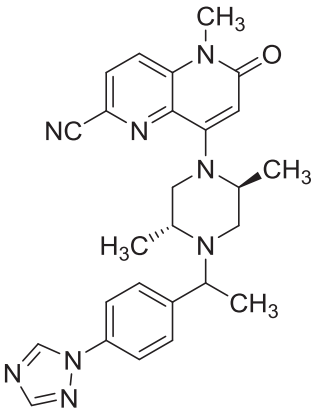
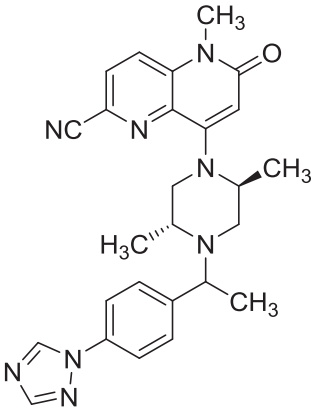
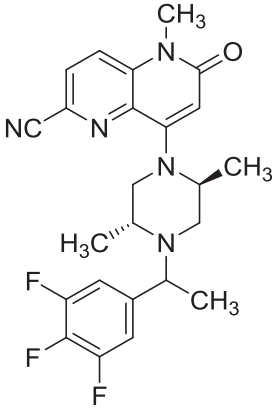
1218		474.3	H	2.57 A
1219		474.3	H	2.59 A
1220		456.3	H	2.55 A
1221		456.3	H	2.59 A

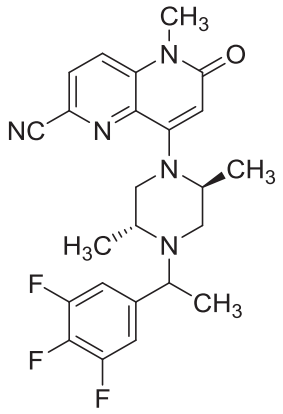
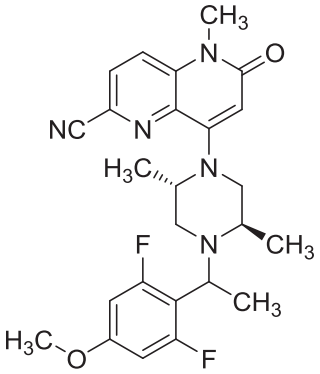
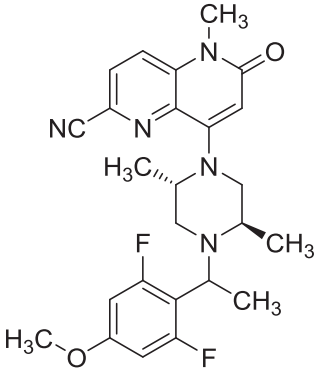
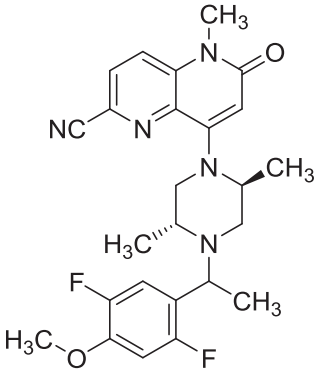
1222		453.2	H	1.96 A
1223		453.2	H	1.95 A
1224		469.2	H	1.84 A
1225		469.2	H	1.85 A

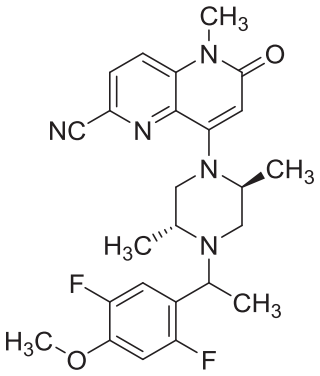
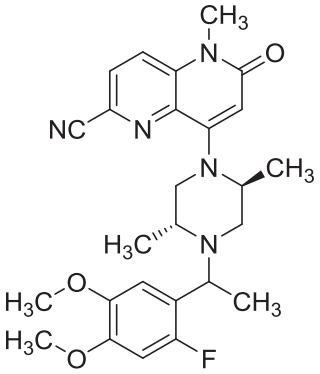
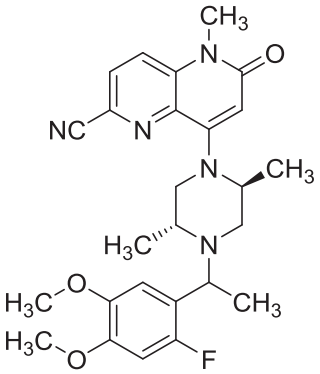
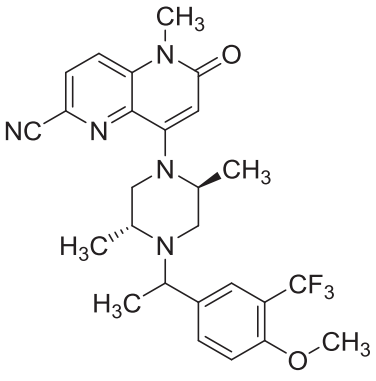
1226		445.1	H	2.08 A
1227		445.2	H	2.05 A
1228		486.3	H	2.26 A
1229		486.3	H	2.25 A

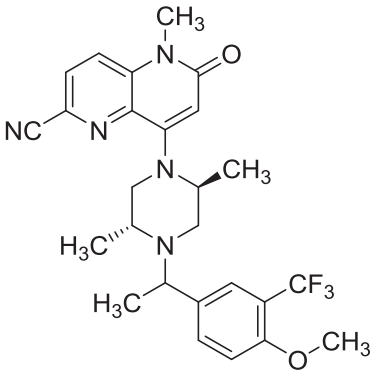
1230		454.1	H	2.41 A
1231		450.2	H	2.14 A
1232		450.2	H	2.16 A
1233		444.3	H	2.53 A

1234		444.3	H	2.56 A
1235		442.1	H	2.21 A
1236		450.2	H	2.21 A
1237		450.2	H	2.17 A

1238		469.2	H	1.76 A
1239		469.1	H	1.78 A
1240		456.1	H	2.32 A

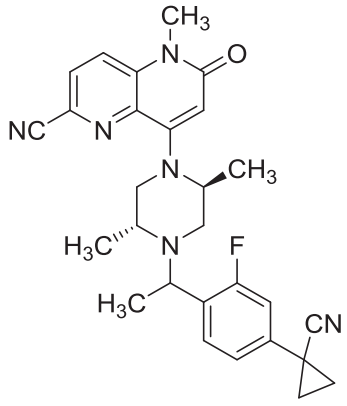
1241		456.1	H	2.35 A
1242		468.3	H	2.22 A
1243		468.3	H	2.23 A
1244		468.3	H	2.17 A

1245		468.3	H	2.18 A
1246		480.3	H	2.02 A
1247		480.3	H	2.01 A
1249		500.3	H	2.28 A

1250		500.3	H	2.31 A

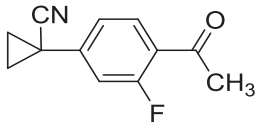
EJEMPLOS 1251 Y 1252

8-((2S,5R)-4-(1-(4-(1-cianociclopropil)-2-fluorofenil)etil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo



(1251-1252)

Intermedio 1251A: 1-(4-acetil-3-fluorofenil)ciclopropano-1-carbonitrilo

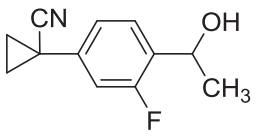


(1251A)

A una solución agitada de 1-(4-bromo-3-fluorofenil)ciclopropano-1-carbonitrilo (0.15 g, 0.63 mmol) en 1,4-dioxano (5 mL) se agregó tributil(1-etoxivinil)estannano (0.25 mL, 0.75 mmol) y $Pd(PPh_3)_4$ (36.1 mg, 0.03 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se degasificó con nitrógeno y se calentó a 90 °C durante 16 h, se enfrió a temperatura ambiente y los volátiles se eliminaron bajo presión reducida para obtener el producto crudo, el cual se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (24g, corrida de solvente: 0-50% EtOAc en éter Pet) para proporcionar 1-(4-acetil-3-

fluorofenil)ciclopropano-1-carbonitrilo (80 mg, rendimiento 63%). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.79-7.89 (m, 1H), 7.45-7.05 (m, 2H), 2.57 (d, *J* = 4.1 Hz, 3H), 1.94-1.85 (m, 2H), 1.73-1.62 (m, 2H).

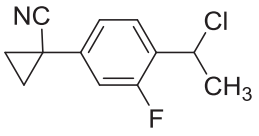
Intermedio 1251B: 1-(3-fluoro-4-(1-hidroxietil)fenil)ciclopropano-1-carbonitrilo



(1251B)

A una solución de 1-(4-acetil-3-fluorofenil)ciclopropano-1-carbonitrilo (120 mg, 0.59 mmol) en metanol (5 mL) se agregó $NaBH_4$ (45 mg, 1.18 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 2 h. La reacción se apagó con agua (5 mL). La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo (2 x 20 mL). La capa orgánica combinada se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se evaporó bajo presión reducida para obtener 1-(3-fluoro-4-(1-hidroxietil)fenil)ciclopropano-1-carbonitrilo (100 mg, rendimiento 83%). ^{1}H NMR (300 MHz, Cloroformo-d) δ ppm 7.44-7.54 (m, 1H), 7.09 (br d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 6.95 (d, *J* = 11.4 Hz, 1H), 5.18 (br dd, *J* = 3.8, 5.9 Hz, 1H), 4.12 (q, *J* = 7.1 Hz, 1H), 1.50 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H), 1.45-1.35 (m, 2H), 1.26 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H).

Intermedio 1251C: 1-(4-(1-cloroetil)-3-fluorofenil)ciclopropano-1-carbonitrilo



(1251C)

A una solución de 1-(3-fluoro-4-(1-hidroxietil)fenil)ciclopropano-1-carbonitrilo (80 mg, 0.39 mmol) en diclorometano (1.0 mL) se agregó $SOCl_2$ (0.14 mL, 1.95 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Los volátiles se eliminaron de la mezcla de reacción bajo presión reducida para obtener el producto crudo. ^{1}H NMR (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ ppm 7.36-7.46 (m, 1H), 6.79-6.65 (m, 1H), 6.60 (dd, *J* = 2.5, 12.0 Hz, 1H), 5.38 (q, *J* = 7.0 Hz, 1H), 1.84 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H), 0.75-0.60 (m, 2H), 0.42-0.25 (m, 2H).

EJEMPLOS 1251 y 1252: 8-((2S,5R)-4-(1-(4-(1-cianociclopropil)-2-fluorofenil)etil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo

A una suspensión agitada de 8-((2S,5R)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo (100 mg, 0.3 mmol) hidrocloruro en acetonitrilo (2.0 mL) se agregó DIPEA (0.16 mL, 0.9 mmol) y 1-(4-(1-cloroetil)-3-fluorofenil)ciclopropano-1-carbonitrilo (80 mg, 0.36 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 4 h, se enfrió a temperatura ambiente, se disolvió en acetato de etilo (40 mL) y se lavó con agua (5 mL x 2). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se evaporó bajo presión reducida para obtener el producto crudo, el cual se purificó a través HPLC preparativa (Método Information: Column CELULOSA 5 [(250 X 4.6mm), 5 micras; FASE MOVIL A: 0.1 % DEA en acetonitrilo; FASE MOVIL B: 0.1 % DEA en metanol] para obtener EJEMPLOS 1251 y 1252.

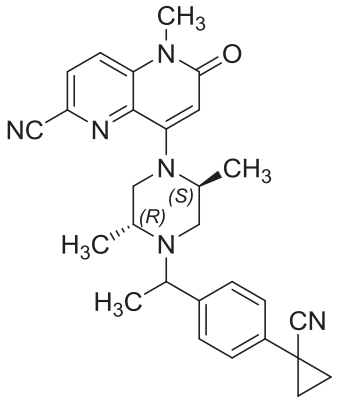
Ejemplo 1251: (7 mg, rendimiento 5%). LCMS: *m/z* = 485.2 (M+H); tiempo de retención 1.25 min [Método LCMS: Columna: XBridge BEH XP C18 (2.1 x 50 mm), 2.5 µm; Fase Movil A: 0.1 % TFA: acetonitrilo (95:5), Fase Movil B: 0.1 % TFA: acetonitrilo (5:95), Gradiente= 0-100 % B durante 3 minutos; Temperatura: 50 °C; Tasa de flujo: 1.1 mL/min; Detección: UV a 220 nm]. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.20-8.14 (m, 1H), 8.11-8.03 (m, 1H), 7.53-7.63 (m, 1H), 7.27 (dd, *J* = 1.8, 8.2 Hz, 1H), 7.11 (dd, *J* = 2.0, 11.5 Hz, 1H), 6.00 (s, 1H), 4.71-4.58 (m, 1H), 4.03 (q, *J* = 6.4 Hz, 1H), 3.53 (s, 3H), 3.46-3.40 (m, 1H), 3.37 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 3.00 (dd, *J* = 3.5, 11.1 Hz, 1H), 2.82-2.70 (m, 2H), 1.80-1.75 (m, 2H), 1.61-1.56 (m, 2H), 1.28 (d, J=6.6 Hz, 3 H), 1.24 (d, J=6.6 Hz, 3 H), 1.02 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H).

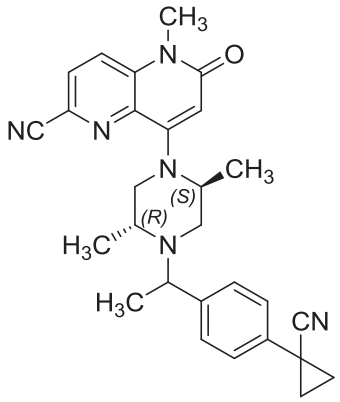
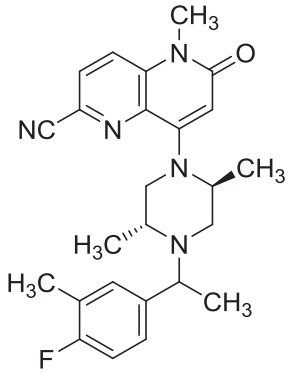
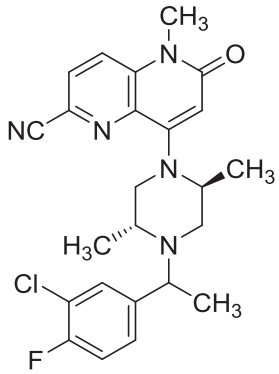
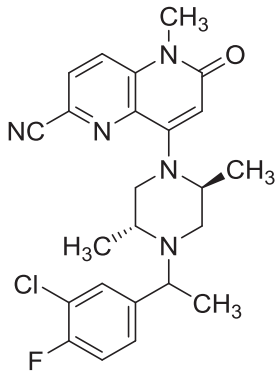
Ejemplo 1252: (8.9 mg, rendimiento de 6 %). LCMS: *m/z* = 485.2 (M+H); tiempo de retención 1.26 min [Método LCMS: Columna: XBridge BEH XP C18 (2.1 x 50 mm), 2.5 µm; Fase Movil A: 0.1 % TFA: acetonitrilo (95:5), Fase Movil B: 0.1 % TFA: acetonitrilo (5:95), Gradiente= 0-100 % B durante 3 minutos; Temperatura: 50 °C; Tasa de flujo: 1.1 mL/min; Detección: UV a 220 nm]. ^{1}H

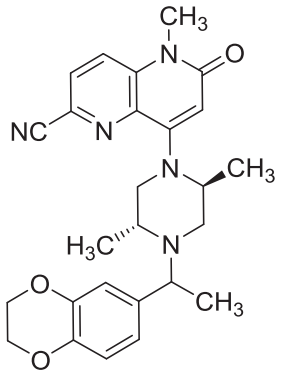
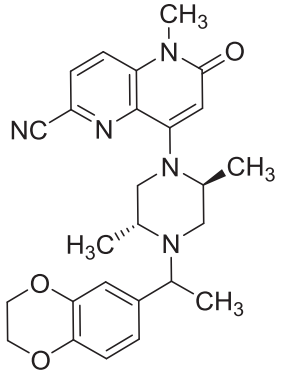
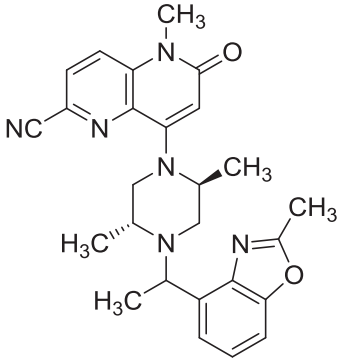
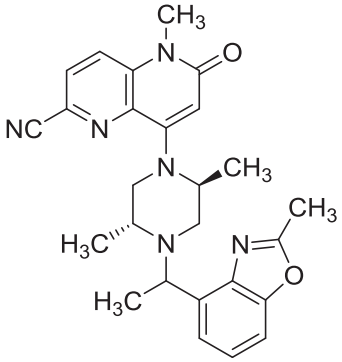
NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.20-8.13 (m, 1H), 8.11-8.01 (m, 1H), 7.55-7.65 (m, 1H), 7.25 (dd, *J* = 2.0, 8.1 Hz, 1H), 7.08 (dd, *J* = 2.0, 11.5 Hz, 1H), 6.02 (s, 1H), 4.46-4.34 (m, 1H), 3.94-3.75 (m, 2H), 3.58-3.46 (m, 5H), 3.17 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 2.81-2.73 (m, 1H), 1.81-1.74 (m, 2H), 1.60-1.53 (m, 2H), 1.29 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H), 1.17 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H), 1.12 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H).

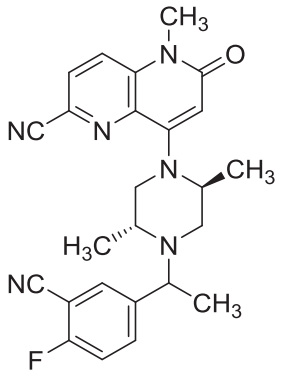
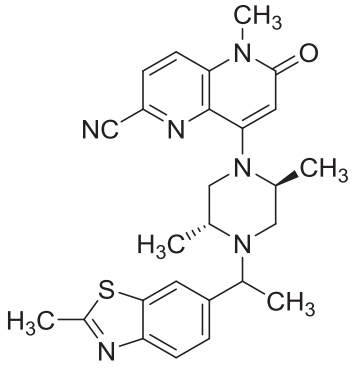
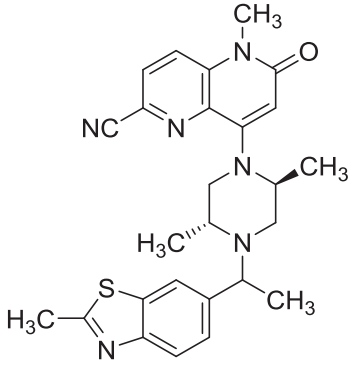
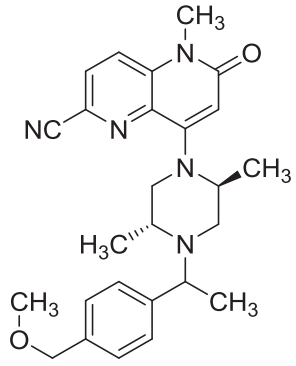
Los ejemplos en la Tabla 48 se prepararon a partir del procedimiento general descrito en EJEMPLOS 1251 y 1252, utilizando bromuro apropiado. Cuando la reacción proporcionó una mezcla de diasterómeros, la mezcla se separó en la etapa final utilizando cualquiera cromatografía preparativa o cromatografía quiral preparativa. La estereoquímica absoluta no se asignó en el enlace de carbono-nitrógeno recién formado.

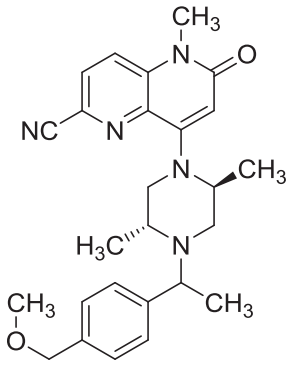
TABLA 48

Ej. No.	Estructura	M+H	Estéreo quim	LCMS RT y Método
1253		467.2	H	2.09 A

1254		467.2	H	1.23 B
1255		434.2	H	2.42 A
1256		454.1	H	2.35 A
1257		454.1	H	2.38 A

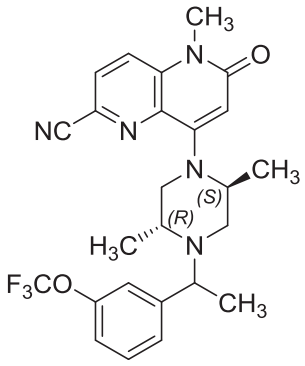
1258		460.3	H	2.00 A
1259		460.1	H	2.04 A
1260		457.3	H	1.99 A
1261		457.3	H	1.99 A

1262		445.3	H	2.05 A
1263		473.3	H	2.01 A
1264		473.3	H	2.04 A
1265		446.3	H	2.07 A

1266		446.3	H	2.1 A

EJEMPLOS 1267 Y 1268

8-((2S,5R)-2,5-dimetil-4-(1-(3-(trifluorometoxi)fenil)etil)piperazin-1-il)-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo



(1267-1268)

A una suspención de 8-((2S,5R)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo (100 mg, 0.3 mmol) en acetonitrilo (2 mL) se agregó DIPEA (0.16 mL, 0.90 mmol) y 1-(1-bromoetil)-3-(trifluorometoxi)benceno (97 mg, 0.36 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 4 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con agua y se extrajo dos veces con acetato de etilo (20 mL). La capa orgánica combinada se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se evaporó bajo presión reducida para obtener el producto crudo el cual se purificó a través HPLC preparativa (Información del Método: Column CELULOSA-2 [(250 X 4.6mm), 5 micras; FASE MOVIL: 0.1% DEA en metanol] para obtener los EJEMPLOS 1267 y 1268.

Ejemplo 1267: Las fracciones puras se evaporaron hasta sequedad para proporcionar el Ejemplo 1267 (6.3 mg, rendimiento 4 %). LCMS: *m/z* = 486.2

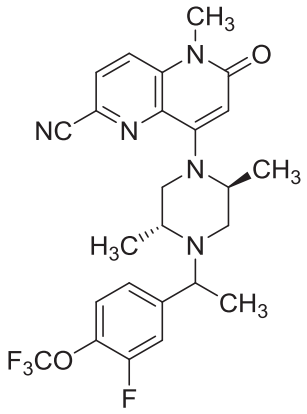
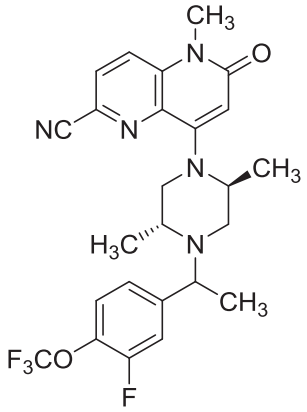
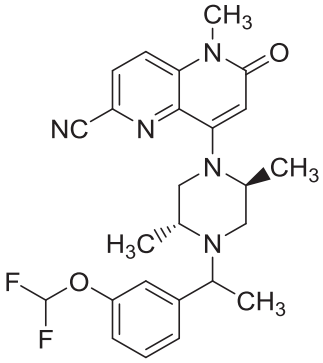
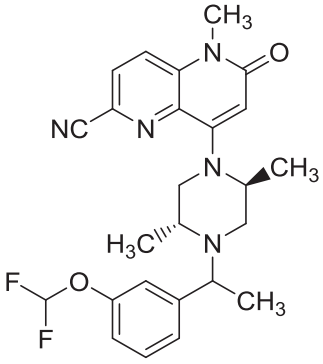
(M+H); tiempo de retención 1.44 min [Método LCMS: Columna: XBridge BEH XP C18 (2.1 x 50 mm), 2.5 µm; Fase Movil A: TFA al 0.1 %: acetonitrilo (95:5), Fase Movil B: TFA al 0.1 %: acetonitrilo (5:95), Gradiente= 0-100 % B durante 3 minutos; Temperatura: 50 °C; Tasa de flujo: 1.1 mL/min; Detección: UV a 220 nm]. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.19-8.14 (m, 1H), 8.11-8.04 (m, 1H), 7.44-7.52 (m, 2H), 7.39 (s, 1H), 7.25 (br d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.00 (s, 1H), 4.66 (br dd, J = 2.8, 3.8 Hz, 1H), 3.78 (q, J = 6.5 Hz, 1H), 3.53 (s, 3H), 3.47-3.36 (m, 2H), 3.01 (dd, J = 3.5, 11.4 Hz, 1H), 2.80-2.70 (m, 2H), 1.23-1.29 (m, 6 H), 1.03 (d, J = 6.4 Hz, 3H).

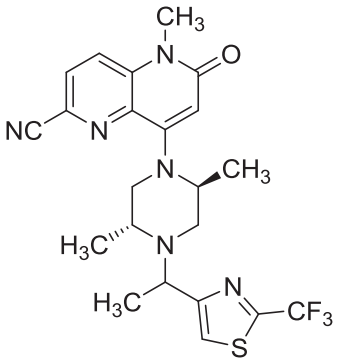
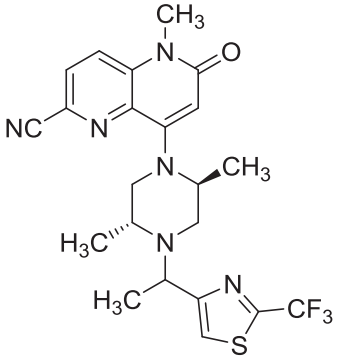
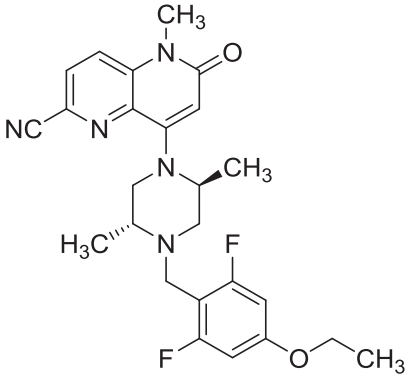
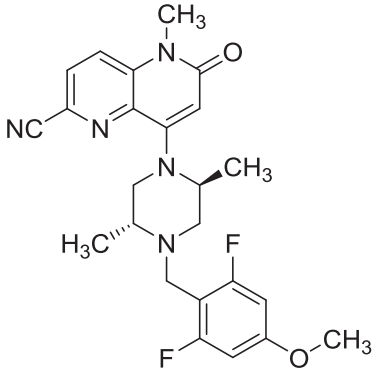
Ejemplo 1268: (14 mg, rendimiento 9 %). LCMS: *m/z* = 486.2 (M+H); tiempo de retención 1.44 min [Método LCMS: Columna: XBridge BEH XP C18 (2.1 x 50 mm), 2.5 µm; Fase Movil A: TFA al 0.1 %: acetonitrilo (95:5), Fase Movil B: TFA al 0.1 %: acetonitrilo (5:95), Gradiente= 0-100 % B durante 3 minutos; Temperatura: 50 °C; Tasa de flujo: 1.1 mL/min; Detección: UV a 220 nm]. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.19-8.12 (m, 1H), 8.10-8.03 (m, 1H), 7.51-7.43 (m, 1H), 7.41 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.23 (br d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 6.02 (s, 1H), 4.45-4.32 (m, 1H), 3.85-3.76 (m, 1H), 3.68-3.60 (m, 1H), 3.59-3.49 (m, 5H), 2.78 (dd, *J* = 3.7, 12.0 Hz, 1H), 2.11-2.00 (m, 1H), 1.29 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H), 1.18 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H), 1.10 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H).

Los EJEMPLOS en TABLA 49 se prepararon a partir del procedimiento general como se describe en los EJEMPLOS 1267 y 1268, utilizando bromuro/cloruro de bencilo apropiado. Cuando la reacción proporcionó una mezcla de diasterómeros, la mezcla se separó en la etapa final utilizando cualquiera cromatografía preparativa o cromatografía quiral preparativa. La estereoquímica absoluta no se asignó en el enlace de carbono-nitrógeno recién formado.

TABLA 49

Ej. No.	Estructura	M+H	Estéreo quim	LCMS RT y Método

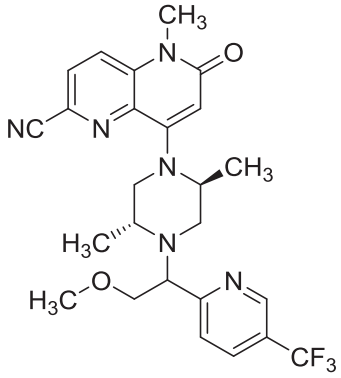
1269		504.2	H	2.51 A
1270		504.2	H	2.46 A
1271		468.2	H	2.20 A
1272		468.2	H	2.22 A

1273		477.2	H	2.03 A
1274		477.1	H	2.09 A
1275		468.3	H	2.21 A
1276		454.2	H	2.05 A

EJEMPLOS 1277 Y 1278

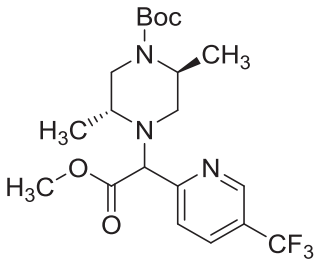
8-((2S,5R)-4-(2-metoxi-1-(5-(trifluorometil)piridin-2-il)etil)-2,5-dimetilpiperazin-1-

il)-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo



(1277-1278)

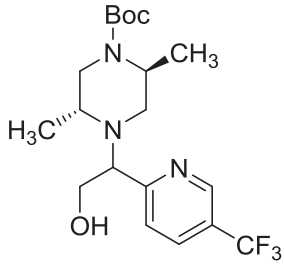
Intermedio 1277A: (2S,5R)-4-(2-metoxi-2-oxo-1-(5-(trifluorometil) piridin-2-il)etil)-2,5-dimetilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo



(1277A)

A una solución agitada de (2S,5R)-2,5-dimetilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo (0.35 g, 1.63 mmol) en acetonitrilo (8 mL) se agregó DIPEA (0.9 mL, 4.9 mmol) y 2-bromo-2-(5-(trifluorometil)piridin-2-il)acetato de metilo (0.54 g, 1.79 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó a 85 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se concentró bajo presión reducida para obtener el producto crudo, el cual se purificó por cromatografía en gel de sílice (24 g; utilizando 6 % -10 % acetato de etilo/ éter de petróleo) para obtener (2S,5R)-4-(2-metoxi-2-oxo-1-(5-(trifluorometil)piridin-2-il)etil)-2,5-dimetilpiperazina-1-carboxilato terc-butilo (0.52 g, rendimiento 74 %). LCMS: *m/z* = 432.2 (M+H); tiempo de retención 2.19 min [Método LCMS: Columna: Waters Acquity UPLC BEH C18 (2.1 x 50 mm), 1.7 µm; Fase Movil A: TFA al 0.1% en agua; Fase Movil B: TFA al 0.1 % en acetonitrilo; Gradiente= 20-90 % B durante 1.1 minutos, luego se realizó una retención de 0.6 minutos a 90 % B; Temperatura: 50 °C; Tasa de flujo: 0.7 mL/min; Detección: UV a 220 nm].

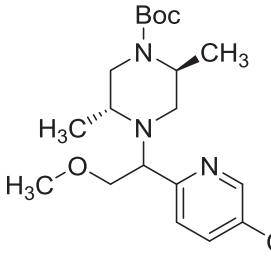
Intermedio 1277B: (2S,5R)-4-(2-hidroxi-1-(5-(trifluorometil)piridin-2-il) etil)-2,5-dimetilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo



(1277B)

A una solución de (2S,5R)-4-(2-metoxi-2-oxo-1-(5-(trifluorometil) piridin-2-il)etil)-2,5-dimetilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo (0.15 g, 0.35 mmol) en etanol (5 mL) se agregó $NaBH_4$ (0.07 g, 1.74 mmol) y cloruro de calcio (0.19 g, 1.74 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 3 h. La reacción se apagó con agua (10 mL). La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 mL), La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporó bajo presión reducida para obtener el producto crudo. LCMS: *m/z* = 404.2 (M+H); tiempo de retención 1.84 min [Método LCMS: Columna: Ascentis Express C8 (50 x 2.1 mm) 2.7 µm; Fase Movil A: formiato de amonio 10 mM: acetonitrilo (98:2), Fase Movil B: formiato de amonio 10 mM: acetonitrilo (2:98), Gradiente= 0-100 % B durante 1.5 minutos, luego se realizó una retención de 0.6 minutos a 100 % B; Temperatura: 27 °C; Tasa de flujo: 1.0 mL/min; Detección: UV a 220 nm].

Intermedio 1277C: (2S,5R)-4-(2-metoxi-1-(5-(trifluorometil)piridin-2-il) etil)-2,5-dimetilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo

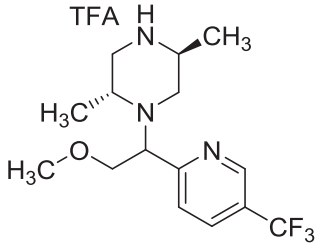


(1277C)

A una solución agitada de (2S,5R)-4-(2-hidroxi-1-(5-(trifluorometil) piridin-2-il)etil)-2,5-dimetilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo (0.25 g, 0.62 mmol) en

DMF (5 mL) se agregó NaH (50 mg, 1.24 mmol, 60% p/p) a 0 °C. Despues de 30 min., se agregó yoduro de metilo (0.06 mL, 0.93 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La reacción se apagó con agua (50 mL). La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 mL), la capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró, se evaporó bajo presión reducida para obtener el producto crudo el cual se purificó por cromatografía en gel de sílice (columna de gel de sílice de 12 g|; utilizando 42 %-48 % acetato de etilo/ éter de petróleo) para obtener (2S,5R)-4-(2-metoxi-1-(5-(trifluorometil)piridin-2-il)etil)-2,5-dimetilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo (110 mg, rendimiento 42 %). LCMS: *m/z* = 418.2 (M+H); tiempo de retención 2.25 min [Método LCMS: Columna: Ascentis Express C8 (50 x 2.1 mm) 2.7 µm; Fase Movil A: formiato de amonio 10 mM: acetonitrilo (98:2), Fase Movil B: formiato de amonio 10 mM: acetonitrilo (2:98), Gradiente= 0-100 % B durante 1.5 minutos, luego se realizó una retención de 0.6 minutos a 100 % B; Temperatura: 27 °C; Tasa de flujo: 1.0 mL/min; Detección: UV a 220 nm].

Intermedio 1277D: (2R,5S)-1-(2-metoxi-1-(5-(trifluorometil)piridin-2-il)etil)-2,5-dimetilpiperazina.TFA



(1277D)

A una solución de (2S,5R)-4-(2-metoxi-1-(5-(trifluorometil)piridin-2-il)etil)-2,5-dimetilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo (110 mg, 0.26 mmol) en DCM (3 mL) se agregó TFA (0.2 mL, 2.6 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida para obtener el producto crudo (2R,5S)-1-(2-metoxi-1-(5-(trifluorometil)piridin-2-il)etil)-2,5-dimetilpiperazina.TFA (100 mg, rendimiento 88%) como sólido de color marrón. LCMS: *m/z* = 318.2 (M+H); tiempo de retención 0.87 min [Método LCMS: Columna: Ascentis Express C8 (50 x 2.1 mm)

2.7 µm; Fase Movil A: formiato de amonio 10 mM: acetonitrilo (98:2), Fase Movil B: formiato de amonio 10 mM: acetonitrilo (2:98), Gradiente= 0-100 % B durante 1.5 minutos, luego se realizó una retención de 0.6 minutos a 100 % B; Temperatura: 27 °C; Tasa de flujo: 1.0 mL/min; Detección: UV a 220 nm].

EJEMPLOS 1277 y 1278: 8-((2S,5R)-4-(2-metoxi-1-(5-(trifluorometil)piridin-2-il) etil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo

A una solución agitada de (2R,5S)-1-(2-metoxi-1-(5-(trifluorometil)piridin-2-il) etil)-2,5-dimetilpiperazina, TFA (0.10 g, 0.24 mmol) en acetonitrilo (8 mL) se agregó DIPEA (0.13 mL, 0.72 mmol), 6-ciano-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-4-il trifluorometanosulfonato (0.08 g, 0.24 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó a 85 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró bajo presión reducida para obtener el producto crudo, el cual se purificó mediante HPLC preparativa (Método Information: Column CELULOSA-2 (250 X 4.6mm), 5 micras, FASE MOVIL: 0.1% DEA en acetonitrilo, Isocratic) para obtener los EJEMPLOS 1277 y 1278.

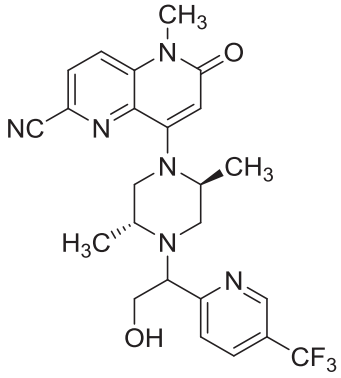
Ejemplo 1277: (3.5 mg, rendimiento 3 %). LCMS: *m/z* = 501.3 (M+H); tiempo de retención 1.99 min [Método LCMS: Columna: Ascentis Express C8 (50 x 2.1 mm) 2.7 µm; Fase Movil A: formiato de amonio 10 mM: acetonitrilo (98:2), Fase Movil B: formiato de amonio 10 mM: acetonitrilo (2:98), Gradiente= 0-100 % B durante 1.5 minutos, luego a una retención de 0.6 min a 100 % B; Temperatura: 27 °C; Tasa de flujo: 1.0 mL/min; Detección: UV a 220 nm]. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.94 (s, 1H), 8.21 (dd, *J* = 1.6, 8.4 Hz, 1H), 8.17-8.12 (m, 1H), 8.09-8.03 (m, 1H), 7.78 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 6.03 (s,1H), 4.50-4.33 (m, 1H), 4.11 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 3.69-3.81 (m, 2H), 3.52 (s, 3H), 3.47-3.41 (m, 1H), 3.35 (br s, 1H), 3.21 (s, 3H), 3.17 (br dd, *J* = 3.4, 11.7 Hz, 1H), 2.76-2.63 (m, 2H), 1.19 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H), 1.08 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H).

Ejemplo 1278: (11.9 mg, rendimiento 10 %). LCMS: *m/z* = 501.2 (M+H); tiempo de retención 1.96 min [Método LCMS: Columna: Ascentis Express C8 (50

x 2.1 mm) 2.7 µm; Fase Movil A: formiato de amonio 10 mM: acetonitrilo (98:2), Fase Movil B: formiato de amonio 10 mM: acetonitrilo (2:98), Gradiente= 0-100 % B durante 1.5 minutos, luego se realizó una retención de 0.6 minutos a 100 % B; Temperatura: 27 °C; Tasa de flujo: 1.0 mL/min; Detección: UV a 220 nm]. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.90 (s, 1H), 8.20 (dd, *J* = 2.1, 8.2 Hz, 1H), 8.17-8.12 (m, 1H), 8.10-8.01 (m, 1H), 7.80 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 6.03 (s,1H), 4.35 (br dd, *J* = 2.1, 3.3 Hz, 1H), 3.99 (t, *J* = 5.3 Hz, 1H), 3.87-3.80 (m, 1H), 3.73 (dd, *J* = 5.0, 10.1 Hz, 1H), 3.66-3.43 (m, 5H), 3.21 (s, 3H), 3.18 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 2.92 (dd, *J* = 3.7, 11.7 Hz, 1H), 2.13 (dd, *J* = 2.3, 11.6 Hz, 1H), 1.17 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H), 1.11 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H).

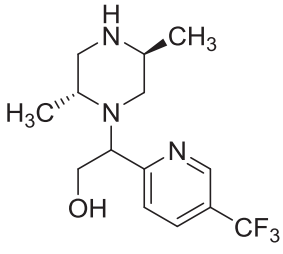
EJEMPLOS 1279 Y 1280

8-((2S,5R)-4-(2-hidroxi-1-(5-(trifluorometil)piridin-2-il)etil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo



(1279-1280)

Intermedio 1279A: 2-((2R,5S)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-2-(5-(trifluorometil) piridin-2-il)etan-1-ol



(1279A)

A una solución de (2S,5R)-4-(2-hidroxi-1-(5-(trifluorometil)piridin-2-il)etil)-2,5-dimetilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo (120 mg, 0.29 mmol) en DCM (3 mL) se agregó TFA (0.2 mL, 2.6 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de

reacción se agitó durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida para obtener 2-((2R,5S)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-2-(5-(trifluorometil)piridin-2-il)etan-1-ol (100 mg, rendimiento 63%) como sólido de color marrón. LCMS: *m/z* = 304.2 (M+H); tiempo de retención 0.53 min [Método LCMS: Columna: Ascentis Express C8 (50 x 2.1 mm) 2.7 µm; Fase Movil A: formiato de amonio 10 mM: acetonitrilo (98:2), Fase Movil B: formiato de amonio 10 mM: acetonitrilo (2:98), Gradiente= 0-100 % B durante 1.5 minutos, luego se realizó una retención de 0.6 minutos a 100 % B; Temperatura: 27 °C; Tasa de flujo: 1.0 mL/min; Detección: UV a 220 nm].

EJEMPLOS 1279 y 1280: 8-((2S,5R)-4-(2-hidroxi-1-(5-(trifluorometil)piridin-2-il) etil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo

A una solución agitada de 2-((2R,5S)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-2-(5-(trifluorometil)piridin-2-il)etan-1-ol, TFA (0.1 g, 0.24 mmol) en acetonitrilo (8 mL) se agregó DIPEA (0.13 mL, 0.72 mmol) y 6-ciano-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-4-il trifluorometanosulfonato (0.08 g, 0.24 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó a 85 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró bajo presión reducida para obtener el producto crudo, el cual se purificó mediante HPLC preparativa (Información del Método: Columna CELULOSA-2 (250 X 4.6mm), 5 micras; FASE MOVIL: 0.1% DEA MeOH; Isocrática) para obtener los EJEMPLOS 1279 y 1280.

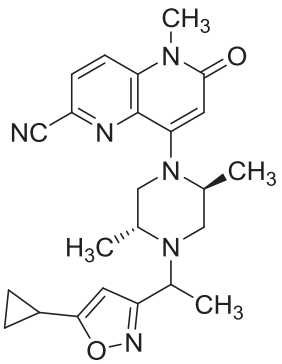
Ejemplo 1279: (9.1 mg, rendimiento 8 %). LCMS: *m/z* = 487.2 (M+H); tiempo de retención 1.65 min [Método LCMS: Columna: Ascentis Express C8 (50 x 2.1 mm) 2.7 µm; Fase Movil A: formiato de amonio 10 mM: acetonitrilo (98:2), Fase Movil B: formiato de amonio 10 mM: acetonitrilo (2:98), Gradiente= 0-100 % B durante 1.5 minutos, luego a una retención de 0.6 min a 100 % B; Temperatura: 27 °C; Tasa de flujo: 1.0 mL/min; Detección: UV a 220 nm]. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.94 (s, 1H), 8.24-8.12 (m, 2H), 8.11-8.02 (m, 1H), 7.78 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 6.04 (s, 1H), 4.65 (br t, *J* = 4.8 Hz, 1H), 4.53-4.38

(m, 1H), 4.04-3.94 (m, 1H), 3.90-3.73 (m, 2H), 3.53 (s, 3H), 3.49-3.43 (m, 1H), 3.26 (br d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 2.80-2.69 (m, 2H), 2.57-2.53 (m, 1H), 1.27-1.14 (m, 3H), 1.12-1.03 (m, 3H).

Ejemplo 1280: (11.1 mg, 9.3 % rendimiento). LCMS: *m/z* = 487.2 (M+H); tiempo de retención 1.65 min [Método LCMS: Columna: Ascentis Express C8 (50 x 2.1 mm) 2.7 µm; Fase Movil A: formiato de amonio 10 mM: acetonitrilo (98:2), Fase Movil B: formiato de amonio 10 mM: acetonitrilo (2:98), Gradiente= 0-100 % B durante 1.5 minutos, luego se realizó una retención de 0.6 minutos a 100 % B; Temperatura: 27 °C; Tasa de flujo: 1.0 mL/min; Detección: UV a 220 nm]. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.89 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H), 8.25-8.12 (m, 2H), 8.10-8.04 (m, 1H), 7.80 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 6.03 (s, 1H), 4.70-4.59 (m,1H), 4.45-4.30 (m, 1H), 3.98-3.89 (m, 1H), 3.85-3.73 (m, 2H), 3.65 (br s, 1H), 3.62-3.55 (m, 2H), 3.53 (s, 3H), 2.92 (dd, *J* = 3.7, 12.0 Hz, 1H), 2.14-2.06 (m, 1H), 1.18 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H), 1.13 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H).

EJEMPLOS 1281 Y 1282

8-((2S,5R)-4-(1-(5-ciclopropilisoxazol-3-il)etil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo



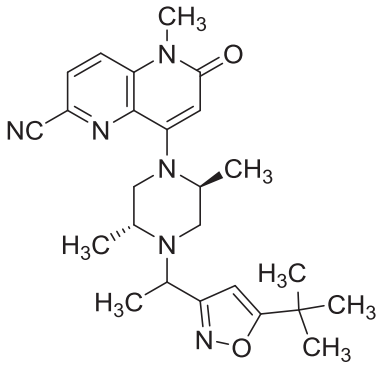
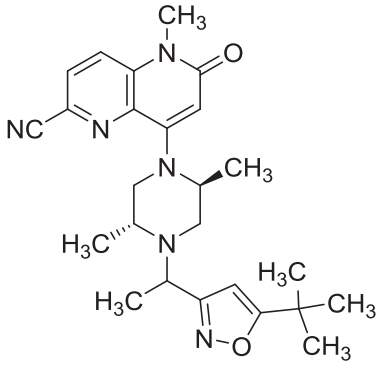
(1281-1282)

A una solución de 8-((2S,5R)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo (130 mg, 0.44 mmol) en acetonitrilo (5 mL) se agregó DIPEA (0.38 mL, 2.19 mmol), 1-(5-ciclopropilisoxazol-3-il)etan-1-ol (94 mg, 0.61 mmol) y (cianometil) trimetil yoduro de fosfonio (212 mg, 0.87 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó a 110 °C en un reactor de microondas durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura

ambiente, se diluyó con agua y se extrajo dos veces con acetato de etilo (20 mL). La capa orgánica combinada se secó sobre anhidro Na_2SO_4 y se evaporó bajo presión reducida para obtener el producto crudo, el cual se purificó mediante HPLC preparativa (Información del Método: Columna: DAD:1-XBRIDGE C18 (150 X4.6) mm 5 micras DAD:2-SUNFIRE C18 (150 X4.6)mm 5 micras; FASE MOVIL: A: acetato de amonio 10 mM en agua B: ACN; FLUJO2.0mL/min). Las fracciones se evaporaron y se tomaron para la Purificación de HPLC de Prep quiral (Método de Prep Quiral: Columna: DAD-1-CELULOSA-2 (250 X 4.6mm), 5 micras; DAD-2-CELULOSA-4 (250 X 4.6mm), 5 micras; FASE MOVIL A: DEA al 0.1% en ACN; FASE MOVIL B: DEA al 0.1% en MeOH) para obtener el Ejemplo 1281: (5.0 mg, rendimiento 3 %). LCMS: *m/z* = 433.2 (M+H); tiempo de retención 1.80 min [Método LCMS: Columna: XBridge BEH XP C18 (2.1 x 50 mm), 2.5 µm; Fase Movil A: acetato de amonio 10 mM: acetonitrilo (95:5), Fase Movil B: acetato de amonio 10 mM: acetonitrilo (5:95), Gradiente= 0-100 % B durante 3 minutos; Temperatura: 50 °C; Tasa de flujo: 1.1 mL/min; Detección: UV a 220 nm]. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.20-8.13 (m, 1H), 8.10-8.03 (m, 1H), 6.23 (s, 1H), 6.09 (s, 1H), 4.34-4.06 (m, 1H), 3.96 (q, *J* = 6.5 Hz, 1H), 3.54 (s, 3H), 3.52-3.45 (m, 1H), 3.25-3.18 (m, 1H), 3.03 (dd, *J* = 3.4, 11.5 Hz, 1H), 2.84-2.74 (m, 1H), 2.45 (br d, *J* = 4.6 Hz, 1H), 2.18-2.09 (m, 1H), 1.33 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.14 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H), 1.09-0.99 (m, 5H), 0.94-0.87 (m, 2H); y Ejemplo 1282 (4.4 mg, rendimiento 2 %). LCMS: *m/z* = 433.2 (M+H); tiempo de retención 1.18 min (Columna: XBridge BEH XP C18 (2.1 x 50 mm), 2.5 µm; Fase Movil A: TFA al 0.1 %: acetonitrilo (95:5), Fase Movil B: TFA al 0.1 %: acetonitrilo (5:95), Gradiente= 0-100 % B durante 3 minutos; Temperatura: 50 °C; Tasa de flujo: 1.1 mL/min; Detección: UV a 220 nm]. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.19-8.14 (m, 1H), 8.11-8.03 (m, 1H), 6.16 (s, 1H), 6.04 (s, 1H), 4.37-4.27 (m, 1H), 3.80-3.73 (m, 1H), 3.69-3.63 (m, 1H), 3.55-3.48 (m, 4H), 3.42-3.36 (m, 1H), 2.79 (dd, *J* = 3.5, 11.6 Hz, 1H), 2.18 (dd, *J* = 3.1, 11.6 Hz, 1H), 2.15-2.08 (m, 1H), 1.30 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.08-1.12 (m, 6 H), 1.07-1.02 (m, 2H), 0.93-0.81 (m, 2H).

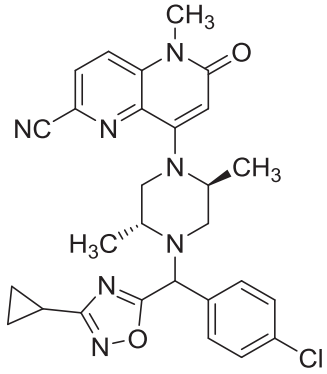
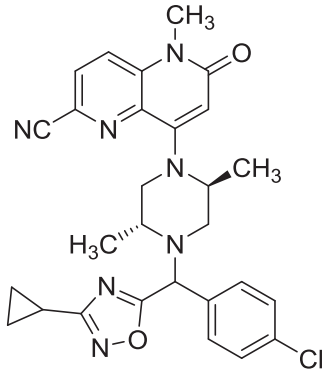
Los ejemplos en la Tabla 50 se prepararon a partir del procedimiento general descrito en los EJEMPLOS 1281 y 1282, utilizando alcohol apropiado. Cuando la reacción proporcionó una mezcla de diasterómeros, la mezcla se separó en la etapa final utilizando cualquiera cromatografía preparativa o cromatografía quiral preparativa. La estereoquímica absoluta no se asignó en el enlace de carbono-nitrógeno recién formado.

TABLA 50

Ej. No.	Estructura	M+H	Estéreo quim	LCMS RT y Método
1283		449.3	H	1.41 A
1284		449.3	H	1.38 A

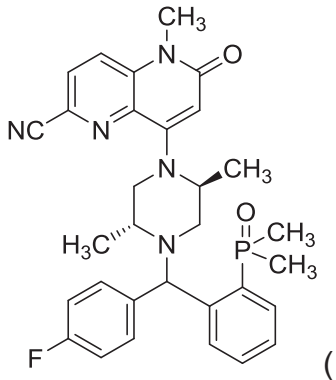
Los ejemplos en la Tabla 51 se prepararon a partir del procedimiento general descrito en los EJEMPLOS 735 y 736, utilizando ácido borónico apropiado. Cuando la reacción proporcionó una mezcla de diasterómeros, la mezcla se separó en la etapa final utilizando cualquiera cromatografía preparativa o cromatografía quiral preparativa. La estereoquímica absoluta no se asignó en el enlace de carbono-nitrógeno recién formado.

TABLA 51

Ej. No.	Estructura	M+H	Estéreo quim	LCMS RT y Método
1285		530.2	H	2.31 A
1286		530.3	H	2.3 A

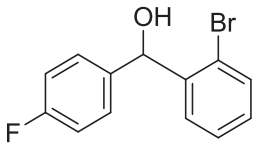
EJEMPLOS 1287 Y 1288

8-((2S,5R)-4-((2-(dimetilfosforil)fenil)(4-fluorofenil)metil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo



(1287-1288)

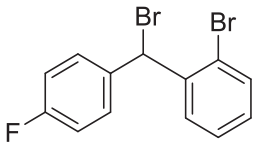
Intermedio 1287A: (2-bromofenil)(4-fluorofenil)metanol



(1287A)

A una solución agitada de 2- bromobenzaldehído (2.0 g, 10.81 mmol) en tetrahidrofurano seco (20 mL) se agregó bromuro de (4-fluorofenil)magnesio (10 mL, 10 mmol, 1M en THF) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 16 hrs a temperatura ambiente. La reacción se apagó con una solución de NH_4Cl acusa saturada (20 mL). La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo (100 mL). La capa orgánica se lavó con agua (20 mL), salmuera (20 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se evaporó bajo presión reducida para obtener el compuesto crudo el cual se purificó mediante cromatografía en gel de sílice de 24 g al utilizar 0-30% acetato de etilo/éter de petróleo como eluyente para obtener (2-bromofenil)(4-fluorofenil)metanol (2.1 g, rendimiento 89 %). ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) □ ppm 7.50-7.62 (m, 2H), 7.34-7.46 (m, 3H), 7.14-7.24 (m, 1H), 6.92-7.07 (m, 2H), 6.20 (s, 1H).

Intermedio 1287B: 1-bromo-2-(bromo(4-fluorofenil)metil)benceno

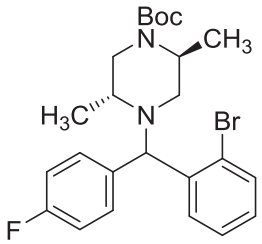


(1287B)

A una solución agitada de (2-bromofenil)(4-fluorofenil)metanol (500 mg, 1.78 mmol) en DCM (10 mL) se agregó por goteo BBr_3 (3.56 mL, 3.56 mmol, 1 M en DCM) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 4 h. La reacción se apagó con solución de $NaHCO_3$ acuosa saturada (20 mL). La mezcla de reacción se extrajo con DCM (100 mL). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se evaporó bajo presión reducida para proporcionar 1-bromo-2-(bromo(4-fluorofenil)metil) benceno (580 mg, rendimiento 95 %). LCMS: *m/z*, 263.1 (M-Br); tiempo de retención 2.13 min. Método LCMS: Columna: Waters Acquity UPLC BEH C18 (2.1 x 50 mm) 1.7 μm, Fase Movil A: acetato de amonio 10 mM: acetonitrilo (95:5); Fase Movil B: acetato de amonio 10 mM: acetonitrilo (5:95), Gradiente= 20-100 % B durante 2

minutos, luego se realizó una retención de 0.3 minutos a 100 % B; Tasa de flujo: 0.7 mL/min; Detección: UV a 220 nm.

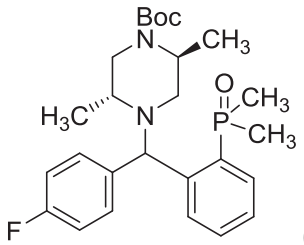
Intermedio 1287C: (2S,5R)-4-((2-bromofenil)(4-fluorofenil)metil)-2,5-dimetilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo



(1287C)

A una solución de (2S,5R)-2,5-dimetilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo (500 mg, 2.33 mmol) en acetonitrilo seco (3.0 mL), se agregó 1-bromo-2-(bromo(4-fluorofenil)metil)benceno (883 mg, 2.57 mmol) y DIPEA (1.22 mL, 7.0 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó a 85 °C durante 24 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró bajo presión reducida para obtener el producto crudo, el cual se purificó mediante cromatografía en gel de sílice Combi flash de 12 g al utilizar 0-100% acetato de etilo/éter de petróleo como eluyente para obtener (2S,5R)-4-((2-bromofenil)(4-fluorofenil)metil)-2,5-dimetilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo (0.45 g, rendimiento 40 %). ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) □ ppm 7.75-7.89 (m, 1H), 7.25-7.60 (m, 4H), 6.91-7.17 (m, 3H), 5.02 (d, J=9.6 Hz, 1H), 4.12 (m, 1H), 3.51-3.72 (m, 1H), 3.30 (m, 1H), 2.93 (m, 1H), 2.57-2.71 (m, 1H), 2.17-2.31 (m, 1H), 1.37-1.65 (m, 9H), 1.14-1.33 (m, 3H), 0.82-1.05 (m, 3H).

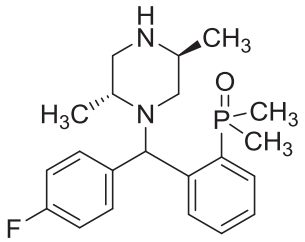
Intermedio 1287D: (2S,5R)-4-((2-(dimetilfosforil)fenil)(4-fluorofenil)metil)-2,5-dimetilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo



(1287D)

Una suspensión agitada de (2S,5R)-4-((2-bromofenil)(4-fluorofenil) metil)-2,5-dimetilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo (75 mg, 0.16 mmol), óxido de dimetilfosfina (15 mg, 0.19 mmol), XantPhos (6 mg, 9.43 µmol) y fosfato de potasio, tribásico (33 mg, 0.19 mmol) en DMF (2 mL) se purgó con argón durante 10 min, seguido por la adición de acetate de paladio(II) (2 mg, 7.85 µmol). La mezcla de reacción se calentó a 120 °C durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se concentró bajo presión reducida y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice de 12 g al utilizar 0-50% acetato de etilo/éter de petróleo como eluyente para obtener (2S,5R)-4-((2-(dimetilfosforil)fenil)(4-fluorofenil)metil)-2,5-dimetilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo (50 mg, 67 % rendimiento). LCMS: *m/z*, 475.5 (M+H); tiempo de retención 1.94 y 1.98 min. [Método LCMS: Columna: Waters Acquity UPLC BEH C18 (2.1 x 50 mm) 1.7 µm, Fase Movil A: acetato de amonio 10 mM: acetonitrilo (95:5); Fase Movil B: acetato de amonio 10 mM: acetonitrilo (5:95), Gradiente= 20-100 % B durante 2 minutos, luego se realizó una retención de 0.3 minutos a 100 % B; Tasa de flujo: 0.7 mL/min; Detección: UV a 220 nm].

Intermedio 1287E: óxido de (2-(((2R,5S)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)(4-fluorofenil)metil) fenil)dimetilfosfina, TFA



(1287E)

A una solución agitada de (2S,5R)-4-((2-(dimetilfosforil)fenil)(4-fluorofenil)metil)-2,5-dimetilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo (50 mg, 0.11 mmol) en DCM (2 mL) se agregó TFA (0.11 mL, 1.37 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. El disolvente se retiró bajo presión reducida para proporcionar la sal de TFA de óxido (2-(((2R,5S)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)(4-fluorofenil)metil)fenil)dimetilfosfina como un semi-sólido color marrón. LCMS: m/z, 375.4 (M+H); tiempo de retención 1.03 min. LC-MS

Método: Column-AQUITY UPLC BEH C18 (3.0 x 50 mm) 1.7 µm; Fase Movil A: acetato de amonio 10 mM en agua: acetonitrilo (98:2); Fase Movil B: acetato de amonio 10 mM en agua: acetonitrilo (2:98); Gradiente: 20% -100% B durante 2 minutos, luego se realizó una retención de 0.2 minutos a 100% B Tasa de flujo 0.7 mL/min, Detección: UV a 220 nm.

EJEMPLOS 1287 y 1288: 8-((2S,5R)-4-((2-(dimetilfosforil)fenil)(4-fluorofenil)metil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo

A una suspención de óxido de (2-(((2R,5S)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)(4-fluorofenil) metil)fenil)dimetilfosfina, TFA (88 mg, 0.18 mmol) en acetonitrilo seco (3 mL), se agregó trifluorometanosulfonato de 6-ciano-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-4-il (60 mg, 0.18 mmol) y bicarbonato de sodio (45 mg, 0.54 mmol) a temperatura ambiente bajo una atmósfera de argón. La mezcla de reacción se calentó a 85 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió a Temperatura ambiente, se concentró bajo presión reducida para proporcionar el producto crudo, el cual se purificó mediante HPLC quiral preparativa (Método HPLC Quiral: Columna: LUX COLUMN C4 (250 x 21.2) 5 □m, Fase Movil: 0.1% DEA en MeOH, Flujo 23 mL/min) para proporcionar los EJEMPLOS 1287 y 1288.

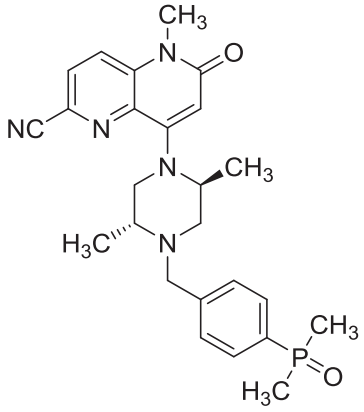
Ejemplo 1287 (2 mg, rendimiento 2 %); LCMS: *m/z*, 558.3 (M+H); tiempo de retención 1.85 min; [Método LCMS: Columna: XBridge BEH XP C18 (50 x 2.1 mm) 2.5 µm; Fase Movil A: agua al 95%: acetonitrilo al 5%; acetato de amonio 10 mM; Fase Movil B: agua al 5%: acetonitrilo al 95%; acetato de amonio 10 mM; Flujo 1.1 mL/min; Temp: 50 °C; Tiempo (min): 0-3; %B: 0-100%)]; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) □□ppm 8.20-8.01 (m, 2H), 7.85 (dd, *J* = 6.0, 8.4 Hz, 2H), 7.59-7.42 (m, 2H), 7.36-7.24 (m, 1H), 7.08-7.18 (m, 2H), 6.51 (s, 1H), 6.39 (s, 1H), 5.99 (s, 1H), 4.59 (br s, 1H), 3.73-3.45 (m, 5H), 3.16-3.06 (m, 1H), 2.96 (br dd, *J* = 3.3, 11.4 Hz, 1H), 2.35-2.21 (m, 1H), 1.83-1.61(m, 6H), 1.33-1.15 (m, 3H), 1.11-0.95 (m, 3H).

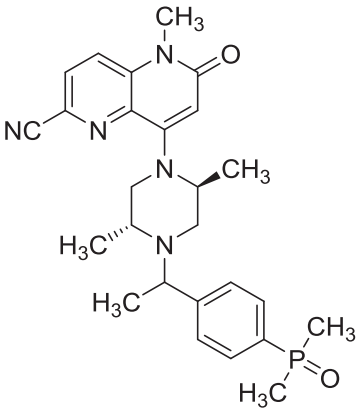
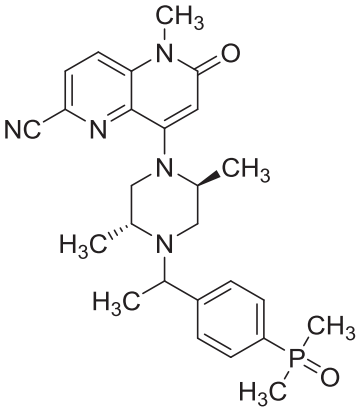
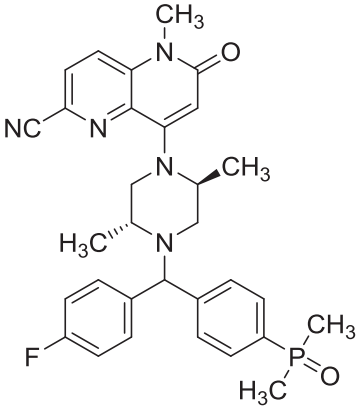
Ejemplo 1288: (2 mg, 1.8 % rendimiento); LCMS: *m/z*, 558.2 (M+H); tiempo de retención 1.89 min; [Método LCMS: Columna: XBridge BEH XP C18

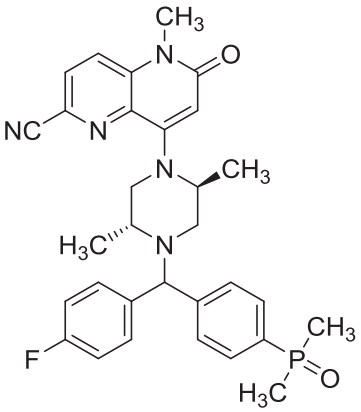
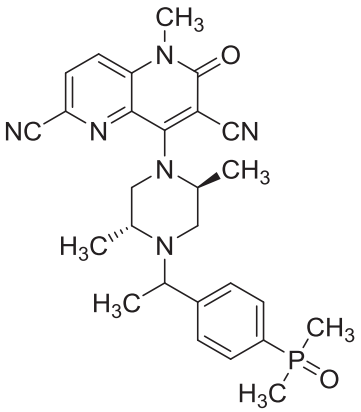
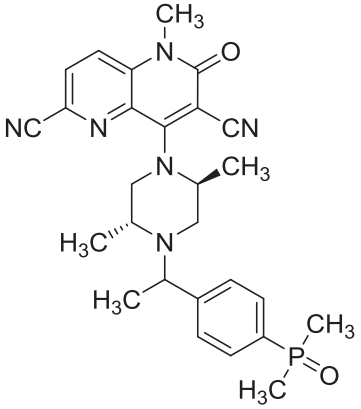
(50 x 2.1 mm) 2.5 µm; Fase Movil A: agua al 95%: acetonitrilo al 5%; acetato de amonio 10 mM; Fase Movil B: agua al 5%: acetonitrilo al 95%; acetato de amonio 10 mM; Flujo 1.1 mL/min; Temp: 50 °C; Tiempo (min): 0-3; %B: 0-100%)]; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) □ ppm 8.41-8.09 (m, 1H), 8.09-7.99 (m, 1H), 7.71 (dd, *J* = 5.9, 8.3 Hz, 2H), 7.63-7.50 (m, 2H), 7.38-7.26 (m, 1H), 7.07-7.17 (m, 2H), 6.52 (br s, 1H), 5.99 (s, 1H), 4.77-4.55 (m, 1H), 3.72-3.46 (m, 5H), 3.17-3.07 (m, 1H), 3.02-2.86 (m, 1H), 2.82 (dd, *J* = 3.3, 11.4 Hz, 1H), 2.27 (br d, *J* = 11.2 Hz, 1H), 1.85-1.71 (m, 3H), 1.61-1.47 (m, 3H), 1.30 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H), 1.24-1.06 (m, 3H).

Los compuestos en la TABLA 52 se prepararon utilizando el bromuro correspondiente como se describe para los Ejemplo 1287 y 1288. Cuando la reacción proporcionó una mezcla de diasterómeros, la mezcla se separó en la etapa final utilizando cualquiera cromatografía preparativa o cromatografía quiral preparativa. La estereoquímica absoluta no se asignó en el enlace de carbono-nitrógeno recién formado.

TABLA 52

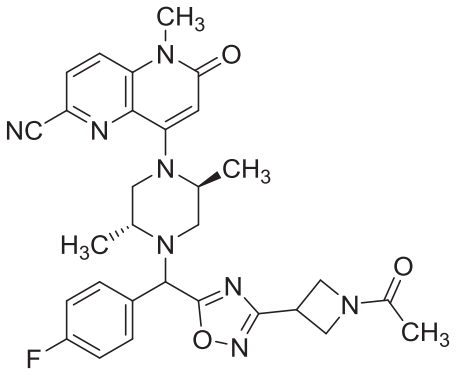
Ej. No.	Estructura	M+H	Estéreoquim	LCMS RT y Método
1289		464.2	H	1.27 A

1290		478.2	H	1.47 A
1291		478.2	H	1.49 A
1292		558.2	H	1.73 A

1293		558.3	H	1.32 B
1294		503.2	H	1.48 A
1295		503.2	H	1.50 A

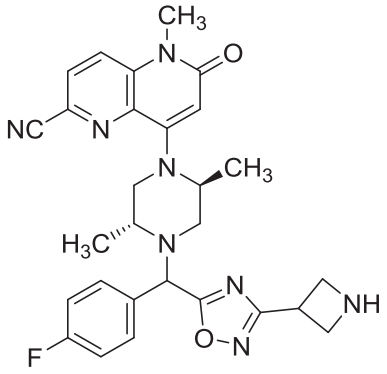
EJEMPLOS 1296 Y 1297

8-((2S,5R)-4-((3-(1-acetilazetidin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)(4-fluorofenil)metil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo



(1296-1297)

Intermedio 1296A: 8-((2S,5R)-4-((3-(azetidin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)(4-fluorofenil)metil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo, TFA



(1296A)

A una solución agitada de 3-(5-(((2R,5S)-4-(6-ciano-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-4-il)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)(4-fluorofenil)metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)azetidina-1-carboxilato de terc-butilo (0.15 g, 0.24 mmol) en DCM (5 mL) se agregó TFA (0.18 mL, 2.39 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. El disolvente se retiró bajo presión reducida para obtener el compuesto crudo, el cual se purificó mediante HPLC prep para obtener 8-((2S,5R)-4-((3-(azetidin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)(4-fluorofenil)metil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo, TFA (150 mg, rendimiento 99 %). LCMS: m/z, 529.3 (M+H); tiempo de retención 1.56 min. Columna: XBridge BEH XP C18 (2.1 x 50 mm), 2.5 µm; Fase Movil A: acetato de amonio 10 mM: acetonitrilo (95:5), Fase Movil B: acetato de amonio 10 mM: acetonitrilo (5:95), Gradiente= 0-100 % B durante 3 minutos; Temperatura: 50 °C; Tasa de flujo: 1.1 mL/min; Detección: UV a 220 nm. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) □ ppm 8.20-7.95 (m, 2H), 7.75-7.61 (m, 2H), 7.37-

7.19 (m, 2H), 6.04 (br d, *J* = 15.4 Hz, 1H), 5.38-5.26 (m, 1H), 3.82-3.73 (m, 2H), 3.61-3.50 (m, 6H), 3.17 (d, *J* = 4.9 Hz, 1H), 3.01-2.77 (m, 2H), 1.28-0.80 (m, 10H).

EJEMPLOS 1296 y 1297: 8-((2S,5R)-4-((3-(1-acetilazetidin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il) (4-fluorofenil)metil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo

A una solución de 8-((2S,5R)-4-((3-(azetidin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)(4-fluorofenil)metil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo (0.07 g, 0.13 mmol) en DCM (5 mL) a 0 °C se agregó trietilamina (0.07 mL, 0.53 mmol) y cloruro de acetilo (0.02 mL, 0.27 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La reacción se apagó con solución de $NaHCO_3$ acuosa saturada (5 mL). La mezcla se disolvió en DCM (100 mL) y se lavó con agua (20 mL), salmuera (20 mL), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se evaporó bajo presión reducida para obtener el producto crudo, el cual se purificó sobre cromatografía en columna de gel de sílice al eluirse con MeOH al 10% en DCM. Las fracciones deseadas se concentraron bajo presión reducida para proporcionar 8-((2S,5R)-4-((3-(1-acetilazetidin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)(4-fluorofenil)metil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo el cual se purificó mediante HPLC preparativa seguido por HPLC quiral. (Método de Separación Quiral: Columna: Celulosa-2 (250 x 4.6 mm), 5 □m; Fase Movil: DEA al 0.1% en acetonitrilo: metanol (90:10)) para proporcionar los EJEMPLOS 1296 y 1297.

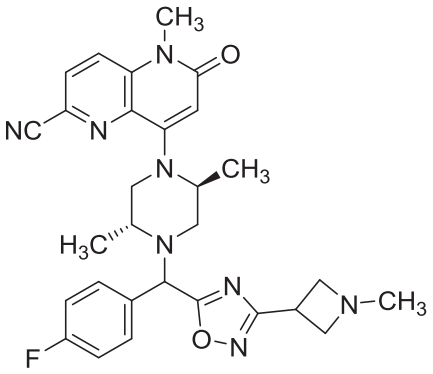
Ejemplo 1296: (4.7 mg, rendimiento 6 %); LCMS: *m/z*, 571.3*m/z*, (M+H); tiempo de retención 1.74 min; [Método LCMS: Columna: XBridge BEH XP C18 (50 x 2.1mm) 2.5 µm; Fase Movil A: agua al 95%: acetonitrilo al 5%; acetato de amonio 10 mM; Fase Movil B: agua al 5%: acetonitrilo al 95%; acetato de amonio 10 mM; Flujo 1.1 mL/min; Temp: 50 °C; Tiempo (min): 0-3; %B: 0-100%); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.18-8.10 (m, 1H), 8.10-8.03 (m, 1H), 7.69 (dd, J = 5.4, 8.6 Hz, 2H), 7.21-7.31 (m, 2H), 6.04 (s, 1H), 5.36 (s, 1H), 4.55-4.34 (m, 2H), 4.29-4.15 (m, 2H), 4.11-3.99 (m, 1H), 3.98-3.91 (m, 1H), 3.67-3.47 (m, 5H), 2.98-

2.82 (m, 2H), 1.83-1.72 (m, 3H), 1.17 (m, 6H).

Ejemplo 1297: (4.2 mg, rendimiento 5.3 %); LCMS: *m/z*, 571.2 (M+H); tiempo de retención 1.73 min; [Método LCMS: Columna: XBridge BEH XP C18 (50 x 2.1 mm) 2.5 µm; Fase Movil A: agua al 95%: acetonitrilo al 5%; acetato de amonio 10 mM; Fase Movil B: agua al 5%: acetonitrilo al 95%; acetato de amonio 10 mM; Flujo 1.1 mL/min; Temp: 50 °C; Tiempo (min): 0-3; %B: 0-100%); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.18-8.12 (m, 1H), 8.10-8.03 (m, 1H), 7.74-7.64 (m, 2H), 7.22-7.32 (m, 2H), 6.00 (s, 1H), 5.35 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 4.64-4.54 (m, 1H), 4.42-4.54 (m, 1H), 4.27-4.15 (m, 2H), 4.05-3.87 (m, 2H), 3.62-3.46 (m, 5H), 3.18-3.12 (m, 1H), 3.00 (br dd, J = 1.8, 2.8 Hz, 1H), 2.24-2.14 (m, 1H), 1.76 (d, J = 3.2 Hz, 3H), 1.22 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.03 (d, J = 6.6 Hz, 3H).

EJEMPLOS 1298 Y 1299

8-((2S,5R)-4-((4-fluorofenil)(3-(1-metilazetidin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo



(1298-1299)

A una solución agitada de 8-((2S,5R)-4-((3-(azetidin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)(4-fluorofenil)metil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo (0.05 g, 0.1 mmol) en THF (1 mL) y MeOH (1 mL) se agregó formaldehído (4.3 mg, 0.14 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Se agregó Cianoborohidruro de sodio (0.01 g, 0.19 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La reacción se apagó con solución de $NaHCO_3$ acuosa saturada (5 mL). La mezcla de reacción se disolvió en DCM (100 mL), y se lavó con agua (20 mL), salmuera (20 mL), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se

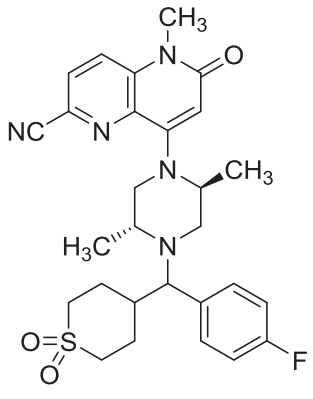
evaporó bajo presión reducida para proporcionar 8-((2S,5R)-4-((3-(1-acetilazetidin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)(4-fluorofenil)metil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo el cual se purificó mediante HPLC preparativa seguido por HPLC quiral. (Método de Separación Quiral: Columna: Celulosa-4 (250 x 4.6 mm) 5 □m; Fase Movil: DEA al 0.1% en acetonitrilo: isopropanol (90:10), Isocrático) para proporcionar los EJEMPLOS 1298 y 1299.

Ejemplo 1298 (3.6 mg, rendimiento 7 %); LCMS: *m/z* 543.2 (M+H); tiempo de retención 1.74 min; [Método LCMS: Columna: XBridge BEH XP C18 (50 x 2.1mm) 2.5 µm; Fase Movil A: agua al 95%: acetonitrilo al 5%; acetato de amonio 10 mM; Fase Movil B: agua al 5%:acetonitrilo al 95%; acetato de amonio 10 mM; Flujo 1.1 mL/min; Temp: 50 °C; Tiempo (min): 0-3; %B: 0-100%); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm 8.15-8.13 (m, 1H), 8.07-8.04 (m, 1H), 7.69-7.66(m, 2H), 7.29-7.24 (m, 2H), 6.00 (s, 1H), 5.32 (s, 1H), 4.63-4.51 (m, 1H), 3.72-3.67 (m, 2H), 3.58-3.48 (m, 6H), 3.30-3.13 (m, 4H), 2.21 (s, 3H), 2.16-2.07 (m, 1H), 1.34-1.22 (m, 6H).

Ejemplo 1299 (2.1 mg, rendimiento 4 %); LCMS: *m/z*, 543.3 (M+H); tiempo de retención 1.73 min; [Método LCMS: Columna: XBridge BEH XP C18 (50 x 2.1 mm) 2.5 µm; Fase Movil A: agua al 95%: acetonitrilo al 5%; acetato de amonio 10 mM; Fase Movil B: agua al 5%: acetonitrilo al 95%; acetato de amonio 10 mM; Flujo 1.1 mL/min; Temp: 50 °C; Tiempo (min): 0-3; %B: 0-100%); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.15-8.13 (m, 1H), 8.07-8.05 (m, 1H), 7.70-7.66 (m, 2H), 7.27-7.23 (m, 2H), 6.04 (s, 1H), 5.32 (s, 1H), 4.37-4.49 (m, 1H), 3.74-3.68 (m, 1H), 3.62-3.46 (m, 7H), 3.30-3.22 (m, 2H), 3.19-3.16 (m, 2H), 2.32-2.09 (m, 4H), 1.23-1.13 (m, 6H).

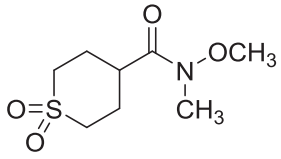
EJEMPLOS 1300 Y 1301

8-((2S,5R)-4-((1,1-dioxidotetrahidro-2H-tiopiran-4-il)(4-fluorofenil)metil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo



(1300-1301)

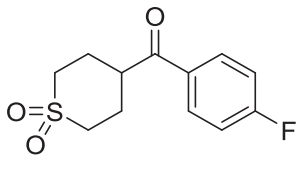
Intermedio 1300A: N-metoxi-N-metiltetrahidro-2H-tiopiran-4-carboxamida 1,1-dióxido



(1300A)

A una solución agitada de 1,1-dióxido de ácido tetrahidro-2H-tiopiran-4-carboxílico (1.0 g, 5.61 mmol) en DCM (15 mL) se agregó 1,1′-carbonildiimidazol (0.91 g, 5.61 mmol) a temperatura ambiente. Despues de 1 h., se agregó hidrocloruro de N,O-dimetilhidroxilamina (0.82 g, 8.42 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con DCM (2 x 50 mL), la capa orgánica combinada se lavó con agua (50 mL), salmuera (50 mL), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se evaporó bajo presión reducida para obtener 1,1-dióxido de N-metoxi-N-metiltetrahidro-2H-tiopiran-4-carboxamida (1.2 g, rendimiento 97 %). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 3.70 (s, 3H), 3.28-3.20 (m, 2H), 3.10-3.06 (m, 6H), 2.07-1.92 (m, 4H).

Intermedio 1300B: (1,1-dioxidotetrahidro-2H-tiopiran-4-il)(4-fluorofenil)metanona

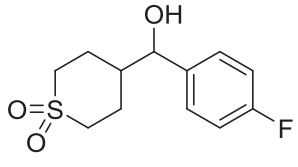


(1300B)

A una solución agitada de 1,1-dióxido de N-metoxi-N-metiltetrahidro-2H-tiopiran-4-carboxamida (0.700 g, 3.16 mmol) en tetrahidrofurano (7 mL) se agregó bromuro de (4-fluorofenil)magnesio (11.9 mL, 9.49 mmol, 0.8 M en THF)

a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. La reacción se apagó con solución NH_4Cl acuosa saturada. La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo (2 x 40 mL), la capa orgánica combinada se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se evaporó hasta sequedad para proporcionar el producto crudo, el cual se purificó mediante cromatografía en gel de sílice de 12 g al utilizar 0-30% acetato de etilo/éter de petróleo como eluyente para obtener (1,1-dioxidotetrahidro-2H-tiopiran-4-il)(4-fluorofenil)metanono (620 mg, rendimiento 76 %). LCMS: *m/z*, 274.0 ($M+NH_4$); tiempo de retención 1.02 min; Método LCMS: Column-Luna 3.0 C18 (2) 100 Å; columna LC (20 X 4.0 mm) Mercury MS TM; Fase Movil A: 10 mM NH_4OAc en agua: acetonitrilo (98:2); Fase Movil B: 10 mM NH_4OAc en agua: acetonitrilo (2:98); Gradiente: 15-100% B durante 2.5 minutos, Tasa de flujo 1.5 mL/min, luego se realizó una retención de 0.3 minutos a 100% B Tasa de flujo 2.0 mL/min, luego 100-15% B durante 0.1 minutos; retención de 0.1 minuto a 15% B, Tasa de flujo 1.5 mL/min.

Intermedio 1300C: 1,1-dióxido de 4-((4-fluorofenil)(hidroxi)metil)tetrahidro-2H-tiopiran



(1300C)

A una solución de (1,1-dioxidotetrahidro-2H-tiopiran-4-il)(4-fluorofenil)metanona (620 mg, 2.42 mmol) en MeOH (6 mL) se agregó borohidruro de sodio (275 mg, 7.26 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo dos veces con acetato de etilo (20 mL), la capa orgánica se separó, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró bajo presión reducida para obtener 1,1-dióxido de 4-((4-fluorofenil)(hidroxi)metil)tetrahidro-2H-tiopiran (550 mg, rendimiento 88 %) como un sólido blanco. LCMS: *m/z*, 276.2 ($M+NH_4$); tiempo de retención 1.00 min. [Método LCMS: Columna: Waters Acquity UPLC BEH C18 (2.1 x 50 mm) 1.7 µm, Fase Movil A: acetato de amonio 10 mM: acetonitrilo (95:5); Fase Movil B: acetato de amonio 10 mM: acetonitrilo (5:95), Gradiente=

20-100 % B durante 2 minutos, luego se realizó una retención de 0.2 minutos a 100 % B; Temperatura: 50 °C; Tasa de flujo: 0.7 mL/min; Detección: UV a 220 nm].

EJEMPLOS 1300 y 1301: 8-((2S,5R)-4-((1,1-dioxidotetrahidro-2H-tiopiran-4-il)(4-fluorofenil)metil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo

A una solución agitada de 8-((2S,5R)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo (170 mg, 0.57 mmol) en acetonitrilo (2 mL) se agregó 1,1-dióxido de 4-((4-fluorofenil)(hidroxi)metil)tetrahidro-2H-tiopiran (222 mg, 0.86 mmol), yoduro de (cianometil)trimetilfosfonio (278 mg, 1.14 mmol), y DIPEA (0.5 mL, 2.86 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 110 °C en un microondas durante 2 h, se enfrió a temperatura ambiente y se concentró bajo presión reducida para proporcionar el producto crudo, el cual se purificó mediante HPLC preparativa seguido por HPLC quiral. (Método HPLC Quiral: Columna: Celulosa 4 (250 mm x 30 mm), 5 □m, Fase Movil: 0.1% DEA en (acetonitrilo : MeOH = 70:30)) para proporcionar los EJEMPLOS 1300 y 1301).

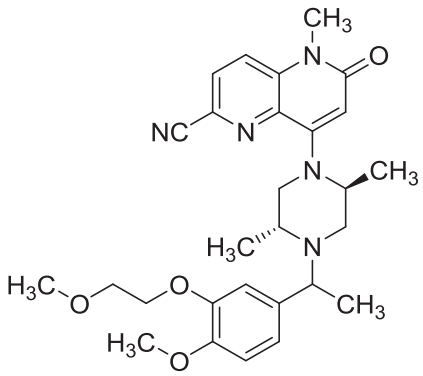
Ejemplo 1300 (4.1 mg, rendimiento 1.3 %); LCMS: *m/z*, 538.3 (M+H); tiempo de retención 1.8 min; [Método LCMS: Columna: XBridge BEH XP C18 (50 x 2.1mm) 2.5 µm; Fase Movil A: agua al 95%: acetonitrilo al 5% ; acetato de amonio 10 mM; Fase Movil B: agua al 5%: acetonitrilo al 95%; acetato de amonio 10 mM; Flujo 1.1 mL/min; Temp: 50 °C; Tiempo (min): 0-3; %B: 0-100%); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.16-8.14 (m, 1H), 8.08-8.06 (m, 1H), 7.38 (dd, *J* = 5.7, 8.7 Hz, 2H), 7.25-7.20 (m, 2H), 6.07 (s, 1H), 4.40 (m, 1H), 3.66 (d, *J* = 6.6 Hz, 1H), 3.53 (s, 3H), 3.48 (dd, *J* = 3.4, 12.5 Hz, 1H), 3.20-3.12 (m, 4H), 3.10 – 2.96 (m, 4H), 2.48 (br dd, *J* = 1.7, 3.7 Hz, 1H), 2.22 – 2.10 (m, 1H), 2.05-1.90 (m, 1H), 1.50-1.35 (m, 1H), 1.23-1.16 (m, 4H) 0.98 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H).

Ejemplo 1301 (1 mg, 0.33 % rendimiento); LCMS: *m/z*, 538.3 (M+H); tiempo de retención 1.82 min; [Método LCMS: Columna: XBridge BEH XP C18 (50 x 2.1) mm, 2.5 µm; Fase Movil A: agua al 95%: acetonitrilo al 5%; acetato de

amonio 10 mM; Fase Movil B: agua al 5%: acetonitrilo al 95%; acetato de amonio 10 mM; Flujo 1.1 mL/min; Temp:50°C; Tiempo (min): 0-3; %B: 0-100%); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.16-8.14 (m, 1H), 8.07-8.04 (m, 1H), 7.35 (dd, J = 5.7, 8.7 Hz, 2H), 7.20-7.16 (m, 2H), 5.99 (s, 1H), 4.40 (m, 1H), 4.10 – 3.90 (m, 1H), 3.59-3.49 (m, 6H), 3.33-3.10 (m, 2H), 2.98 (br d, J = 12.5 Hz, 2H), 2.67-2.52 (m, 1H), 2.33-2.32 (m,1H), 2.20-2.10 (m, 2H), 2.06-1.98 (m, 1H), 1.37-1.13 (m, 1H), 1.23-1.08 (m, 7H).

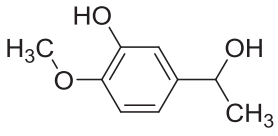
EJEMPLOS 1302 Y 1303

8-((2S,5R)-4-(1-(4-metoxi-3-(2-metoxietoxi)fenil)etil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo



(1302-1303)

Intermedio 1302A: 5-(1-hidroxietil)-2-metoxifenol

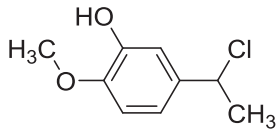


(1302A)

A una solución de 3-hidroxi-4- metoxibenzaldehido (2 g, 13.15 mmol) en THF (30 mL), se agregó lentamente cloruro de metilmagnesio (9.6 mL, 28.9 mmol, 3M en THF) a 0 °C durante 5 min. La mezcla de reacción se agitó durante 4 h a temperatura ambiente. La reacción se apagó con solución NH_4Cl acuosa saturada (20 mL). La mezcla de reacción se disolvió en acetato de etilo (100 mL), la capa orgánica se lavó con agua (20 mL), salmuera (20 mL), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se evaporó bajo presión reducida para proporcionar el producto crudo, el cual se purificó sobre cromatografía en columna de gel de sílice de 24 g al eludir con 0-100% acetato de etilo en éter de petróleo para

obtener 5-(1-hidroxietil)-2-metoxifenol (2.2 g, rendimiento cuantitativo) como un sólido blanco. LCMS: m/z, 167.1 (M-H); tiempo de retención 0.58 min., [Método LCMS: Columna: Waters Acquity UPLC BEH C18 (2.1 x 50 mm) 1.7 µm, Fase Movil A: acetato de amonio 10 mM: acetonitrilo (95:5); Fase Movil B: acetato de amonio 10 mM: acetonitrilo (5:95), Gradiente= 20-100 % B durante 2 minutos, luego se realizó una retención de 0.2 minutos a 100 % B; Tasa de flujo: 0.7 mL/min; Detección: UV a 220 nm].

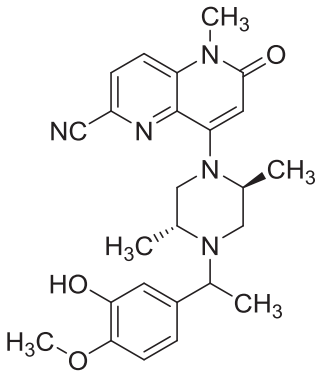
Intermedio 1302B: 5-(1-cloroetil)-2-metoxifenol



(1302B)

A una solución agitada de 5-(1-hidroxietil)-2-metoxifenol (340 mg, 2.02 mmol) en DCM (3 mL), se agregó por goteo cloruro de tionilo (0.44 mL, 6.06 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 3 h y se evaporó hasta sequedad para obtener 5-(1-cloroetil)-2-metoxifenol (375 mg, rendimiento 99 %). LCMS: *m/z*, 151.0 (M-Cl); tiempo de retención 0.95 min; [Método LCMS: Columna: Waters Acquity UPLC BEH C18 (2.1 x 50 mm) 1.7 µm, Fase Movil A: acetato de amonio 10 mM: acetonitrilo (95:5); Fase Movil B: acetato de amonio 10 mM: acetonitrilo (5:95), Gradiente= 20-100 % B durante 2 minutos, luego se realizó una retención de 0.2 minutos a 100 % B; Tasa de flujo: 0.7 mL/min; Detección: UV a 220 nm].

Intermedio 1302C: 8-((2S,5R)-4-(1-(3-hidroxi-4-metoxifenil)etil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo



(1302C)

A una solución de 8-((2S,5R)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo (200 mg, 0.67 mmol) en acetonitrilo seco (3 mL), 5-(1-cloroetil)-2-metoxifenol (251 mg, 1.35 mmol), DIPEA (0.35 mL, 2.02 mmol) se agregó a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó a 85 °C durante 24 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró bajo presión reducida para proporcionar el producto crudo, el cual se purificó sobre cromatografía en columna de gel de sílice al eludir con MeOH al 10% en DCM. Las fracciones deseadas se concentraron bajo presión reducida para proporcionar 8-((2S,5R)-4-(1-(3-hidroxi-4-metoxifenil)etil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo (250 mg, rendimiento 83 %). LCMS: *m/z*, 448.2 (M+H); tiempo de retención 1.45 y 1.46 min; [Método LCMS: Columna: Waters Acquity UPLC BEH C18 (2.1 x 50 mm) 1.7 µm, Fase Movil A: acetato de amonio 10 mM: acetonitrilo (95:5); Fase Movil B: acetato de amonio 10 mM: acetonitrilo (5:95), Gradiente= 20-100 % B durante 2 minutos, luego se realizó una retención de 0.2 minutos a 100 % B; Tasa de flujo: 0.7 mL/min; Detección: UV a 220 nm].

EJEMPLOS 1302 y 1303: 8-((2S,5R)-4-(1-(4-metoxi-3-(2-metoxietoxi)fenil) etil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo

A una solución agitada de 8-((2S,5R)-4-(1-(3-hidroxi-4-metoxifenil)etil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo (100 mg, 0.22 mmol) en DMF seco (3 mL), se agregó K_2CO_3 (93 mg, 0.67 mmol) a temperatura ambiente bajo una atmósfera de argón. La mezcla de reacción se agitó durante 5 min y se agregó 1-bromo-2-metoxietano (62 mg, 0.45 mmol). La

mezcla de reacción se calentó 85 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se filtró a través de Celite y el filtrado se concentró bajo presión reducida para proporcionar el producto crudo, el cual se purificó mediante HPLC preparativa seguido por HPLC quiral. [Método HPLC Quiral: Columna: CELULOSA 5 (250 mm x 30 mm) 5 □m, Fase Movil: 0.1% DEA en MeOH, ISOCRÁTICA) para proporcionar los EJEMPLOS 1302 y 1303.

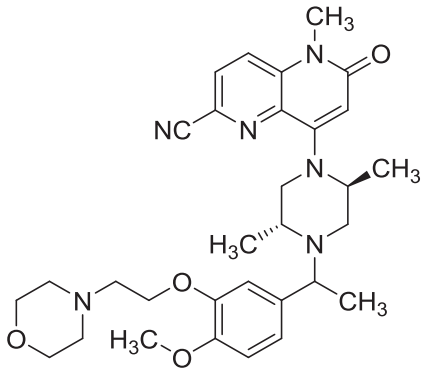
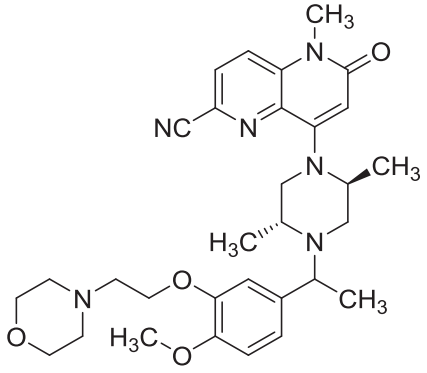
Ejemplo 1302 (7.7 mg, rendimiento 6.7 %); LCMS: *m/z*, 506.3 (M+H); tiempo de retención 1.9 min; [Método LCMS: Columna: XBridge BEH XP C18 (50 x 2.1 mm) 2.5 µm; Fase Movil A: agua al 95%: acetonitrilo al 5%; acetato de amonio 10 mM; Fase Movil B: agua al 5%: acetonitrilo al 95%; acetato de amonio 10 mM; Flujo 1.1 mL/min; Temp: 50 °C; Tiempo (min): 0-3; %B: 0-100%].

Ejemplo 1303 (6.6 mg, rendimiento 5.8 %); LCMS: *m/z*, 506.4 (M+H); tiempo de retención 1.92 min; [Método LCMS: Columna: XBridge BEH XP C18 (50 x 2.1 mm) 2.5 µm; Fase Movil A: agua al 95%: acetonitrilo al 5%; acetato de amonio 10 mM; Fase Movil B: agua al 5%: acetonitrilo al 95%; acetato de amonio 10 mM; Flujo 1.1 mL/min; Temp: 50 °C; Tiempo (min): 0-3; %B: 0-100%).

Los compuestos en la TABLA 53 se prepararon a partir del Intermedio fenol utilizando los bromuros alquílicos correspondientes como se describen para los EJEMPLOS 1302 y 1303. Cuando la reacción proporcionó una mezcla de diasterómeros, la mezcla se separó en la etapa final utilizando cualquiera cromatografía preparativa o cromatografía quiral preparativa. La estereoquímica absoluta no se asignó en el enlace de carbono-nitrógeno recién formado.

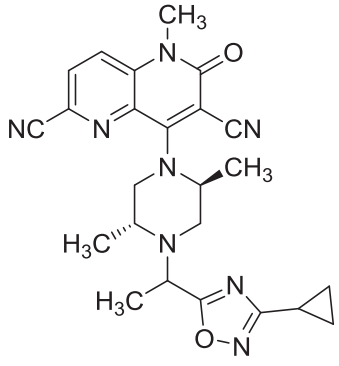
TABLA 53

Ex No.	Estructura	M+H	Estéreo quim	LCMS RT y Método

1304		561.4	H	1.77 A
1305		561.4	H	1.79 A

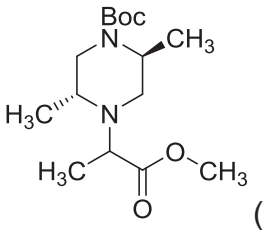
EJEMPLOS 1306 Y 1307

8-((2S,5R)-4-(1-(3-ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2,7-dicarbonitrilo



(1306-1307)

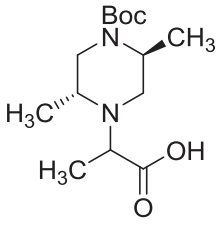
Intermedio 1306A: (2S,5R)-4-(1-metoxi-1-oxopropan-2-il)-2,5-dimetilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo



(1306A)

A una solución agitada de (2S,5R)-2,5-dimetilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo (500 mg, 2.33 mmol) en acetonitrilo seco (10 mL), se agregó metil 2-bromopropanoato (468 mg, 2.80 mmol) y DIPEA (1.22 mL, 7.00 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó a 85 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró bajo presión reducida para obtener el producto crudo, el cual se purificó mediante cromatografía en gel de sílice Combi flash de 24 g al utilizar 0-30% acetato de etilo en éter de petróleo como eluyente para obtener (2S,5R)-4-(1-metoxi-1-oxopropan-2-il)-2,5-dimetilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo (620 mg, rendimiento 88 %) como un líquido de color amarillo claro. LCMS: *m/z*, 301.2 (M+H); tiempo de retención 2.941 y 3.094 min. Columna: Kinetex XB-C18 (3 x 75 mm) 2.6 µm; Fase Movil A: formiato de amonio 10 mM: acetonitrilo (98:2), Fase Movil B: formiato de amonio 10 mM: acetonitrilo (2:98), Gradiente= 20-100 % B durante 4 minutos, luego se realizó una retención de 0.6 minutos a 100 % B; Temperatura: 27 °C; Tasa de flujo: 1.0 mL/min; Detección: UV a 220 nm.

Intermedio 1306B: ácido 2-((2R,5S)-4-(terc-butoxicarbonil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)propanoico

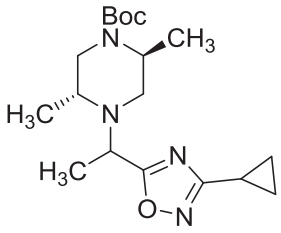


(1306B)

A una solución de (2S,5R)-4-(1-metoxi-1-oxopropan-2-il)-2,5-dimetilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo (320 mg, 1.07 mmol) en MeOH seco (6.0 mL), se agregó agua (1.5 mL) y KOH (179 mg, 3.20 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 6 h. La mezcla

de reacción se concentró bajo presión reducida para obtener el producto crudo, el cual se diluyó con tolueno (3 x 10 mL), se evaporó y se secó bajo alto vacio para proporcionar sal de potasio de ácido 2-((2R,5S)-4-(terc-butoxicarbonil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)propanoico (350 mg, rendimiento 86 %) como un sólido blancuzco. LCMS: *m/z*, 287.3 (M+H); tiempo de retención 0.67 y 0.69 min. LC-MS Método: Column-AQUITY UPLC BEH C18 (3.0 x 50 mm) 1.7 µm; Fase Movil A: acetato de amonio 10 mM en agua: acetonitrilo (98:2); Fase Movil B: acetato de amonio 10 mM en agua: acetonitrilo (2:98); Gradiente: 20% -100% B durante 2 minutos, luego se realizó una retención de 0.2 minutos a 100% B, Tasa de flujo 0.7 mL/min.

Intermedio 1306C: (2S,5R)-4-(1-(3-ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil)-2,5-dimetilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo

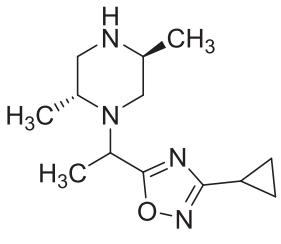


(1306C)

A una solución agitada de ácido 2-((2R,5S)-4-(terc-butoxicarbonil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)propanoico, sal de potasio (450 mg, 1.38 mmol) en DMF (8.0 mL), se agregó BOP (1.22 g, 2.77 mmol) y trietil amina (0.58 mL, 4.15 mmol) se agregó a temperatura ambiente. Despues de 2 h., la mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 16 h, se enfrió a temperatura ambiente, se concentró bajo presión reducida para proporcionar el producto crudo, el cual se purificó sobre cromatografía en gel de sílice de 24 g al utilizar 0-100 % acetato de etilo/ éter de petróleo. Las fracciones se concentraron bajo presión reducida para proporcionar (2S,5R)-4-(1-(3-ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil)-2,5-dimetilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo (450 mg, rendimiento 93 %). LCMS: *m/z*, 351.2 (M+H); tiempo de retención 2.218 min. [Método LCMS: Columna-Luna 3.0 C18 (2) 100 Å LC column (20 X 4.0 mm) Mercury MS TM; Fase Movil A: 0.1%TFA en Milli-Q Agua; Fase Movil B: 0.1% TFA en acetonitrilo;

Gradiente: 15-100% B durante 2.5 minutos, Tasa de flujo 1.5 mL/min, luego se realizó una retención de 0.3 minutos a 100% B Tasa de flujo 2.0 mL/min, luego 100-15% B durante 0.1 minutos, Tasa de flujo 1.5 mL/min; retención de un 0.1 minuto a 15% B, Tasa de flujo 1.5 mL/min].

Intermedio 1306D: 3-ciclopropil-5-(1-((2R,5S)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)etil)-1,2,4-oxadiazol, TFA


(1306D)

A una solución de (2S,5R)-4-(1-(3-ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil)-2,5-dimetilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo (450 mg, 1.28 mmol) en DCM (8 mL) se agregó TFA (0.1 mL, 1.28 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. El disolvente se retiró bajo presión reducida para proporcionar la sal TFA de 3-ciclopropil-5-(1-((2R,5S)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)etil)-1,2,4-oxadiazol (320 mg, rendimiento 68.4 %). LCMS: *m/z*, 251.0 (M+H); tiempo de retención 0.87 min. Método LCMS: Column-Kinetex XB-C18 (75 x 3 mm-2.6 µm); Fase Movil A: 0.1%TFA en Milli-Q Agua; Fase Movil B: 0.1% TFA en acetonitrilo; Gradiente: 20-100% B durante 4 minutos, Tasa de flujo 1.0 mL/min, luego se realizó una retención de 0.6 minutos a 100% B Tasa de flujo 1.5 mL/min, luego 100-20% B durante 0.1 minutos, Tasa de flujo 1.5 mL/min; una retención de 1 minuto a 20% B, Tasa de flujo 1.5 mL/min.

EJEMPLOS 1306 y 1307: 8-((2S,5R)-4-(1-(3-ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2,7-dicarbonitrilo

A una solución agitada de 3-ciclopropil-5-(1-((2R,5S)-2,5-dimetilpiperazin-1-il) etil)-1,2,4-oxadiazol, TFA (132 mg, 0.36 mmol) en acetonitrilo (4 mL), se agregó 3,6-diciano-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-4-il trifluorometanosulfonato (100 mg, 0.28 mmol) y DIPEA (0.15 mL, 0.84 mmol). La

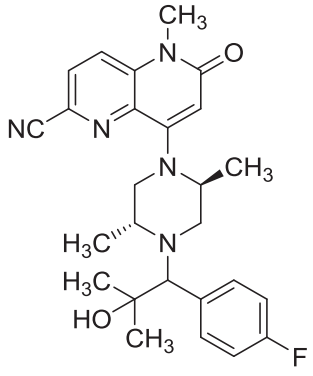
mezcla de reacción se calentó a 85 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se evaporó bajo presión reducida para proporcionar el producto crudo, el cual se purificó mediante HPLC preparativa seguido por SFC quiral (Método SFC quiral: Columna: LuxCelulosa-2 (250 x 50 mm) 5 µm, % CO_2 = 65%; Porcentaje de disolvente: 35% de Metanol (100%), Total Flujo 4.0 g/min. Contrapresión: 120 bar; Temperatura: 35 °C; UV Detección: 235 nm] para proporcionar los EJEMPLOS 1306 y 1307.

Ejemplo 1306: (42.2 mg, rendimiento 64.6 %): LCMS: *m/z*, 459.2 (M+H); tiempo de retención 1.86 min; Método LCMS: Columna: XBridge BEH XP C18 (50 x 2.1) mm, 2.5 µm; Fase Movil A: agua al 95%: acetonitrilo al 5%; acetato de amonio 10 mM; Fase Movil B: agua al 5%: acetonitrilo al 95%; acetato de amonio 10 mM; Flujo 1.1 mL/min; Temp: 50 °C; Tiempo (min): 0-3; %B: 0-100%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.33-8.24 (m, 1H), 8.24-8.11 (m, 1H), 4.70-4.48 (m, 1H), 4.34 (q, J = 7.0 Hz, 1H), 3.91 (dd, J = 3.1, 12.3 Hz, 1H), 3.56 (s, 3H), 3.34 (br s, 1H), 3.27 (dd, J = 4.4, 12.7 Hz, 1H), 3.06-2.97 (m, 1H), 2.41 (dd, J = 5.1, 11.5 Hz, 1H), 2.18-2.08 (m, 1H), 1.49 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.16 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 1.11-1.03 (m, 2H), 0.92 (d, J = 6.1 Hz, 5H).

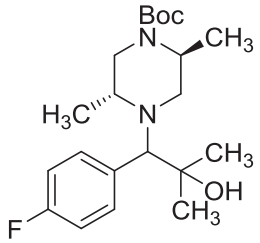
Ejemplo 1307: (18.4 mg, rendimiento 28.2 %): LCMS: *m/z*, 459.2 (M+H); tiempo de retención 1.88 min; Método LCMS: Columna: XBridge BEH XP C18 (50 x 2.1) mm, 2.5 µm; Fase Movil A: agua al 95%: acetonitrilo al 5% ; acetato de amonio 10 mM; Fase Movil B: agua al 5%: acetonitrilo al 95%; acetato de amonio 10 mM; Flujo 1.1 mL/min; Temp: 50 °C; Tiempo (min): 0-3; %B: 0-100%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.30-8.24 (m, 1H), 8.20-8.13 (m, 1H), 4.77-4.67 (m, 1H), 4.24 (q, J = 7.0 Hz, 1H), 4.11 (dd, J = 3.3, 12.6 Hz, 1H), 3.55 (s, 3H), 3.42-3.33 (m, 2H), 3.21 (dd, J = 3.5, 11.6 Hz, 1H), 2.48 (br d, J = 3.4 Hz, 1H), 2.17-2.10 (m, 1H), 1.42 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.24 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 1.12-1.02 (m, 2H), 0.95-0.88 (m, 2H), 0.86 (d, J = 6.4 Hz, 3H).

EJEMPLOS 1308 Y 1309

8-((2S,5R)-4-(1-(4-fluorofenil)-2-hidroxi-2-metilpropil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo

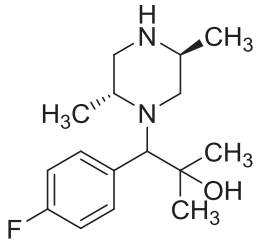

(1308-1309)

Intermedio 1308A: (2S,5R)-4-(1-(4-fluorofenil)-2-hidroxi-2-metilpropil)-2,5-dimetilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo


(1308B)

A una solución de (2S,5R)-4-(1-(4-fluorofenil)-2-metoxi-2-oxoetil)-2,5-dimetilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo (500 mg, 1.314 mmol) en tetrahidrofurano seco (6 mL) se agregó bromuro de metilmagnesio (2.63 mL, 5.26 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La reacción se apagó con solución NH_4Cl acuosa saturada (20 mL). La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo (100 mL), la capa orgánica se lavó con agua (20 mL), salmuera (20 mL), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se evaporó bajo presión reducida para obtener el producto crudo, el cual se purificó mediante cromatografía en gel de sílice de 12g al utilizar 0-100% acetato de etilo/éter de petróleo como eluyente para obtener (2S,5R)-4-(1-(4-fluorofenil)-2-hidroxi-2-metilpropil)-2,5-dimetilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo (410 mg, rendimiento 82%). LCMS: *m/z*, 381.2 (M+H); tiempo de retención 3.63 min; Columna: Kinetex XB-C18 (3 x 75 mm) 2.6 µm; Fase Movil A: formiato de amonio 10 mM: acetonitrilo (98:2), Fase Movil B: formiato de amonio 10 mM: acetonitrilo (2:98), Gradiente= 20-100 % B durante 4 minutos, luego se realizó una retención de 0.6 minutos a 100 % B; Temperatura: 27 °C; Tasa de flujo: 1.0 mL/min; Detección: UV a 220 nm.

Intermedio 1308B: 1-((2R,5S)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-1-(4-fluorofenil)-2-metilpropan-2-ol, TFA



(1308B)

A una solución de (2S,5R)-4-(1-(4-fluorofenil)-2-hidroxi-2-metilpropil)-2,5-dimetilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo (200 mg, 0.53 mmol) en DCM (4 mL), se agregó TFA (0.4 mL, 5.26 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. El disolvente se retiró bajo presión reducida para proporcionar la sal TFA de 1-((2R,5S)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-1-(4-fluorofenil)-2-metilpropan-2-ol (200 mg, rendimiento 96 %). LCMS: *m/z*, 281.4 (M+H); tiempo de retención 1.09 min.; Método LCMS: Columna: Waters Acquity UPLC BEH C18 (2.1 x 50 mm) 1.7 µm, Fase Movil A: acetato de amonio 10 mM: acetonitrilo (95:5); Fase Movil B: acetato de amonio 10 mM: acetonitrilo (5:95), Gradiente= 20-100 % B durante 2 minutos, luego se realizó una retención de 0.3 minutos a 100 % B; Tasa de flujo: 0.7 mL/min; Detección: UV a 220 nm.

EJEMPLOS 1308 y 1309: 8-((2S,5R)-4-(1-(4-fluorofenil)-2-hidroxi-2-metilpropil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo

A una suspención de 1-((2R,5S)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-1-(4-fluorofenil)-2-metilpropan-2-ol, TFA (84 mg, 0.3 mmol) en acetonitrilo seco (3 mL), se agregó 6-ciano-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-4-il trifluorometanosulfonato (100 mg, 0.3 mmol) y bicarbonato de sodio (76 mg, 0.9 mmol) a temperatura ambiente bajo atmósfera de argón. La mezcla de reacción se calentó a 85 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró bajo presión reducida para proporcionar el producto crudo, el cual se purificó mediante HPLC preparativa seguido por HPLC quiral (Método HPLC Quiral: Columna: Celulosa 4 (250 mm x 21.2 mm) 5 □m,

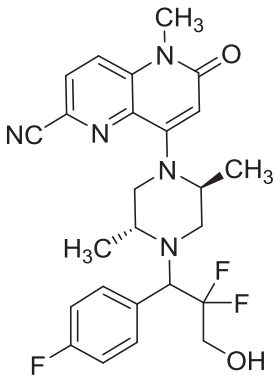
Fase Movil: 0.1% DEA en MeOH, Flujo 20 mL/min) para proporcionar los EJEMPLOS 1308 y 1309.

EJEMPLOS 1308: (24 mg, rendimiento 16 %)**:** LCMS: *m/z*, 464.2 (M+H); tiempo de retención 2.0 min; [Método LCMS: Columna: XBridge BEH XP C18 (50 x 2.1 mm) 2.5 µm; Fase Movil A: agua al 95%: acetonitrilo al 5%; acetato de amonio 10 mM; Fase Movil B: agua al 5%: acetonitrilo al 95%; acetato de amonio 10 mM; Flujo 1.1 mL/min; Temp: 50 °C; Tiempo (min): 0-3; %B: 0-100%); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) δ ppm 8.12-8.17 (m, 1 H), 8.03-8.08 (m, 1 H), 7.50 (dd, *J*=8.4, 6.0 Hz, 2 H), 7.13-7.21 (m, 2 H), 6.06 (s, 1 H), 4.55 (s, 1 H), 4.15-4.26 (m, 1 H), 3.50-3.57 (m, 5 H), 3.42-3.50 (m, 3 H), 2.73-2.82 (m, 1 H), 1.13 (d, *J*=6.1 Hz, 3 H), 1.09 (s, 6 H), 0.97 (d, *J*=6.4 Hz, 3 H).

Ejemplo 1309: **(**15.4 mg, rendimiento 11%): LCMS: *m/z*, 464.2 (M+H); tiempo de retención 1.98 min; [Método LCMS: Columna: XBridge BEH XP C18 (50 x 2.1 mm) 2.5 µm; Fase Movil A: agua al 95%: acetonitrilo al 5%; acetato de amonio 10 mM; Fase Movil B: agua al 5%: acetonitrilo al 95%; acetato de amonio 10 mM; Flujo 1.1 mL / min; Temp: 50 °C; Tiempo (min): 0-3; %B: 0-100%); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) δ ppm 8.10-8.15 (m, 1 H) 8.01-8.07 (m, 1 H) 7.48 (dd, *J*=8.56, 5.87 Hz, 2 H) 7.10-7.16 (m, 2 H) 5.97 (s, 1 H) 4.52-4.63 (m, 1 H) 4.32 (s, 1 H) 3.54-3.64 (m, 3 H) 3.49-3.53 (m, 4 H) 2.79 (d, *J*=1.71 Hz, 2 H) 1.24 (d, *J*=6.60 Hz, 3 H) 1.15 (s, 3 H) 0.98-1.08 (m, 6 H).

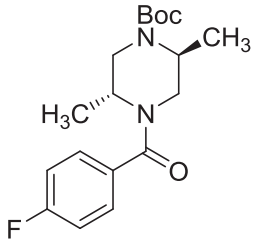
EJEMPLOS 1310 Y 1311

8-((2S,5R)-4-(2,2-difluoro-1-(4-fluorofenil)-3-hidroxipropil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo



(1310-1311)

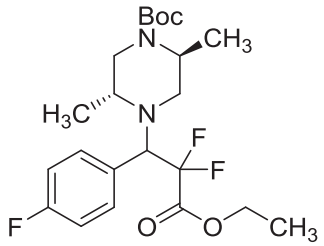
Intermedio 1310A: (2S,5R)-4-(4-fluorobenzoil)-2,5-dimetilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo



(1310A)

A una solución de ácido 4-fluorobenzoico (330 mg, 2.36 mmol) en DMF (5 mL) se agregó DIPEA (0.6 mL, 3.53 mmol) y HATU (1.35 g, 3.53 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 30 min. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C, (2S,5R)-2,5-dimetilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo (505 mg, 2.36 mmol) en DMF (5 mL) se agregó por goteo bajo atmósfera de nitrógeno y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. El disolvente se retiró bajo presión reducida, la mezcla se concentró con EtOAc (2 X 50 mL), se lavó con agua, salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró bajo presión reducida para obtener el producto crudo el cual se purificó mediante cromatografía en columna flash (Columna: 24 g silica; Corrida de solvente: 45-50% EtOAc en éter Pet) para obtener (2S,5R)-4-(4-fluorobenzoil)-2,5-dimetilpiperazina-1-carboxilato (400 mg, rendimiento 50%). LCMS: *m/z*, 337.3 (M+H); tiempo de retención 1.70 min; Columna: Waters Acquity UPLC BEH C18 (2.1 x 50 mm) 1.7 µm, Fase Movil A: acetato de amonio 10 mM: acetonitrilo (95:5); Fase Movil B: acetato de amonio 10 mM: acetonitrilo (5:95), Gradiente= 20-90 % B durante 1.1 minutos, luego se realizó una retención de 0.6 minutos a 90 % B; Temperatura: 50 °C; Tasa de flujo: 0.7 mL/min; Detección: UV a 220 nm.

Intermedio 1310B: (2S,5R)-4-(3-etoxi-2,2-difluoro-1-(4-fluorofenil)-3-oxopropil)-2,5-dimetilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo

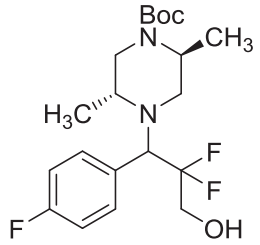


(1310B)

Step-1: A una solución de (2S,5R)-4-(4-fluorobenzoil)-2,5-dimetilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo (1 g, 2.97 mmol) en DCM (10 mL) se agregó clorobis(trifenilfosfina)iridio(I) de carbonilo (0.23 g, 0.30 mmol) a temperatura ambiente. Despues de 10 min, se agregó 1,1,3,3-tetrametildisiloxano (1.1 mL, 5.95 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 10 min.

Paso-2: en un matraz de fondo redondo separado, se suspendio zinc (1.3 g, 19.32 mmol) en tetrahidrofurano (10 mL) y la mezcla se sometio a reflujo a 70 °C durante 5 min. Luego, se agregó 2-bromo-2,2-difluoroacetato de etilo (3.9 g, 19.32 mmol) a 70 °C. Despues de 5 min, la solución del Paso-1 se agregó y la mezcla de reacción se mantuvo a 70 °C durante otras 2 h., y luego se enfrió a temperatura ambiente. La reacción se apagó con $NaHCO_3$ acuoso al 10% y la mezcla se concentró con EtOAc (3 x 50 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua, salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró bajo presión reducida para obtener el producto crudo, el cual se purificó mediante cromatografía en columna flash (Columna: 24 g silica; Corrida de solvente: 40-50% EtOAc en éter Pet) para obtener (2S,5R)-4-(3-etoxi-2,2-difluoro-1-(4-fluorofenil)-3-oxopropil)-2,5-dimetilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo (600 mg, rendimiento 45 %) como una mezcla diasteromérica. LCMS: *m/z*, 445.4 (M+H); tiempo de retención 2.27 min; Columna: Waters Acquity UPLC BEH C18 (2.1 x 50 mm) 1.7 µm, Fase Movil A: acetato de amonio 10 mM:acetonitrilo (95:5); Fase Movil B: acetato de amonio 10 mM:acetonitrilo (5:95), Gradiente= 20-90 % B durante 1.1 minutos, luego se realizó una retención de 0.6 minutos a 90 % B; Temperatura: 50 °C; Tasa de flujo: 0.7 mL/min; Detección: UV a 220 nm.

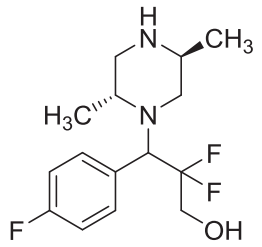
Intermedio 1310C: (2S,5R)-4-(2,2-difluoro-1-(4-fluorofenil)-3-hidroxipropil)-2,5-dimetilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo



(1310C)

A una solución de (2S,5R)-4-(3-etoxi-2,2-difluoro-1-(4-fluorofenil)-3-oxopropil)-2,5-dimetilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo (200 mg, 0.45 mmol) en THF (2 mL) se agregó LAH (0.4 mL, 0.90 mmol, 2.4 M en THF) por goteo durante un periodo de 2 min a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 3 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C. La reacción se apagó con solución NH_4Cl acuosa saturada, y la mezcla se concentró con EtOAc (2 X 25 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró bajo presión reducida para obtener el producto crudo, el cual se purificó mediante cromatografía en columna flash (Columna: sílice 12 g; Corrida de solvente: 2-3% MeOH en cloroformo) para obtener (2S,5R)-4-(2,2-difluoro-1-(4-fluorofenil)-3-hidroxipropil)-2,5-dimetilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo (120 mg, rendimiento 66%) como una mezcla diasteromérica. LCMS: *m/z*, 403.4 (M+H); tiempo de retención 1.99 min; Columna: Waters Acquity UPLC BEH C18 (2.1 x 50 mm) 1.7 µm, Fase Movil A: acetato de amonio 10 mM: acetonitrilo (95:5); Fase Movil B: acetato de amonio 10 mM: acetonitrilo (5:95), Gradiente= 20-90 % B durante 1.1 minutos, luego se realizó una retención de 0.6 minutos a 90 % B; Temperatura: 50 °C; Tasa de flujo: 0.7 mL/min; Detección: UV a 220 nm.

Intermedio 1310D: 3-((2R,5S)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-2,2-difluoro-3-(4-fluorofenil)propan-1-ol.TFA



(1310D)

A una solución de (2S,5R)-4-(2,2-difluoro-1-(4-fluorofenil)-3-hidroxipropil)-2,5-dimetilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo (120 mg, 0.30 mmol) en DCM (4 mL) se agregó TFA (0.23 mL, 2.98 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. El disolvente se retiró bajo presión reducida para proporcionar 3-((2R,5S)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-2,2-difluoro-3-(4-fluorofenil)propan-1-ol, TFA (120 mg, 97 %) como una mezcla diasteromérica. LCMS: *m/z*, 303.3 (M+H); tiempo de retención 0.80 min; Columna: Waters Acquity UPLC BEH C18 (2.1 x 50 mm) 1.7 µm, Fase Movil A: acetato de amonio 10 mM:acetonitrilo (95:5); Fase Movil B: acetato de amonio 10 mM:acetonitrilo (5:95), Gradiente= 20-90 % B durante 1.1 minutos, luego se realizó una retención de 0.6 minutos a 90 % B; Temperatura: 50 °C; Tasa de flujo: 0.7 mL/min; Detección: UV a 220 nm.

EJEMPLOS 1310 y 1311: 8-((2S,5R)-4-(2,2-difluoro-1-(4-fluorofenil)-3-hidroxipropil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo

A una suspensión agitada de 3-((2R,5S)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-2,2-difluoro-3-(4-fluorofenil)propan-1-ol, TFA (135 mg, 0.45 mmol) en acetonitrilo (5 mL) se agregó DIPEA (0.4 mL, 2.24 mmol) y trifluorometanosulfonato de 6-ciano-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-4-ilo (100 mg, 0.22 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y el disolvente se retiró bajo presión reducida para obtener el producto crudo, el cual se purificó mediante cromatografía en columna flash (Columna: sílice de 12 g; corrida de solvente: 2-3% MeOH en cloroformo) para obtener una mezcla diasteromérica. La mezcla se purificó mediante HPLC preparativa (Método de Separación Quiral: Columna: Celulosa-2 (250 X 4.6) mm,

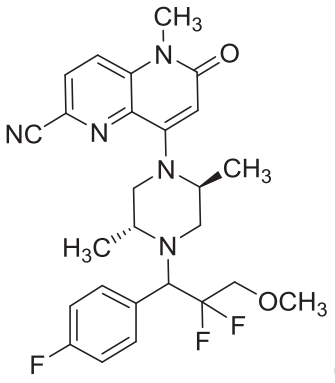
Fase Movil de 5 micras: acetato de amonio 10 mM en MeOH, Tasa de flujo: 20 mL/min; Isocrático) para obtener los EJEMPLOS 1310 y 1311.

Ejemplo 1310: (8.7 mg, rendimiento 8%); LCMS: *m/z*, 486.2 (M+H); tiempo de retención 1.80 min; Columna: XBridge BEH XP C18 (2.1 x 50 mm), 2.5 µm; Fase Movil A: acetato de amonio 10 mM: acetonitrilo (95:5), Fase Movil B: acetato de amonio 10 mM: acetonitrilo (5:95), Gradiente= 0-100 % B durante 3 minutos; Temperatura: 50 °C; Tasa de flujo: 1.1 mL/min; Detección: UV a 220 nm. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.19-8.13 (m, 1H), 8.11-8.05 (m, 1H), 7.52 (dd, J = 5.7, 8.2 Hz, 2H), 7.21-7.30 (m, 2H), 6.15 (s, 1H), 4.45-4.34(m, 1H), 4.03 (br d, J = 1.2 Hz, 1H), 3.90-3.75 (m, 1H), 3.68-3.50 (m, 5H), 3.23-3.07 (m, 3H), 2.79-2.71 (m, 1H), 2.36 (br dd, J = 7.2, 11.6 Hz, 1H), 1.07-1.02 (m, 6H).

Ejemplo 1311: (7.4 mg, rendimiento 7 %). LCMS: *m/z*, 486.2 (M+H); tiempo de retención 1.81 min; Columna: XBridge BEH XP C18 (2.1 x 50 mm), 2.5 µm; Fase Movil A: acetato de amonio 10 mM: acetonitrilo (95:5), Fase Movil B: acetato de amonio 10 mM: acetonitrilo (5:95), Gradiente= 0-100 % B durante 3 minutos; Temperatura: 50 °C; Tasa de flujo: 1.1 mL/min; Detección: UV a 220 nm. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.13 (d, *J*=8.8 Hz, 1 H), 8.02-8.08 (m, 1 H), 7.54 (dd, *J*=8.4, 5.7 Hz, 2 H), 7.17-7.26 (m, 2 H), 5.99 (s, 1 H), 5.53 (t, *J*=6.1 Hz, 1 H), 4.51-4.60 (m, 1 H), 4.32-4.44 (m, 1 H), 3.83-4.00 (m, 1 H), 3.42-3.70 (m, 7 H), 2.83 (dd, *J*=11.6, 3.1 Hz, 1 H), 2.63 (br d, *J*=11.2 Hz, 1 H), 1.18 (d, *J*=6.6 Hz, 3 H), 1.05 (d, *J*=6.4 Hz, 3 H).

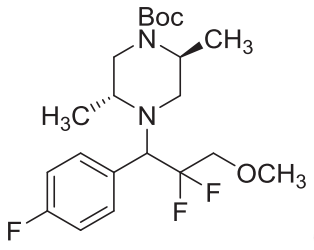
EJEMPLOS 1312 Y 1313

8-((2S,5R)-4-(2,2-difluoro-1-(4-fluorofenil)-3-metoxipropil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo



(1312-1313)

Intermedio 1312A: (2S,5R)-4-(2,2-difluoro-1-(4-fluorofenil)-3-metoxipropil)-2,5-dimetilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo

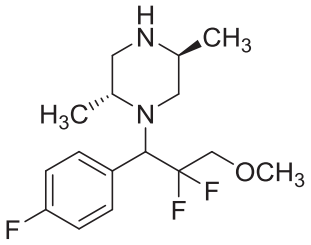


(1312A)

A una solución agitada de (2S,5R)-4-(2,2-difluoro-1-(4-fluorofenil)-3-hidroxipropil)-2,5-dimetilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo (200 mg, 0.50 mmol) en THF (4 mL) se agregó NaH (60 mg, 1.50 mmol, 60% p/p) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 5 min. Se agregó yoduro de metilo (0.062 mL, 0.99 mmol) a 0 °C y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. La reacción se apagó con agua helada y se extrajo con EtOAc (2 X 50 mL), los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró para obtener el producto crudo, el cual se purificó mediante cromatografía en columna flash (Columna: sílice de 12 g; corrida de solvente: 2-3% MeOH en cloroformo) para obtener (2S,5R)-4-(2,2-difluoro-1-(4-fluorofenil)-3-metoxipropil)-2,5-dimetilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo (150 mg, rendimiento 73 %) como una mezcla diasteromérica. LCMS: *m/z*, 417.4 (M+H); tiempo de retención 2.25 min; Columna: Waters Acquity UPLC BEH C18 (2.1 x 50 mm) 1.7 µm, Fase Movil A: acetato de amonio 10 mM: acetonitrilo (95:5); Fase Movil B: acetato de amonio 10 mM:acetonitrilo (5:95), Gradiente= 20-90 % B durante 1.1 minutos, luego se realizó una retención de 0.6 minutos a 90 % B; Temperatura: 50 °C; Tasa de flujo: 0.7 mL/min; Detección: UV a 220

nm.

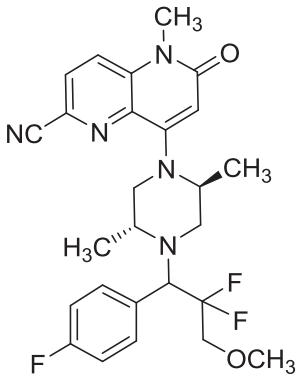
Intermedio 1312B: (2R,5S)-1-(2,2-difluoro-1-(4-fluorofenil)-3-metoxipropil)-2,5-dimetilpiperazina, TFA



(1312B)

A una solución de (2S,5R)-4-(2,2-difluoro-1-(4-fluorofenil)-3-metoxipropil)-2,5-dimetilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo (100 mg, 0.24 mmol) en DCM (4 mL) se agregó TFA (0.2 mL, 2.40 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. El disolvente se retiró bajo presión reducida para proporcionar (2R,5S)-1-(2,2-difluoro-1-(4-fluorofenil)-3-metoxipropil)-2,5-dimetilpiperazina, TFA (80 mg, rendimiento 77 %) como una mezcla diasteromérica. LCMS: *m/z*, 317.3 (M+H); tiempo de retención 1.11 min; Columna: Waters Acquity UPLC BEH C18 (2.1 x 50 mm) 1.7 µm, Fase Movil A: acetato de amonio 10 mM:acetonitrilo (95:5); Fase Movil B: acetato de amonio 10 mM:acetonitrilo (5:95), Gradiente= 20-90 % B durante 1.1 minutos, luego se realizó una retención de 0.6 minutos a 90 % B; Temperatura: 50 °C; Tasa de flujo: 0.7 mL/min; Detección: UV a 220 nm.

EJEMPLOS 1312 y 1313: 8-((2S,5R)-4-(2,2-difluoro-1-(4-fluorofenil)-3-metoxipropil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo



(1312-1313)

A una solución agitada de (2R,5S)-1-(2,2-difluoro-1-(4-fluorofenil)-3-metoxipropil)-2,5-dimetilpiperazina, TFA (150 mg, 0.35 mmol) en acetonitrilo (5 mL), se agregó DIPEA (0.6 mL, 3.49 mmol) y trifluorometanosulfonato 6-ciano-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-4-il (175 mg, 0.52 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y el disolvente se retiró bajo presión reducida para obtener el producto crudo, el cual se purificó mediante cromatografía en columna flash (Columna: sílice de 12 g; corrida de solvente: 2-3% MeOH en cloroformo) para obtener una mezcla diastereomérica. La mezcla de diasterómeros se purificó adicionalmente mediante HPLC preparativa (Método de Separación Quiral: Columna: Celulosa-2 (250 X 4.6) mm, 5 □m, Fase Movil A: 0.1% DEA en ACN, Fase Movil B: 0.1% DEA en MeOH, Gradiente= 0-100 % B durante 12 minutos) para obtener los EJEMPLOS 1312 y 1313.

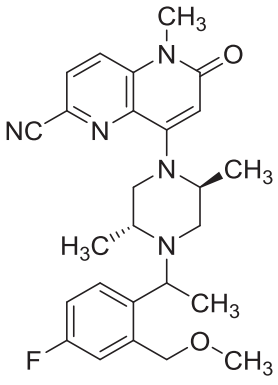
Ejemplo 1312: (7.1 mg, rendimiento 4 %); LCMS: *m/z*, 500.3 (M+H); tiempo de retención 2.09 min; Columna: XBridge BEH XP C18 (2.1 x 50 mm), 2.5 µm; Fase Movil A: acetato de amonio 10 mM: acetonitrilo (95:5), Fase Movil B: acetato de amonio 10 mM: acetonitrilo (5:95), Gradiente= 0-100 % B durante 3 minutos; Temperatura: 50 °C; Tasa de flujo: 1.1 mL/min; Detección: UV a 220 nm. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.16 (d, *J*=8.8 Hz, 1 H), 8.06-8.11 (m, 1 H), 7.53 (dd, *J*=8.6, 5.6 Hz, 2 H), 7.21-7.34 (m, 2 H), 6.15 (s, 1 H), 4.31-4.44 (m, 1 H), 3.98-4.10 (m, 1 H), 3.78-3.94 (m, 1 H), 3.52-3.65 (m, 5 H), 3.34 (s, 3 H, se fusionó con pico de humedad de disolvente), 3.09-3.23 (m, 2 H), 2.72-2.82 (m, 1 H), 2.29-2.36 (m, 1 H), 1.06 (d, *J*=6.1 Hz, 3 H), 1.02 (d, *J*=6.4 Hz, 3 H).

Ejemplo 1313: (10 mg, rendimiento 6 %). LCMS: *m/z*, 500.2 (M+H);

tiempo de retención 2.11 min; Columna: XBridge BEH XP C18 (2.1 x 50 mm), 2.5 µm; Fase Movil A: acetato de amonio 10 mM: acetonitrilo (95:5), Fase Movil B: acetato de amonio 10 mM: acetonitrilo (5:95), Gradiente= 0-100 % B durante 3 minutos; Temperatura: 50 °C; Tasa de flujo: 1.1 mL/min; Detección: UV a 220 nm. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.15 (d, *J*=8.8 Hz, 1 H), 7.98-8.12 (m, 1 H), 7.51-7.60 (m, 2 H), 7.19-7.26 (m, 2 H), 6.00 (s, 1 H), 4.54-4.63 (m, 1 H), 4.30-4.42 (m, 1 H), 3.86-4.01 (m, 1 H), 3.49-3.71 (m, 5 H), 3.42-3.47 (m, 1 H), 3.34 (s, 3 H), 2.79-2.87 (m, 1 H), 2.64-2.67 (m, 1 H), 2.62-2.70 (m, 1 H), 1.19 (d, *J*=6.6 Hz, 3 H), 1.05 (d, *J*=6.1 Hz, 3 H).

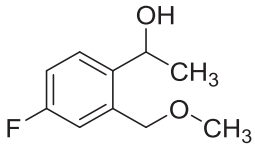
EJEMPLOS 1314 Y 1315

8-((2S,5R)-4-(1-(4-fluoro-2-(metoximetil)fenil)etil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo



(1314-1315)

Intermedio 1314A: 1-(4-fluoro-2-(metoximetil)fenil)etan-1-ol

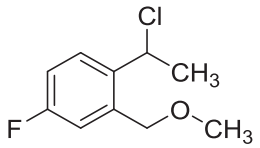


(1314A)

A una solución agitada de 1-bromo-4-fluoro-2-(metoximetil)benceno (1g, 4.57 mmol) en THF (10 mL) se agregó n-butilo-litio (2.2 mL, 5.48 mmol, 2.5 M en n-hexano) por goteo a -78 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 1 h y luego se agregó acetaldehído (1.3 mL, 22.83 mmol). La mezcla de reacción se calentó lentamente a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 12 h. y se enfrió a 0 °C. La reacción se apagó con solución NH_4Cl (10

mL) acuosa saturada. La mezcla se concentró con EtOAc (3 X 50 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron para proporcionar el producto crudo, el cual se purificó mediante cromatografía en columna flash (Columna: 24 g silica; corrida de solvente: 65-70% EtOAc en éter de petróleo) para obtener 1-(4-fluoro-2-(metoximetil)fenil)etan-1-ol (0.3 g, rendimiento 36%) como un racemato. LCMS: *m/z*, 202.2 (M+H); tiempo de retención 1.50 min. (Info del Método LC-MS : Columna-KINETEX- XB-C18 (75 x 3 mm- 2.6 µm); Fase Movil A: formiato de amonio 10 mM en agua: acetonitrilo (98:2); Fase Movil B: formiato de amonio 10 mM en agua: acetonitrilo (2:98); Gradiente: 20-100% B durante 4 minutos, Tasa de flujo 1.0 mL/min, luego se realizó una retención de 0.6 minutos a 100% B Tasa de flujo 1.5 mL/min; luego Gradiente: 100-20% B durante 0.1 minutos, Tasa de flujo 1.5 mL/min).

Intermedio 1314B: 1-(1-cloroetil)-4-fluoro-2-(metoximetil)benceno



(1314B)

A una solución de 1-(4-fluoro-2-(metoximetil)fenil)etan-1-ol (0.2 g, 1.09 mmol) en DCM (5 mL) se agregó cloruro de tionilo (0.4 mL, 5.43 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. El disolvente se retiró bajo presión reducida, se co-destiló con acetonitrilo (2 X 5 mL) y se secó para proporcionar 1-(1-cloroetil)-4-fluoro-2-(metoximetil)benceno (150 mg, rendimiento 68 %). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.67 (dd, *J*=8.3, 5.8 Hz, 1 H), 7.14-7.28 (m, 2 H), 5.53 (q, *J*=6.9 Hz, 1 H), 4.63 (d, *J*=12.5 Hz, 1 H), 4.49 (d, *J*=13.1 Hz, 1 H), 3.34 (s, 3 H), 1.80 (d, *J*=7.0 Hz, 3 H).

EJEMPLOS 1325 y 1326: 8-((2S,5R)-4-(1-(4-fluoro-2-(metoximetil)fenil)etil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo

A una solución agitada de 8-((2S,5R)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo (0.1 g, 0.34 mmol) en acetonitrilo (3

mL) se agregó bicarbonato de sodio (0.14 g, 1.68 mmol) y 1-(1-cloroetil)-4-fluoro-2-(metoximetil)benceno (0.07 g, 0.34 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y el disolvente se retiró bajo presión reducida para obtener el producto crudo, el cual se purificó mediante HPLC preparativa (Método de Separación Quiral: Columna: Celulosa-5 (250 X 30) mm, 5 □m, Fase Movil: 0.1% DEA en MeOH, Tasa de flujo: 35 mL/min, Isocrático) para obtener los EJEMPLOS 1314 y 1315.

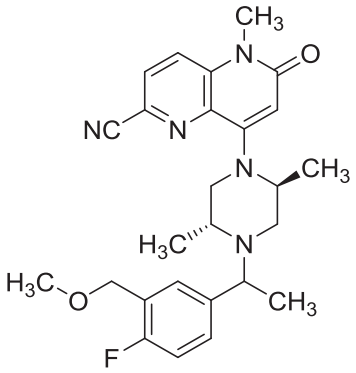
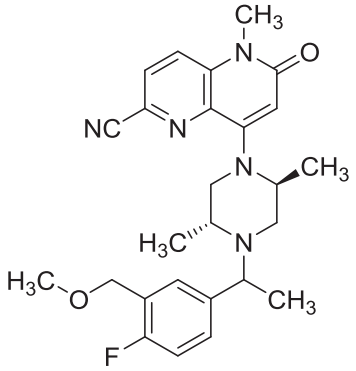
Ejemplo 1314: (19 mg, rendimiento 12 %); LCMS: *m/z*, 464.2 (M+H); tiempo de retención 2.24 min; Columna: XBridge BEH XP C18 (2.1 x 50 mm), 2.5 µm; Fase Movil A: acetato de amonio 10 mM: acetonitrilo (95:5), Fase Movil B: acetato de amonio 10 mM: acetonitrilo (5:95), Gradiente= 0-100 % B durante 3 minutos; Temperatura: 50 °C; Tasa de flujo: 1.1 mL/min; Detección: UV a 220 nm. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.21-8.13 (m, 1H), 8.11-8.00 (m, 1H), 7.59 (dd, J = 6.4, 8.3 Hz, 1H), 7.24-7.09 (m, 2H), 5.99 (s, 1H), 4.82-4.70 (m,1H), 4.67-4.53 (m, 2H), 3.88 (q, J = 6.1 Hz, 1H), 3.57-3.42 (m, 4H), 3.39-3.36 (m, 1H), 3.34 (s, 3H), 2.98 (dd, J = 3.4, 11.5 Hz, 1H), 2.89-2.76 (m, 2H),1.26 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 1.22 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 1.01 (d, J = 6.4 Hz, 3H).

Ejemplo 1315: (25 mg, rendimiento 16 %). LCMS: *m/z*, 464.2 (M+H); tiempo de retención 2.21 min; Columna: XBridge BEH XP C18 (2.1 x 50 mm), 2.5 µm; Fase Movil A: acetato de amonio 10 mM: acetonitrilo (95:5), Fase Movil B: acetato de amonio 10 mM: acetonitrilo (5:95), Gradiente= 0-100 % B durante 3 minutos; Temperatura: 50 °C; Tasa de flujo: 1.1 mL/min; Detección: UV a 220 nm. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.15 (d, *J*=8.8 Hz, 1 H), 8.00-8.13 (m, 1 H), 7.63 (dd, *J*=9.4, 6.0 Hz, 1 H), 7.07-7.16 (m, 2 H), 6.02 (s, 1 H), 4.47-4.59 (m, 2 H), 4.29-4.42 (m, 1 H), 3.66-3.87 (m, 2 H), 3.45-3.60 (m, 5 H), 3.34 (s, 3 H, oscurecida con un pico de humedad), 2.70-2.80 (m, 1 H), 1.96-2.05 (m, 1 H), 1.25 (d, *J*=6.4 Hz, 3 H), 1.18 (d, *J*=6.4 Hz, 3 H), 1.06 (d, *J*=6.6 Hz, 3 H).

Los ejemplos en la Tabla 54 se prepararon según el método general descrito para los EJEMPLOS 1314 y 1315, utilizando los bromuros de arilo

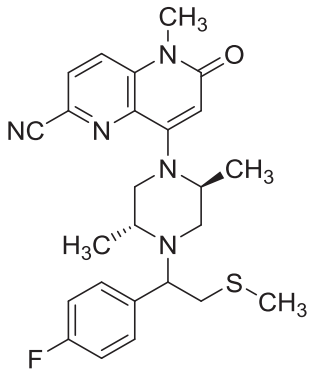
apropiados. Cuando la reacción proporcionó una mezcla de diasterómeros, la mezcla se separó en la etapa final utilizando cualquiera cromatografía preparativa o cromatografía quiral preparativa. La estereoquímica absoluta no se asignó en el enlace de carbono-nitrógeno recién formado.

TABLA 54

Ej. No.	Estructura	M+H	Estéreo quim	LCMS RT y Método
1316		464.2	H	2.17 A
1317		464.2	H	2.29 A

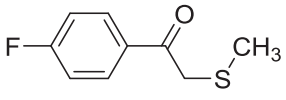
EJEMPLOS 1318 Y 1319

8-((2S,5R)-4-(1-(4-fluorofenil)-2-(metiltio)etil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo



(1318-1319)

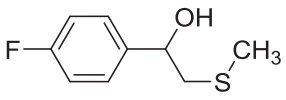
Intermedio 1318A: 1-(4-fluorofenil)-2-(metiltio)etan-1-ona



(1318A)

A una solución de 2-bromo-1-(4-fluorofenil)etan-1-ona (3 g, 13.82 mmol) en MeOH (30 mL) se agregó tiometóxido de sodio (1.94 g, 27.6 mmol) por porciones a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. El disolvente se retiró bajo presión reducida, se extrajo con EtOAc (100 mL), se lavó con agua, salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró bajo presión reducida. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna flash (Columna: sílice de 40 g; Corrida de solvente: 40-45% EtOAc en éter de petróleo) para obtener 1-(4-fluorofenil)-2-(metiltio)etan-1-ona (2 g, rendimiento 79 %). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.08 (dd, J=5.5, 9.0 Hz, 2 H), 7.47-7.21 (m, 2 H), 3.96 (s, 2 H), 2.04 (s, 3 H).

Intermedio 1318B: 1-(4-fluorofenil)-2-(metiltio)etan-1-ol

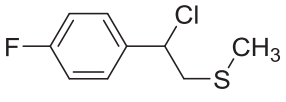


(1318B)

A una solución de 1-(4-fluorofenil)-2-(metiltio)etan-1-ona (0.6 g, 3.26 mmol) en MeOH (10 mL) se agregó borohidruro de sodio (0.37 g, 9.77 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La reacción se apagó con solución NH_4Cl acuosa saturada. El metanol se evaporó bajo presión reducida. La mezcla se concentró con EtOAc (3 x 50 mL), se lavó con agua, salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró

bajo presión reducida para obtener el producto crudo, el cual se purificó mediante cromatografía en columna flash (Columna: sílice de 12 g; corrida de solvente: 40-45% EtOAc en éter de petróleo) para obtener 1-(4-fluorofenil)-2-(metiltio)etan-1-ol (0.5 g, rendimiento 82 %). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.35-7.44 (m, 2 H), 7.09-7.20 (m, 2 H), 5.42-5.54 (m, 1 H), 4.62-4.75 (m, 1 H), 2.69 (dd, *J*=8.7, 6.5 Hz, 2 H), 2.00 (s, 3 H).

Intermedio 1318C: (2-cloro-2-(4-fluorofenil)etil)(metil)sulfano



(1318C)

A una solución de 2-(metiltio)-1-feniletan-1-ol (0.4 g, 2.38 mmol) en DCM (5 mL) se agregó cloruro de tionilo (0.9 mL, 11.89 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. El disolvente se retiró bajo presión reducida, se diluyó con acetonitrilo (2X5 mL), el disolvente se evaporó y se secó para proporcionar (2-cloro-2-feniletil)(metil)sulfano (0.3 g, rendimiento 68 %). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.51-7.59 (m, 2 H), 7.16-7.25 (m, 2 H), 5.31 (t, *J*=7.5 Hz, 1 H), 3.19-3.23 (m, 2 H), 2.00 (s, 3 H).

EJEMPLOS 1318 y 1319: 8-((2S,5R)-4-(1-(4-fluorofenil)-2-(metiltio)etil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo

A una solución agitada de 8-((2S,5R)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo (0.3 g, 1.01 mmol) en acetonitrilo (3 mL) se agregó bicarbonato de sodio (0.42 g, 5.04 mmol) y (2-cloro-2-(4-fluorofenil) etil)(metil)sulfano (0.21 g, 1.01 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, El disolvente se retiró bajo presión reducida para obtener el producto crudo, el cual se purificó mediante HPLC preparativa (Método de Separación Quiral: Columna: Celulosa-4 (250 X 21.2) mm, 5 micras, Fase Movil: acetato de amonio 10 mM en MeOH, Tasa de flujo: 20 mL/min, Isocrático) para obtener los Ejemplo 1318 y Ejemplo 1319.

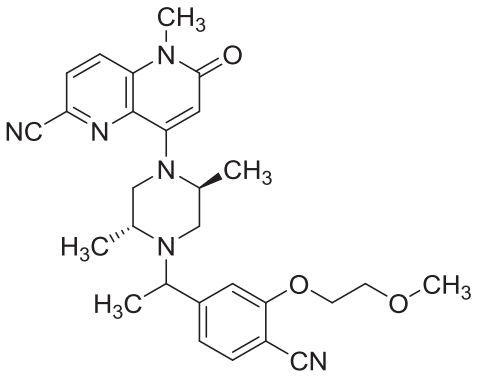
Ejemplo 1318: (6 mg, 1.3%); LCMS: *m/z*, 466.2 (M+H); tiempo de

retención 2.16 min; Columna: XBridge BEH XP C18 (2.1 x 50 mm), 2.5 µm; Fase Movil A: acetato de amonio 10 mM: acetonitrilo (95:5), Fase Movil B: acetato de amonio 10 mM: acetonitrilo (5:95), Gradiente= 0-100 % B durante 3 minutos; Temperatura: 50 °C; Tasa de flujo: 1.1 mL/min; Detección: UV a 220 nm. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.19-8.12 (m, 1H), 8.10-8.03 (m, 1H), 7.51-7.40 (m, 2H), 7.24-7.14 (m, 2H), 6.03 (s, 1H), 4.52-4.43 (m, 1H), 3.83 (dd, J=4.9, 8.3 Hz, 1H), 3.52 (s, 3H), 3.44-3.37 (m, 1H), 3.31-3.25 (m, 1H), 3.08-2.96 (m, 2H), 2.87-2.78 (m, 1H), 2.78-2.70 (m, 1H), 2.69-2.62 (m, 1H), 1.92 (s, 3H), 1.20 (d, J=6.4 Hz, 3H), 1.00 (d, J=6.4 Hz, 3H).

Ejemplo 1319: (1.0 mg 0.2%). LCMS: *m/z*, 466.3 (M+H); tiempo de retención 2.19 min; Columna: XBridge BEH XP C18 (2.1 x 50 mm), 2.5 µm; Fase Movil A: acetato de amonio 10 mM: acetonitrilo (95:5), Fase Movil B: acetato de amonio 10 mM: acetonitrilo (5:95), Gradiente= 0-100 % B durante 3 minutos; Temperatura: 50 °C; Tasa de flujo: 1.1 mL/min; Detección: UV a 220 nm. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.12-8.19 (m, 1 H), 8.05-8.08 (m, 1 H), 7.38-7.45 (m, 2 H), 7.19-7.26 (m, 2 H), 6.01 (s, 1 H), 4.31-4.43 (m, 1 H), 3.72 (br d, *J*=3.7 Hz, 2 H), 3.48-3.58 (m, 5 H), 2.95-3.03 (m, 1 H), 2.72-2.88 (m, 2 H), 2.10-2.16 (m, 1 H), 1.90 (s, 3 H), 1.16 (d, *J*=6.4 Hz, 3 H), 1.09 (d, *J*=6.6 Hz, 3 H).

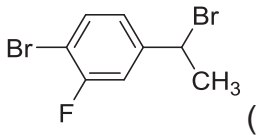
EJEMPLOS 1320 Y 1321

8-((2S,5R)-4-(1-(4-ciano-3-(2-metoxietoxi)fenil)etil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo



(1320-1321)

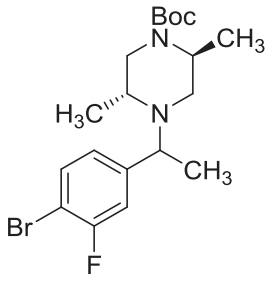
Intermedio 1320A: 1-bromo-4-(1-bromoetil)-2-fluorobenceno



(1320A)

A una solución agitada de 1-(4-bromo-3-fluorofenil)etan-1-ol (1 g, 4.57 mmol) en DCM (5 mL) se agregó BBr_3 (9.1 mL, 9.13 mmol, 1 M en DCM) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La reacción se apagó con agua helada (30 mL). La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc (2 X 30 mL), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró bajo presión reducida para obtener 1-bromo-4-(1-bromoetil)-2-fluorobenceno (1.1 g, rendimiento de 85 %). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.69-7.73 (m, 1 H), 7.47-7.66 (m, 1 H), 7.25-7.39 (m, 1 H), 5.50 (q, *J*=6.8 Hz, 1 H), 1.98 (d, *J*=6.8 Hz, 3 H).

Intermedio 1320B: (2S,5R)-4-(1-(4-bromo-3-fluorofenil)etil)-2,5-dimetilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo

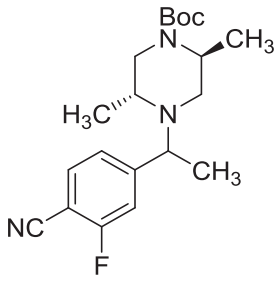


(1320B)

A una solución agitada de (2S,5R)-2,5-dimetilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo (0.5 g, 2.33 mmol) en acetonitrilo (10 mL) se agregó bicarbonato de sodio (0.98 g, 11.67 mmol) y 1-bromo-4-(1-bromoetil)-2-fluorobenceno (0.66 g, 2.33 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y el disolvente se retiró bajo presión reducida para obtener el producto crudo, el cual se purificó mediante cromatografía en columna flash (Columna: 24 g silica; corrida de solvente: 40-45% EtOAc en éter de petróleo) para obtener una mezcla diasteromérica de (2S,5R)-4-(1-(4-bromo-3-fluorofenil)etil)-2,5-dimetilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo (0.3 g, rendimiento 27 %) como un sólido blancuzco. LCMS: *m/z*, 416.2 (M+2); tiempo de retención 3.55 min. (Info del Método LC-MS

: Column-KINETEX- XB-C18 (75 x 3 mm- 2.6 µm); Fase Movil A: formiato de amonio 10 mM en agua: acetonitrilo (98:2); Fase Movil B: formiato de amonio 10 mM en agua: acetonitrilo (2:98); Gradiente: 20-100% B durante 4 minutos, Tasa de flujo 1.0 mL/min, luego se realizó una retención de 0.6 minutos a 100% B Tasa de flujo 1.5 mL/min; luego Gradiente: 100-20% B durante 0.1 minutos, Tasa de flujo 1.5 mL/min).

Intermedio 1320C: (2S,5R)-4-(1-(4-ciano-3-fluorofenil)etil)-2,5-dimetilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo

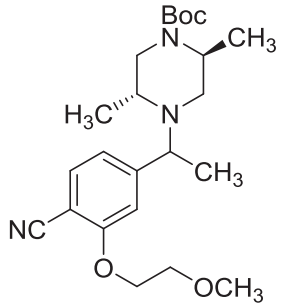


(1320C)

A una solución agitada de (2S,5R)-4-(1-(4-bromo-3-fluorofenil)etil)-2,5-dimetilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo (1.6 g, 3.85 mmol) en DMF (5 mL) se agregó zinc (0.38 g, 5.78 mmol) y cianuro de zinc (1.35 g, 11.56 mmol) bajo una atmósfera de argón, seguido por dicloro[9,9-dimetil-4,5-bis(difenilfosfino)xanteno]paladio(II) (0.29 g, 0.38 mmol) y TEA (2.2 mL, 15.41 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 90 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se filtró a través de cojín de Celite, se lavó con EtOAc (30 mL) y el filtrado se concentró bajo presión reducida para obtener el producto crudo, el cual se purificó mediante cromatografía en columna flash (Columna: 40 g silica; Corrida de solvente: 40-45% EtOAc en éter de petróleo) para obtener (2S,5R)-4-(1-(4-ciano-3-fluorofenil)etil)-2,5-dimetilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo (1.2 g, rendimiento 86 %). LCMS: *m/z*, 362.1 (M+H); tiempo de retención 2.17 min; Columna: Waters Acquity UPLC BEH C18 (2.1 x 50 mm) 1.7 µm, Fase Movil A: acetato de amonio 10 mM: acetonitrilo (95:5); Fase Movil B: acetato de amonio 10 mM:acetonitrilo (5:95), Gradiente= 20-90 % B durante 1.1 minutos, luego se realizó una retención de 0.6 minutos a 90 % B; Temperatura: 50 °C; Tasa de flujo: 0.7 mL/min; Detección:

UV a 220 nm.

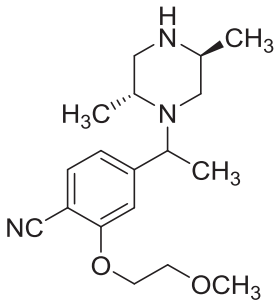
Intermedio 1320D: (2S,5R)-4-(1-(4-ciano-3-(2-metoxietoxi)fenil) etil)-2,5-dimetilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo



(1320D)

A una solución de (2S,5R)-4-(1-(4-ciano-3-fluorofenil)etil)-2,5-dimetilpiperazina-1-carboxilato terc-butilo (300 mg, 0.83 mmol) en DMSO (5 mL) se agregó 2-metoxietan-1-ol (63 mg, 0.83 mmol) y terc-butóxido de potasio (190 mg, 1.66 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc (30 mL), se lavó con agua y solución de salmuera, los extractos orgánicos se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron bajo presión reducida para obtener el producto crudo, el cual se purificó mediante cromatografía en columna flash (Columna: sílice de 12 g; Corrida de solvente: 40-45% EtOAc en éter de petróleo) para obtener la mezcla diasteromérica de (2S,5R)-4-(1-(4-ciano-3-(2-metoxietoxi)fenil)etil)-2,5-dimetilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo (250 mg, rendimiento 72 %). LCMS: *m/z*, 418.2 (M+H); tiempo de retención 2.09 min; Columna: Waters Acquity UPLC BEH C18 (2.1 x 50 mm) 1.7 µm, Fase Movil A: acetato de amonio 10 mM: acetonitrilo (95:5); Fase Movil B: acetato de amonio 10 mM: acetonitrilo (5:95), Gradiente= 20-90 % B durante 1.1 minutos, luego se realizó una retención de 0.6 minutos a 90 % B; Temperatura: 50 °C; Tasa de flujo: 0.7 mL/min; Detección: UV a 220 nm.

Intermedio 1320E: 4-(1-((2R,5S)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)etil)-2-(2-metoxietoxi)benzonitrilo, TFA



(1320E)

A una solución agitada de (2S,5R)-4-(1-(4-ciano-3-(2-metoxietoxi) fenil)etil)-2,5-dimetilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo (150 mg, 0.36 mmol) en DCM (5 mL) se agregó TFA (0.14 mL, 1.80 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. El disolvente se retiró bajo presión reducida y se secó para proporcionar la mezcla diasteromérica de 4-(1-((2R,5S)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)etil)-2-(2-metoxietoxi)benzonitrilo, TFA (120 mg, rendimiento 63 %). LCMS: *m/z*, 318.2 (M+H); tiempo de retención 0.89 min; Columna: Waters Acquity UPLC BEH C18 (2.1 x 50 mm) 1.7 µm, Fase Movil A: acetato de amonio 10 mM: acetonitrilo (95:5); Fase Movil B: acetato de amonio 10 mM:acetonitrilo (5:95), Gradiente= 20-90 % B durante 1.1 minutos, luego se realizó una retención de 0.6 minutos a 90 % B; Temperatura: 50 °C; Tasa de flujo: 0.7 mL/min; Detección: UV a 220 nm.

EJEMPLOS 1320 y 1321: 8-((2S,5R)-4-(1-(4-ciano-3-(2-metoxietoxi)fenil)etil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo

A una solución agitada de 4-(1-((2R,5S)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)etil)-2-(2-metoxietoxi)benzonitrilo (100 mg, 0.32 mmol) en acetonitrilo (3 mL) se agregó bicarbonato de sodio (130 mg, 1.57 mmol) y trifluorometanosulfonato de 6-ciano-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-4-il (105 mg, 0.32 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y el disolvente se retiró bajo presión reducida para obtener el producto crudo, el cual se purificó mediante HPLC preparativa (Método de Separación Quiral: Columna: Celulosa-5 (250 x19)mm, 5 □m, Fase Movil: 0.1% DEA en ACN:MeOH (1:1), Tasa de flujo: 20 mL/min, Isocrático) para obtener los EJEMPLOS 1320 y 1321.

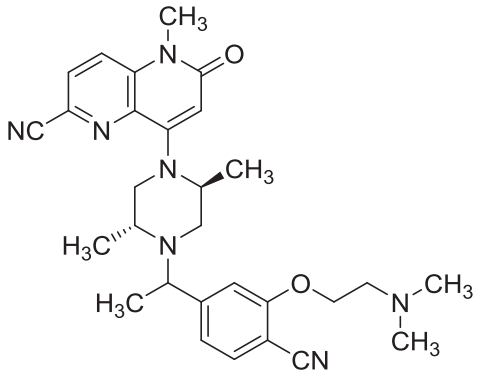
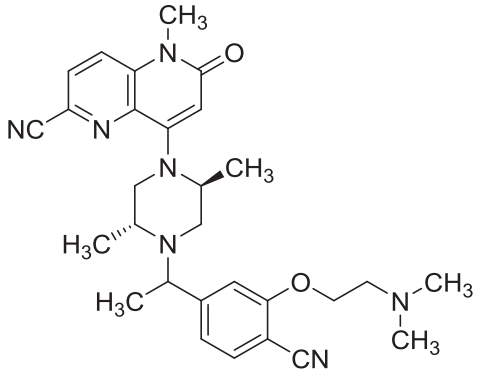
Ejemplo 1320: (2.6 mg, 1.6%); LCMS: *m/z*, 501.3 (M+H); tiempo de retención 1.99 min; Columna: XBridge BEH XP C18 (2.1 x 50 mm), 2.5 µm; Fase Movil A: acetato de amonio 10 mM: acetonitrilo (95:5), Fase Movil B: acetato de amonio 10 mM: acetonitrilo (5:95), Gradiente= 0-100 % B durante 3 minutos; Temperatura: 50 °C; Tasa de flujo: 1.1 mL/min; Detección: UV a 220 nm. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.13-8.18 (m, 1 H), 8.05-8.09 (m, 1 H), 7.69 (d, *J*=7.8 Hz, 1 H), 7.29 (s, 1 H), 7.15 (d, *J*=7.8 Hz, 1 H), 5.99 (s, 1 H), 4.63-4.74 (m, 1 H), 4.27-4.34 (m, 2 H), 3.66-3.79 (m, 3 H), 3.52 (s, 3 H), 3.37-3.47 (m, 2 H), 3.34 (s, 3 H), 3.00 (dd, *J*=11.4, 3.3 Hz, 1 H), 2.76 (br d, *J*=2.2 Hz, 2 H), 1.24-1.29 (m, 6 H), 1.03 (d, *J*=6.4 Hz, 3 H).

Ejemplo 1321: (4.7 mg, 3.0%). LCMS: *m/z*, 501.3 (M+H); tiempo de retención 1.99 min; Columna: XBridge BEH XP C18 (2.1 x 50 mm), 2.5 µm; Fase Movil A: acetato de amonio 10 mM: acetonitrilo (95:5), Fase Movil B: acetato de amonio 10 mM: acetonitrilo (5:95), Gradiente= 0-100 % B durante 3 minutos; Temperatura: 50 °C; Tasa de flujo: 1.1 mL/min; Detección: UV a 220 nm. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.14-8.18 (m, 1 H), 8.06-8.10 (m, 1 H), 7.68 (d, *J*=7.8 Hz, 1 H), 7.29 (s, 1 H), 7.10-7.15 (m, 1 H), 6.02 (s, 1 H), 4.37-4.46 (m, 1 H), 4.29-4.36 (m, 1 H), 4.18-4.25 (m, 1 H), 3.75-3.83 (m, 1 H), 3.72 (t, *J*=4.4 Hz, 2 H), 3.50-3.66 (m, 6 H), 3.34 (s, 3 H), 2.75-2.83 (m, 1 H), 2.01-2.11 (m, 1 H), 1.29 (d, *J*=6.4 Hz, 3 H), 1.18 (d, *J*=6.4 Hz, 3 H), 1.13 (d, *J*=6.6 Hz, 3 H).

Los EJEMPLOS en la TABLA 55 se prepararon siguiendo el procedimiento general descrito en el Ejemplos 1320 y 1321 el 2-(dimetilamino)etan-1-ol apropiado. Cuando la reacción proporcionó una mezcla de diasterómeros, la mezcla se separó en la etapa final utilizando cualquiera cromatografía preparativa o cromatografía quiral preparativa. La estereoquímica absoluta no se asignó en el enlace de carbono-nitrógeno recién formado

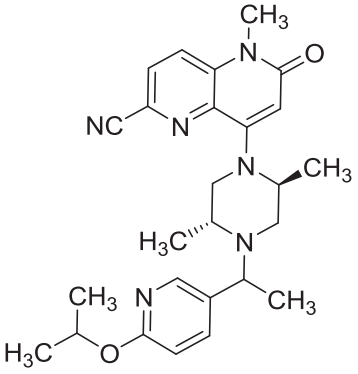
TABLA 55

Ej. No.	Estructura	M+H	Estéreo quim	LCMS RT y Método

1322		514.3	H	1.68 A
1323		514.3	H	1.69 A

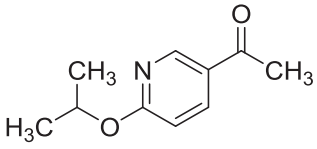
EJEMPLOS 1324 Y 1325

8-((2S,5R)-4-(1-(6-isopropoxipiridin-3-il)etil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo



(1324-1325)

Intermedio 1324A: 1-(6-isopropoxipiridin-3-il)etan-1-ona

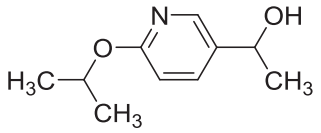


(1324A)

A una solución de 1-(6-fluoropiridin-3-il)etan-1-ona (0.6 g, 4.31 mmol) en

DMSO (5 mL), se agregó secuencialmente propan-2-ol (0.26 g, 4.31 mmol) y terc-butóxido de potasio (0.97 g, 8.63 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (20 mL) y se lavó con agua (2 x 20mL), la capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró bajo presión reducida para obtener el producto crudo, el cual se purificó mediante cromatografía en columna flash (Columna: sílice de 12 g; Corrida de solvente: 30-40% EtOAc en éter de petróleo) para obtener 1-(6-isopropoxipiridin-3-il)etan-1-ona (0.4 g, rendimiento 52 %). LCMS: *m/z*, 180.1 (M+H); tiempo de retención 1.37 min; Columna: Waters Acquity UPLC BEH C18 (2.1 x 50 mm) 1.7 µm, Fase Movil A: acetato de amonio 10 mM:acetonitrilo (95:5); Fase Movil B: acetato de amonio 10 mM: acetonitrilo (5:95), Gradiente= 20-90 % B durante 1.1 minutos, luego se realizó una retención de 0.6 minutos a 90 % B; Temperatura: 50 °C; Tasa de flujo: 0.7 mL/min; Detección: UV a 220 nm.

Intermedio 1324B: 1-(6-isopropoxipiridin-3-il)etan-1-ol



(1324B)

A una solución agitada de 1-(6-isopropoxipiridin-3-il)etan-1-ona (0.4 g, 2.23 mmol) en MeOH (10 mL) se agregó borohidruro de sodio (0.25 g, 6.70 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La reacción se apagó con solución NH_4Cl acuosa saturada. El metanol se evaporó bajo presión reducida. El producto crudo se concentró con EtOAc (3 X 50 mL), se lavó con agua, salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró para obtener una mezcla racémica de 1-(6-isopropoxipiridin-3-il)etan-1-ol (250 mg, rendimiento 40 %). LCMS: *m/z*, 182.1 (M+H); tiempo de retención 1.01 min; Columna: Waters Acquity UPLC BEH C18 (2.1 x 50 mm) 1.7 µm, Fase Movil A: acetato de amonio 10 mM: acetonitrilo (95:5); Fase Movil B: acetato de amonio 10 mM: acetonitrilo (5:95), Gradiente= 20-90 % B durante 1.1 minutos, luego se realizó una retención de 0.6 minutos a 90 % B; Temperatura: 50 °C;

Tasa de flujo: 0.7 mL/min; Detección: UV a 220 nm.

EJEMPLOS 1324 y 1325: 8-((2S,5R)-4-(1-(6-isopropoxipiridin-3-il)etil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo

A una solución agitada de 8-((2S,5R)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo (200 mg, 0.67 mmol) en acetonitrilo (3 mL) se agregó yoduro de (cianometil)trimetilfosfonio (327 mg, 1.34 mmol), 1-(6-isopropoxipiridin-3-il)etan-1-ol (122 mg, 0.67 mmol) y DIPEA (0.4 mL, 2.02 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó a 100 °C bajo irradiación de microondas durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida para obtener el producto crudo, el cual se purificó mediante HPLC preparativa (Método de Separación Quiral: Columna: Celulosa-4 (250 x 19) mm, 5 micras, Fase Movil: acetato de amonio 10 mM en MeOH, Tasa de flujo: 20 mL/min, Isocrático) para obtener los EJEMPLOS 1324 y 1325.

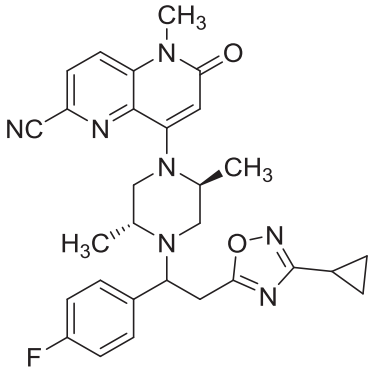
Ejemplo 1324: (4.7 mg, rendimiento 2 %); LCMS: *m/z*, 461.2 (M+H); tiempo de retención 2.21 min; Columna: XBridge BEH XP C18 (2.1 x 50 mm), 2.5 µm; Fase Movil A: acetato de amonio 10 mM: acetonitrilo (95:5), Fase Movil B: acetato de amonio 10 mM: acetonitrilo (5:95), Gradiente= 0-100 % B durante 3 minutos; Temperatura: 50 °C; Tasa de flujo: 1.1 mL/min; Detección: UV a 220 nm. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.14-8.18 (m, 1 H), 8.05-8.12 (m, 2 H), 7.68-7.72 (m, 1 H), 6.75 (d, *J*=8.6 Hz, 1 H), 6.00 (s, 1 H), 5.23 (quin, *J*=6.2 Hz, 1 H), 4.57-4.64 (m, 1 H), 3.68 (q, *J*=6.6 Hz, 1 H), 3.52 (s, 3 H), 3.36-3.43 (m, 2 H), 2.98 (dd, *J*=11.7, 3.4 Hz, 1 H), 2.67-2.78 (m, 2 H), 1.25-1.31 (m, 9 H), 1.23 (d, *J*=6.6 Hz, 3 H), 1.02 (d, *J*=6.6 Hz, 3 H).

Ejemplo 1325: (2.8 mg, rendimiento 1 %). LCMS: *m/z*, 461.2 (M+H); tiempo de retención 2.24 min; Columna: XBridge BEH XP C18 (2.1 x 50 mm), 2.5 µm; Fase Movil A: acetato de amonio 10 mM: acetonitrilo (95:5), Fase Movil B: acetato de amonio 10 mM: acetonitrilo (5:95), Gradiente= 0-100 % B durante 3 minutos; Temperatura: 50 °C; Tasa de flujo: 1.1 mL/min; Detección: UV a 220 nm. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.13-8.18 (m, 1 H), 8.04-8.09 (m, 2 H), 7.68 (dd, *J*=8.6, 2.4 Hz, 1 H), 6.71 (d, *J*=8.6 Hz, 1 H), 6.01 (s, 1 H), 5.17-5.26

(m, 1 H), 4.32-4.40 (m, 1 H), 3.71-3.79 (m, 1 H), 3.48-3.59 (m, 6 H), 2.70-2.80 (m, 1 H), 2.09 (dd, *J*=12.2, 1.5 Hz, 1 H), 1.27-1.29 (m, 9 H), 1.16 (d, *J*=6.4 Hz, 3 H), 1.07 (d, *J*=6.4 Hz, 3 H).

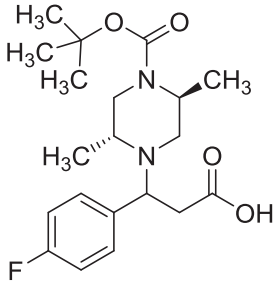
EJEMPLOS 1326 Y 1327

8-((2S,5R)-4-(2-(3-ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-1-(4-fluorofenil)etil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo



(1326-1327)

Intermedio 1326A: ácido 3-((2R,5S)-4-(terc-butoxicarbonil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-3-(4-fluorofenil)propanoico

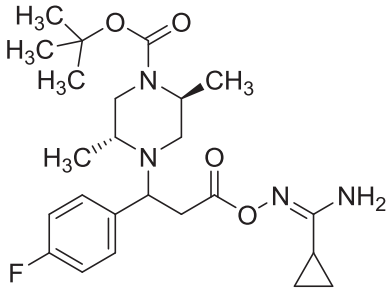


(1326A)

A una solución de (2S,5R)-4-(1-(4-fluorofenil)-3-metoxi-3-oxopropil)-2,5-dimetilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo (1.0 g, 2.53 mmol) en THF (20 mL) y agua (10 mL) se agregó hidróxido de litio monohidrato (0.53 g, 12.67 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 16 h. La mezcla de reacción se neutralizó con 1.5 N HCl acuosa y se extrajo con EtOAc (2 X 100 mL), se lavó con agua, salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró para proporcionar ácido 3-((2R,5S)-4-(terc-butoxicarbonil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-3-(4-fluorofenil) propanoico (0.85 g, rendimiento 88 %). LCMS: m/z, 381.3 (M+H); tiempo de retención 1.11 min. [Método LCMS:

Columna: AQUITY UPLC BEH C18 (3.0 x 50 mm) 1.7 µm; Fase Movil A: acetato de amonio 10 mM: acetonitrilo (95:5), Fase Movil B: acetato de amonio 10 mM: acetonitrilo (5:95), Método: %B: 0 min-20:2 min-100: 2.3 min-100, Temperatura: 27 °C; Tasa de flujo: 0.7 mL/min; Detección: UV a 220 nm].

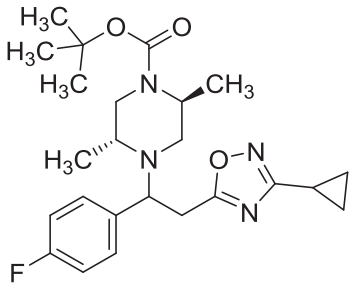
Intermedio 1326B: (2S,5R)-4-(3-((((E)-amino(ciclopropil)metileno)amino)oxi)-1-(4-fluorofenil)-3-oxopropil)-2,5-dimetilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo



(1326B)

A una solución de ácido 3-((2R,5S)-4-(terc-butoxicarbonil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-3-(4-fluorofenil)propanoico (500 mg, 1.31 mmol) en EtOAc (10 mL) se agregó (E)-N'-hidroxiciclopropanocarboximidamida (145 mg, 1.45 mmol), Et_3N (0.37 mL, 2.63 mmol) y anhidrido 1-propanofosfónico (50% en EtOAc) (1 mL, 1.58 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc (2X 50 mL), se lavó con agua, salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró para obtener (2S,5R)-4-(3-((((E)-amino(ciclopropil)metileno) amino)oxi)-1-(4-fluorofenil)-3-oxopropil)-2,5-dimetilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo (500 mg, rendimiento 82%) como una mezcla diastereomérica. LCMS: m/z, 463.4 (M+H); tiempo de retención 1.81 min. [Método LCMS: Columna: AQUITY UPLC BEH C18 (3.0 x 50 mm) 1.7 µm; Fase Movil A: acetato de amonio 10 mM:acetonitrilo (95:5), Fase Movil B: acetato de amonio 10 mM: acetonitrilo (5:95), Método: %B: 0 min-20:2 min-100:2.3 min-100, Temperatura: 27 °C; Tasa de flujo: 0.7 mL/min; Detección: UV a 220 nm].

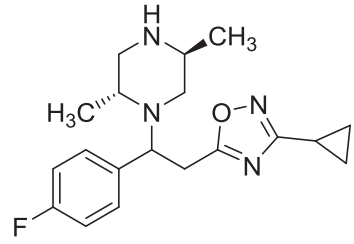
Intermedio 1326C: (2S,5R)-4-(2-(3-ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-1-(4-fluorofenil)etil)-2,5-dimetilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo



(1326C)

A una solución agitada de (2S,5R)-4-(3-((((E)-amino(ciclopropil) metileno)amino)oxi)-1-(4-fluorofenil)-3-oxopropil)-2,5-dimetilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo (320 mg, 0.69 mmol) en 1,4-dioxano (6 mL) se agregó Et_3N (0.4 mL, 2.77 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó a 160 °C por microondas durante 1 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y el disolvente se retiró bajo presión reducida para obtener el producto crudo, el cual se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice flash (30% EtOAc en n-hexano; columna de 24 g) para proporcionar (2S,5R)-4-(2-(3-ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-1-(4-fluorofenil)etil)-2,5-dimetilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo (175 mg, 57 % rendimiento) como una mezcla diastereomérica. LCMS: m/z, 445.4 (M+H); tiempo de retención 2.15 min. [Método LCMS: Columna: Waters Acquity UPLC BEH C18 (2.1 x 50 mm) 1.7 µm, Fase Movil A: 10 mM NH_4OAc:acetonitrilo (95:5); Fase Movil B: 10 mM NH_4OAc:acetonitrilo (5:95), Gradiente= 20-100 % B durante 2 minutos, luego se realizó una retención de 0.3 minutos a 100 % B; Temperatura: 50 °C; Tasa de flujo: 0.7 mL/min; Detección: UV a 220 nm].

Intermedio 1326D: 3-ciclopropil-5-(2-((2R,5S)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-2-(4-fluorofenil)etil)-1,2,4-oxadiazol



(1326D)

A una solución de (2S,5R)-4-(2-(3-ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-1-(4-fluorofenil)etil)-2,5-dimetilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo (150 mg, 0.34

mmol) en DCM (1 mL) se agregó 2,6-lutidina (0.24 mL, 2.02 mmol) y TMS-OTf (0.43 mL, 2.36 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se extrajo con DCM (2 X 30 mL), se lavó con solución $NaHCO_3$ acuosa, agua y salmuera. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se concentraron y se secaron para proporcionar 3-ciclopropil-5-(2-((2R,5S)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-2-(4-fluorofenil)etil)-1,2,4-oxadiazol (70 mg, rendimiento 60%). LCMS: m/z, 345.2 (M+H); tiempo de retención 1.08 y 1.11 min. [Método LCMS: Columna: Waters Acquity UPLC BEH C18 (2.1 x 50 mm) 1.7 µm, Fase Movil A: 10 mM NH_4OAc: acetonitrilo (95:5); Fase Movil B: 10 mM NH_4OAc: acetonitrilo (5:95), Gradiente= 20-100 % B durante 2 minutos, luego se realizó una retención de 0.3 minutos a 100 % B; Temperatura: 50 °C; Tasa de flujo: 0.7 mL/min; Detección: UV a 220 nm].

EJEMPLOS 1326 y 1327: 8-((2S,5R)-4-(2-(3-ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-1-(4-fluorofenil)etil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo

A una solución agitada de 3-ciclopropil-5-(2-((2R,5S)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-2-(4-fluorofenil)etil)-1,2,4-oxadiazol (70 mg, 0.20 mmol) en acetonitrilo (5 mL), se agregó DIPEA (0.15 mL, 0.81 mmol) y trifluorometanosulfonato 6-ciano-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-4-il (68 mg, 0.20 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 4 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y el disolvente se retiró bajo presión reducida para obtener el producto crudo, el cual se purificó mediante HPLC prep (Método de Separación Quiral: Columna: Celulosa-4 (250 x 4.6) mm, 5 micras, Fase Movil: 0.1% DEA en MeOH, Isocrático) para obtener los EJEMPLOS 1326 y 1327.

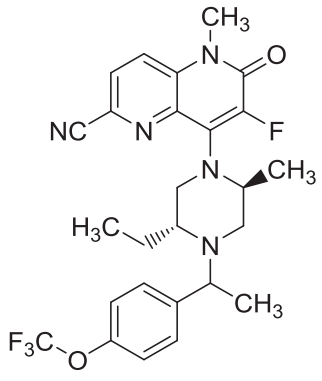
Ejemplo 1326: (14 mg, rendimiento 13 %); LCMS: m/z, 528.2 (M+H); tiempo de retención 2.13 min; Columna: XBridge BEH XP C18 (2.1 x 50 mm), 2.5 µm; Fase Movil A: acetato de amonio 10 mM: acetonitrilo (95:5), Fase Movil B: acetato de amonio 10 mM: acetonitrilo (5:95), Gradiente= 0-100 % B durante 3

minutos; Temperatura: 50 °C; Tasa de flujo: 1.1 mL/min; Detección: UV a 220 nm. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.13-8.17 (m, 1 H), 8.05-8.08 (m, 1 H), 7.33 (dd, *J*=8.4, 5.7 Hz, 2 H), 7.08-7.20 (m, 2 H), 6.01 (s, 1 H), 4.30-4.44 (m, 1 H), 4.00-4.14 (m, 1 H), 3.66-3.76 (m, 1 H), 3.45-3.61 (m, 6 H), 3.10-3.20 (m, 1 H), 2.74-2.82 (m, 1 H), 2.18-2.27 (m, 1 H), 1.97-2.08 (m, 1 H), 1.14 (d, *J*=6.4 Hz, 3 H), 1.04 (d, *J*=6.6 Hz, 3 H), 0.99-1.02 (m, 2 H), 0.70-0.85 (m, 2 H).

Ejemplo 1327: (3.6 mg, rendimiento 3 %). LCMS: m/z, 528.2 (M+H); tiempo de retención 2.10 min; Columna: XBridge BEH XP C18 (2.1 x 50 mm), 2.5 µm; Fase Movil A: acetato de amonio 10 mM: acetonitrilo (95:5), Fase Movil B: acetato de amonio 10 mM: acetonitrilo (5:95), Gradiente= 0-100 % B durante 3 minutos; Temperatura: 50 °C; Tasa de flujo: 1.1 mL/min; Detección: UV a 220 nm. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.15 (d, *J*=8.8 Hz, 1 H), 8.02-8.11 (m, 1 H), 7.39 (dd, *J*=8.1, 5.6 Hz, 2 H), 7.13-7.23 (m, 2 H), 6.03 (s, 1 H), 4.20-4.29 (m, 2 H), 3.62-3.72 (m, 1 H), 3.53 (s, 3 H), 3.37-3.45 (m, 1 H), 3.10-3.24 (m, 3 H), 2.75-2.85 (m, 1 H), 1.99-2.07 (m, 1 H), 1.12 (d, *J*=6.1 Hz, 3 H), 0.99-1.04 (m, 2 H), 0.95 (d, *J*=6.4 Hz, 3 H), 0.71-0.87 (m, 2 H).

EJEMPLOS 1328 Y 1329

8-((2S,5R)-5-etil-2-metil-4-(1-(4-(trifluorometoxi)fenil)etil)piperazin-1-il)-7-fluoro-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo



(1328-1329)

A una solución de Selectfluor® (0.125 g, 0.35 mmol) en acetonitrilo (2 mL) a temperatura ambiente se agregó 8-((2S,5R)-5-etil-2-metil-4-(1-(4-(trifluorometoxi)fenil) etil)piperazin-1-il)-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo (0.16 g, 0.32 mmol) en acetonitrilo (2 mL). La mezcla de reacción se

agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La reacción se apagó con agua. La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo (2 x 100 mL). La capa orgánica combinada se lavó con agua, salmuera y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se evaporó bajo presión reducida para obtener el producto crudo el cual se purificó mediante HPLC preparativa (Información del Método: Condiciones LC: Columna: Sunfire C18 (150mm x 19.2mm ID, 5u); Fase Movil A=10 mM AA en agua; Fase Movil B = acetonitrilo :MeOH; Flujo 18mL/min) para obtener los EJEMPLOS 1328 y 1329.

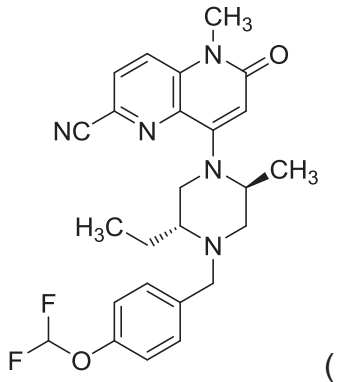
Ejemplo 1328: (3.4 mg, rendimiento 2.0 %). LCMS: *m/z* = 518.2 (M+H); tiempo de retención 2.54 min [Método LCMS: Columna: XBridge BEH XP C18 (2.1 x 50 mm), 2.5 µm; Fase Movil A: acetato de amonio 10 mM: acetonitrilo (95:5), Fase Movil B: acetato de amonio 10 mM: acetonitrilo (5:95), Gradiente= 0-100 % B durante 3 minutos; Temperatura: 50 °C; Tasa de flujo: 1.1 mL/min; Detección: UV a 220 nm]. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.23-8.08 (m, 2H), 7.51 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.35 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 4.22-4.12 (m, 1H), 4.02-3.91 (m, 1H), 3.70-3.57 (m, 4H), 3.11 (dd, *J* = 3.1, 11.1 Hz, 1H), 3.03-2.89 (m, 1H), 2.45-2.51 (m, 1H), 2.31-2.22 (m, 1H), 1.73-1.51 (m, 2H), 1.33 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H), 1.18 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H), 0.58 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H).

Ejemplo 1329: (4.4 mg, rendimiento 2.6 %). LCMS: *m/z* = 518.2 (M+H); tiempo de retención 2.62 min [Método LCMS: Columna: XBridge BEH XP C18 (2.1 x 50 mm), 2.5 µm; Fase Movil A: acetato de amonio 10 mM: acetonitrilo (95:5), Fase Movil B: acetato de amonio 10 mM: acetonitrilo (5:95), Gradiente= 0-100 % B durante 3 minutos; Temperatura: 50 °C; Tasa de flujo: 1.1 mL/min; Detección: UV a 220 nm. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.20-8.04 (m, 2H), 7.55 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H), 7.31 (br d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 4.00-3.92 (m, 1H), 3.91-3.77 (m, 2H), 3.61 (s, 3H), 3.17-3.07 (m, 2H), 3.01-2.91 (m, 1H), 2.11-2.00 (m, 1H), 1.81-1.65 (m, 1H), 1.61-1.47 (m, 1H), 1.25 (br d, *J* = 6.4 Hz, 3H), 1.00 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 0.79 (br t, *J* = 7.5 Hz, 3H).

EJEMPLO 1330

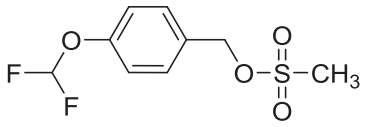
8-((2S,5R)-4-(4-(difluorometoxi)benzil)-5-etil-2-metilpiperazin-1-il)-5-metil-6-oxo-

5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo



(1330)

Intermedio 1330A: 4-(difluorometoxi)benzil metanosulfonato



(1330A)

A una solución de (4-(difluorometoxi)fenil)metanol (0.5 g, 2.8 mmol) en DCM (2 mL) a 0 °C se agregó trietilamina (0.8 mL, 5.7 mmol) y cloruro de metanosulfonilo (0.34 mL, 4.31 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La reacción se apagó con agua. La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo (2 x 100 mL), la capa orgánica combinada se lavó con agua, salmuera y se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporó bajo presión reducida para obtener metanosulfonato de 4-(difluorometoxi)bencilo (0.5 g, rendimiento 69 %). ^{1}H NMR (400 MHz, Cloroformo-d) δ ppm 7.49-7.35 (m, 2H), 7.22-7.06 (m, 2H), 6.77-6.27 (m, 1H), 4.65-4.53 (m, 2H), 3.41-3.26 (m, 3H).

Ejemplo 1330: 8-((2S,5R)-4-(4-(difluorometoxi)benzil)-5-etil-2-metilpiperazin-1-il)-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo

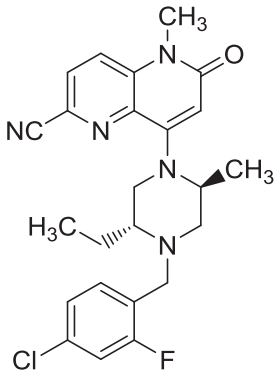
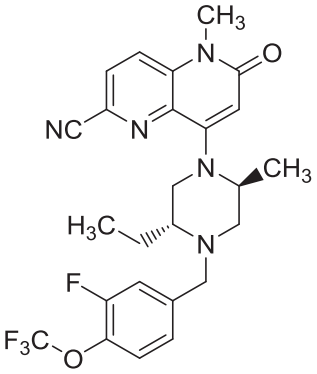
A una solución de 8-((2S,5R)-5-etil-2-metilpiperazin-1-il)-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo (0.03 g, 0.1 mmol) en acetonitrilo (2 mL) se agregó DIPEA (0.05 mL, 0.29 mmol) y metanosulfonato de 4-(difluorometoxi)bencilo (49 mg, 0.193 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó a 85 °C durante la noche. La reacción se apagó con agua. La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo (2 x 100 mL), La

capa orgánica combinada se lavó con agua, salmuera y se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se evaporó bajo presión reducida para obtener el producto crudo, el cual se purificó mediante HPLC preparativa (Información del Método: Columna: Aguas XBridge C18, 150 mm x 19 mm, partículas de 5 µm; Fase Movil A: 5:95 acetonitrilo: agua con 10-mM acetato de amonio; Fase Movil B: 95:5 acetonitrilo: agua con 10-mM acetato de amonio; Gradiente: retencón de 0 minutos a 21% B, 21-65% B durante 25 minutos, luego se realizó una retención de 5-minutos a 100% B; Tasa de flujo: 15 mL/min; Temperatura de Columna: 25 °C) para obtener 8-((2S,5R)-4-(4-(difluorometoxi)bencil)-5-etil-2-metilpiperazin-1-il)-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo (8.3 mg, rendimiento 18.2 %). LCMS: *m/z* = 468.2 (M+H); tiempo de retención 2.18 min [Método LCMS: Columna: XBridge BEH XP C18 (2.1 x 50 mm), 2.5 µm; Fase Movil A: acetato de amonio 10 mM: acetonitrilo (95:5), Fase Movil B: acetato de amonio 10 mM: acetonitrilo (5:95), Gradiente= 0-100 % B durante 3 minutos; Temperatura: 50 °C; Tasa de flujo: 1.1 mL/min; Detección: UV a 220 nm. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.19-8.12 (m, 1H), 8.11-8.04 (m, 1H), 7.48-6.97 (m, 5H), 6.09 (s, 1H), 4.37 (br dd, *J* = 1.0, 2.9 Hz, 1H), 3.73-3.60 (m, 3H), 3.57-3.44 (m, 4H), 2.93 (dd, *J* = 3.4, 11.5 Hz, 1H), 2.68-2.62 (m, 1H), 2.28 (dd, *J* = 3.3, 11.6 Hz, 1H), 1.79-1.57 (m, 2H), 1.13 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H), 0.85 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H).

Los EJEMPLOS en la TABLA 56 se prepararon siguiendo el procedimiento general descrito en el Ejemplo 1330 con el alcohol apropiado.

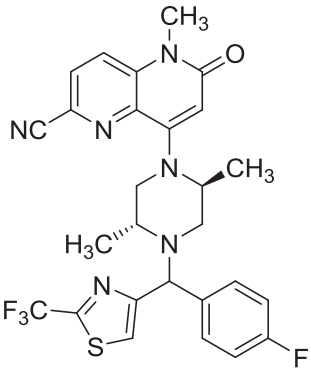
TABLA 56

Ej. No.	Estructura	M+H	Estéreo quim.	LCMS RT y Método

1331		441.2	H	2.11 A
1332		504.3	H	2.46 A

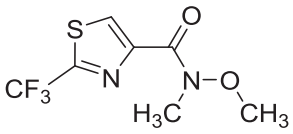
EJEMPLOS 1333 Y 1334

8-((2S,5R)-4-((4-fluorofenil)(2-(trifluorometil)tiazol-4-il)metil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo



(1333-1334)

Intermedio 1333A: N-metoxi-N-metil-2-(trifluorometil)tiazole-4-carboxamida

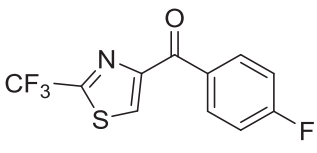


(1333A)

A una solución de ácido 2-(trifluorometil)tiazol-4-carboxílico (1.0 g, 5.07 mmol) en DMF (15 mL) se agregó anhidrido 1-propanofosfónico (6.34 mL, 10.15

mmol, 50% en acetato de etilo), seguido por DIPEA (2.66 mL, 15.22 mmol) y hidrocloruro de N,O- dimetilhidroxilamina (0.99 g, 10.15 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 5 h. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida para eliminar los volátiles y el producto crudo se disolvió en acetato de etilo (150 mL), se lavó con agua (100 mL), la capa acuosa se extrajo de nuevo con acetato de etilo (50 mL x 2) y la capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se concentró bajo presión reducida para obtener el producto crudo, el cual se purificó por cromatografía en gel de sílice (1-5% metanol/cloroformo; columna de 40 g) para proporcionar N-metoxi-N-metil-2-(trifluorometil)tiazole-4-carboxamida (925 mg, 76 % rendimiento). LCMS: *m/z* = 241.1 (M+H); tiempo de retención 1.17 min [Método LCMS: Columna: Waters Acquity UPLC BEH C18 (2.1 x 50 mm) 1.7 µm, Fase Movil A: 10 mM NH_4OAc: acetonitrilo (95:5); Fase Movil B: 10 mM NH_4OAc:acetonitrilo (5:95), Gradiente= 20-90 % B durante 1.1 minutos, luego se realizó una retención de 0.6 minutos a 90 % B; Temperatura: 50 °C; Tasa de flujo: 0.7 mL/min; Detección: UV a 220 nm].

Intermedio 1333B: (4-fluorofenil)(2-(trifluorometil)tiazol-4-il)metanona

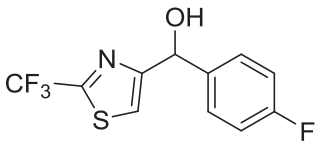


(1333B)

A una solución de N-metoxi-N-metil-2-(trifluorometil)tiazol-4-carboxamida (500 mg, 2.08 mmol) en tetrahidrofurano (10 mL) a 0 °C se agregó bromuro de 4-fluorofenilmagnesio (4.16 mL, 4.16 mmol, 1.0 M en THF). La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante la noche. La reacción se apagó con solución acuosa saturada de cloruro de amonio (20 mL). La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 mL). La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se evaporó bajo presión reducida para obtener el producto crudo, el cual se purificó por cromatografía en gel de sílice (50-100% EA/Éter de petróleo; columna de 24 g) para proporcionar (4-fluorofenil) (2-(trifluorometil)tiazol-4-

il)metanona (355 mg, rendimiento 62.0 %). LCMS: *m/z* = 276.2 (M+H); tiempo de retención 1.86 min [Método LCMS: Columna: Waters Acquity UPLC BEH C18 (2.1 x 50 mm) 1.7 µm, Fase Movil A: 10 mM NH_4OAc: acetonitrilo (95:5); Fase Movil B: 10 mM NH_4OAc: acetonitrilo (5:95), Gradiente= 20-90 % B durante 1.1 minutos, luego se realizó una retención de 0.6 minutos a 90 % B; Temperatura: 50 °C; Tasa de flujo: 0.7 mL/min; Detección: UV a 220 nm].

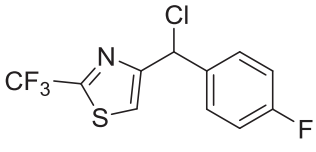
Intermedio 1333C: (4-fluorofenil)(2-(trifluorometil)tiazol-4-il)metanol



(1333C)

A una solución de (4-fluorofenil)(2-(trifluorometil)tiazol-4-il)metanona (425 mg, 1.54 mmol) en MeOH (5 mL) a 4-5 °C se agregó $NaBH_4$ (117 mg, 3.09 mmol) por porciones. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida para eliminar los volátiles y el producto crudo se disolvió en acetato de etilo (60 mL) y se lavó con agua. La capa acuosa se extrajo de nuevo con acetato de etilo (50 mL x 2). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se concentró bajo presión reducida para obtener el producto crudo, el cual se purificó por cromatografía en gel de sílice (50-100% acetato de etilo/éter de petróleo; columna 24 g) para proporcionar (4-fluorofenil)(2-(trifluorometil)tiazol-4-il)metanol (421 mg, rendimiento 98 %). LCMS: *m/z* = 276.1 (M-H); tiempo de retención 1.57 min [Método LCMS: Columna: Waters Acquity UPLC BEH C18 (2.1 x 50 mm) 1.7 µm, Fase Movil A: 10 mM NH_4OAc: acetonitrilo (95:5); Fase Movil B: 10 mM NH_4OAc: acetonitrilo (5:95), Gradiente= 20-90 % B durante 1.1 minutos, luego se realizó una retención de 0.6 minutos a 90 % B; Temperatura: 50 °C; Tasa de flujo: 0.7 mL/min; Detección: UV a 220 nm].

Intermedio 1333D: 4-(cloro(4-fluorofenil)metil)-2-(trifluorometil)tiazol



(1333D)

A una solución agitada de (4-fluorofenil)(2-(trifluorometil)tiazol-4-il)metanol (420 mg, 1.52 mmol) en CH_2Cl_2 (10 mL) a 0 °C se agregó por goteo $SOCl_2$ (1.11 mL, 15.15 mmol) bajo nitrógeno durante 3 min. La mezcla de reacción se calentó lentamente a temperatura ambiente y se agitó durante 3 h. Los volátiles se eliminaron de la mezcla de reacción bajo presión reducida. El producto crudo se disolvió en DCM y se lavó con agua y salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se concentró bajo presión reducida para obtener 4-(cloro(4-fluorofenil)metil)-2-(trifluorometil)tiazol (471 mg). El material crudo se tomó para el siguiente paso sin purificación adicional. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.15 (s, 1H), 7.52-7.65 (m, 2H), 7.19-7.29 (m, 2H), 6.75 (s, 1H).

EJEMPLOS 1333 y 1334: 8-((2S,5R)-4-((4-fluorofenil)(2-(trifluorometil)tiazol-4-il)metil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo

A una solución de 8-((2S,5R)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo (80 mg, 0.27 mmol) en acetonitrilo (5 mL) se agregó DIPEA (0.24 mL, 1.35 mmol), seguido por 4-(cloro(4-fluorofenil)metil)-2-(trifluorometil)tiazol (80 mg, 0.27 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 85 °C durante la noche. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida para eliminar los volátiles y el producto crudo se disolvió en acetato de etilo, se lavó con agua. La capa acuosa se extrajo de nuevo con acetato de etilo (20 mL x 2). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se concentró bajo presión reducida para obtener el producto crudo, el cual se purificó mediante HPLC preparativa (Información del Método: Columna Celulosa 2 (250 X 4.6 mm), 5 micras; Fase Movil: 0.1% DEA en acetonitrilo; Isocrático) para obtener los EJEMPLOS 1333 y 1334.

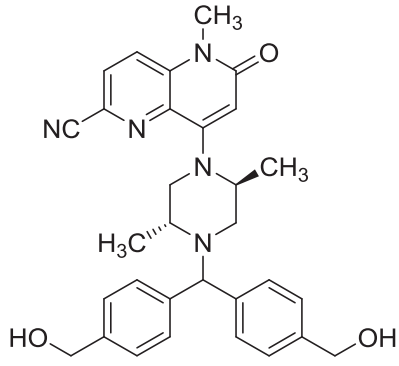
Ejemplo 1333: (11 mg, 7.3 % rendimiento). LCMS: *m/z* = 557.2 (M+H); tiempo de retención 2.33 min [Método LCMS: Columna: XBridge BEH XP C18

(2.1 x 50 mm), 2.5 µm; Fase Movil A: acetato de amonio 10 mM: acetonitrilo (95:5), Fase Movil B: acetato de amonio 10 mM: acetonitrilo (5:95), Gradiente= 0-100 % B durante 3 minutos; Temperatura: 50 °C; Tasa de flujo: 1.1 mL/min; Detección: UV a 220 nm]. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.27 (s, 1H), 8.18-8.11 (m, 1H), 8.10-8.03 (m, 1H), 7.64 (dd, *J* = 5.7, 8.7 Hz, 2H), 7.13-7.23 (m, 2H), 6.01 (s, 1H), 5.07 (s, 1H), 4.42-4.54 (m, 1H), 3.71-3.62 (m, 1H), 3.52 (s, 4H), 2.96-2.84 (m, 2H), 2.26-2.17 (m, 1H), 1.20 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H), 1.14 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H).

Ejemplo 1334: (11 mg, rendimiento 7.3 %). LCMS: *m/z* = 557.2 (M+H); tiempo de retención 2.35 min [Método LCMS: Columna: XBridge BEH XP C18 (2.1 x 50 mm), 2.5 µm; Fase Movil A: acetato de amonio 10 mM: acetonitrilo (95:5), Fase Movil B: acetato de amonio 10 mM: acetonitrilo (5:95), Gradiente= 0-100 % B durante 3 minutos; Temperatura: 50 °C; Tasa de flujo: 1.1 mL/min; Detección: UV a 220 nm]. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.19-8.12 (m, 2H), 8.09-8.03 (m, 1H), 7.73-7.61 (m, 2H), 7.16-7.26 (m, 2H), 6.00 (s, 1H), 5.06 (s, 1H), 4.64-4.52 (m, 1H), 3.65-3.56 (m, 1H), 3.54-3.43 (m, 4H), 2.97 (br dd, *J* = 2.9, 11.2 Hz, 2H), 2.24 (br d, *J* = 11.5 Hz, 1H), 1.26 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H), 1.10-1.02 (m, 3H).

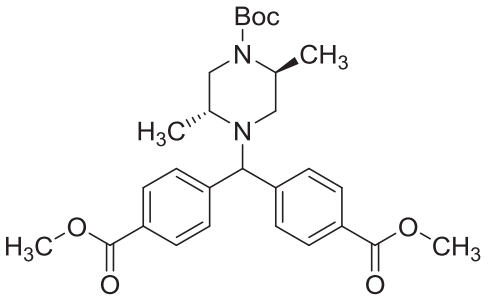
EJEMPLO 1335

8-((2S,5R)-4-(bis(4-(hidroximetil)fenil)metil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo



(1335)

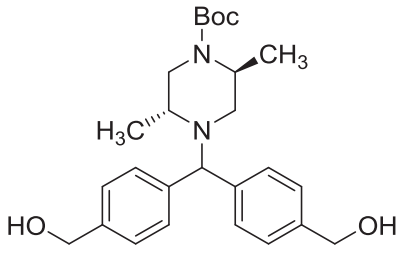
Intermedio 1335A: 4,4'-(((2R,5S)-4-(terc-butoxicarbonil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)metileno)dibenzoato de dimetilo



(1335A)

A una solución agitada de (2S,5R)-2,5-dimetilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo (0.2 g, 0.93 mmol) en acetonitrilo (6 mL) se agregó DIPEA (0.5 mL, 2.80 mmol) y dimetil 4,4'-(bromometileno)dibenzoato (0.373 g, 1.03 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó a 85 °C durante 16 h. Los volátiles se eliminaron de la mezcla de reacción bajo presión reducida para obtener el producto crudo, el cual se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (24 g, 12 %-17 % acetato de etilo/ éter de petróleo) para obtener dimetil 4,4'-(((2R,5S)-4-(terc-butoxicarbonil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il) metileno)dibenzoato (140 mg, rendimiento 30.2 %). LCMS: *m/z* = 497.2 (M+H); tiempo de retención 2.52 min [Método LCMS: Columna: Waters Acquity UPLC BEH C18 (2.1 x 50 mm) 1.7 µm, Fase Movil A: 10 mM NH_4OAc: acetonitrilo (95:5); Fase Movil B: 10 mM NH_4OAc:acetonitrilo (5:95), Gradiente= 20-90 % B durante 1.1 minutos, luego se realizó una retención de 0.6 minutos a 90 % B; Temperatura: 50 °C; Tasa de flujo: 0.7 mL/min; Detección: UV a 220 nm].

Intermedio 1335B: (2S,5R)-4-(bis(4-(hidroximetil)fenil)metil)-2,5-dimetilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo

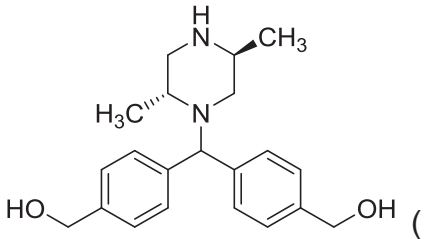


(1335B)

A una solución de 4,4'-(((2R,5S)-4-(terc-butoxicarbonil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)metileno)dibenzoato de dimetilo (140 mg, 0.28 mmol) en tetrahidrofuran (8 mL) se agregó $LiBH_4$ (49.1 mg, 2.26 mmol) y metanol (0.1 mL)

a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La reacción se apagó con agua (20 mL). La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 mL), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se evaporó bajo presión reducida para obtener el producto crudo. LCMS: *m/z* = 441.2 (M+H); tiempo de retención 1.75 min [Método LCMS: Columna: Ascentis Express C8 (50 x 2.1 mm) 2.7 µm; Fase Movil A: formiato de amonio 10 mM: acetonitrilo (98:2), Fase Movil B: formiato de amonio 10 mM: acetonitrilo (2:98), Gradiente= 0-100 % B durante 1.5 minutos, luego se realizó una retención de 0.6 min a 100 % B; Temperatura: 27 °C; Tasa de flujo: 1.0 mL/min; Detección: UV a 220 nm].

Intermedio 1335C: ((((2R,5S)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)metileno)bis(4,1-fenileno))dimetanol



(1335C)

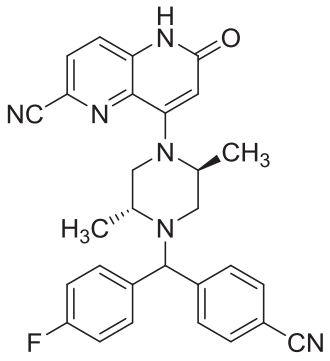
A una solución de (2S,5R)-4-(bis(4-(hidroximetil)fenil)metil)-2,5-dimetilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo (0.1 g, 0.23 mmol) en DCM (8 mL) se agregó HCl en dioxano (0.5 mL, 16.46 mmol, 4 M en dioxano) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida, se trituró con DCM y hexano (1:4) para obtener un producto sólido, que se filtró a través de un embudo Buchner para obtener hidrocloruro de (2R,5S)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)metileno)bis(4,1-fenileno))dimetanol (82 mg, 96%). LCMS: *m/z* = 341.2 (M+H); tiempo de retención 0.44 min [Método LCMS: Columna: Ascentis Express C8 (50 x 2.1 mm) 2.7 µm; Fase Movil A: formiato de amonio 10 mM: acetonitrilo (98:2), Fase Movil B: formiato de amonio 10 mM: acetonitrilo (2:98), Gradiente= 0-100 % B durante 1.5 minutos, luego a una retención de 0.6 min a 100 % B; Temperatura: 27 °C; Tasa de flujo: 1.0 mL/min; Detección: UV a 220 nm].

Ejemplo 1335: 8-((2S,5R)-4-(bis(4-(hidroximetil)fenil)metil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo

A una solución agitada de hidrocloruro de (((2R,5S)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)metileno)bis(4,1-fenileno))dimetanol (0.079 g, 0.21 mmol) en acetonitrilo (6 mL) se agregó DIPEA (0.11 mL, 0.63 mmol) y trifluorometanosulfonato de 6-ciano-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-4-il (0.07 g, 0.21 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó 85 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se filtró a través de filtros de jeringa y el filtrado se concentró bajo presión reducida para obtener el producto crudo, el cual se purificó mediante HPLC preparativa (Información del Método: Columna: Inersil ODS, 250 x 20 mm ID, 5 µm; Fase Movil A: 10 mM NH_4OAc en agua; Fase Movil B: Metanol; Gradiente: 10-100 % B durante 25 minutos, luego se realizó una retención de 5 minutos a 100 % B; Flujo 17 mL/min) para obtener 8-((2S,5R)-4-(bis(4-(hidroximetil)fenil)metil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo (54 mg, 49.0 % rendimiento) como un sólido de color amarillo pálido. LCMS: *m/z* = 524.2 (M+H); tiempo de retención 2.17 min [Método LCMS: Columna: Ascentis Express C8 (50 x 2.1 mm) 2.7 µm; Fase Movil A: formiato de amonio 10 mM: acetonitrilo (98:2), Fase Movil B: formiato de amonio 10 mM: acetonitrilo (2:98), Gradiente= 0-100 % B durante 1.5 minutos, luego a una retención de 0.6 min a 100 % B; Temperatura: 27 °C; Tasa de flujo: 1.0 mL/min; Detección: UV a 220 nm]. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.17-8.10 (m, 1H), 8.09-8.02 (m, 1H), 7.45-7.55 (m, 4H), 7.29-7.20 (m, 4H), 6.01 (s, 1H), 5.11-5.01 (m, 2H), 4.62-4.54 (m, 2H), 4.45-4.38 (m, 4H), 3.75-3.67 (m, 1H), 3.55-3.49 (m, 4H), 3.18-3.09 (m, 1H), 2.90-2.82 (m, 1H), 1.35-1.28 (m, 3H), 1.10-1.01 (m, 3H).

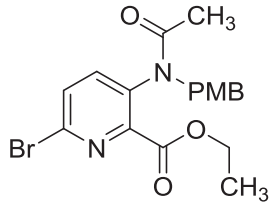
EJEMPLOS 1336 Y 1337

8-((2S,5R)-4-((4-cianofenil)(4-fluorofenil)metil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo



(1336-1337)

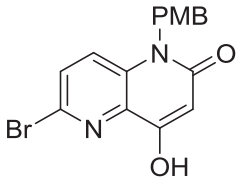
Intermedio 1336A: 6-bromo-3-(N-(4-metoxibenzil)acetamido)picolinato de etilo



(1336A)

A una solución de 3-acetamido-6-bromopicolinato de etilo (1.0 g, 3.48 mmol) en DMF (15 mL) se agregó Cs_2CO_3 (3.40 g, 10.45 mmol) y 1-(clorometil)-4-metoxibenceno (0.705 mL, 6.97 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 16 h. La reacción se apagó con agua (100 mL). La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 mL). La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se evaporó bajo presión reducida para obtener el producto crudo, el cual se purificó por cromatografía en gel de sílice (24 g, utilizando 40%-60 % acetato de etilo/ éter de petróleo) para obtener 6-bromo-3-(N-(4-metoxibenzil) acetamido)picolinato de etilo (1.1 g, rendimiento 78 %). LCMS: *m/z* = 409.0 (M+H); tiempo de retención 1.53 min [Método LCMS: Columna-Luna 3.0 C18(2) 100 Å LC columna (20 x 4.0 mm) Mercury MS TM; Fase Movil A: 10 mM NH_4OAc en agua: ACN (98:2); Fase Movil B: 10 mM NH_4OAc en agua:ACN (2:98); Gradiente= 15-100 % B durante 2.5 minutos, luego se realizó una retención de 2.6 minutos a 100 % B; Tasa de flujo: 1.5 mL/min; Detección: UV a 220 nm].

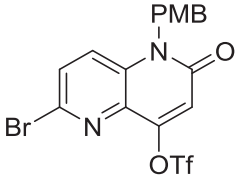
Intermedio 1336B: 6-bromo-4-hidroxi-1-(4-metoxibencil)-1,5-naftiridin-2(1H)-ona



(1336B)

A una solución agitada de 6-bromo-3-(N-(4-metoxibencil)acetamido)picolinato de etilo (0.2 g, 0.49 mmol) en tetrahidrofurano (6 mL) se agregó por goteo KHMDS (1.57 mL, 1.57 mmol, 1M en THF) en THF (3 mL) a -78 °C durante 10 min. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1 h. La reacción se apagó con agua (15 mL). La mezcla se lavó con acetato de etilo (2 x 50 mL). La capa acuosa recolectó, se acidificó con 1.5 N HCl para ajustar el pH~3.0 y se agitó durante 15 min. El producto crudo obtenido se filtró a través del embudo Buchner para obtener 6-bromo-4-hidroxi-1-(4-metoxibencil)-1,5-naftiridin-2(1H)-ona (110 mg, rendimiento 62.0 %). LCMS: *m/z* = 361.0 (M+H); tiempo de retención 0.99 min [Método LCMS: Column-Luna 3.0 C18(2) 100 Å LC column (20 x 4.0 mm) Mercury MS TM; Fase Movil A: 10 mM NH_4OAc en agua: ACN (98:2); Fase Movil B: 10 mM NH_4OAc en agua:ACN (2:98); Gradiente= 15-100 % B durante 2.5 minutos, luego una rtención de a 2.6 min a 100 % B; Tasa de flujo: 1.5 mL/min; Detección: UV a 220 nm].

Intermedio 1336C: trifluorometanosulfonato de 6-bromo-1-(4-metoxibencil)-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-4-ilo

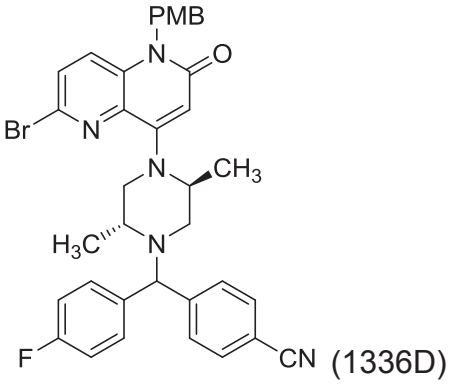


(1336C)

A una solución de 6-bromo-4-hidroxi-1-(4-metoxibencil)-1,5-naftiridin-2(1H)-ona (0.3 g, 0.831 mmol) en DCM (6 mL) se agregó TEA (0.347 mL, 2.492 mmol) y DMAP (10.15 mg, 0.083 mmol) a 0 °C, seguido por anhídrido trifluorometanosulfónico (0.281 mL, 1.661 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1.5 h. Luego. la mezcla de reacción se apagó con agua (50 mL) y se concentró con DCM (3 x 50 mL), La capa orgánica

combinada se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se evaporó bajo presión reducida para obtener (6-bromo-1-(4-metoxibencil)-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-4-il (350 mg, 85% rendimiento). El material crudo se llevo al siguiente paso sin purificación adicional. LCMS: *m/z* = 493.0 (M+2); tiempo de retención 2.13 min [Método LCMS: Column-Luna 3.0 C18(2) 100 Å LC columna (20 x 4.0mm) Mercury MS TM; Fase Movil A: 10 mM NH_4OAc en agua:ACN (98:2); Fase Movil B: 10 mM NH_4OAc en agua:ACN (2:98); Gradiente= 15-100 % B durante 2.5 minutos, luego se realizó una retención de 2.6 min a 100 % B; Tasa de flujo: 1.5 mL/min; Detección: UV a 220 nm].

Intermedio 1336D: 4-(((2R,5S)-4-(6-bromo-1-(4-metoxibencil)-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-4-il)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)(4-fluorofenil)metil)benzonitrilo

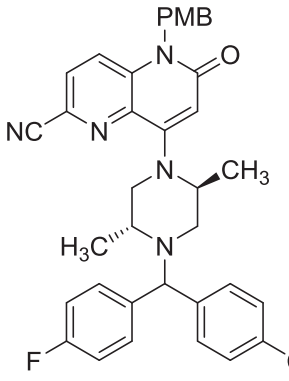


(1336D)

A una solución de 4-(((2R,5S)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)(4-fluorofenil)metil) benzonitrilo, TFA (310 mg, 0.71 mmol) en acetonitrilo (8 mL) se agregó DIPEA (0.37 mL, 2.13 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 5 min y se agregó 6-bromo-1-(4-metoxibencil)-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-4-il trifluorometanosulfonato (350 mg, 0.71 mmol) y se calentó a 85 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se concentró bajo presión reducida para obtener el compuesto crudo, el cual se purificó por cromatografía en gel de sílice (24 g, utilizando 34 % -40 % acetato de etilo/ Éter de petróleo) para obtener 4-(((2R,5S)-4-(6-bromo-1-(4-metoxibencil)-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-4-il)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)(4-fluorofenil)metil)benzonitrilo (120 mg, rendimiento 25.4 %). LCMS: *m/z* = 666.0 (M+H); tiempo de retención 2.62 min [Método LCMS: Columna-Luna 3.0 C18(2) 100 Å LC columna (20 x

4.0mm) Mercury MS TM; Fase Movil A: 10 mM NH_4OAc en agua: acetonitrilo (98:2); Fase Movil B: 10 mM NH_4OAc en agua: acetonitrilo (2:98); Gradiente= 15-100 % B durante 2.5 minutos, luego se realizó una retención de 2.6 min a 100 % B; Tasa de flujo: 1.5 mL/min; Detección: UV a 220 nm].

Intermedio 1336E: 8-((2S,5R)-4-((4-cianofenil)(4-fluorofenil)metil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-5-(4-metoxibencil)-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo



(1336E)

A una solución de 4-(((2R,5S)-4-(6-bromo-1-(4-metoxibencil)-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-4-il)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)(4-fluorofenil)metil)benzonitrilo (140 mg, 0.21 mmol) en NMP (5 mL) se agregó zinc (2.8 mg, 0.04 mmol), dppf (7.0 mg, 0.013 mmol) y cianuro de zinc (49 mg, 0.42 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se degasificó bajo N_2, $Pd_2(dba)_3$ (19 mg, 0.02 mmol) se agregó, y la mezcla de reacción se calentó a 90 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo dos veces con acetato de etilo (2 x 20 mL), la capa orgánica combinada se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se evaporó bajo presión reducida para obtener el producto crudo, el cual se purificó por cromatografía en gel de sílice (24 g, utilizando 10 %-50 % acetato de etilo/ éter de petróleo) para obtener 8-((2S,5R)-4-((4-cianofenil)(4-fluorofenil)metil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-5-(4-metoxibencil)-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo (105 mg, rendimiento 37 %). LCMS: *m/z* = 613.2 (M+H); tiempo de retención 1.09 min [Método LCMS: Columna: Waters Acquity UPLC BEH C18 (2.1 x 50 mm) 1.7 µm, Fase Movil A: 10 mM NH_4OAc: acetonitrilo (95:5); Fase Movil B: 10 mM NH_4OAc: acetonitrilo (5:95), Gradiente=

20-90 % B durante 1.1 minutos, luego se realizó una retención de 0.6 minutos a 90 % B; Temperatura: 50 °C; Tasa de flujo: 0.7 mL/min; Detección: UV a 220 nm.

EJEMPLOS 1336 y 1337: 8-((2S,5R)-4-((4-cianofenil)(4-fluorofenil)metil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo

A una solución de 8-((2S,5R)-4-((4-cianofenil)(4-fluorofenil)metil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-5-(4-metoxibencil)-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo (50 mg, 0.082 mmol) en TFA (0.5 mL, 6.49 mmol) se agregó ácido tríflico (0.2 mL, 2.252 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. La mezcla de reacción se virtió en una solución de $NaHCO_3$ acuoso al 10% y se extrajo dos veces con diclorometano (2 x 20 mL). La capa orgánica combinada se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se evaporó bajo presión reducida para obtener el producto crudo, el cual se purificó mediante HPLC preparativa (Información del Método: Columna: Celulosa-4(150 x 19) mm-5µm; Fase Movil A= acetato de amonio 10 mM en MeOH; Flujo =20mL/min) para obtener los EJEMPLOS 1336 y 1337.

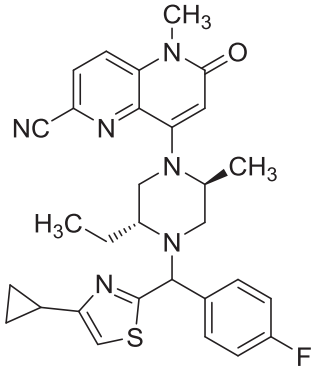
Ejemplo 1336: (9 mg, rendimiento 22 %). LCMS: *m/z* = 491.2 (M- H); tiempo de retención 2.94 min [Método LCMS: Columna: Kinetex XB-C18 (3 x 75 mm) 2.6 µm; Fase Movil A: formiato de amonio 10 mM: acetonitrilo (98:2), Fase Movil B: formiato de amonio 10 mM: acetonitrilo (2:98), Gradiente= 20-100 % B durante 4 minutos, luego a una retención de 0.6 min a 100 % B; Temperatura: 27 °C; Tasa de flujo: 1.0 mL/min; Detección: UV a 220 nm. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 11.69-11.44 (m, 1H), 8.01 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.80-7.81 (m, 4H), 7.72 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.64-7.55 (m, 2H), 7.10-7.20 (m, 2H), 5.84 (s, 1H), 4.82 (s, 1H), 4.68-4.53 (m, 1H), 3.78-3.66 (m, 1H), 3.55 (dd, *J* = 3.3, 12.8 Hz, 1H), 3.03 (dd, *J* = 2.8, 5.3 Hz, 1H), 2.85 (dd, *J* = 3.0, 12.0 Hz, 1H), 2.37-2.27 (m, 1H), 1.30 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H), 1.06 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H).

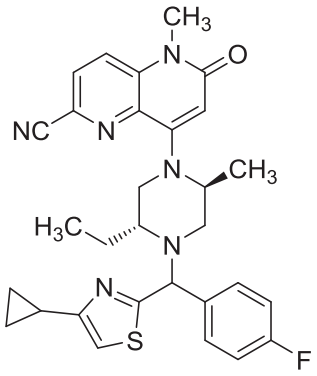
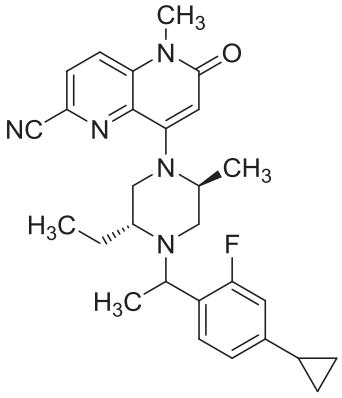
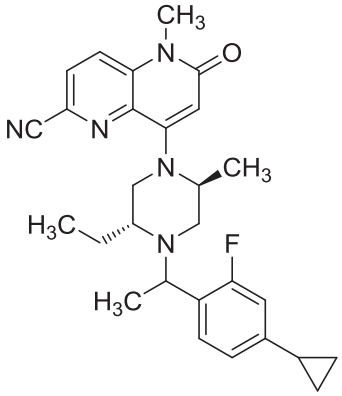
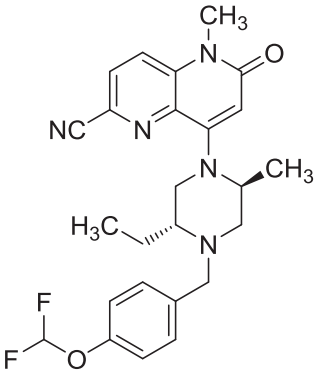
Ejemplo 1337: (8 mg, rendimiento 19.3 %). LCMS: *m/z* = 493.2 (M+H); tiempo de retención 2.95 min [Método LCMS: Columna: Kinetex XB-C18 (3 x 75 mm) 2.6 µm; Fase Movil A: formiato de amonio 10 mM: acetonitrilo (98:2), Fase

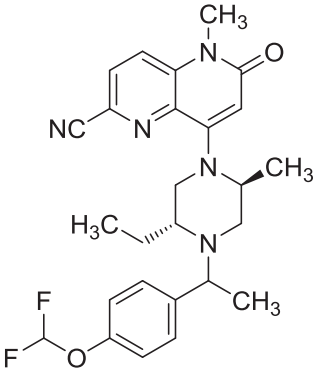
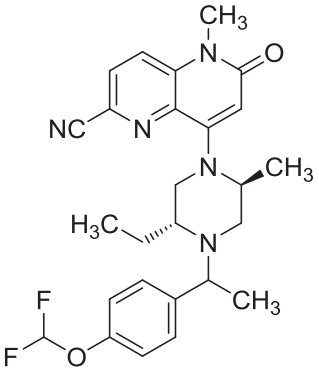
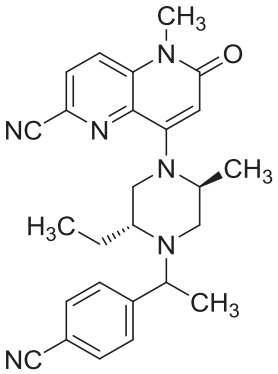
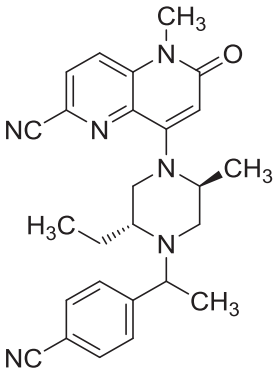
Movil B: formiato de amonio 10 mM: acetonitrilo (2:98), Gradiente= 20-100 % B durante 4 minutos, luego a una retención de 0.6 min a 100 % B; Temperatura: 27 °C; Tasa de flujo: 1.0 mL/min; Detección: UV a 220 nm. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.01 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.70-7.82 (m, 5H), 7.60-7.67 (m, 2 H), 7.13-7.22 (m, 2H) 5.84 (s, 1H), 4.82 (s, 1H), 4.67-4.56 (m, 1H), 3.78-3.65 (m, 1H), 3.59-3.50 (m, 1H), 3.08-3.01 (m, 1H), 2.85 (dd, *J* = 3.8, 11.8 Hz, 1H), 2.36-2.28 (m, 1H), 1.30 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H), 1.06 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H).

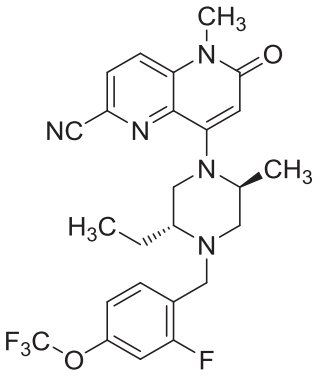
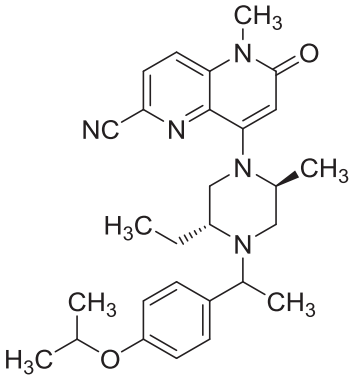
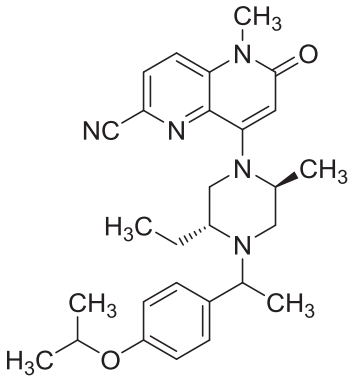
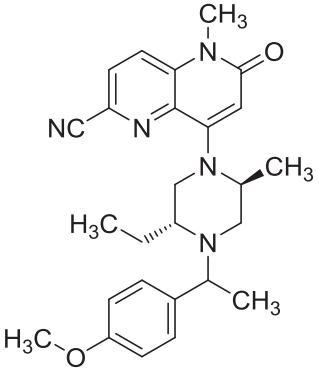
Los EJEMPLOS en TABLA 57 se prepararon según los procedimientos generales descritos en los EJEMPLOS 337 y 340 utilizando la piperazina apropiada sustituida y halo bencil/alfa-metil bencil/benzhidrol. Cuando la reacción proporcionó una mezcla de diasterómeros, la mezcla se separó en la etapa final utilizando cualquiera cromatografía preparativa o cromatografía quiral preparativa. La estereoquímica absoluta no se asignó en el enlace de carbono-nitrógeno recién formado.

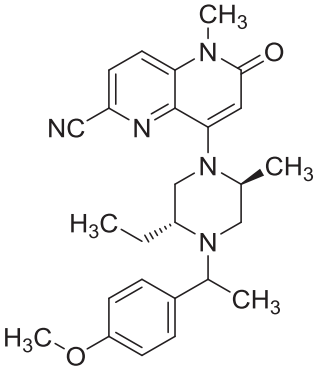
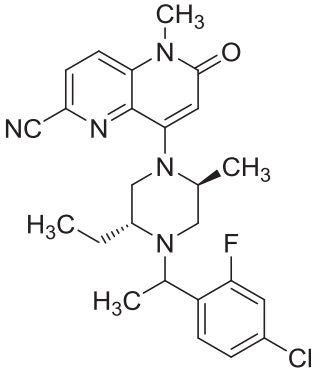
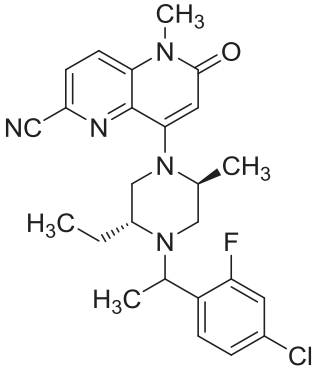
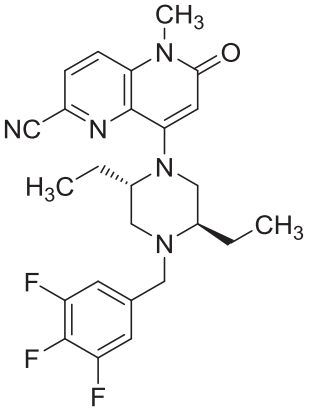
TABLA 57

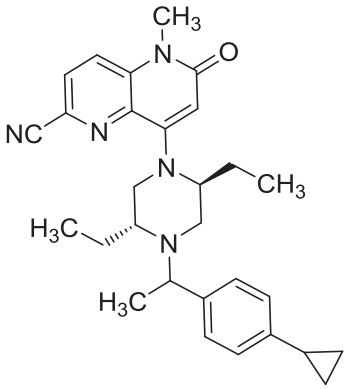
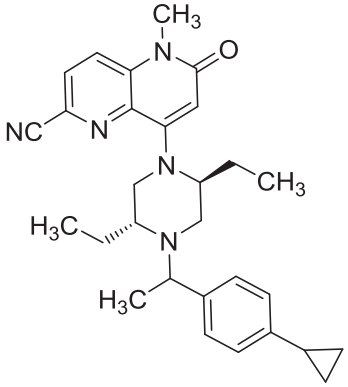
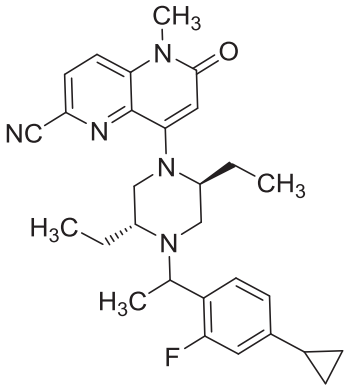
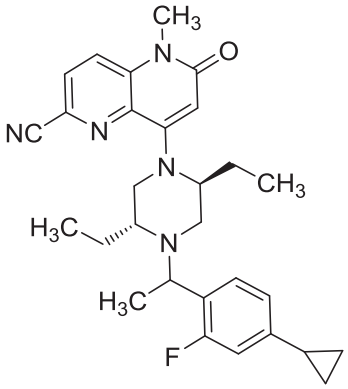
Ej. No.	Estructura	M+H	Estéreo quim	LCMS RT y Método
1338		543.2	H	2.34 A

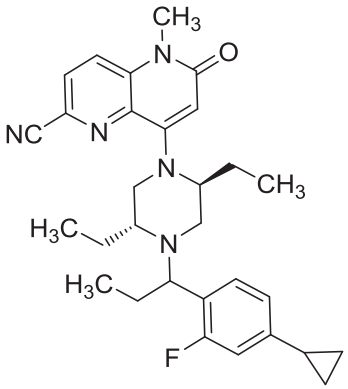
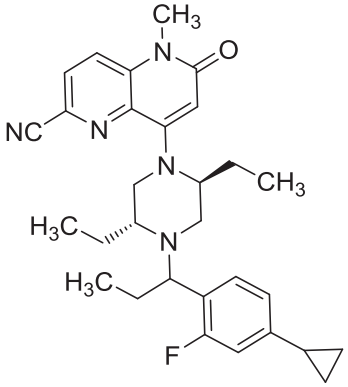
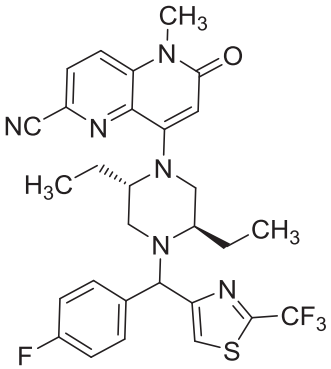
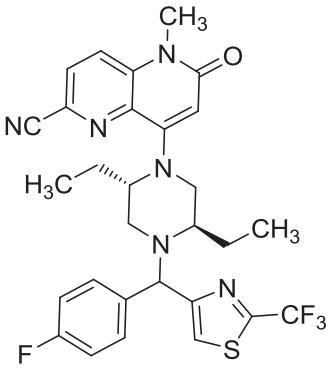
1339		543.2	H	2.39 A
1340		474.3	H	2.54 A
1341		474.3	H	2.59 A
1342		468.2	H	2.184 A

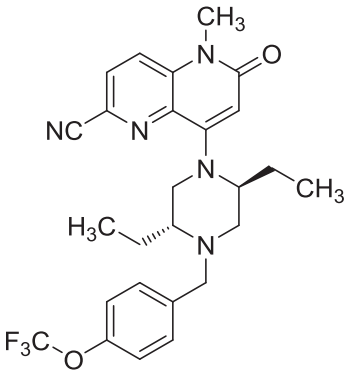
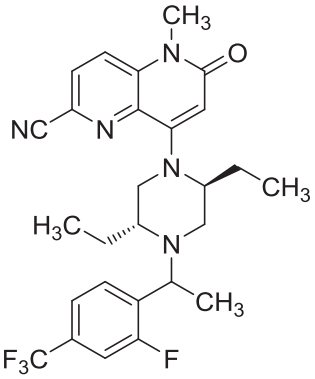
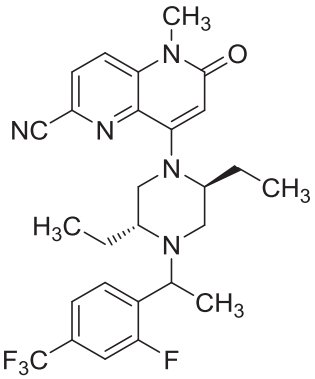
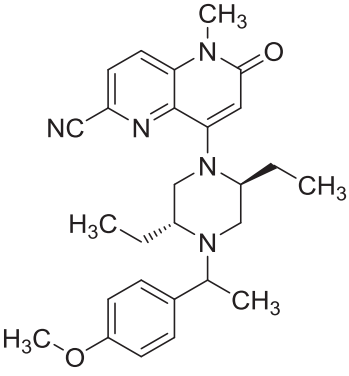
1343		482.3	H	2.276 A
1344		482.3	H	2.329 A
1345		441.2	H	2.107 A
1346		441.2	H	1.17 B

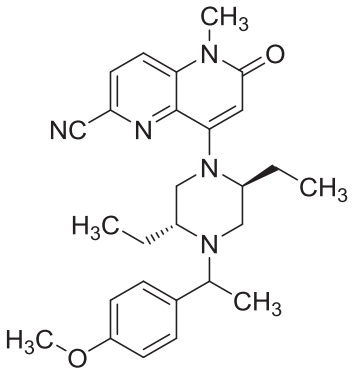
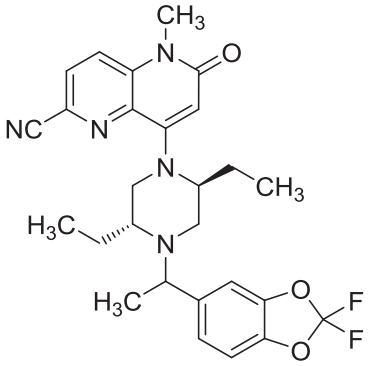
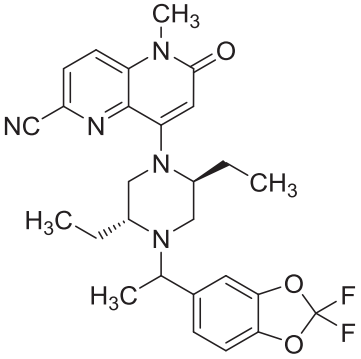
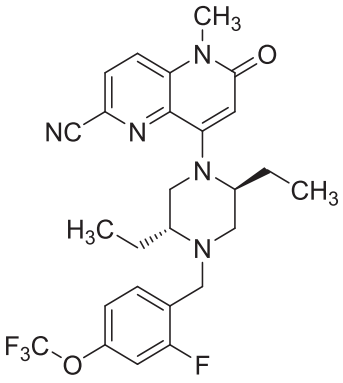
1347		504.3	H	2.46 A
1348		474.3	H	2.45 A
1349		474.3	H	2.51 A
1350		446.3	H	2.18 A

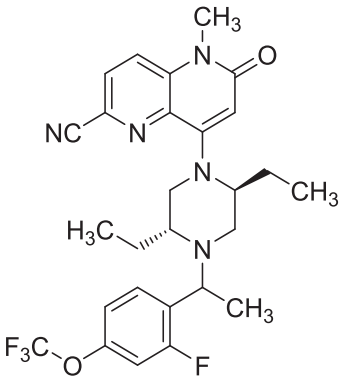
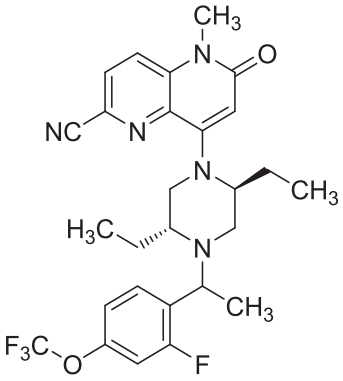
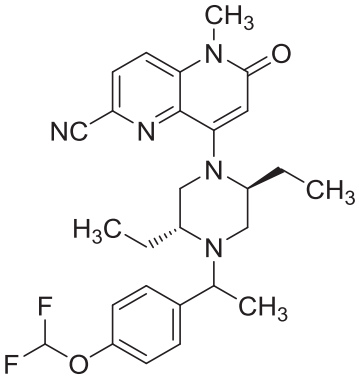
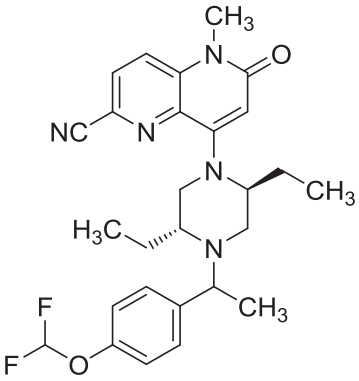
1351		446.3	H	2.25 A
1352		468.2	H	2.53 A
1353		468.3	H	2.57 A
1354		470.1	H	2.41 A

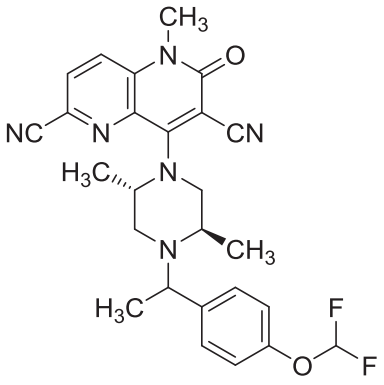
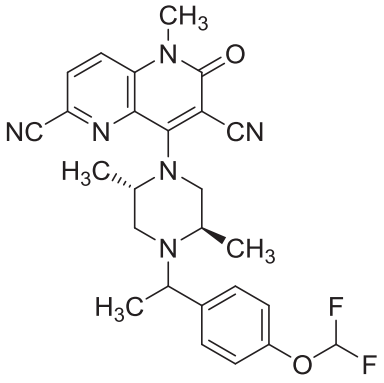
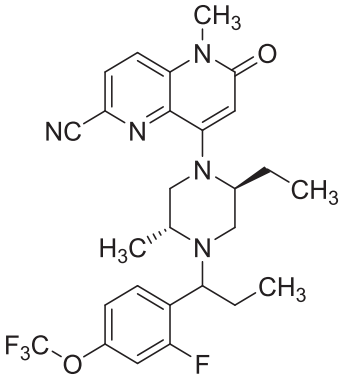
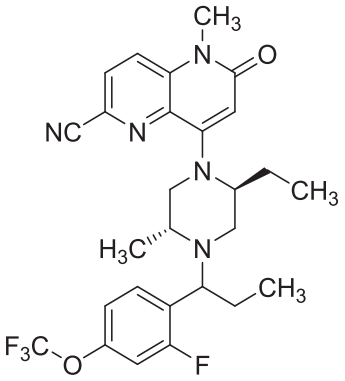
1355		470.3	H	2.66 A
1356		470.3	H	2.67 A
1357		488.4	H	2.66 A
1358		488.3	H	2.67 A

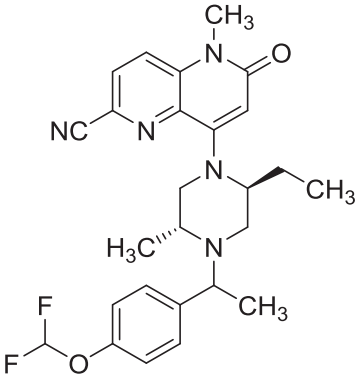
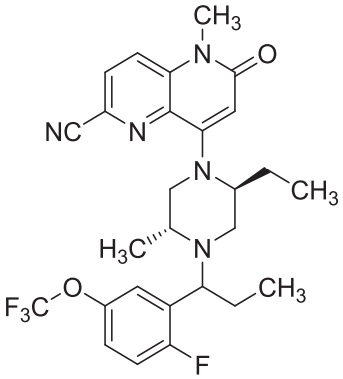
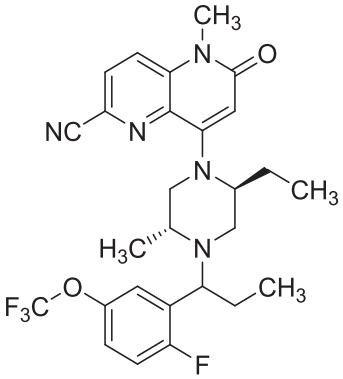
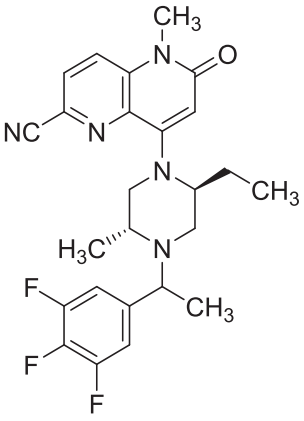
1359		502.4	H	2.76 A
1360		502.3	H	2.78 A
1361		585.2	H	2.49 A
1362		585.2	H	2.49 A

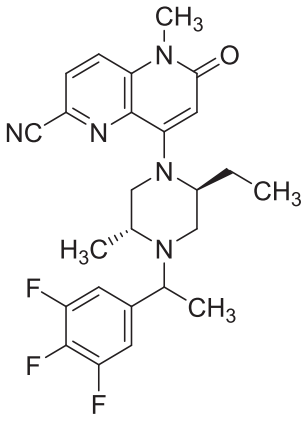
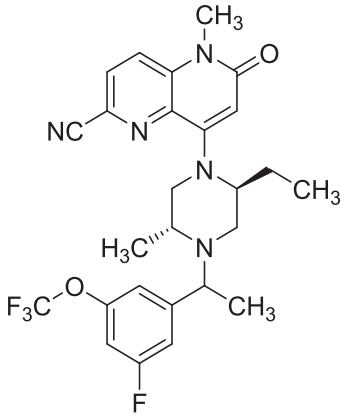
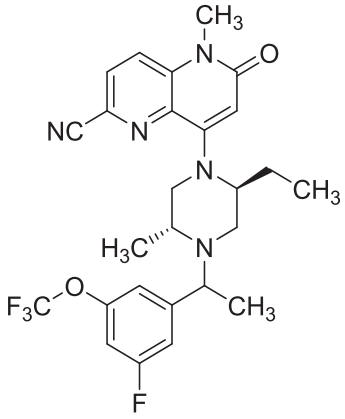
1363		500.2	H	2.54 A
1364		516.2	H	2.55 A
1365		516.3	H	2.61 A
1366		460.3	H	2.37 A

1367		460.4	H	2.36 A
1368		510.3	H	2.60 A
1369		510.3	H	2.61 A
1370		518.3	H	2.57 A

1371		532.2	H	2.64 A
1372		532.2	H	2.66 A
1373		496.2	H	2.39 A
1374		496.2	H	2.40 A

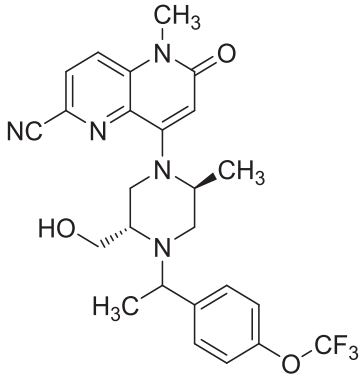
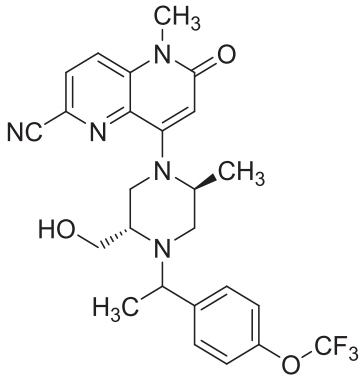
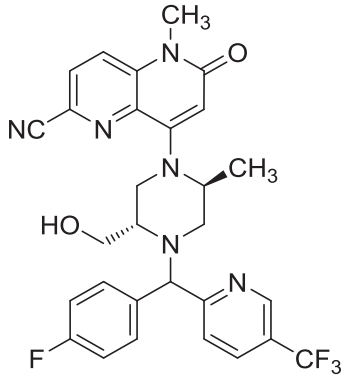
1375		493.2	H	2.21 A
1376		493.2	H	2.2 A
1377		532.2	H	2.74 A
1378		532.2	H	2.73 A

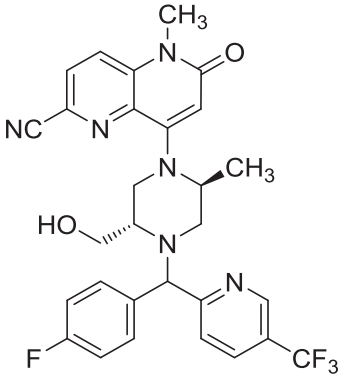
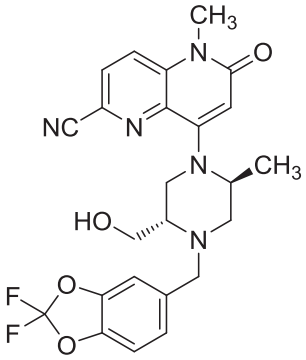
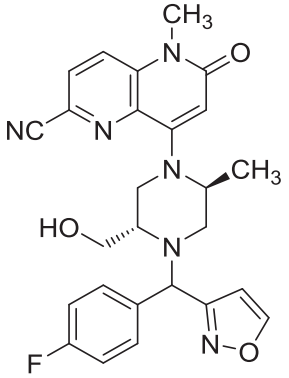
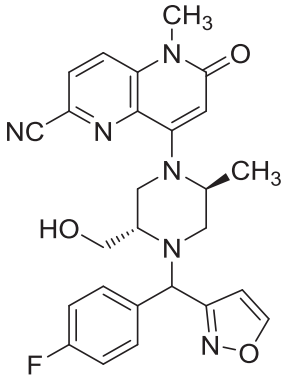
1379		482.2	H	2.31 A
1380		532.2	H	2.62 A
1381		532.2	H	2.61 A
1382		470.2	H	2.43 A

1383		470.2	H	2.42 A
1384		518.3	H	2.57 A
1385		518.3	H	2.57 A

Los EJEMPLOS en TABLA 58 se prepararon según el método general descrito para el Intermedio 1155D, utilizando bromuros/cloruros de bencilo apropiados. Cuando la reacción proporcionó una mezcla de diasterómeros, la mezcla se separó en la etapa final utilizando cualquiera cromatografía preparativa o cromatografía quiral preparativa. La estereoquímica absoluta no se asignó en el enlace de carbono-nitrógeno recién formado.

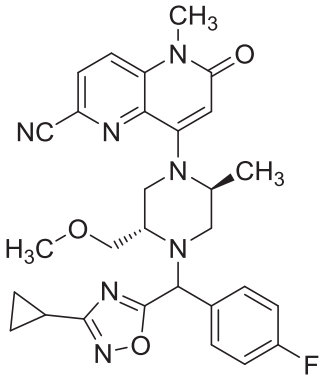
TABLA 58

Ej. No.	Estructura	M+H	Estéreo quim	LCMS RT y Método
1386		502.2	H	2.08 A
1387		502.2	H	2.08 A
1388		567.2	H	2.02 A

1389		567.2	H	2.00 A
1390		484.1	H	1.94 A
1391		489.3	H	1.62 A
1392		489.3	H	1.69 A

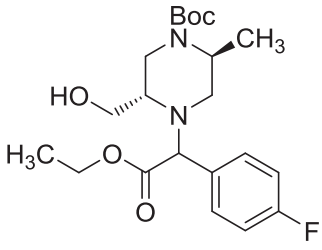
EJEMPLOS 1393 Y 1394

8-((2S,5S)-4-((3-ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)(4-fluorofenil)metil)-5-(metoximetil)-2-metilpiperazin-1-il)-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo



(1393-1394)

Intermedio 1393A: (2S,5S)-4-(2-etoxi-1-(4-fluorofenil)-2-oxoetil)-5-(hidroximetil)-2-metilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo

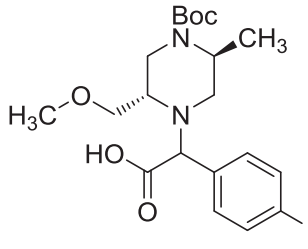


(1393A)

A una solución de (2S,5S)-5-(hidroximetil)-2-metilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo (500 mg, 2.17 mmol) en acetonitrilo seco (10 mL), se agregó 2-bromo-2-(4-fluorofenil)acetato de etilo (624 mg, 2.39 mmol) y DIPEA (1.14 mL, 6.51 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó a 85 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró bajo presión reducida para obtener el producto crudo, el cual se purificó mediante cromatografía en gel de sílice de 24 g al utilizar 0-10% MeOH/$CHCl_3$ como eluyente para obtener (2S,5S)-4-(2-etoxi-1-(4-fluorofenil)-2-oxoetil)-5-(hidroximetil)-2-metilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo (755 mg, rendimiento 85%). LCMS: *m/z*, 412.3 (M+H); tiempo de retención 1.97 y 2.01 min. LC-MS Método: Columna-AQUITY UPLC BEH C18 (3.0 x 50 mm) 1.7 µm; Fase Movil A: acetato de amonio 10 mM en agua: acetonitrilo (98:2); Fase Movil B: acetato de amonio 10 mM en agua: acetonitrilo (2:98); Gradiente: 20% -100% B durante 2 minutos, luego se realizó una retención de 0.2 minutos a 100% B,

Tasa de flujo 0.7 mL/min.

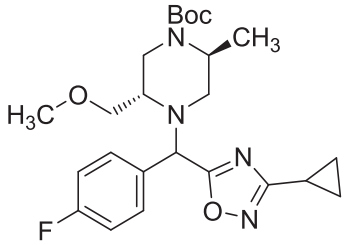
Intermedio 1393B: ácido 2-((2S,5S)-4-(terc-butoxicarbonil)-2-(metoximetil)-5-metilpiperazin-1-il)-2-(4-fluorofenil)acético



(1393B)

A una suspensión agitada de NaH (48.7 mg, 1.22 mmol, 60% p/p) en DMF (5.0 mL) se agregó (2S,5S)-4-(2-etoxi-1-(4-fluorofenil)-2-oxoetil)-5-(hidroximetil)-2-metilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo (250 mg, 0.61 mmol) a 0 °C. Despues de 30 minutos, se agregó MeI (0.08 mL, 1.22 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 16 h a temperatura ambiente. La reacción se apagó con agua helada (10 mL). La mezcla de reacción se extrajo en acetato de etilo (100 mL), la capa orgánica se separó, se secó sobre anhidro Na_2SO_4 y se evaporó bajo presión reducida para obtener la sal de sodio de ácido 2-((2S,5S)-4-(terc-butoxicarbonil)-2-(metoximetil)-5-metilpiperazin-1-il)-2-(4-fluorofenil) acético (220 mg, 85 % rendimiento). LCMS: *m/z*, 397.2 (M+H); tiempo de retención 0.33 min. LC-MS Método: Columna-AQUITY UPLC BEH C18 (3.0 x 50 mm) 1.7 µm; Fase Movil A: acetato de amonio 10 mM en agua: acetonitrilo (98:2); Fase Movil B: acetato de amonio 10 mM en agua: acetonitrilo (2:98); Gradiente: 20% -100% B durante 2 minutos, luego se realizó una retención de 0.2 minutos a 100% B, Tasa de flujo 0.7 mL/min.

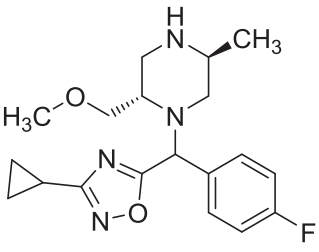
Intermedio 1393C: (2S,5S)-4-((3-ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)(4-fluorofenil)metil)-5-(metoximetil)-2-metilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo



(1393C)

A una solución agitada de ácido 2-((2S,5S)-4-(terc-butoxicarbonil)-2-(metoximetil)-5-metilpiperazin-1-il)-2-(4-fluorofenil)acético (200 mg, 0.5 mmol), carboximidamida (Z)-N'- hidroxiciclopropano (101 mg, 1.01 mmol) en DMF (8.0 mL),se agregó BOP (335 mg, 0.76 mmol) y trietilamina (0.21 mL, 1.51 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 2 h a temperatura ambiente y se calentó a 110 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró bajo presión reducida para proporcionar el compuesto crudo, el cual se purificó al utilizar cromatografía flash en gel de sílice de 12 g utilizando 0-100 % acetato de etilo/ éter de petróleo), las fracciones que contenian el producto se concentraron bajo presión reducida para proporcionar (2S,5S)-4-((3-ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)(4-fluorofenil)metil)-5-(metoximetil)-2-metilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo (155 mg, rendimiento 67 %). LCMS: *m/z*, 461.2 (M+H); tiempo de retención 1.30 min. LC-MS Método: Column-AQUITY UPLC BEH C18 (3.0 x 50 mm) 1.7 µm; Fase Movil A: acetato de amonio 10 mM en agua: acetonitrilo (98:2); Fase Movil B: acetato de amonio 10 mM en agua: acetonitrilo (2:98); Gradiente: 20% -100% B durante 2 minutos, luego se realizó una retención de 0.2 minutos a 100% B, Tasa de flujo 0.7 mL/min.

Intermedio 1393D: 3-ciclopropil-5-((4-fluorofenil)((2S,5S)-2-(metoximetil)-5-metilpiperazin-1-il)metil)-1,2,4-oxadiazol, TFA



(1393D)

A una solución agitada de (2S,5S)-4-((3-ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il) (4-fluorofenil)metil)-5-(metoximetil)-2-metilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo (110 mg, 0.24 mmol) en DCM (3 mL) se agregó TFA (0.3 mL, 3.89 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. El disolvente se retiró bajo presión reducida para proporcionar la sal de TFA de 3-ciclopropil-5-((4-fluorofenil)((2S,5S)-2-(metoximetil)-5-metilpiperazin-1-il)metil)-1,2,4-oxadiazol (85 mg, rendimiento 75 %). LCMS: *m/z*, 361.2 (M+H); tiempo de retención 1.21 y 1.28 min. LC-MS Método: Columna-AQUITY UPLC BEH C18 (3.0 x 50 mm) 1.7 µm; Fase Movil A: acetato de amonio 10 mM en agua: acetonitrilo (98:2); Fase Movil B: acetato de amonio 10 mM en agua: acetonitrilo (2:98); Gradiente: 20% - 100% B durante 2 minutos, luego se realizó una retención de 0.2 minutos a 100% B, Tasa de flujo 0.7 mL/min.

EJEMPLOS 1393 y 1394: 8-((2S,5S)-4-((3-ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)(4-fluorofenil)metil)-5-(metoximetil)-2-metilpiperazin-1-il)-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo

A una solución agitada de 3-ciclopropil-5-((4-fluorofenil)((2S,5S)-2-(metoximetil)-5-metilpiperazin-1-il)metil)-1,2,4-oxadiazol (70 mg, 0.19 mmol) en acetonitrilo (8 mL), 6-ciano-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-4-il trifluorometanosulfonato (64.7 mg, 0.19 mmol) y DIPEA (0.1 mL, 0.58 mmol) se agregó a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó a 85 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se evaporó bajo presión reducida para proporcionar el producto crudo, el cual se purificó mediante HPLC preparativa seguido por HPLC quiral (Método HPLC Quiral: Columna: Celulosa-2 (250 x 4.6 mm) 5 µm, Fase Movil: 0.1% DEA en MeOH: acetonitrilo (50:50), Flujo 1.0 mL/min) para proporcionar los EJEMPLOS 1393 y 1394.

Ejemplo 1393: (4.2 mg, rendimiento 4.0 %): LCMS: *m/z*, 544.3 (M+H); tiempo de retención 2.11 min; Método LCMS: Columna: XBridge BEH XP C18 (50 x 2.1) mm, 2.5 µm; Fase Movil A: agua al 95%: acetonitrilo al 5%; acetato de amonio 10 mM; Fase Movil B: agua al 5%: acetonitrilo al 95%; acetato de

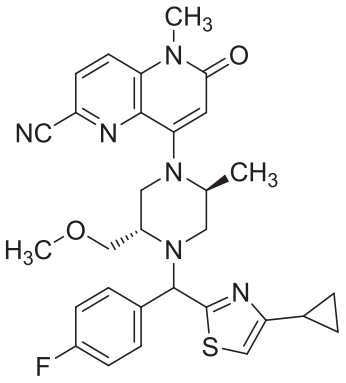
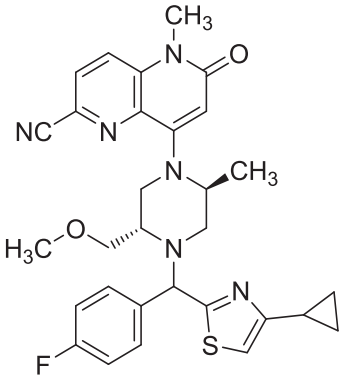
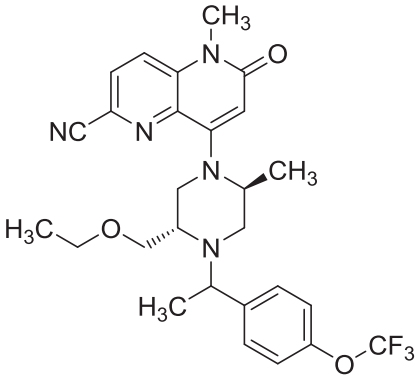
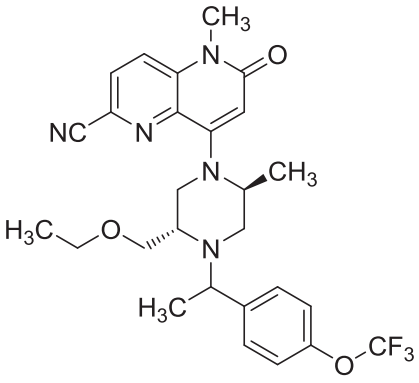
amonio 10 mM; Flujo 1.1 mL/min; Temp: 50 °C; Tiempo (min): 0-3; %B: 0-100%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.19-8.13 (m, 1H), 8.11-8.02 (m, 1H), 7.64-7.51 (m, 2H), 7.30-7.17 (m, 2H), 6.07 (s, 1H), 5.50 (s, 1H), 4.54-4.40 (m, 1H), 3.86-3.71 (m, 2H), 3.63-3.48 (m, 5H), 3.11 (s, 3H), 3.03-2.94 (m, 1H), 2.87 (dd, J = 3.5, 11.6 Hz, 1H), 2.37 (dd, J = 3.5, 11.6 Hz, 1H), 2.18-2.10 (m, 1H), 1.14-1.05 (m, 5H), 0.95-0.81 (m, 2H).

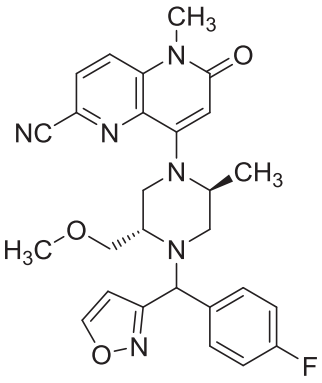
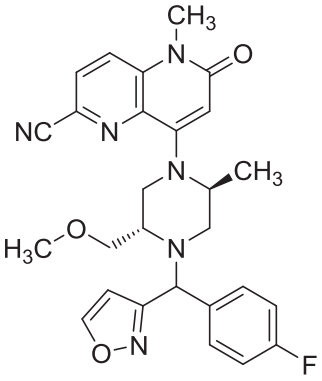
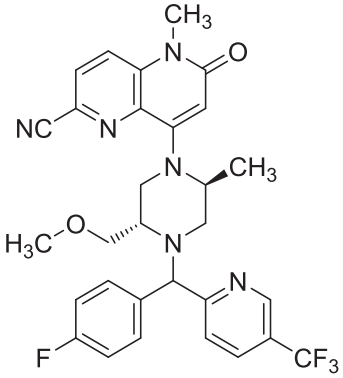
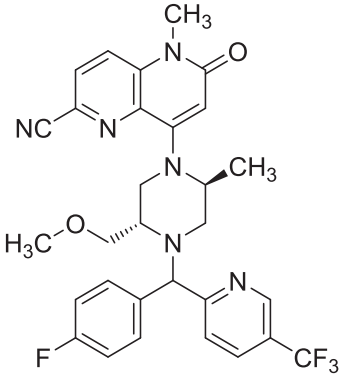
Ejemplo 1394: (5.0 mg, rendimiento 4.6 %): LCMS: *m/z*, 544.3 (M+H); tiempo de retención 2.11 min; Método LCMS: Columna: XBridge BEH XP C18 (50 x 2.1) mm, 2.5 µm; Fase Movil A: agua al 95%: acetonitrilo al 5% ; acetato de amonio 10 mM; Fase Movil B: agua al 5%: acetonitrilo al 95%; acetato de amonio 10 mM; Flujo 1.1 mL/min; Temp: 50 °C; Tiempo (min): 0-3; %B: 0-100%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.20-8.12 (m, 1H), 8.10-7.98 (m, 1H), 7.56-7.44 (m, 2H), 7.29-7.15 (m, 2H), 6.03 (s, 1H), 5.58 (s, 1H), 4.57-4.44 (m, 1H), 3.77 (br d, J = 11.2 Hz, 1H), 3.63 (dd, J = 6.1, 9.8 Hz, 1H), 3.56-3.45 (m, 5H), 3.25 (dd, J = 3.4, 11.7 Hz, 1H), 3.15-3.08 (m, 1H), 3.00 (s, 3H), 2.29 (dd, J = 2.4, 11.7 Hz, 1H), 2.18-2.10 (m, 1H), 1.14 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 1.07 (dd, J = 2.0, 8.3 Hz, 2H), 0.94-0.80 (m, 2H).

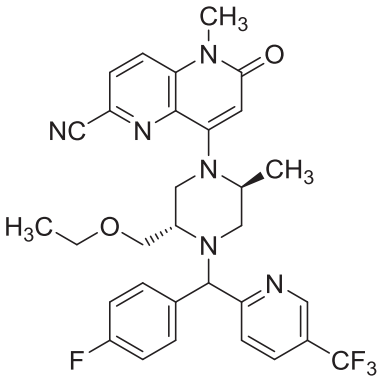
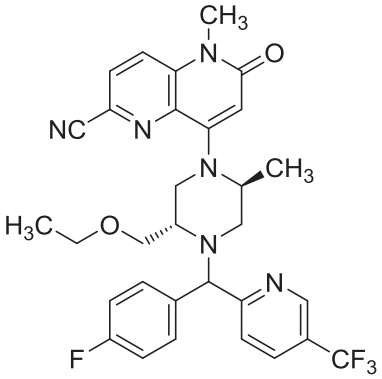
Los EJEMPLOS en TABLA 59 se prepararon según los procedimientos generales descritos en los EJEMPLOS 1393 y 1394, utilizando los bromuros/cloruros de bencilo apropiados. Cuando la reacción proporcionó una mezcla de diasterómeros, la mezcla se separó en la etapa final utilizando cualquiera cromatografía preparativa o cromatografía quiral preparativa. La estereoquímica absoluta no se asignó en el enlace de carbono-nitrógeno recién formado.

TABLA 59

Ej. No.	Estructura	M+H	Estéreo quim	LCMS RT y Método

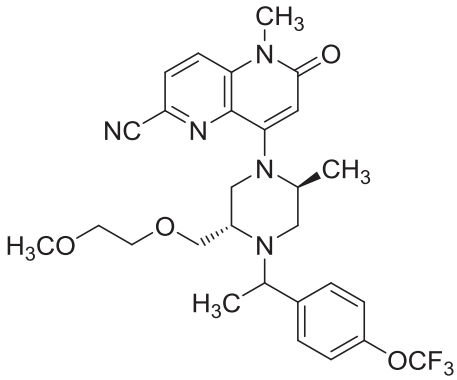
1395		559.2	H	2.2 A
1396		559.2	H	2.24 A
1397		530.2	H	2.46 A
1398		530.3	H	2.47 A

1399		503.3	H	1.9 A
1400		503.3	H	1.87 A
1401		581.3	H	2.21 A
1402		581.3	H	2.22 A

1403		595.3	H	2.3 A
1404		595.2	H	2.31 A

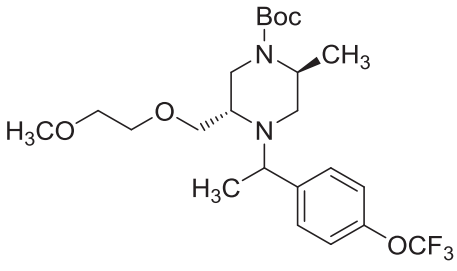
EJEMPLOS 1405 Y 1406

8-((2S,5S)-5-((2-metoxietoxi)metil)-2-metil-4-(1-(4-(trifluorometoxi)fenil) etil)piperazin-1-il)-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo



(1405-1406)

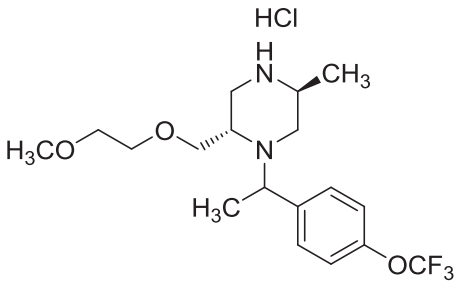
Intermedio 1405A: (2S,5S)-5-((2-metoxietoxi)metil)-2-metil-4-(1-(4-(trifluorometoxi)fenil)etil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo



(1405A)

A una solución de (2S,5S)-5-(hidroximetil)-2-metil-4-(1-(4-(trifluorometoxi)fenil)etil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (200 mg, 0.48 mmol) en THF (8 mL) se agregó NaH (57 mg, 1.43 mmol, 60% p/p) a 0 °C. Despues de 5 min., se agregó 1-bromo-2-metoxietano (75 mg, 0.53 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C, se apagó con agua helada y se extrajo con EtOAc (2 X 50 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentraron para obtener el producto crudo, el cual se purificó mediante cromatografía en columna flash de gel de sílice (5-10% MeOH en DCM; columna de 12 g) para proporcionar la mezcla diasteromérica de (2S,5S)-5-((2-metoxietoxi)metil)-2-metil-4-(1-(4-(trifluorometoxi)fenil)etil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (100 mg, rendimiento 44%). LCMS: m/z, 477.8 (M+H); tiempo de retención 1.53 y 1.55 min. [Método LCMS: Columna: AQUITY UPLC BEH C18 (3.0 x 50 mm) 1.7 µm; Fase Movil A: acetato de amonio 10 mM: acetonitrilo (95:5), Fase Movil B: acetato de amonio 10 mM: acetonitrilo (5:95), Método:%B: 0 min-20:2 min-100:2.3 min-100, Temperatura: 27 °C; Tasa de flujo: 0.7 mL/min; Detección: UV a 220 nm].

Intermedio 1405B: (2S,5S)-2-((2-metoxietoxi)metil)-5-metil-1-(1-(4-(trifluorometoxi)fenil)etil)piperazina.HCl



(1405B)

A una solución de (2S,5S)-5-((2-metoxietoxi)metil)-2-metil-4-(1-(4-(trifluorometoxi)fenil)etil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (100 mg, 0.21 mmol) en DCM (6 mL) se agregó 4 N HCl en dioxano (0.3 mL, 1.05 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida para obtener la mezcla diastereomérica de hidrocloruro de (2S,5S)-2-((2-metoxietoxi)metil)-5-metil-1-(1-(4-(trifluorometoxi)fenil)etil)piperizina (65 mg, rendimiento 76 %). LCMS: m/z, 377.2 (M+H); tiempo de retención 1.27 y 1.36 min. [Método LCMS: Columna: AQUITY UPLC BEH C18(3.0 x 50 mm) 1.7 µm; Fase Movil A: acetato de amonio 10 mM: acetonitrilo (95:5), Fase Movil B: acetato de amonio 10 mM: acetonitrilo (5:95), Método: %B: 0 min-20:2 min-100:2.3 min-100, Temperatura: 27 °C; Tasa de flujo: 0.7 mL/min; Detección: UV a 220 nm].

EJEMPLOS 1405 y 1406: 8-((2S,5S)-5-((2-metoxietoxi)metil)-2-metil-4-(1-(4-(trifluorometoxi)fenil)etil)piperazin-1-il)-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo

A una solución de hidrocloruro de (2S,5S)-2-((2-metoxietoxi)metil)-5-metil-1-(1-(4-(trifluorometoxi)fenil)etil)piperizina (80 mg, 0.19 mmol) en acetonitrilo (8 mL), se agregó secuencialmente bicarbonato de sodio (148 mg, 1.76 mmol) y trifluorometanosulfonato de 6-ciano-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-4-il (59 mg, 0.18 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 14 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y el disolvente se retiró bajo presión reducida para obtener la mezcla diastereomérica del producto, el cual se purificó adicionalmente por HPLC prep (Método de Separación Quiral: Columna: Celulosa-5 (250*19) mm, 5 micras, Fase Movil:

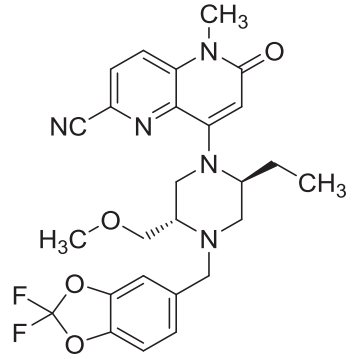
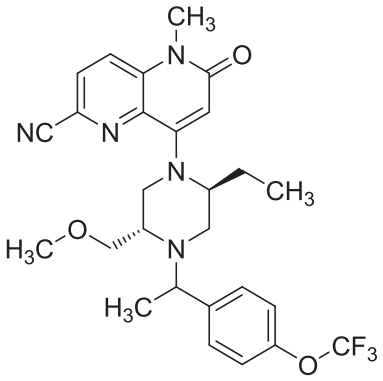
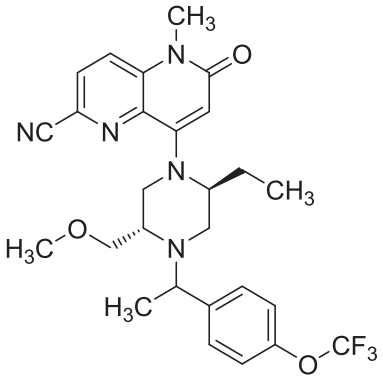
0.1% DEA en MeOH, Tasa de flujo: 20 mL/min, Isocrático) para obtener los EJEMPLOS 1405 y 1406.

Ejemplo 1405: (7.5 mg, rendimiento 7 %); LCMS: m/z, 560.3 (M+H); tiempo de retención 2.32 min; Columna: XBridge BEH XP C18 (2.1 x 50 mm), 2.5 µm; Fase Movil A: acetato de amonio 10 mM: acetonitrilo (95:5), Fase Movil B: acetato de amonio 10 mM: acetonitrilo (5:95), Gradiente= 0-100 % B durante 3 minutos; Temperatura: 50 °C; Tasa de flujo: 1.1 mL/min; Detección: UV a 220 nm. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.16-8.19 (m, 1 H), 8.06-8.10 (m, 1 H), 7.51-7.56 (m, 2 H), 7.34 (d, *J*=7.8 Hz, 2 H), 6.04 (s, 1 H), 4.60-4.74 (m, 1 H), 3.90-4.05 (m, 1 H), 3.58-3.73 (m, 2 H), 3.34-3.55 (m, 6 H), 3.23 (br d, *J*=1.0 Hz, 3 H), 3.08 (s, 3 H), 2.91-3.00 (m, 1 H), 2.76-2.86 (m, 2 H), 1.28 (d, *J*=6.6 Hz, 3 H), 1.19 (d, *J*=6.6 Hz, 3 H).

Ejemplo 1406: (5.4 mg, rendimiento 5 %). LCMS: m/z, 560.3 (M+H); tiempo de retención 2.33 min; Columna: XBridge BEH XP C18 (2.1 x 50 mm), 2.5 µm; Fase Movil A: acetato de amonio 10 mM: acetonitrilo (95:5), Fase Movil B: acetato de amonio 10 mM: acetonitrilo (5:95), Gradiente= 0-100 % B durante 3 minutos; Temperatura: 50 °C; Tasa de flujo: 1.1 mL/min; Detección: UV a 220 nm. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.16 (d, *J*=8.8 Hz, 1 H), 8.04-8.10 (m, 1 H), 7.50 (d, *J*=8.8 Hz, 2 H), 7.32 (d, *J*=7.8 Hz, 2 H), 6.08 (s, 1 H), 4.39-4.59 (m, 1 H), 3.78-3.95 (m, 2 H), 3.50-3.72 (m, 6 H), 3.43-3.50 (m, 1 H), 3.35-3.40 (m, 2 H), 3.29-3.33 (m, 2 H), 3.14 (s, 3 H), 2.75 (dd, *J*=11.9, 3.8 Hz, 1 H), 2.25 (dd, *J*=11.9, 3.8 Hz, 1 H), 1.34 (d, *J*=6.6 Hz, 3 H), 1.06 (d, *J*=6.6 Hz, 3 H).

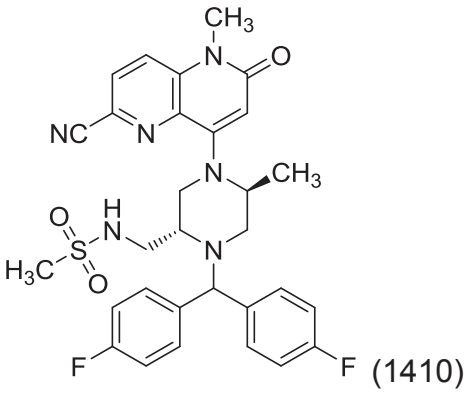
Los EJEMPLOS en TABLA 60 se prepararon según los procedimientos generales descritos para los EJEMPLOS 1170 y 1171, utilizando los bromuros/cloruros de bencilo apropiados. Cuando la reacción proporcionó una mezcla de diasterómeros, la mezcla se separó en la etapa final utilizando cualquiera cromatografía preparativa o cromatografía quiral preparativa. La estereoquímica absoluta no se asignó en el enlace de carbono-nitrógeno recién formado.

TABLA 60

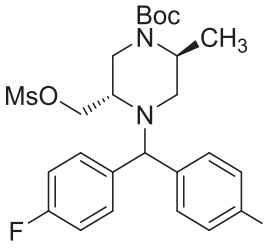
Ej. No.	Estructura	M+H	Estéreo quim.	LCMS RT y Método
1407		512.2	H	2.32 A
1408		530.3	H	2.47 A
1409		530.2	H	2.45 A

EJEMPLO 1410

N-(((2S,5S)-1-(bis(4-fluorofenil)metil)-4-(6-ciano-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-4-il)-5-metilpiperazin-2-il)metil)metanosulfonamida


(1410)

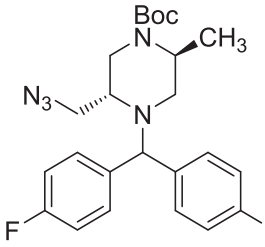
Intermedio 1410A: (2S,5S)-4-(bis(4-fluorofenil)metil)-2-metil-5-(((metilsulfonil)oxi)metil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo


(1410A)

A una solución agitada de (2S,5S)-4-(bis(4-fluorofenil)metil)-5-(hidroximetil)-2-metilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo (620 mg, 1.43 mmol) en DCM (10 mL) se agregó Et_3N (0.6 mL, 4.3 mmol) y DMAP (9 mg, 0.07 mmol) seguido por cloruro de metanosulfonilo (0.23 mL, 2.87 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La reacción se apagó con agua. La mezcla de reacción se extrajo con DCM (2 x 30 mL), se lavó con agua, salmuera y se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se evaporó bajo presión reducida para proporcionar (2S,5S)-4-(bis(4-fluorofenil)metil)-2-metil-5-(((metilsulfonil)oxi)metil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (650 mg, rendimiento 89 %). LCMS: m/z, 511.2 (M+H); tiempo de retención 1.24 min. [Método LCMS: Columna: Waters Acquity UPLC BEH C18 (2.1 x 50 mm) 1.7 µm, Fase Movil A: 10 mM NH_4OAc: acetonitrilo (95:5); Fase Movil B: 10 mM NH_4OAc: acetonitrilo (5:95), Gradiente= 20-100 % B durante 2 minutos, luego se realizó una retención de 0.3 minutos a 100 % B; Temperatura: 50 °C; Tasa de flujo: 0.7 mL/min; Detección: UV a 220 nm].

Intermedio 1410B: (2S,5S)-5-(azidometil)-4-(bis(4-fluorofenil)metil)-2-

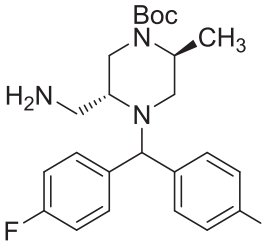
metilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo



(1410B)

A una solución agitada de (2S,5S)-4-(bis(4-fluorofenil)metil)-2-metil-5-(((metilsulfonil)oxi)metil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (600 mg, 1.17 mmol) en DMF (15 mL) se agregó TBAI (43 mg, 0.12 mmol) y (2S,5S)-4-(bis(4-fluorofenil)metil)-2-metil-5-(((metilsulfonil)oxi)metil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (600 mg, 1.18 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y el disolvente se concentró bajo presión reducida para obtener el producto crudo, el cual se purificó mediante cromatografía en columna flash de gel de sílice 3-5% MeOH en DCM; columna de 12 g) para proporcionar (2S,5S)-5-(azidometil)-4-(bis(4-fluorofenil)metil)-2-metilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo (500 mg, rendimiento 93 %). LCMS: m/z, 458.2 (M+H); tiempo de retención 2.26 min. [Método LCMS: Columna: Waters Acquity UPLC BEH C18 (2.1 x 50 mm) 1.7 µm, Fase Movil A: 10 mM NH_4OAc: acetonitrilo (95:5); Fase Movil B: 10 mM NH_4OAc: acetonitrilo (5:95), Gradiente= 20-100 % B durante 2 minutos, luego se realizó una retención de 0.3 minutos a 100 % B; Temperatura: 50 °C; Tasa de flujo: 0.7 mL/min; Detección: UV a 220 nm].

Intermedio 1410C: (2S,5R)-5-(aminometil)-4-(bis(4-fluorofenil)metil)-2-metilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo

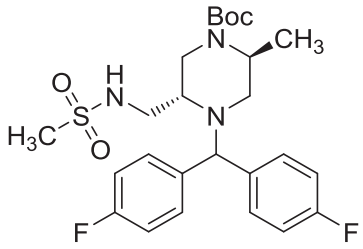


(1410C)

A una solución agitada de (2S,5S)-5-(azidometil)-4-(bis(4-fluorofenil)

metil)-2-metilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo (200 mg, 0.44 mmol) en THF (8 mL) y agua (4 mL) se agregó trifenilfosfina (345 mg, 1.31 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó a 65 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y el disolvente se retiró bajo presión reducida para proporcionar (2S,5R)-5-(aminometil)-4-(bis(4-fluorofenil)metil)-2-metilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo el cual se llevo al siguiente paso sin purificación adicional. LCMS: *m/z*, 432.3 (M+H); tiempo de retención 1.81 min. [Método LCMS: Columna: Waters Acquity UPLC BEH C18 (2.1 x 50 mm) 1.7 µm, Fase Movil A: 10 mM NH_4OAc: acetonitrilo (95:5); Fase Movil B: 10 mM NH_4OAc: acetonitrilo (5:95), Gradiente= 20-100 % B durante 2 minutos, luego se realizó una retención de 0.3 minutos a 100 % B; Temperatura: 50 °C; Tasa de flujo: 0.7 mL/min; Detección: UV a 220 nm].

Intermedio 1410D: (2S,5S)-4-(bis(4-fluorofenil)metil)-2-metil-5-(metilsulfonamidometil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo

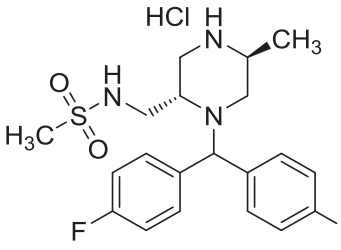


(1410D)

A una solución agitada de (2S,5R)-5-(aminometil)-4-(bis(4-fluorofenil) metil)-2-metilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo (100 mg, 0.23 mmol) en DCM (4 mL) se agregó DIPEA (0.08 mL, 0.46 mmol) y cloruro de metanosulfonilo (0.03 mL, 0.35 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 3 h. La reacción se apagó con agua. La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc (2 X 30 mL), se lavó con agua y salmuera, los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se concentraron bajo presión reducida para obtener (2S,5S)-4-(bis(4-fluorofenil)metil)-2-metil-5-(metilsulfonamidometil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (120 mg) del producto crudo. LCMS: m/z, 510.1 (M+H); tiempo de retención 2.04 min. [Método LCMS: Columna: Waters Acquity UPLC BEH C18 (2.1 x 50 mm) 1.7 µm,

Fase Movil A: 10 mM NH_4OAc:acetonitrilo (95:5); Fase Movil B: 10 mM NH_4OAc: acetonitrilo (5:95), Gradiente= 20-100 % B durante 2 minutos, luego se realizó una retención de 0.3 minutos a 100 % B; Temperatura: 50 °C; Tasa de flujo: 0.7 mL/min; Detección: UV a 220 nm].

Intermedio 1410E: hidrocloruro de N-(((2S,5S)-1-(bis(4-fluorofenil)metil)-5-metilpiperazin-2-il) metil)metanosulfonamida



(1410E)

A una solución agitada de (2S,5S)-4-(bis(4-fluorofenil)metil)-2-metil-5-(metilsulfonamidometil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (100 mg, 0.20 mmol) en DCM (20 mL) se agregó 4 M HCl (en dioxano) (1 mL, 3.92 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. El disolvente se retiró bajo presión reducida para proporcionar hidrocloruro de N-(((2S,5S)-1-(bis(4-fluorofenil)metil)-5-metilpiperazin-2-il) metil)metanosulfonamida el cual se llevo al siguiente paso sin purificación adicional. LCMS: m/z, 410.2 (M+H); tiempo de retención 1.23 min. [Método LCMS: Columna: Waters Acquity UPLC BEH C18 (2.1 x 50 mm) 1.7 µm, Fase Movil A: 10 mM NH_4OAc: acetonitrilo (95:5); Fase Movil B: 10 mM NH_4OAc: acetonitrilo (5:95), Gradiente= 20-100 % B durante 2 minutos, luego se realizó una retención de 0.3 minutos a 100 % B; Temperatura: 50 °C; Tasa de flujo: 0.7 mL/min; Detección: UV a 220 nm].

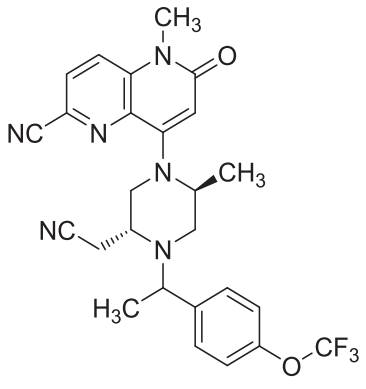
Ejemplo 1410: N-(((2S,5S)-1-(bis(4-fluorofenil)metil)-4-(6-ciano-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-4-il)-5-metilpiperazin-2-il)metil)metanosulfonamida

A una solución agitada de N-(((2S,5S)-1-(bis(4-fluorofenil)metil)-5-metilpiperazin-2-il)metil)metanosulfonamida (100 mg, 0.24 mmol) en acetonitrilo (5 mL) se agregó DIPEA (0.2 mL, 1.22 mmol) y trifluorometanosulfonato de 6-

ciano-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-4-il (81 mg, 0.24 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 3 h., y luego se enfrió a temperatura ambiente. El disolvente se retiró bajo presión reducida para obtener el producto crudo, el cual se purificó mediante HPLC preparativa. Columna: Aguas XBridge C18, 150 mm x 19 mm, 5-µm partículas; Fase Movil A: 5:95 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Fase Movil B: 95:5 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Gradiente: retención de 3 minutos a 40% B, 40-61% B durante 15 minutos, luego se realizó una retención de 5 minutos a 100% B; Tasa de flujo: 15 mL/min; Temperatura de Columna: 25 °C. Las fracciones que contenian el producto se combinaron y se secaron por evaporación centrífuga para obtener N-(((2S,5S)-1-(bis(4-fluorofenil)metil)-4-(6-ciano-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-4-il)-5-metilpiperazin-2-il)metil)metanosulfonamida (8.4 mg, rendimiento 6 %). LCMS: m/z, 593.2 (M+H); tiempo de retención 2.06 min; [Método LCMS: Columna: XBridge BEH XP C18 (50 x 2.1)mm, 2.5 µm; Fase Movil A: agua al 95%: acetonitrilo al 5% ; acetato de amonio 10 mM; Fase Movil B: agua al 5%: acetonitrilo al 95%; acetato de amonio 10 mM; Flujo 1.1 mL/min; Temp: 50 °C; Tiempo (min): 0-3; %B: 0-100%. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.15 (d, *J*=8.8 Hz, 1 H), 8.06-8.10 (m, 1 H), 7.50-7.63 (m, 4 H), 7.10-7.19 (m, 4 H), 6.72-6.83 (m, 1 H), 6.09 (s, 1 H), 5.03 (s, 1 H), 4.95 (br s, 1 H), 3.53 (s, 3 H), 3.44-3.50 (m, 1 H), 3.33-3.43 (m, 2 H), 3.24-3.31 (m, 1 H), 2.90-3.03 (m, 2 H), 2.65 (s, 3 H), 2.34-2.40 (m, 1 H), 1.16 (d, *J*=6.6 Hz, 3 H).

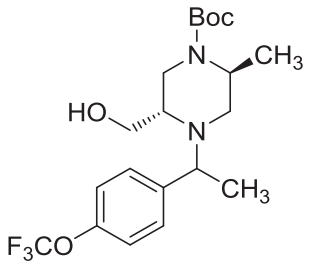
EJEMPLOS 1411 Y 1412

8-((2S,5R)-5-(cianometil)-2-metil-4-(1-(4-(trifluorometoxi)fenil)etil)piperazin-1-il)-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo



(1411-1412)

Intermedio 1411A: (2S,5S)-5-(hidroximetil)-2-metil-4-(1-(4-(trifluorometoxi)fenil)etil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo

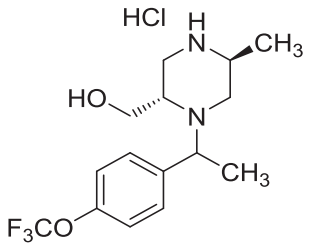


(1412A)

A una solución agitada de (2S,5S)-5-(hidroximetil)-2-metilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo (1.0 g, 4.34 mmol) en acetonitrilo (8 mL), se agregó bicarbonato de sodio (0.37 g, 4.34 mmol) y 1-(1-bromoetil)-4-(trifluorometoxi)benceno (1.2 g, 4.34 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó a 85 °C durante 14 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, el disolvente se retiró bajo presión reducida, se extrajo con EtOAc (2 X 100 mL) y se lavó con agua. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron bajo presión reducida para obtener el producto crudo, el cual se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice utilizando una columna de gel de sílice de 24 g, eluida con 0-7% MeOH en DCM para proporcionar la mezcla diasteromérica de (2S,5S)-5-(hidroximetil)-2-metil-4-(1-(4-(trifluorometoxi)fenil)etil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (1.0 g, rendimiento 55 %). LCMS: m/z, 419.3 (M+H); tiempo de retención 2.35 min. [Método LCMS: Columna: Waters Acquity UPLC BEH C18 (2.1 x 50 mm) 1.7 µm, Fase Movil A: acetato de amonio 10 mM: acetonitrilo (95:5); Fase Movil B:

acetato de amonio 10 mM: acetonitrilo (5:95), Gradiente= 20-100 % B durante 2 minutos, luego se realizó una retención de 0.2 minutos a 100 % B; Temperatura: 50 °C; Tasa de flujo: 0.7 mL/min; Detección: UV a 220 nm].

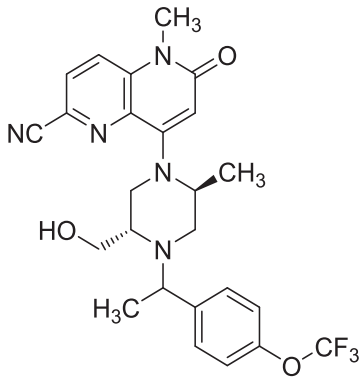
Intermedio 1411B: hidrocloruro de ((2S,5S)-5-metil-1-(1-(4-(trifluorometoxi)fenil)etil) piperazin-2-il)metanol



(1411B)

A una solución agitada de (2S,5S)-5-(hidroximetil)-2-metil-4-(1-(4-(trifluorometoxi)fenil)etil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (200 mg, 0.48 mmol) en DCM (5 mL), se agregó por goteo HCl (4N en dioxano) (0.6 mL, 2.39 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. El disolvente se retiró bajo presión reducida y se secó para proporcionar la mezcla diasteromérica de hidrocloruro de ((2S,5S)-5-metil-1-(1-(4-(trifluorometoxi)fenil)etil)piperazin-2-il)metanol (130 mg, rendimiento 85 %). LCMS: m/z, 319.1 (M+H); tiempo de retención 1.06 y 1.15 min. [Método LCMS: Columna: Waters Acquity UPLC BEH C18 (2.1 x 50 mm) 1.7 µm, Fase Movil A: acetato de amonio 10 mM:acetonitrilo (95:5); Fase Movil B: acetato de amonio 10 mM:acetonitrilo (5:95), Gradiente= 20-100 % B durante 2 minutos, luego se realizó una retención de 0.2 minutos a 100 % B; Temperatura: 50 °C; Tasa de flujo: 0.7 mL/min; Detección: UV a 220 nm].

Intermedio 1411C: 8-((2S,5S)-5-(hidroximetil)-2-metil-4-(1-(4-(trifluorometoxi) fenil)etil)piperazin-1-il)-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo



(1411C)

A una solución agitada de ((2S,5S)-5-metil-1-(1-(4-(trifluorometoxi)fenil) etil)piperazin-2-il)metanol, HCl (400 mg, 1.26 mmol) en acetonitrilo (8 mL), se agregó secuencialmente DIPEA (0.7 mL, 3.75 mmol) y trifluorometanosulfonato de 6-ciano-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-4-il (420 mg, 1.26 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 14 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y el disolvente se retiró bajo presión reducida para obtener el producto crudo, el cual se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice utilizando columna flash de 24 g, eluida con 40-100% EtOAc/hexano seguido por 0-10% MeOH en $CHCl_3$ para proporcionar la mezcla diastereomérica de 8-((2S,5S)-5-(hidroximetil)-2-metil-4-(1-(4-(trifluorometoxi)fenil)etil)piperazin-1-il)-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo (400 mg, rendimiento 64 %). LCMS: m/z, 502.4 (M+H); tiempo de retención 1.86 min. [Método LCMS: Columna: Waters Acquity UPLC BEH C18 (3.0x50mm) 1.7 µm, Fase Movil A: acetato de amonio 10 mM: acetonitrilo (95:5); Fase Movil B: acetato de amonio 10 mM: acetonitrilo (5:95), Gradiente= 20-100 % B durante 2 minutos, luego se realizó una retención de 0.3 minutos a 100 % B; Temperatura: 50 °C; Tasa de flujo: 0.7 mL/min; Detección: UV a 220 nm].

EJEMPLOS 1411 y 1412: 8-((2S,5S)-5-(clorometil)-2-metil-4-(1-(4-(trifluorometoxi)fenil)etil)piperazin-1-il)-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo

A una solución agitada de 8-((2S,5S)-5-(hidroximetil)-2-metil-4-(1-(4-(trifluorometoxi)fenil)etil)piperazin-1-il)-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-

carbonitrilo (500 mg, 1.00 mmol) en DCM (10 mL), se agregó secuencialmente TEA (0.42 mL, 2.99 mmol), cloruro de metanosulfonilo (0.16 mL, 1.99 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (12 mg, 0.10 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se extrajo con DCM (2 X 50 mL), se lavó con agua, salmuera y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se retiró bajo presión reducida para obtener la mezcla diasteromérica de 8-((2S,5S)-5-(clorometil)-2-metil-4-(1-(4-(trifluorometoxi)fenil)etil)piperazin-1-il)-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo (450 mg, rendimiento 87 %). LCMS: m/z, 520.2 (M+H); tiempo de retención 2.20 y 2.23 min. [Método LCMS: Columna: AQUITY UPLC BEH C18 (3.0 x 50 mm) 1.7 µm; Fase Movil A: acetato de amonio 10 mM: acetonitrilo (95:5), Fase Movil B: acetato de amonio 10 mM: acetonitrilo (5:95), Método: %B: 0 min-20:2 min-100: 2.3 min-100; Temperatura: 27 °C; Tasa de flujo: 0.7 mL/min; Detección: UV a 220 nm].

A una solución agitada de 8-((2S,5S)-5-(clorometil)-2-metil-4-(1-(4-(trifluorometoxi)fenil)etil)piperazin-1-il)-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo (100 mg, 0.19 mmol) en DMSO (5 mL), se agregó KCN (63 mg, 0.96 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó a 70 °C durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se extrajo con EtOAc (2 X 50 mL) y se lavó con agua. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron para obtener el producto crudo, el cual se purificó mediante HPLC preparativa (Método de Separación Quiral: Columna: Celulosa-5 (250 x 19) mm, 5 micras, Fase Movil: 0.1% DEA en MeOH, Tasa de flujo: 20 mL/min, Isocrático) para obtener los EJEMPLOS 1411 y 1412.

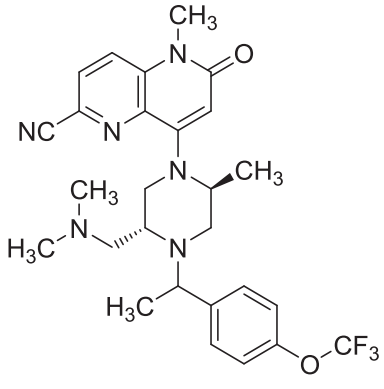
Ejemplo 1411: (12.2 mg, rendimiento 12 %)); LCMS: *m/z*, 511.2 (M+H); tiempo de retención 2.2 min; Columna: XBridge BEH XP C18 (2.1 x 50 mm), 2.5 µm; Fase Movil A: acetato de amonio 10 mM: acetonitrilo (95:5), Fase Movil B: acetato de amonio 10 mM: acetonitrilo (5:95), Gradiente= 0-100 % B durante 3 minutos; Temperatura: 50 °C; Tasa de flujo: 1.1 mL/min; Detección: UV a 220 nm. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.22-8.16 (m, 1H), 8.13-8.07 (m, 1H),

7.63-7.52 (m, 2H), 7.38 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 6.10 (s, 1H), 4.84-4.75 (m, 1H), 3.95-3.88 (m, 1H), 3.55 (s, 3H), 3.44 (br s, 2H), 3.10-3.03 (m, 1H), 3.02-2.80 (m, 4H), 1.30 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 1.18 (d, J = 6.6 Hz, 3H).

Ejemplo 1412: (18 mg, rendimiento 18 %). LCMS: *m/z*, 511.2 (M+H); tiempo de retención 2.20 min; Columna: XBridge BEH XP C18 (2.1 x 50 mm), 2.5 µm; Fase Movil A: acetato de amonio 10 mM: acetonitrilo (95:5), Fase Movil B: acetato de amonio 10 mM: acetonitrilo (5:95), Gradiente= 0-100 % B durante 3 minutos; Temperatura: 50 °C; Tasa de flujo: 1.1 mL/min; Detección: UV a 220 nm. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.20-8.14 (m, 1H), 8.12-8.06 (m, 1H), 7.51 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.34 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 6.14 (s, 1H), 4.54 (br dd, J = 2.9, 6.4 Hz, 1H), 3.83-3.73 (m, 2H), 3.73-3.61 (m, 2H), 3.55 (s, 3H), 3.06-2.95 (m, 1H), 2.88-2.80 (m, 1H), 2.74 (dd, J = 3.4, 12.2 Hz, 1H), 2.20 (dd, J =2.3, 12.1 Hz, 1H), 1.35 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 1.01 (d, J = 6.6 Hz, 3H).

EJEMPLOS 1413 Y 1414

8-((2S,5R)-5-((dimetilamino)metil)-2-metil-4-(1-(4-(trifluorometoxi)fenil)etil) piperazin-1-il)-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo



(1413-1414)

A una solución agitada de 8-((2S,5S)-5-(clorometil)-2-metil-4-(1-(4-(trifluorometoxi)fenil)etil)piperazin-1-il)-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo (100 mg, 0.19 mmol) en acetonitrilo (3 mL), se agregó secuencialmente carbonato de potasio (80 mg, 0.58 mmol), yoduro de potasio (54 mg, 0.33 mmol), dimetilamina de hidrocloruro (24 mg, 0.29 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó a 70 °C durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se filtró a través

de filtros de jeringa y el filtrado se concentró bajo presión reducida para obtener el producto crudo, el cual se purificó mediante HPLC preparativa (Método de Separación Quiral: Columna: Celulosa-5 (250 x 19)mm, 5 micras, Fase Movil: 0.1% DEA en MeOH, Tasa de flujo: 20 mL/min, Isocrático) para obtener los EJEMPLOS 1413 y 1414.

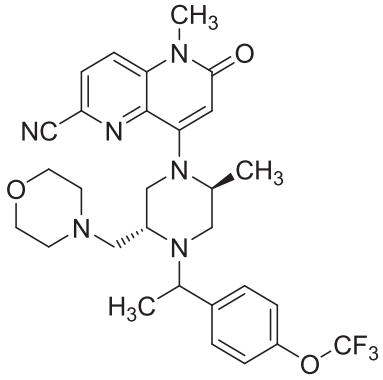
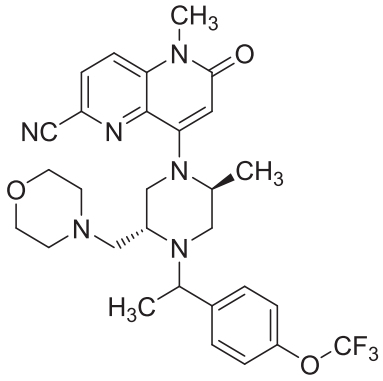
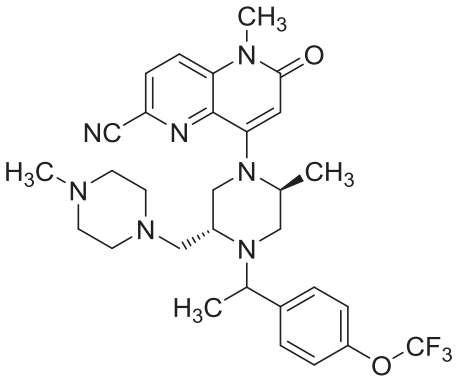
Ejemplo 1413: (14 mg, rendimiento 13 %); LCMS: *m/z*, 529.3 (M+H); tiempo de retención 2.16 min; Columna: XBridge BEH XP C18 (2.1 x 50 mm), 2.5 µm; Fase Movil A: acetato de amonio 10 mM: acetonitrilo (95:5), Fase Movil B: acetato de amonio 10 mM: acetonitrilo (5:95), Gradiente= 0-100 % B durante 3 minutos; Temperatura: 50 °C; Tasa de flujo: 1.1 mL/min; Detección: UV a 220 nm. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.11-8.20 (m, 1 H), 8.03-8.10 (m, 1 H), 7.53 (d, *J*=8.3 Hz, 2 H), 7.31-7.40 (m, 2 H), 6.08 (s, 1 H), 4.70-4.81 (m, 1 H), 3.91-4.00 (m, 1 H), 3.58-3.68 (m, 1 H), 3.52 (s, 3 H), 3.35-3.43 (m, 1 H), 2.87-2.97 (m, 1 H), 2.74-2.83 (m, 1 H), 2.65-2.73 (m, 1 H), 2.10-2.23 (m, 1 H), 1.84 (br s, 6 H), 1.28-1.25 (m, 6 H), (1H se puedo oscurecer con un pico de humedad).

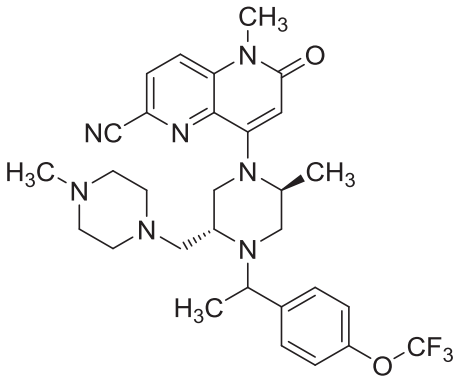
Ejemplo 1414: (21 mg, rendimiento 20 %). LCMS: *m/z*, 529.3 (M+H); tiempo de retención 2.17 min; Columna: XBridge BEH XP C18 (2.1 x 50 mm), 2.5 µm; Fase Movil A: acetato de amonio 10 mM: acetonitrilo (95:5), Fase Movil B: acetato de amonio 10 mM: acetonitrilo (5:95), Gradiente= 0-100 % B durante 3 minutos; Temperatura: 50 °C; Tasa de flujo: 1.1 mL/min; Detección: UV a 220 nm. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.12-8.17 (m, 1 H), 8.04-8.08 (m, 1 H), 7.49-7.54 (m, 2 H), 7.32 (d, *J*=7.8 Hz, 2 H), 6.16 (s, 1 H), 4.49-4.57 (m, 1 H), 3.78-3.87 (m, 2 H), 3.49-3.66 (m, 4 H), 3.30-3.32 (m, 2H, oscurecida con un pico de humedad), 2.58-2.79 (m, 2 H), 1.99-2.28 (m, 7 H), 1.34 (d, *J*=5.4 Hz, 3 H), 1.11 (d, *J*=5.4 Hz, 3 H).

Los EJEMPLOS en la TABLA 61 se prepararon según el procedimiento general descrito para los Ejemplo 1413 y 1414 utilizando las aminas apropiadas. Cuando la reacción proporcionó una mezcla de diasterómeros, la mezcla se separó en la etapa final utilizando cualquiera cromatografía preparativa o cromatografía quiral preparativa. La estereoquímica absoluta no se asignó en el

enlace de carbono-nitrógeno recién formado

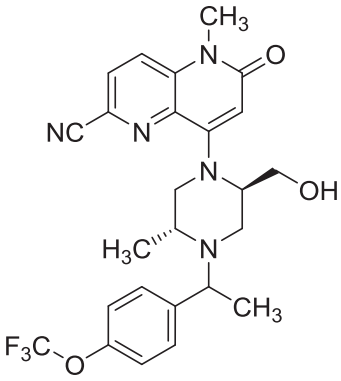
TABLA 61

Ej. No.	Estructura	M+H	Estéreo quim	LCMS RT y Método
1415		571.3	H	2.34 A
1416		571.3	H	2.35 A
1417		584.3	H	2.08 A

1418		584.3	H	2.09 A

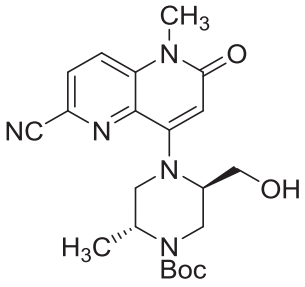
EJEMPLOS 1419 Y 1420

8-((2R,5R)-2-(hidroximetil)-5-metil-4-(1-(4-(trifluorometoxi)fenil)etil) piperazin-1-il)-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo



(1419-1420)

Intermedio 1419A: (2R,5R)-4-(6-ciano-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-4-il)-5-(hidroximetil)-2-metilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo

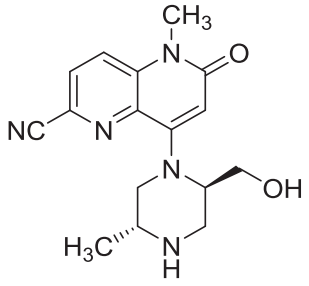


(1419A)

A una solución agitada de (2R,5R)-5-(hidroximetil)-2-metilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo (100 mg, 0.43 mmol) en acetonitrilo (5 mL), se agregó DIPEA (0.8 mL, 4.34 mmol) y trifluorometanosulfonato de 6-ciano-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-4-il (145 mg, 0.43 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se

enfrió a temperatura ambiente y el disolvente se retiró bajo presión reducida para obtener el producto crudo, el cual se purificó mediante cromatografía en columna flash (Columna: sílice de 12 g; Corrida de solvente: 2-3% MeOH (NH_4OH al 10% en cloroformo) para obtener (2R,5R)-4-(6-ciano-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-4-il)-5-(hidroximetil)-2-metilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo (120 mg, rendimiento 67%). LCMS: m/z, 414.2 (M+H); tiempo de retención 1.36 min. [Método LCMS: Columna: Waters Acquity UPLC BEH C18 (2.1 x 50 mm) 1.7 µm, Fase Movil A: 10 mM NH_4OAc: acetonitrilo (95:5); Fase Movil B: 10 mM NH_4OAc: acetonitrilo (5:95), Gradiente= 20-100 % B durante 2 minutos, luego se realizó una retención de 0.3 minutos a 100 % B; Temperatura: 50 °C; Tasa de flujo: 0.7 mL/min; Detección: UV a 220 nm].

Intermedio 1419B: 8-((2R,5R)-2-(hidroximetil)-5-metilpiperazin-1-il)-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo.Sal TFA



(1419B)

A una solución de (2R,5R)-4-(6-ciano-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-4-il)-5-(hidroximetil)-2-metilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo (70 mg, 0.17 mmol) en DCM (4 mL) se agregó TFA (0.07 mL, 0.85 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. El disolvente se retiró bajo presión reducida y se secó para proporcionar sal de TFA de 8-((2R,5R)-2-(hidroximetil)-5-metilpiperazin-1-il)-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo (48 mg, rendimiento 69 %). LCMS: *m/z*, 314.2 (M+H); tiempo de retención 0.63 min; Columna: Waters Acquity UPLC BEH C18 (2.1 x 50 mm) 1.7 µm, Fase Movil A: acetato de amonio 10 mM:acetonitrilo (95:5); Fase Movil B: acetato de amonio 10 mM:acetonitrilo (5:95), Gradiente= 20-90 % B durante 1.1 minutos, luego se realizó una retención de 0.6 minutos a 90 % B;

Temperatura: 50 °C; Tasa de flujo: 0.7 mL/min; Detección: UV a 220 nm.

EJEMPLOS 1419 y 1420: 8-((2R,5R)-2-(hidroximetil)-5-metil-4-(1-(4-(trifluorometoxi)fenil)etil)piperazin-1-il)-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo

A una suspensión agitada de 8-((2R,5R)-2-(hidroximetil)-5-metilpiperazin-1-il)-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo, sal de TFA (80 mg, 0.25 mmol) en acetonitrilo (5 mL) se agregó bicarbonato de sodio (65 mg, 0.75 mmol) y 1-(1-bromoetil)-4-(trifluorometoxi)benceno (69 mg, 0.25 mmol) a temperatura ambiente y se calentó a 80 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y el disolvente se retiró bajo presión reducida para obtener el producto crudo, el cual se purificó mediante HPLC preparativa (Método: Columna: Sunfire C18 (150 X 19) mm, 5 □m, Fase Movil A: DEA al 0.1% en ACN, Fase Movil B: DEA al 0.1% en IPA, Gradiente= 0-50 % B durante 12 minutos Tasa de flujo: 20 mL/min) para obtener los Ejemplo 1419 y 1420.

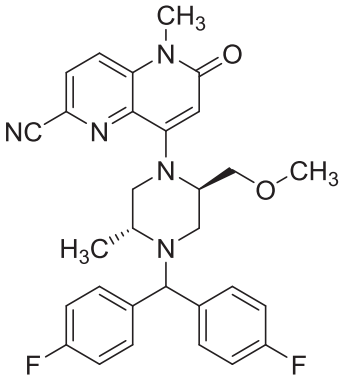
Ejemplo 1419: (3.2 mg, rendimiento 2 %); LCMS: *m/z*, 502.3 (M+H); tiempo de retención 2.11 min; Columna: XBridge BEH XP C18 (2.1 x 50 mm), 2.5 µm; Fase Movil A: acetato de amonio 10 mM: acetonitrilo (95:5), Fase Movil B: acetato de amonio 10 mM: acetonitrilo (5:95), Gradiente= 0-100 % B durante 3 minutos; Temperatura: 50 °C; Tasa de flujo: 1.1 mL/min; Detección: UV a 220 nm. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.19-8.14 (m, 1H), 8.10-8.00 (m, 1H), 7.57-7.46 (m, 2H), 7.34 (d, J=8.1 Hz, 2H), 6.00 (s, 1H), 4.79-4.67 (m, 1H), 4.65-4.59 (m, 1H), 3.87-3.77 (m, 1H), 3.77-3.63 (m, 2H), 3.52 (s, 3H), 3.30 (dd, J=2.6, 4.0 Hz, 1H), 3.09 (br d, J=11.2 Hz, 1H), 2.92 (dd, J=3.7, 11.7 Hz, 1H), 2.79-2.70 (m, 1H), 1.25 (d, J=6.4 Hz, 3H), 0.99 (d, J=6.4 Hz, 3H).

Ejemplo 1420: (3.1 mg, rendimiento 2 %). LCMS: *m/z*, 502.3 (M+H); tiempo de retención 2.12 min; Columna: XBridge BEH XP C18 (2.1 x 50 mm), 2.5 µm; Fase Movil A: acetato de amonio 10 mM: acetonitrilo (95:5), Fase Movil B: acetato de amonio 10 mM: acetonitrilo (5:95), Gradiente= 0-100 % B durante 3 minutos; Temperatura: 50 °C; Tasa de flujo: 1.1 mL/min; Detección: UV a 220 nm. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.19-8.14 (m, 1H), 8.10-8.00 (m, 1H),

7.57-7.46 (m, 2H), 7.34 (d, J=8.1 Hz, 2H), 6.00 (s, 1H), 4.79-4.67 (m, 1H), 4.65-4.59 (m, 1H), 3.87-3.77 (m, 1H), 3.77-3.63 (m, 2H), 3.52 (s, 3H), 3.30 (dd, J=2.6, 4.0 Hz, 1H), 3.09 (br d, J=11.2 Hz, 1H), 2.92 (dd, J=3.7, 11.7 Hz, 1H), 2.79-2.70 (m, 1H), 1.25 (d, J=6.4 Hz, 3H), 0.99 (d, J=6.4 Hz, 3H).

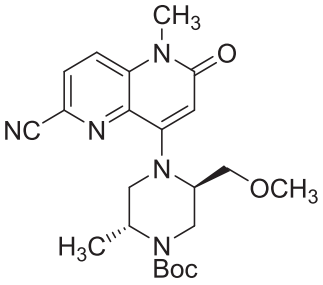
EJEMPLO 1421

8-((2R,5R)-4-(bis(4-fluorofenil)metil)-2-(metoximetil)-5-metilpiperazin-1-il)-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo



(1421)

Intermedio 1421A: (2R,5R)-4-(6-ciano-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-4-il)-5-(metoximetil)-2-metilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo

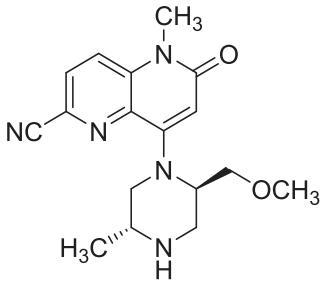


(1421A)

A una suspensión agitada de NaH (20 mg, 0.48 mmol, 60% p/p) en THF (4 mL) se agregó (2R,5R)-4-(6-ciano-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-4-il)-5-(hidroximetil)-2-metilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo (100 mg, 0.24 mmol) a 0 °C. Despues de 5 min, se agregó MeI (0.03 mL, 0.48 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. La reacción se apagó con agua helada. La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc (2 X 30 mL), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró bajo presión reducida para obtener (2R,5R)-4-(6-ciano-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-4-il)-5-

(metoximetil)-2-metilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo (100 mg, rendimiento 97 %). LCMS: *m/z*, 428.4 (M+H); tiempo de retención 1.63 min; Columna: Waters Acquity UPLC BEH C18 (2.1 x 50 mm) 1.7 µm, Fase Movil A: acetato de amonio 10 mM: acetonitrilo (95:5); Fase Movil B: acetato de amonio 10 mM: acetonitrilo (5:95), Gradiente= 20-90 % B durante 1.1 minutos, luego se realizó una retención de 0.6 minutos a 90 % B; Temperatura: 50 °C; Tasa de flujo: 0.7 mL/min; Detección: UV a 220 nm.

Intermedio 1421B: 8-((2R,5R)-2-(metoximetil)-5-metilpiperazin-1-il)-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo, sal de TFA



(1421B)

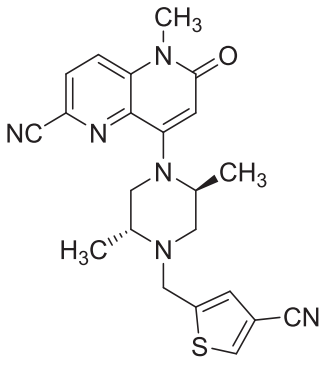
A una solución de (2R,5R)-4-(6-ciano-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-4-il)-5-(metoximetil)-2-metilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo (80 mg, 0.19 mmol) en DCM (4 mL) se agregó TFA (0.07 mL, 0.94 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. El disolvente se retiró bajo presión reducida y se secó para proporcionar la sal de TFA de 8-((2R,5R)-2-(metoximetil)-5-metilpiperazin-1-il)-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo (45 mg, rendimiento 74%). LCMS: *m/z*, 328.2 (M+H); tiempo de retención 0.78 min; Columna: Waters Acquity UPLC BEH C18 (2.1 x 50 mm) 1.7 µm, Fase Movil A: acetato de amonio 10 mM:acetonitrilo (95:5); Fase Movil B: acetato de amonio 10 mM:acetonitrilo (5:95), Gradiente= 20-90 % B durante 1.1 minutos, luego se realizó una retención de 0.6 minutos a 90 % B; Temperatura: 50 °C; Tasa de flujo: 0.7 mL/min; Detección: UV a 220 nm.

Ejemplo 1421: 8-((2R,5R)-4-(bis(4-fluorofenil)metil)-2-(metoximetil)-5-metilpiperazin-1-il)-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo

A una suspensión agitada de TFA de 8-((2R,5R)-2-(metoximetil)-5-metilpiperazin-1-il)-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo (30 mg, 0.09 mmol) en acetonitrilo (5 mL) se agregó DIPEA (0.5 mL, 0.28 mmol) y 4,4'-(bromometileno)bis(fluorobenceno) (26 mg, 0.09 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 14 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y el disolvente se retiró bajo presión reducida para obtener el producto crudo, el cual se purificó mediante HPLC prep (Columna: Aguas XBridge C18, 150 mm x 19 mm, partículas de 5 µm; Fase Movil A: 5:95 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Fase Movil B: 95:5 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Gradiente: retención de 0-minutos a 15% B, 15-55% B durante 25 minutos, luego se realizó una retención de 5 minutos a 100% B; Tasa de flujo: 15 mL/min, Temperatura de Columna: 25 °C) para proporcionar 8-((2S,5R)-4-(4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo (4.3 mg, rendimiento 6 %). LCMS: *m/z*, 530.1 (M+H); tiempo de retención 1.82 min; [Método LCMS: Columna: XBridge BEH XP C18 (50 x 2.1) mm, 2.5 µm; Fase Movil A: agua al 95%: acetonitrilo al 5%; acetato de amonio 10 mM; Fase Movil B: agua al 5%: acetonitrilo al 95%; acetato de amonio 10 mM; Flujo 1.1 mL/min; Temp: 50°C; Tiempo (min): 0-3; %B: 0-100%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.15-8.12 (m, 1H), 8.08-8.04 (m, 1H), 7.62-7.58 (m, 2H), 7.54 (dd, *J*=5.5, 8.8 Hz, 2H), 7.18-7.14 (m, 2H), 7.13-7.09 (m, 2H), 6.01 (s, 1H), 4.83-4.77 (m, 1H), 4.69 (s, 1H), 3.84-3.77 (m, 1H), 3.75-3.69 (m, 1H), 3.54-3.57 (m, 1 H), 3.52 (s, 3 H), 3.13 (s, 3 H), 3.05-3.09 (m, 1 H), 3.05-3.09 (m, 1H), 2.83-2.80 (m, 1H), 1.02 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H).

EJEMPLO 1422

8-((2S,5R)-4-((4-cianotiofen-2-il)metil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo



(1422)

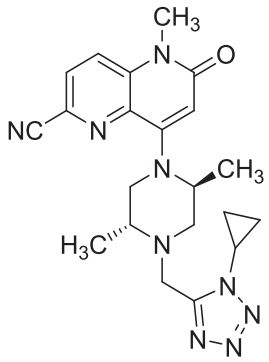
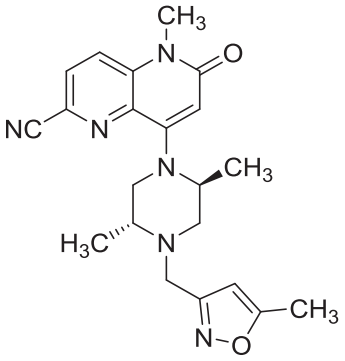
A una solución de 8-((2S,5R)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo (0.03 g, 0.101 mmol) en acetonitrilo (4 mL) a temperatura ambiente se agregó DIEA (0.039 mL, 0.222 mmol) y 5-(clorometil)tiofeno-3-carbonitrilo (0.016 g, 0.101 mmol). El recipiente de reacción se tapó y se calentó a 80 °C durante la noche. El progreso de la reacción se monitoreo mediante LC-MS (Acquity UPLC BEH C18 2.1 X 50 mm 1.7 μm columna 0-100% B; gradiente de 2 minutos, Tiempo de corrida de 3 minutos 0.8 mL/min Tasa de flujo (Solvente A: 90% agua, 10% metanol, 0.1% TFA: Solvent B: 10% agua, 90% metanol, 0.1% TFA). La mezcla de reacción se concentró y el residuo se disolvió nuevamente en metanol y se purificó mediante HPLC de fase inversa para obtener 8-((2S,5R)-4-((4-cianotiofen-2-il)metil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo (6.9 mg, rendimiento 17%). LC-MS: Pico (M+H) mostrado a 419; R_t: 1.17 min.

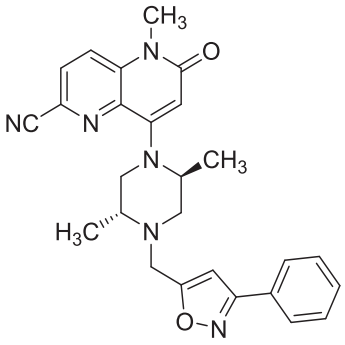
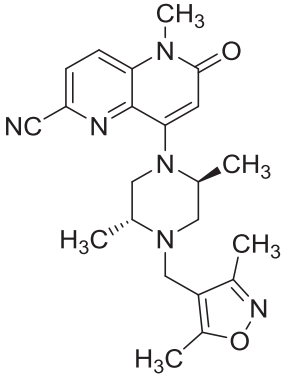
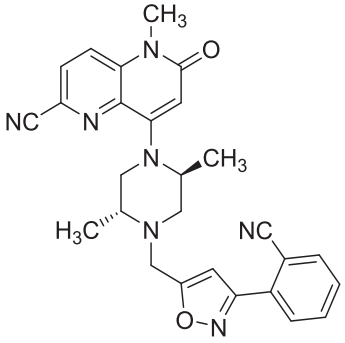
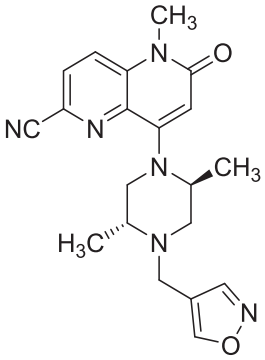
El material crudo se purificó por LC/MS preparativa con las siguientes condiciones: Columna: XBridge C18, 200 mm x 19 mm, partículas de 5 μm; Fase Movil A: 5:95 acetonitrilo: agua con 10-mM acetato de amonio; Fase Movil B: 95:5 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Gradiente: retención de cero minutos a 31% B, 31-71% B durante 20 minutos, luego se realizó una retención de 4-minutos a 100% B; Tasa de flujo: 20 mL/min; Temperatura de Columna: 25 °C. El rendimiento del producto fue de 6.9 mg, y su pureza estimada por el análisis LCMS fue de 96%. La LC/MS analítica se uso para determinar la pureza final. Las condiciones para QC fueron las Condiciones 1 y 2 como se mencionó anteriormente. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.19-8.13 (m, 1H), 8.11-8.04 (m, 1H), 7.90 (dd, *J*=7.2, 1.7 Hz, 2H), 7.58-7.48 (m, 3H), 7.00

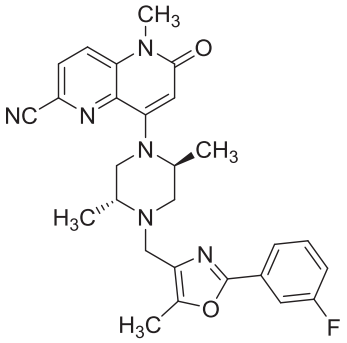
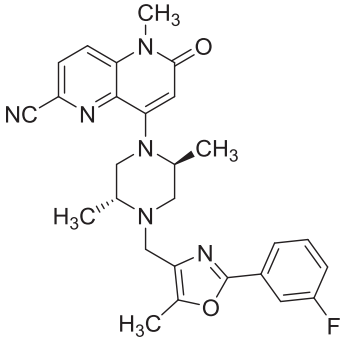
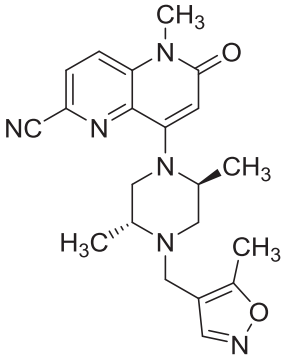
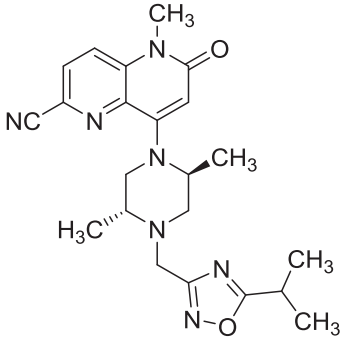
(s, 1H), 6.12 (s, 1H), 4.34-4.20 (m, 1H), 3.98-3.80 (m, 2H), 3.63-3.53 (m, 2H), 3.47 (br dd, *J*=7.0, 1.9 Hz, 2H), 3.05 (br dd, *J*=11.0, 3.1 Hz, 2H), 2.55 (s, 1H), 2.43 (br dd, *J*=11.4, 3.7 Hz, 1H), 1.16 (dd, *J*=6.2, 3.5 Hz, 6H).

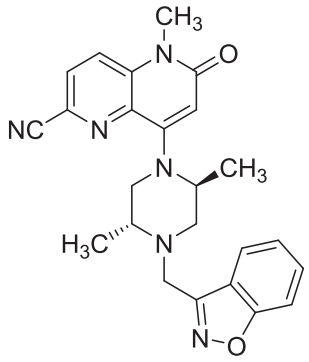
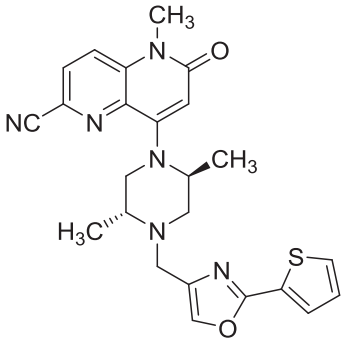
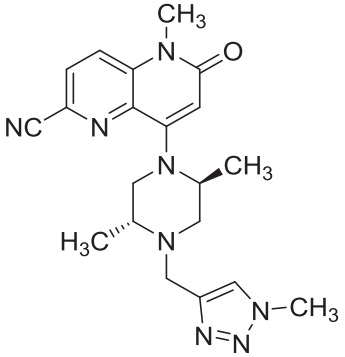
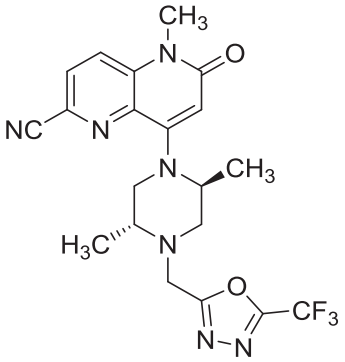
Los EJEMPLOS en la TABLA 62 se prepararon a partir de (R)-7-fluoro-5-metil-8-(3-metilpiperazin-1-il)-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo utilizando el método general descrito en el Ejemplo 1422.

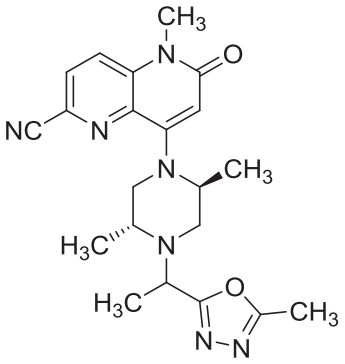
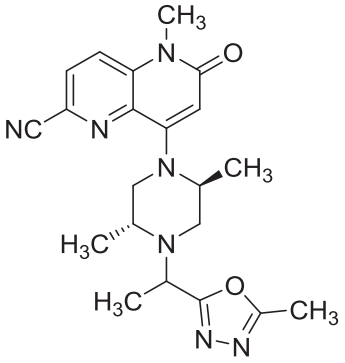
TABLA 62

Ej. No.	Estructura	QC Método	Obs. MS Ion	Estéreo Quim	RT
1423		1	420.03	H	1.54
1424		1	393.37	H	1.49

1425		1	455.05	H	2.01
1426		1	407.04	H	1.68
1427		1	480.18	H	1.87
1428		1	379.04	H	1.45

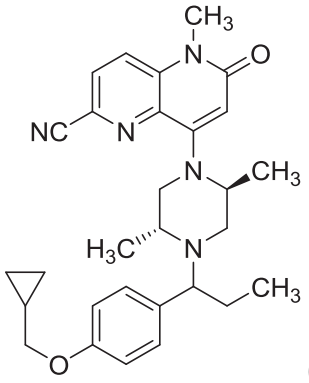
1429		1	487.22	H	2.16
1430		1	486.91	H	2.13
1431		1	393.06	H	1.57
1432		1	422.08	H	1.24

1433		1	429.08	H	1.95
1434		1	461.24	H	1.86
1435		1	393.14	H	1.02
1436		1	448.06	H	1.52

1437		1	408.3	H	1.34
1438		1	408.3	H	1.39

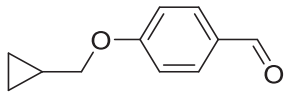
EJEMPLOS 1439 Y 1440

8-((2S,5R)-4-(1-(4-(ciclopropilmetoxi)fenil)propil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo



(1439-1440)

Intermedio 1439A: 4-(ciclopropilmetoxi)benzaldehído

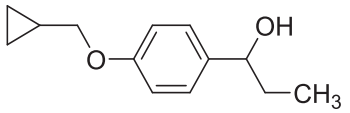


(1439A)

A una solución de 4-hidroxibenzaldehído (3 g, 24.57 mmol) en acetonitrilo (10 mL) a temperatura ambiente se agregó (bromometil)ciclopropano (3.65 g,

27.0 mmol) y carbonato de potasio (6.79 g, 49.1 mmol). El vial de reacción se tapó y se calentó a 80 °C durante la noche. El progreso de la reacción se monitoreó mediante LC-MS (Acquity UPLC BEH C18 2.1 X 50 mm 1.7 μm columna. 0-100% B; gradiente de 2 minutos, Tiempo de corrida de 3 minutos 0.8 mL/min Tasa de flujo (Solvente A: 90% agua, 10% metanol, 0.1% TFA: disolvente B: 10% agua, 90% metanol, 0.1% TFA). La mezcla de reacción se filtró y se concentró. El residuo se disolvió nuevamente en diclorometano y se purificó por cromatografía en gel de sílice utilizando 40 g de columna ISCO y se eluyó con hexanos, Gradiente de acetato de etilo (100:0 a 20:80, 500 mL). Las fracciones requeridas se concentraron para obtener 4-(ciclopropilmetoxi)benzaldehído (3.62 g, 20.54 mmol, rendimiento 84 %). LC-MS: pico (M+H) a 177, R_t = 0.9 min.

Intermedio 1439B: 1-(4-(ciclopropilmetoxi)fenil)propan-1-ol



(1439B)

A una solución helada de 4-(ciclopropilmetoxi)benzaldehído (3.2 g, 18.16 mmol) en THF (30 mL) se agregó por goteo, bromuro de etilmagnesio (7.57 mL, 22.70 mmol) (M en Et_2O). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. El progreso de la reacción se monitoreó mediante LC-MS (Acquity UPLC BEH C18 2.1 X 50 mm 1.7 μm columna. 0-100% B; Tiempo de corrida del gradiente 2 minutos 0.8 mL/min Tasa de flujo (Solvente A: 100% agua, 0.1% TFA: disolvente B: 100% acetonitrilo, 0.1% TFA). No se observó material de partida. La reacción se apagó con NH_4Cl acuoso saturado. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua, salmuera y se secó ($MgSO_4$). El filtrado se procesó en un rotavapor y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice utilizando 40 g de columna ISCO y se eluyó con hexanos, Gradiente de acetato de etilo (100:0 a 0:100, 500 mL). Las fracciones requeridas se concentraron para obtener 1-(4-(ciclopropilmetoxi)fenil)propan-1-ol (3.29 g, 15.95 mmol, rendimiento 88 %). ^1H

NMR (499 MHz, CLOROFORMO-d) δ 7.28-7.23 (m, 2H), 6.92-6.87 (m, 2H), 4.54 (t, *J*=6.7 Hz, 1H), 3.81 (d, *J*=6.8 Hz, 2H), 1.96 (s, 1H), 1.88-1.69 (m, 2H), 1.33-1.25 (m, 1H), 0.91 (t, *J*=7.4 Hz, 3H), 0.70-0.63 (m, 2H), 0.40-0.33 (m, 2H).

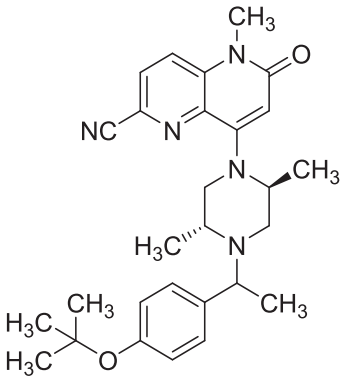
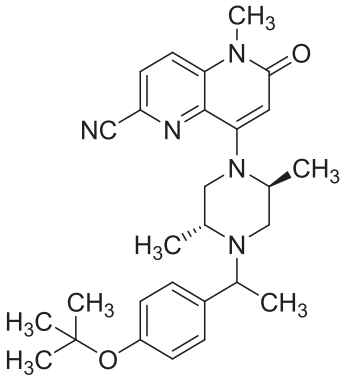
EJEMPLOS 1439 y 1440: 8-((2S,5R)-4-(1-(4-(ciclopropilmetoxi)fenil)propil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo

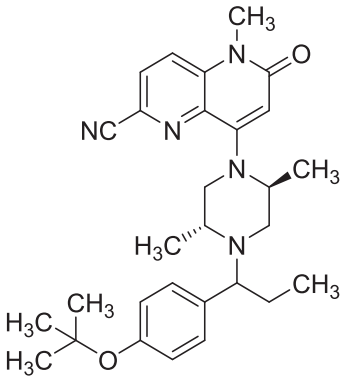
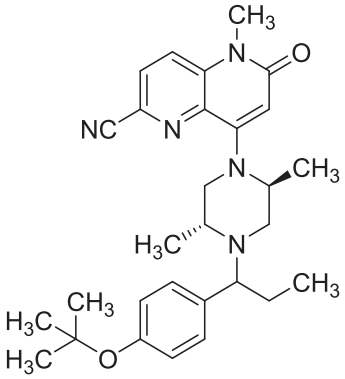
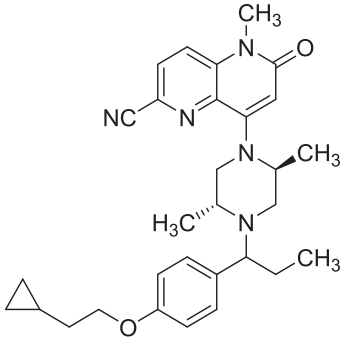
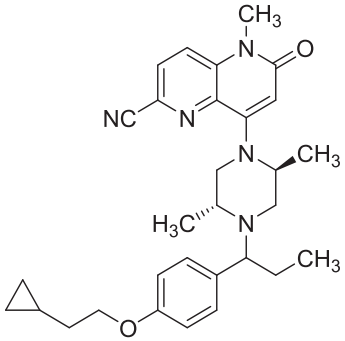
A una solución de 8-((2S,5R)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo (0.05 g, 0.168 mmol) en acetonitrilo (5 mL) a temperatura ambiente se agregó 1-(4-(ciclopropilmetoxi)fenil)propan-1-ol (0.052 g, 0.252 mmol), yoduro de (cianometil)trimetilfosfonio (0.082 g, 0.336 mmol) y Base de Hunig (0.147 mL, 0.841 mmol). El vial de reacción se selló y se calentó a 110 °C durante la noche. El progreso de la reacción se monitoreó mediante LC-MS (Acquity UPLC BEH C18 2.1 X 50 mm 1.7 μm columna 0-100% B; Tiempo de corrida del Gradiente 2 minutos 0.8 mL/min Tasa de flujo (Solvente A: 100% agua, 0.1% TFA: disolvente B: 100% acetonitrilo , 0.1% TFA). La formación del mismo producto se observó junto con el material de inicio. Luego, se agregó 1.5 equiv. del alcohol, 2.0 equiv. yoduro de fosfonio y 5.0 equiv. DIEA y se continuó el calentamiento durante 16 horas más. LC-MS muestra más producto. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se concentró y el residuo se disolvió nuevamente en DMF. La mezcla se filtró y se purificó mediante HPLC de fase inversa siguiendo las mismas condiciones como se mencionó anteriormente. Las fracciones que contenian el producto se combinaron y se secaron por evaporación centrífuga para obtener los Ejemplo 1439 (1.4 mg) y su pureza estimada mediante Análisis LCMS fue de 100%. R_t = 1.66 min, Obs MS ion: 486.08. El rendimiento del segundo pico del Ejemplo 1440 fue de 1.5 mg, y su pureza estimada mediante análisis LCMS fue de 97%. R_t = 1.74 min, Obs MS ión: 486.12. QC condiciones 1 y 2. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.88 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 7.83-7.77 (m, 1H), 6.96 (d, *J*=8.7 Hz, 2H), 6.62 (d, *J*=8.5 Hz, 2H), 5.74 (s, 1H), 4.13 (br dd, *J*=3.2, 1.5 Hz, 1H), 3.54 (d, *J*=6.9 Hz, 2H), 3.27 (br s, 2H), 3.01 (br dd, *J*=9.3, 3.1 Hz, 1H), 2.45 (br dd, *J*=11.7, 3.2 Hz, 1H), 2.31 (s, 4H), 1.92-1.84 (m, 1H), 1.70-1.58 (m, 1H), 1.30-1.18

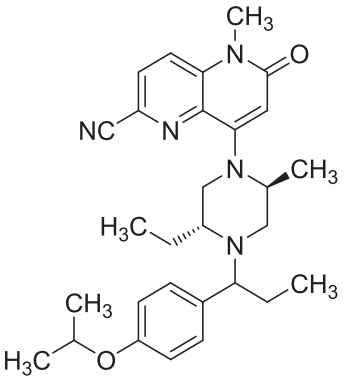
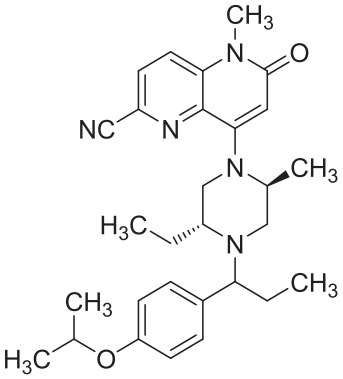
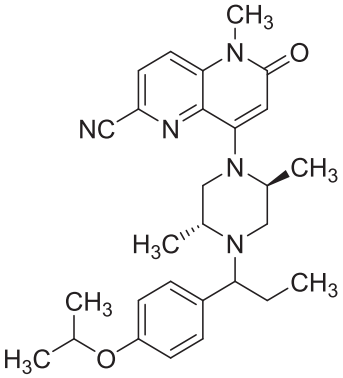
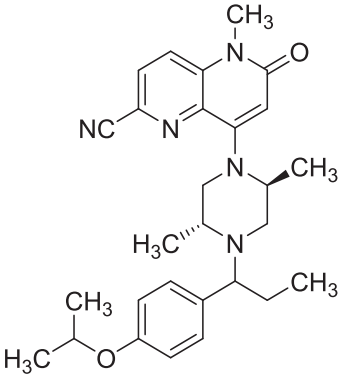
(m, 1H), 1.03-0.92 (m, 1H), 0.88 (br d, *J*=6.5 Hz, 3H), 0.83 (d, *J*=6.5 Hz, 3H), 0.42-0.26 (m, 5H), 0.13-0.01 (m, 2H).

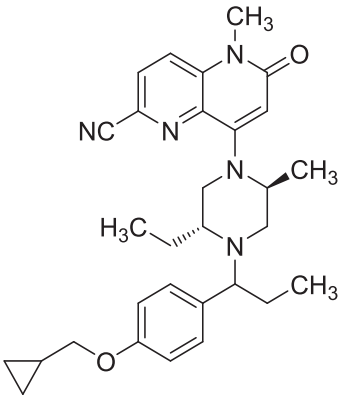
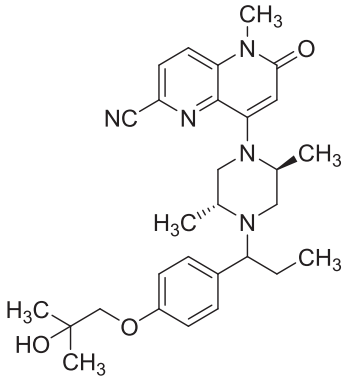
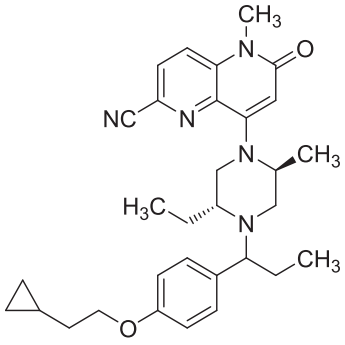
Los EJEMPLOS en la TABLA 63 se prepararon a partir de 8-((2S,5R)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo utilizando el método general de los EJEMPLOS 1439 y 1440.

TABLA 63

Ej. No.	Estructura	QC Método	Obs. MS Ion	Estéreo Quim	RT
1441		1	473.9	H	1.46
1442		1	474.17	H	1.47

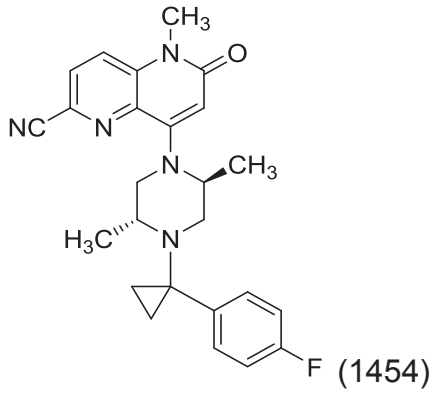
1443		1	488.46	H	1.57
1444		1	488.49	H	1.57
1445		1	500.19	H	1.72
1446		1	500.09	H	1.73

1447		1	488.32	H	2.71
1448		1	488.07	H	2.78
1449		1	474.05	H	1.59
1450		1	474.14	H	1.7

1451		1	500.5	D	2.71
1452		1	504.5	D	1.79
1453		1	514.12	D	2.80

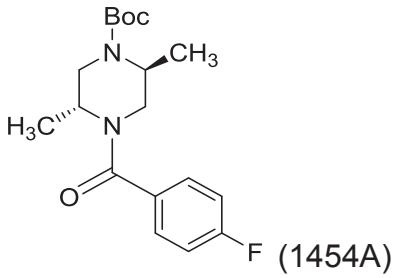
EJEMPLO 1454

8-((2S,5R)-4-(1-(4-fluorofenil)ciclopropil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo



(1454)

Intermedio 1454A: (2S,5R)-4-(4-fluorobenzoil)-2,5-dimetilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo

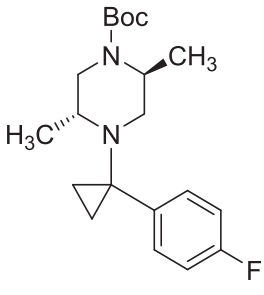


(1454A)

A una solución agitada de cloruro de 4-fluorobenzoil (1.0 g, 7.14 mmol) en acetonitrilo (10 mL) se agregó DIPEA (3.74 mL, 21.41 mmol) y HATU (3.53 g, 9.28 mmol) a temperatura ambiente. Despues de 30 min., se agregó (2S,5R)-2,5-dimetilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo (1.83 g, 8.56 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida para eliminar los volátiles y el residuo se disolvió en acetato de etilo (100 mL) y se lavó con agua (50 mL). La capa acuosa se extrajo de nuevo con acetato de etilo (100 mL x 2) y la capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se concentró bajo presión reducida para obtener el producto crudo, el cual se purificó por cromatografía en gel de sílice (50-100% EtOAc en éter de petróleo; 40 g columna) para proporcionar (2S,5R)-4-(4-fluorobenzoil)-2,5-dimetilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo (1.99 g, rendimiento 83 %). LCMS: *m/z* = 337.1 (M+H); tiempo de retención 1.62 min. [Condición LCMS: Columna: Waters Acquity UPLC BEH C18 (2.1 x 50 mm) 1.7 µm, Fase Movil A: 10 mM NH_4OAc: acetonitrilo (95:5); Fase Movil B: 10 mM NH_4OAc: acetonitrilo (5:95), Gradiente= 20-90 % B durante 1.1 minutos, luego se

realizó una retención de 0.6 minutos a 90 % B; Temperatura: 50 °C; Tasa de flujo: 0.7 mL/min; Detección: UV a 220 nm].

Intermedio 1454B: terc-butilo (2S,5R)-4-(1-(4-fluorofenil)ciclopropil)-2,5-dimetilpiperazina-1-carboxilato

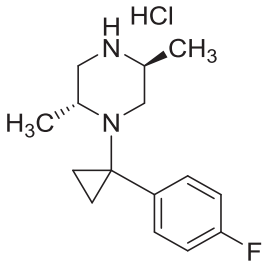


(1454B)

A una solución agitada de triisopropóxido de titanio metilo (3.0 mL, 2.97 mmol, 1 M en DCM) en tetrahidrofurano (15 mL) a -78 °C se agregó bromuro de etilmagnesio (6 mL, 5.95 mmol, 1M en THF). Despues de 30 min., se agregó una solución de (2S,5R)-4-(4-fluorobenzoil)-2,5-dimetilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo (500 mg, 1.49 mmol en 5.0 mL THF). La mezcla de reacción se agitó durante 30 min a -78 °C y luego, 1 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se virtió en agua (100 mL) y se extrajo con éter (50 mL x 3), la capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se concentró bajo presión reducida para obtener el producto crudo, el cual se purificó por cromatografía en gel de sílice (5-10% acetato de etilo/éter de petróleo; 24 g column) para proporcionar (2S,5R)-4-(1-(4-fluorofenil)ciclopropil)-2,5-dimetilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo (425 mg, rendimiento 82 %). LCMS: *m/z* = 349.2 (M+H); tiempo de retención 4.21 min. [Condición LCMS: Columna: Kinetex XB-C18 (3 x 75 mm) 2.6 µm; Fase Movil A: formiato de amonio 10 mM: acetonitrilo (98:2), Fase Movil B: formiato de amonio 10 mM: acetonitrilo (2:98), Gradiente= 20-100 % B durante 4 minutos, luego se realizó una retención de 0.6 minutos a 100 % B; Temperatura: 27 °C; Tasa de flujo: 1.0 mL/min; Detección: UV a 220 nm.

Intermedio 1454C: cloruro de (2S,5R)-4-(1-(4-fluorofenil)ciclopropil)-2,5-

dimetilpiperazin-1-io



(1454C)

A una solución de (2S,5R)-4-(1-(4-fluorofenil)ciclopropil)-2,5-dimetilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo (200 mg, 0.57 mmol) en DCM (10 mL) se agregó 4 N HCl (0.17 mL, 5.74 mmol) (en dioxano) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 3 h. La mezcla de reacción se evaporó bajo presión reducida para obtener la sal de HCl de (2R,5S)-1-(1-(4-fluorofenil)ciclopropil)-2,5-dimetilpiperazina (131 mg, rendimiento 80 %). LCMS: *m/z* = 249.3 (M+H); tiempo de retención 1.08 min. [LCMS Condition: Columna: Waters Acquity UPLC BEH C18 (2.1 x 50 mm) 1.7 µm, Fase Movil A: 10 mM NH_4OAc: acetonitrilo (95:5); Fase Movil B: 10 mM NH_4OAc: acetonitrilo (5:95), Gradiente= 20-90 % B durante 1.1 minutos, luego se realizó una retención de 0.6 minutos a 90 % B; Temperatura: 50 °C; Tasa de flujo: 0.7 mL/min; Detección: UV a 220 nm].

Ejemplo 1454: 8-((2S,5R)-4-(1-(4-fluorofenil)ciclopropil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo

A una suspensión agitada de hidrocloruro de (2R,5S)-1-(1-(4-fluorofenil)ciclopropil)-2,5-dimetilpiperazina (50 mg, 0.17 mmol) en acetonitrilo (3 mL) se agregó DIPEA (0.09 mL, 0.53 mmol) y trifluorometanosulfonato 6-ciano-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-4-il (88 mg, 0.26 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó a 85 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se concentró bajo presión reducida para eliminar los volátiles y el residuo se disolvió en acetato de etilo (20 mL), se lavó con agua (15 mL). La capa acuosa se extrajo de nuevo con acetato de etilo (20 mL x 2). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se concentró bajo presión reducida para obtener el producto

crudo, el cual se purificó mediante HPLC preparativa bajo las siguientes condiciones: Columna: Aguas XBridge C18, 150 mm x 19 mm, partículas de 5 µm; Fase Movil A: 5:95 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Fase Movil B: 95:5 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Gradiente: retención de 0 minutos a 10% B, 10-45% B durante 20 minutos, luego se realizó una retención de 5-minutos a 100% B; Tasa de flujo: 15 mL/min; Temperatura de Columna: 25 °C. La recolección de fracciones se activó mediante señales. Las fracciones que contenian el producto se combinaron y se secaron por evaporación centrífuga para obtener 8-((2S,5R)-4-(1-(4-fluorofenil)ciclopropil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo (3.6 mg, rendimiento 5 %). LCMS: *m/z* = 432.2 (M+H); tiempo de retención 2.1 min. [LCMS Condition: Columna: XBridge BEH XP C18 (2.1 x 50 mm), 2.5 µm; Fase Movil A: acetato de amonio 10 mM: acetonitrilo (95:5), Fase Movil B: acetato de amonio 10 mM: acetonitrilo (5:95), Gradiente= 0-100 % B durante 3 minutos; Temperatura: 50 °C; Tasa de flujo: 1.1 mL/min; Detección: UV a 220 nm. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.12-8.16 (m, 1H), 8.04-8.09 (m, 1H), 7.39-7.50 (m, 2H), 7.15-7.24 (m, 2 H), 6.17 (s, 1H), 3.68-3.82 (m, 1H), 3.48-3.61 (m, 4H), 3.16-3.24 (m, 1H), 2.69-2.84 (m, 2H), 2.36-2.44 (m, 1H), 1.13-1.20 (m, 1 H), 0.98-1.09 (m, 6H), 0.76-0.96 (m, 3H).

ENSAYOS BIOLÓGICOS

Las propiedades farmacológicas de los compuestos de esta invención pueden confirmarse mediante varios ensayos biológicos. Los ensayos biológicos ejemplificados, que siguen, se han llevado a cabo con compuestos de la invención.

1. Ensayos de inhibición de DGK in vitro

Las reacciones de DGKαy DGKζse llevaron a cabo utilizando un liposoma extruido (ensayos LIPGLODGK de αy DGKζ) o un sustrato de micelas detergente/lipídicas (ensayos DGKαy DGKζ). Las reacciones se llevaron a cabo

en MOPS 50 mM , pH 7,5, NaCl 100 mM, $MgCl_2$ 10 mM, $CaCl_2$ 1μM y DTT (tampón de ensayo) 1 mM. Las reacciones usando un sustrato de micelas de detergente/lípido también contenían 50 mM de octilo BD-glucopiranosido. Las concentraciones de sustrato lipídico fueron PS 11 mM y DAG 1 mM para las reacciones de micelas de detergente/ lipídicas. Las concentraciones de sustrato lipídico fueron PS 2 mM, DAG 0,25 mM y PC 2,75 mM para las reacciones de liposomas extruidos. Las reacciones se llevaron a cabo en 150 μ M ATP. Las concentraciones de enzimas para la DGKαy DGKζ fueron 5 nM

Los estudios de inhibición de compuestos se llevaron a cabo de la siguiente manera: se transfirieron gotas de 50 nL de cada compuesto de prueba (concentración superior 10 mM con 11 puntos, series de dilución de 3 veces para cada compuesto) solubilizadas en DMSO se transfirieron a pozos de una placa blanca de 1536 pozos (Corning 3725). Se preparó una solución de 5 mL de enzima/sustrato a una concentración de reacción final 2x mediante la combinación de 2,5 mL de solución de enzima 4x (20 nM DGKαo DGKζ (preparado como se describe a continuación) en tampón de ensayo) y 2,5 mL de liposomas 4x o solución de micelas de detergente/ lipídicas 4x (composiciones descritas a continuación) e incubadas a temperatura ambiente durante 10 minutos. A continuación, se agregó una solución de enzima/sustrato 2x de 1μL a los pozos que contenían el compuesto de ensayo y se iniciaron las reacciones con la adición de 1 μ L 300 uM ATP. Las reacciones se dejaron continuar durante 1 h, después de lo cual se agregó 2μL de reactivo Glo (Promega V9101) y se incubó durante 40 minutos. A continuación, se agregó el reactivo de detección de quinasa 4μL y se incubó durante 30 minutos. La luminiscencia se registró utilizando un lector de microplacas EnVision. El porcentaje de inhibición se calculó a partir de la conversión de ATP generada por ninguna reacción de control enzimático para una inhibición del 100% y reacciones de solo vehículo para una inhibición del 0%. Los compuestos se evaluaron a 11 concentraciones para determinar la IC_{50}.

Preparación de micelas de detergente/lipídicas 4x

La micela de detergente/lipídica se preparó combinando 15 g de fosfatidilserina (Avanti 840035P) y 1g de diacilglicerol (800811O) y disolviéndolos en 150 mL de cloroformo en un matraz de fondo redondo de 2L. El cloroformo se eliminó a alto vacío mediante evaporación rotatoria. El aceite pegajoso, incoloro resultante se resuspendió en 400 mL de MOPS 50 mM pH 7,5, NaCl 100 mM, NaF 20 mM, 10 mM $MgCl_2$, $MCaC_2$ 1μ, DTT 1 mM y octil glucósido 200 mM mediante la mezcla vigorosa. La solución de lípido/detergente se dividió en alícuotas de 5 mL y se almacenó a -80 °C.

Preparación de Liposomas 4x

La composición lipídica fue 5% en moles de DAG (Avanti 800811O), 40% en moles de PS (Avanti 840035P) y 55% en moles de PC (Avanti 850457) a una concentración total de lípidos de 15,2 mg/mL para la solución de liposomas 4x. Las PC, DAG y PS se disolvieron en cloroformo, se combinaron y se secaron al vacío hasta obtener una película delgada. Los lípidos se hidrataron a 20 mM en MOPS 50 mM pH 7,5, NaCl 100 mM, $MgCl_2$ 5mM, y se congelaron y descongelaron cinco veces. La suspensión lipídica se extruyó a través de un filtro de policarbonato de 100 nm once veces. La dispersión de luz dinámica se llevó a cabo para confirmar el tamaño de los liposomas (50-60 nm de radio). La preparación de los liposomas se almacenó a 4 °C durante cuatro semanas.

Expresión de Baculovirus de DGK αy DGKζHumana

Se generaron muestras de baculovirus DGK-alfa-TVMV-His-pFBgate humana y variante-2-transcripción de DGK-zeta-2-TVMV-His-pFBgate humana utilizando el sistema de expresión de baculovirus Bac-to-Bac (Invitrogen) de acuerdo con el protocolo del fabricante. El ADN utilizado para la expresión de DGK-alfa y DGK-zeta tiene las SEC ID NO: 1 y 3, respectivamente. La amplificación de baculovirus se logró utilizando células Sf9 infectadas en una proporción de 1:1500 virus/célula, y se hizo crecer durante 65 horas a 27 °C post-transfección.

La ampliación de la expresión para cada proteína se llevó a cabo en el

Cellbag 50L WAVE-Bioreactor System 20/50 de GE Healthcare Bioscience. 12L de 2 x 10^6 células/células Sf9 ml (sistema de expresión, Davis, CA) cultivadas en el medio de insectos ESF921 (sistema de expresión) se infectaron con virus de stock a proporciones 1:200 virus/célula, y se cultivaron durante 66-68 horas a °C post-infección. El cultivo celular infectado se recolectó mediante centrifugación a 2000 rpm durante 20 min 4 ºC en una centrífuga SORVALL® RC12BP. Los sedimentos celulares se almacenaron a -70 ºC hasta su purificación.

Purificación de DGK-alfa y DGK-zeta humana

DGK αy DGKζ humana de longitud completa, cada una expresada contiene una secuencia de etiqueta Hexa-His de extremo C-terminal escindible de TVMV (SEQ ID NOs: 2 y 4, respectivamente) y producidas como se describe anteriormente, se purificaron a partir de pasta de células de insecto infectadas con baculovirus Sf9. Las células se lisaron utilizando el método de cavitación con nitrógeno con una bomba de nitrógeno (Parr Instruments), y los lisados se clarificaron por centrifugación. Los lisados clarificados se purificaron hasta un 90% de homogeneidad, utilizando tres pasos sucesivos de cromatografía en columna en un sistema ÄKTA Purifier Plus. La cromatografía en columna de tres pasos incluyó captura de resina de afinidad de níquel (es decir, HisTrap FF en bruto, GE Healthcare), seguida por cromatografía de exclusión por tamaño (es decir, grado de preparación HiLoad 26/600 Superdex 200, GE Healthcare para DGK-alfa y HiPrep 26/600 Sephacryl S 300_HR, GE Healthcare para DGK-zeta). El tercer paso fue la cromatografía de intercambio iónico, y difirió para las dos isoformas. DGK α se pulió utilizando la cromatografía de intercambio aniónico Q-Sepharose (GE Healthcare). DGK ζ se pulió utilizando la cromatografía de intercambio de cationes sefarosa SP (GE Healthcare). Las proteínas se administraron a concentraciones de ≥ 2 mg/ml. Los tampones de formulación fueron idénticos para ambas proteínas: Hepes 50 mM, pH 7.2, NaCl 500 mM, glicerol al 10% v/v, TCEP 1 mM y EDTA 0,5 mM.

2. Ensayo de células T CD2 Raji CD4

Se realizó un ensayo de IL-2 de 1536 pozos en un volumen de 4 µL usando células T CD4 pre-activadas y células Raji. Antes del ensayo, las células T CD4 se preactivaron mediante el tratamiento conα-CD3,α-CD28 y PHA a 1.5 µg/mL, 1 µg/mL y 10 µg/mL, respectivamente. Las células Raji se trataron con enterotoxina B estafilocócica (SEB) a 10.000 ng/mL. Los compuestos diluidos en serie se transfirieron primero a una placa de ensayo de 1536 pozos (Corning, n.º 3727), seguido de la adición de 2 µL de células T CD4 preactivadas (densidad final de 6000 células/pozos) y 2 µL de células Raji tratadas con SEB (2000 celulas/pozo). Después de 24 horas de incubación a 37 °C/incubador de CO_2 al 5%, se agregó 4 l de IL-2 reactivos de detección a la placa de ensayo (Cisbio, # 64IL2PEC). Las placas de ensayo se leyeron en un lector Envision. Para evaluar la citotoxicidad del compuesto, se incubaron células T Raji o CD4 con los compuestos diluidos en serie. Después de 24 horas de incubación, se agregaron 4 µl de Cell Titer Glo (Promega, # G7572) y las placas se leyeron en un lector Envision. La concentración efectiva del 50% (IC_{50}) se calculó utilizando la fórmula logística de cuatro parámetros y = A+((BA)/(1+((C/x)^D))), donde A y B denotan la activación o inhibición del porcentaje mínimo y máximo, respectivamente, C es el IC_{50}, D es la pendiente de una colina y x representa la concentración del compuesto.

3. Ensayo de proliferación de células T CD8 de CellTiter-Glo

Se descongelaron células T CD8 humanas vírgenes congeladas en RPMI + FBS al 10%, se incubaron durante 2 h a 37°C, y se contaron. La placa de cultivo de tejidos de 384 pozos se recubrió durante la noche a 4°C con 20µl de CD3 antihumano a 0.1µg/ml en RPMI simple, que se retiró de la placa antes de agregar células T CD8 20k/40µL con 0.5µg/ml de CD28 antihumano soluble a cada pozo. Los compuestos fueron transferidos a la placa celular con un equipo echo inmediatamente después de que las células se colocaron en placas. Después de 72 h de incubación en una incubadora a 37 °C, se agregó a cada pozo 10µL de reactivo L CellTiter-glo (número de catálogo de Promega G7570). La placa se agitó vigorosamente durante 5 minutos, se incubó a temperatura

ambiente durante otros 15 minutos y se leyó en un lector Envision para la proliferación de células T CD8. En el análisis se utilizó como fondo la señal de células T CD28 estimuladas con 0.1 μg/mL de anti-CD3 y 0.5 μg/mL de anti-CD28. El compuesto de referencia, 8-(4-(bis(4-fluorofenil)metil) piperazin-1-il)-5-metil-7-nitro-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2 -carbonitrilo, a 3μM se usó para establecer el rango del 100% y la EC_{50} estaba en el 50% absoluto para normalizar los datos.

4. Ensayo Reportero -DGK AP1

El reportero Jurkat AP1-luciferasa se generó utilizando el kit Reportero Cignal Lenti AP1 (luc) de SABiosciences (CLS-011L).

Los compuestos se transfirieron de una placa Echo LDV a los pozos individuales de una placa de 384 pozos (blanco, fondo sólido, opaco PE CulturPlate 6007768) utilizando un instrumento Echo550. El tamaño de la muestra fue de 30 nL por pozo; y una placa de destino por placa fuente. Las suspensiones celulares se prepararon transfiriendo 40 mL de células (2 x 20 ml) a tubos cónicos limpios de 50 mL. Las células se concentraron por centrifugación (1200 rpm; 5 minutos; temperatura ambiente). Se eliminó el sobrenadante y todas las células se suspendieron en RPMI (Gibco 11875) + FBS al 10% para obtener una concentración de $1,35x10^6$ células/ml. Las células se agregaron manualmente usando una pipeta multicanal, 30 μ L/pozo de suspensión celular en una placa TC de 384 pozos que contiene los compuestos, $4,0 \times 10^4$ células por pozo. Las células se incubaron a temperatura ambiente durante 5 minutos.

Durante la incubación, se prepararon soluciones de anticuerpo anti-CD3 (αCD3) mezclando 3μL aCD3 (1.3 mg/mL) con 10 mL de medio [concentración final = 0.4 μg/mL]. A continuación, se mezcló 1.5 μ l aCD3 (1.3 mg/mL) con 0.5 mL de medio [concentración final = 4μg/ml]. Después de 20 minutos, se agregó 10μL de medio a todos los pozos de la columna 1, los pozos A a M y se agregó 10μL de αCD3 (4 μg/ml) por pozo en la columna 1, filas N a P como referencia. Luego usando una pipeta multicanal, se agregó 10μL de αCD3 (0.4ug/mL) por

pozo. El células αCD3 tratadas con el compuesto estimulado +/- se incubaron a 37 °C, CO_2 al 5% durante 6 horas.

Durante este período de incubación, el reactivo Steady-Glo (Promega E2520) se descongeló lentamente a temperatura ambiente. A continuación, se agregó 20μL de reactivo Steady-Glo por pozo utilizando un dispensador Combi de multi goteo. Las burbujas se eliminaron mediante centrifugación (2000 rpm, temperatura ambiente, 10 segundos). Las células se incubaron a temperatura ambiente durante 5 minutos. Las muestras se caracterizaron midiendo las Unidades Relativas de Luz (RLU) con un instrumento lector de placas Envision en un protocolo de luminiscencia. Los datos se analizaron utilizando el compuesto de referencia, 8-(4-(bis (4-fluorofenil)metil)piperazin-1-il)-5-metil-7-nitro-6-oxo-5,6-dihidro-1. 5-naftiridina-2-carbonitrilo, para normalizar el 100% de la inhibición.

5. Ensayo de Linfocitos T Citotóxicos Murinos

Se desarrolló un ensayo de células T citolíticas (CTL) específicas a antígeno para evaluar funcionalmente la capacidad de los inhibidores de DGKαy DGKζ para mejorar la actividad de destrucción de células tumorales mediada por células T efectoras. Las células T CD8+ aisladas del ratón transgénico OT-1 reconocen células presentadoras de antígenos, MC38, que presentan el péptido derivado de la ovoalbúmina SIINFEKL. El reconocimiento del antígeno cognado inicia la actividad citolítica de las células T CD8+ específicas a antígeno OT-1.

Las células CTL funcionales se generaron de la siguiente manera: Se aislaron esplenocitos OT-1 de ratones de 8-12 semanas de edad y se expandieron en presencia del péptido SIINFEKL a 1μ g/mL y mIL2 a 10 U/mL. Después de tres días, se añadieron medios nuevos con mIL2 U/ml. En el día 5 de la expansión, las células T CD8+ se aislaron y se prepararon para su uso. Las células CTL activadas pueden almacenarse congeladas durante 6 meses. Por separado, se pulsaron un millón de células tumorales MC38 con 1μ g/mL de péptido SIINFEKL-OVA durante 3 horas a 37 °C. Las células se lavaron (3X) con medio fresco para eliminar el exceso de péptido. Finalmente, las células CTL

que se trataron previamente con inhibidores de la DGK durante 1 hora en una placa con fondo en U de 96 pozos se combinaron con las células tumorales MC38 cargadas con antígeno en una proporción de 1:10. Las células se centrifugaron a 700 rpm durante 5 minutos y se colocaron en una incubadora durante la noche a 37 °C. Después de 24 horas, el sobrenadante se recolectó para el análisis de niveles de citoquinas IFN-γ por AlphaLisa comprados de Perkin Elmer.

6. Ensayo de proliferación de PHA

Las células blásticas estimuladas con fitohemaglutinina (PHA) de stocks congelados se incubaron en medio RPMI (Gibco, ThermoFisher Scientific, Waltham, MA) suplementado con suero bovino fetal al 10% (Sigma Aldrich, St. Louis, MO) durante una hora antes de agregarse a pozos individuales de una placa de 384 pozos (10.000 células por pozo). Los compuestos se transfirieron a pozos individuales de una placa de 384 pozos y las células tratadas se mantuvieron a 37°C, CO_2 al 5% durante 72 h en un medio de cultivo que contiene IL2 humana (20 ng/ml) antes de medir el crecimiento usando el reactivo MTS [3- (4,5-dimetil-2-il)-5-(3-carboximetoxifenilo)-2-(4-sulfofenil) -2H-tetrazolio] siguiendo las instrucciones del fabricante (Promega, Madison, WI). El porcentaje de inhibición se calculó comparando los valores entre IL2 estimulada (0% de inhibición) y el control no estimulado (100% de inhibición). Las concentraciones inhibitorias (CI_{50}) se determinaron con base en una inhibición del 50% de la inducción entre tratamientos estimulados y no estimulados con IL-12.

7. Ensayo de células T CD8 humanas IFN-γ

Se descongelaron células T CD8 humanas vírgenes congeladas en medios AIM-V, se incubaron durante 2 h a 37 ºC y se contaron. La placa de cultivo de tejidos de 384 pozos se recubrió durante la noche a 4 ºC con 20 μL de CD3 anti-humano a 0.05μg/mL en PBS, que se retiró de la placa antes agregar 40,000 células por células T CD8 de 40 microlitros con 0.1μg/mL de CD28 anti-humano soluble a cada pozo. Los compuestos se transfirieron utilizando un

manipulador de líquido Echo a la placa celular inmediatamente después de que las células se colocaron en placas. Después de 20 h de incubación en un incubador a 37 °C, 3 microlitros por sobrenadante de pozo se transfirieron a una nueva placa de ensayo blanca de 384 pozos para la medición de citocinas.

Se cuantificó Interferón-γ(IFN-γ) utilizando el kit AlphLISA (Cat # AL217) como se describe en el manual del fabricante (Perkin Elmer). Los conteos de cada pozo se convirtieron a una concentración IFN-γ(pg/mL). Los valores EC_{50} del compuesto se determinaron mediante el ajuste de 0.05μg/mL anti-CD3 más 0.1μg/mL de anti-CD28 como la línea de base, y la coestimulación de 3μM del compuesto de referencia, 8- (4-(bis(4-fluorofenil) metil)piperazin-1-il) -5-metil-7-nitro-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo, con anti-CD3 más anti-CD28 como activación al 100%.

8. Ensayo PERK de células T CD8 humanas

Se descongelaron células T CD8 humanas vírgenes congeladas en medios AIM-V, se incubaron durante 2 h a 37 ºC y se contaron. Las células T positivas para CD8 se agregaron a una placa de cultivo de tejidos de 384 pozos a 20.000 células por pozo en medio AIM-V. Se agregó un compuesto a cada pozo, luego se agregaron mAb anti-CD3 humano y anti-CD28 unido a la perla a una concentración final de 0,3 μg/ml. Las células se incubaron a 37 ºC durante 10 minutos. La reacción se detuvo agregando tampón de lisis del kit AlphaLISA Surefire. (Perkin Elmer, cat# ALSU-PERK-A). El lisado (5)μL por pozo) se transfirió a una nueva placa de ensayo blanca de 384 pozos para la medición de activación pERK.

Se determinó el compuesto EC_{50} como la configuración anti-CD3 más anti-CD28 como línea de base, y la co-estimulación de 3μM 8-(4-(bis(4-fluorofenil) metil) piperazin-1-il) -5-metil-7-nitro-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo con anti-CD3 más anti-CD28 como activación al 100%.

9. Ensayo IFN- γ de Sangre entera humana

La sangre entera venosa humana (22.5μL por pozo), obtenida a partir de

donantes sanos, se pre-trató con compuestos durante una hora a 37 °C en una incubadora humidificada de aire al 95%/CO_2 al 5%. La sangre fue estimulada con 2.5μL de CD3 anti-humano y mAb anti-CD28 a una concentración final de 1μg/ml cada uno durante 24 horas a 37 °C. Se midió IFN-γ en los sobrenadantes utilizando el kit AlphLISA (Cat # AL217).

El compuesto EC_{50} se determinó como la configuración de anti-CD3 más anti-CD28 como línea de base, y la coestimulación de 3μM del compuesto de referencia, 8-(4-(bis(4-fluorofenil)metil)piperazin-1-il)-5-metil-7-nitro-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo, con anti-CD3 más anti-CD28 como activación al 100%.

TABLA A

Valores IC_{50} de la actividad de Inhibición de DGK in vitro

x. No.	DGKa LIPGLO IC_{50} (μM)	DGKz LIPGLO IC_{50} (μM)	HuCD8 INFG Normalizado EC_{50} (μM)	msCTL INFg IC_{50} (μM)	INFg Entero Sangre Normalizada Agonista EC_{50} (μM)
1	3.0	0.48	0.096	0.23	0.82
2	2.6	3.3	0.12	0.21	2.7
3	0.19	0.40	0.043	0.070	0.46
4	8.1	1.7	0.30	0.32	3.5
5	23	42	-	-	-
6	25	16	0.56	-	-
8	17	5.0	0.23	1.0	14
9	2.1	9.5	-	-	1.6
10	97	5.1	0.15	-	5.0
11	3.6	240	-	-	-
12	2.7	58	10	-	13
15	5.1	6.6	10	0.91	-

16	7.5	12	0.53	1.4	-
17	2.3	19	6.5	-	-
18	0.80	12	0.25	10	20
19	42	240	10	8.7	20
20	95	130	10	10	20
22	44	37	10	10	20
23	240	100	-	1.4	10
24	1.5	3.9	-	0.20	13
25	0.65	0.25	0.0043	0.041	0.39
26	24	3.0	2.3	10	20
27	240	1.7	0.062	0.064	0.52
28	4.6	2.1	0.038	0.57	5.3
29	1.5	0.46	0.018	0.037	1.3
30	0.50	0.43	0.43	0.015	1.6
32	0.98	0.85	0.017	0.043	0.40
34	0.69	0.51	0.18	-	1.3
35	21	0.77	0.061	1.1	2.2
36	3.3	3.3	1.2	1.2	4.6
38	2.2	1.8	0.067	0.078	3.2
39	240	9.4	0.22	1.9	9.7
40	1.2	0.63	0.028	0.071	0.78
41	14	46	1.5	-	-
42	180	9.7	0.61	2.6	3.1
43	6.2	3.1	0.087	-	1.2
44	2.9	5.5	0.46	0.59	3.9
45	7.2	2.4	0.53	0.91	2.3
46	240	3.5	4.7	-	-
47	260	5.2	10	-	5.0
48	240	20	3.8	-	-
49	25	8.7	0.49	-	6.3

50	2.2	0.75	0.072	0.15	1.5
51	-	2.1	0.51	1.9	1.6
52	24	150	-	-	-
53	140	94	10	-	-
54	200	120	10	10	-
55	240	180	6.4	-	-
57	52	140	6.0	-	-
58	7.2	180	-	-	-
60	240	72	10	10	-
61	240	170	10	10	-
62	240	15	1.8	10	-
63	240	240	0.21	1.6	-
64	240	240	10	8.8	-
65	240	-	1.7	8.4	16
66	2.4	1.2	0.16	0.066	-
67	48	0.92	0.030	-	-
68	18	0.25	0.011	-	-
69	21	0.85	-	0.22	2.5
70	220	19	-	-	10
71	240	52	-	3.8	10
72	40	0.76	-	0.078	1.2
73	0.52	0.31	-	0.15	0.29
74	23	8.6	-	0.29	8.6
75	0.99	0.40	-	0.023	-
76	3.4	5.2	10	0.28	1.6
77	81	240	10	3.3	1.7
78	18	1.9	0.21	2.0	8.4
79	6.7	240	10	8.0	10
80	0.67	240	-	3.1	10
81	25	16	1.7	0.58	8.7

84	81	240	10	10	20
85	240	240	-	10	20
86	7.4	1.2	-	0.20	2.9
87	28	6.6	-	0.45	-
88	140	240	2.0	0.99	10
89	240	77	-	2.6	20
90	240	240	-	4.8	20
91	240	240	-	-	-
92	96	5.4	9.7	0.69	9.0
93	4.3	0.68	0.063	0.081	1.4
94	27	4.4	0.40	-	-
95	2.6	0.76	0.021	-	-
96	240	14	-	-	13
97	14	1.7	0.057	0.096	1.7
99	7.0	2.8	0.17	1.2	2.8
100	1.9	3.1	0.089	0.11	1.4
101	3.3	1.6	0.077	0.14	2.3
102	2.9	8.3	-	-	-
103	0.77	0.83	0.028	0.076	0.73
104	4.4	4.4	0.18	0.56	6.5
105	1.4	0.82	-	0.074	4.3
106	240	13	0.61	2.9	8.5
107	40	0.20	0.027	0.75	11
108	3.4	0.13	0.033	0.13	0.44
109	24	0.10	0.015	0.48	1.3
111	62	1.6	0.073	-	-
112	77	2.6	-	1.6	7.0
114	0.42	1.6	0.057	-	0.49
115	1.0	8.8	0.39	-	2.0
116	9.5	3.6	0.16	0.56	3.3

117	0.35	7.2	0.28	0.27	2.5
118	10	63	0.71	-	-
119	29	1.7	0.61	6.3	5.1
120	110	240	1.0	4.7	20
121	240	52	-	-	-
122	210	4.8	-	3.8	10
123	2.4	240	-	2.4	35
124	9.9	15	-	0.39	4.8
125	36	240	-	-	-
126	230	31	-	10	20
127	1.5	2.3	-	0.36	4.3
128	47	2.0	1.4	0.94	20
129	12	0.82	-	0.71	5.4
130	18	0.96	-	0.75	4.0
131	10	15	0.40	5.9	12
132	51	2.7	2.1	7.1	8.3
133	6.4	12	0.84	1.1	5.8
134	13	4.9	0.59	0.39	-
135	110	10	10	3.6	61
136	25	39	0.95	0.52	-
137	240	33	1.5	10	-
138	82	95	10	-	-
139	240	110	50	10	-
140	150	25	6.6	10	-
141	240	200	-	-	-
142	40	65	10	-	-
143	5.4	6.4	-	0.33	5.7
144	1.4	2.4	1.2	-	-
145	9.0	23	-	-	-
146	84	14	0.66	-	-

147	48	15	2.0	-	-
148	240	75	0.42	-	-
149	35	21	-	-	-
150	240	29	10	-	-
151	3.6	8.8	0.15	-	-
152	7.7	240	-	-	-
153	240	240	-	-	-
155	240	240	-	10	20
156	8.5	9.8	-	0.40	6.9
157	0.35	0.38	0.072	0.078	0.53
158	3.6	13	0.11	-	-
159	2.8	0.96	0.035	0.14	1.0
160	2.4	44	10	10	20
161	68	29	0.52	1.5	8.6
162	1.9	2.4	-	-	-
163	16	12	1.5	2.1	-
167	7.7	58	10	10	20
168	7.5	240	10	0.51	10
169	3.2	77	0.44	2.6	13
170	240	7.0	0.19	2.6	12
171	0.24	94	10	-	-
172	1.9	1.4	0.036	0.039	1.3
173	0.95	1.4	0.025	0.045	0.99
174	0.82	0.43	0.034	0.11	2.2
175	2.4	0.33	0.051	0.61	4.3
177	5.5	2.7	0.13	0.87	5.0
178	0.61	0.39	-	-	0.58
179	0.88	0.88	0.052	0.049	1.0
180	4.1	1.5	0.070	0.40	0.83
181	240	240	10	10	20

182	0.87	1.6	0.030	-	0.68
183	0.66	0.42	0.039	0.033	0.70
184	0.46	0.51	0.047	0.064	0.57
185	4.4	0.21	10	-	2.0
186	3.3	14	10	-	20
187	0.18	1.3	0.11	-	1.4
188	0.69	3.8	0.014	-	0.66
189	0.20	0.55	0.10	-	1.2
190	0.22	1.1	0.17	-	0.70
191	0.20	0.59	0.031	-	0.43
192	0.12	1.5	0.056	-	0.60
194	0.20	0.68	0.040	-	0.98
195	1.1	1.1	0.0099	-	1.8
196	1.3	3.0	0.047	-	1.4
197	0.20	3.7	0.035	0.082	1.1
198	0.24	0.87	0.021	-	0.59
199	0.10	0.10	0.061	-	0.25
200	0.061	0.20	0.040	-	0.54
201	0.45	0.79	0.031	-	0.50
202	0.11	0.49	0.0083	-	0.38
203	0.19	0.029	0.032	-	0.29
204	1.3	0.22	0.012	-	0.62
205	37	0.67	0.15	-	0.99
206	24	0.44	0.039	-	1.4
207	71	3.1	0.43	-	3.5
208	11	0.68	0.25	-	1.0
209	15	0.32	0.17	-	1.5
210	14	0.26	0.13	0.12	1.1
211	0.039	0.15	0.029	-	0.80
212	0.21	0.59	0.057	-	0.89

213	0.36	0.79	1.1	-	0.46
214	0.072	0.29	0.12	-	0.62
215	0.66	0.53	0.033	-	2.1
216	0.18	0.21	0.074	-	0.13
217	50	140	7.8	-	20
218	9.5	>250	10	-	20
220	15	0.36	3.3	-	21
221	1.2	0.75	0.042	-	3.0
222	0.29	0.71	0.046	-	0.68
223	0.28	0.034	0.029	-	0.87
224	1.5	0.057	0.024	-	1.0
225	-	0.57	0.061	-	7.6
226	67	1.4	0.067	-	1.7
227	>250	1.0	0.016	-	13
228	58	1.4	0.031	-	2.8
229	58	0.45	1.0	-	8.3
230	26	0.49	0.37	-	5.3
231	240	3.7	1.1	-	20
232	240	1.7	10	-	20
233	27	3.6	10	-	20
234	240	8.7	2.5	-	20
235	81	4.8	1.5	-	20
236	240	11	10	-	20
237	0.93	1.4	0.039	-	-
238	17	79	5.0	-	-
239	5.9	64	10	-	-
240	15	20	12	-	-
241	8.3	17	1.6	-	16
242	4.4	0.97	0.17	-	1.5
243	0.29	1.9	0.16	-	1.5

244	0.26	1.1	0.11	-	1.7
245	0.0086	1.1	0.75	-	5.2
246	0.12	0.46	0.027	-	0.55
247	0.37	0.21	0.12	0.11	0.39
248	1.3	0.79	0.053	-	0.71
249	0.82	0.44	0.032	-	0.69
250	0.60	0.63	0.12	0.19	0.71
251	0.67	0.32	0.023	0.032	0.44
252	0.66	0.44	0.16	0.022	0.43
253	0.20	0.69	0.087	-	3.0
254	0.14	1.6	0.21	-	2.2
255	0.77	1.7	0.18	-	3.2
256	0.14	0.57	0.022	-	0.65
257	25	0.83	0.81	-	6.2
258	0.24	0.82	0.056	-	1.4
259	3.1	0.84	0.55	-	2.1
260	3.8	1.1	0.9	-	4.4
261	0.39	1.1	0.23	-	0.88
262	0.64	2.5	0.31	-	7.1
263	6.5	1.7	0.61	-	6.3
264	0.035	3.0	0.26	-	11
265	23	2.6	1.6	-	3.8
266	1.4	2.1	1.1	-	2.8
267	0.39	1.6	10	-	-
268	0.23	1.2	0.054	-	1.7
269	78	240	1.2	-	8.8
270	3.4	0.57	0.062	-	2.0
271	0.13	1.9	0.55	-	1.4
272	0.99	0.45	0.079	-	2.5
273	3.8	15	-	-	7.1

274	5.7	2.5	0.042	-	3.6
275	1.9	3.6	0.23	-	3.7
276	1.2	1.0	0.18	-	2.4
277	0.25	1.5	0.066	-	0.84
278	0.87	1.5	2.2	-	3.2
279	2.3	4.6	1.2	-	3.7
280	7.9	7.3	0.68	-	7.7
281	2.8	4.4	0.56	-	2.7
282	1.2	0.94	0.069	-	3.8
283	0.65	1.1	0.068	-	0.89
284	0.25	0.51	0.036	-	0.78
285	0.27	0.68	0.15	-	1.5
286	1.9	3.2	0.37	-	2.2
287	0.034	1.6	12	-	7.1
288	2.0	2.2	0.026	-	0.81
289	3.0	0.76	0.22	-	1.0
290	1.7	3.5	2.0	-	7.9
291	0.60	1.5	0.034	0.47	1.3
292	0.28	3.0	1.7	-	2.2
293	0.33	0.16	-	-	0.46
294	0.19	0.33	0.020	-	0.56
295	1.8	1.3	0.20	-	0.64
296	0.63	0.90	0.40	-	1.2
297	0.015	0.74	0.49	-	1.5
298	1.5	2.4	0.029	-	0.57
299	1.7	1.1	0.017	-	0.65
300	0.89	1.0	0.021	-	0.12
301	1.5	0.87	0.0095	0.072	0.52
302	0.17	0.64	0.023	0.024	0.57
303	0.50	0.69	0.16	0.057	0.65

304	0.19	0.26	0.0085	0.047	0.49
305	0.58	0.33	0.026	0.023	0.68
306	0.47	1.3	0.054	0.053	0.53
307	0.47	1.0	0.030	0.031	0.33
308	0.025	0.16	0.29	0.081	0.52
309	0.72	0.49	0.036	-	0.88
310	1.3	1.6	-	-	1.9
312	0.71	3.4	-	-	-
313	2.3	4.8	-	-	-
314	8.5	31	-	-	-
315	4.1	1.8	-	-	-
316	2.4	0.93	-	-	-
317	3.8	13	-	-	-
318	4.9	14	-	-	7.4
319	2.2	6.6	-	-	1.6
320	9.3	28	-	-	-
321	4.3	0.24	-	-	0.95
322	2.7	2.2	-	-	2.2
323	2.1	-	-	-	5.7
324	1.2	4.1	-	-	4.7
325	0.68	2.3	-	-	3.2
326	-	6.5	-	-	20
327	3.2	4.9	1.2	-	0.70
328	1.2	2.6	6.0	-	1.0
329	3.6	4.5	-	-	13
330	0.26	0.50	-	-	1.2
331	1.7	1.9	-	-	20
332	3.1	1.0	-	-	1.9
333	0.83	1.1	-	-	1.2
334	0.50	0.56	-	-	1.9

335	1.2	2.5	-	-	1.2
336	0.74	0.23	-	-	2.0
337	0.57	0.46	0.048	-	0.44
338	0.15	0.33	0.020	-	0.13
339	1.7	3.7	-	-	-
340	0.32	0.22	-	-	0.08
341	0.069	0.55	-	-	0.12
344	1.0	1.0	0.024	-	0.46
345	4.0	33	-	-	6.8
346	1.3	1.5	-	-	1.1
350	1.9	1.8	0.20	-	0.85
351	0.64	1.3	0.031	-	0.089
352	0.52	1.7	-	-	0.79
353	72	1.4	-	-	-
354	0.45	1.0	-	-	0.35
355	0.89	0.74	-	-	0.34
356	>250	0.42	-	-	20
357	-	0.89	-	-	13
358	9.0	21	-	-	1.0
359	0.28	1.1	0.038	-	0.66
360	0.57	2.5	0.13	-	0.31
361	0.21	1.1	-	-	1.1
362	0.23	0.34	0.23	-	0.72
363	0.15	0.40	0.099	-	0.13
364	1.6	3.9	-	-	-
365	0.27	0.77	-	-	0.36
366	0.57	2.0	-	-	0.49
367	1.3	2.7	0.013	-	0.46
368	1.7	2.5	0.010	-	0.46
369	2.8	1.4	0.15	-	0.48

370	1.1	0.76	-	-	-
371	3.0	2.1	-	-	-
372	0.55	0.27	0.022	-	0.27
373	6.5	0.74	0.18	-	0.32
374	0.57	3.8	-	-	-
375	0.27	2.7	0.049	-	0.33
376	2.9	1.1	0.028	-	0.38
377	0.31	3.9	-	-	-
378	0.69	2.5	0.0053	-	0.49
379	2.0	2.1	-	-	1.1
380	3.1	1.6	-	-	0.63
381	0.36	0.50	0.0039	-	0.18
382	0.22	2.5	-	-	2.6
383	5.6	13	-	-	3.2
384	1.5	6.9	-	-	-
385	3.3	6.3	-	-	-
386	2.3	4.6	-	-	-
387	1.5	3.1	-	-	3.6
388	8.5	14	-	-	-
389	2.2	1.1	0.025	-	0.28
390	17	7.4	-	-	2.6
391	3.1	2.4	0.081	-	0.89
392	0.18	2.1	0.066	-	0.33
393	1.6	7.1	-	-	3.5
394	42	49	-	-	18
395	48	7.8	-	-	6.3
396	1.3	3.6	-	-	0.19
397	1.8	16	-	-	-
398	1.1	1.4	-	-	0.41
399	2.3	0.69	-	-	0.57

400	4.2	3.2	-	-	-
401	7.8	4.5	-	-	0.93
402	0.82	9.3	-	-	-
403	0.14	0.46	-	-	0.17
404	0.36	4.1	-	-	-
405	0.46	4.0	-	-	-
406	2.4	2.8	-	-	11
407	0.029	1.0	-	-	20
408	7.5	0.80	-	-	0.80
409	5.3	0.053	-	-	0.43
411	22	19	-	-	-
412	12	13	-	-	-
413	12	15	-	-	-
414	24	11	-	-	8.5
415	35	19	-	-	16
416	21	14	-	-	5.2
417	20	11	-	-	7.7
418	1.5	0.13	-	-	0.28
419	0.95	0.34	-	-	0.96
420	0.31	0.25	-	-	0.15
421	7.8	1.8	-	-	2.6
422	0.12	0.089	-	-	0.22
423	0.027	0.17	-	-	0.74
424	0.29	37	-	-	16
425	0.058	1.5	0.11	-	0.27
426	0.77	11	-	-	2.3
427	0.032	1.2	0.047	-	0.20
428	0.25	0.70	-	-	20
429	0.86	16	-	-	2.4
430	0.41	2.0	0.046	-	0.50

431	7.3	1.1	-	-	1.6
432	0.51	0.50	0.015	-	0.067
433	79	0.24	-	-	1.3
434	1.8	0.70	0.0057	-	0.60
435	1.1	4.9	-	-	2.5
436	0.065	0.81	-	-	0.44
437	0.40	0.67	-	-	0.54
438	0.32	0.81	-	-	0.74
439	-	0.32	-	-	0.68
440	0.081	0.32	-	-	1.0
441	1.5	2.4	-	-	7.9
442	1.4	1.8	-	-	7.5
443	1.4	0.11	0.094	-	0.37
444	0.13	0.76	0.049	-	0.51
445	40	0.42	-	-	2.6
446	1.7	2.1	-	-	1.1
447	7.7	0.29	0.050	-	0.60
448	0.66	0.66	-	-	1.1
450	2.6	0.29	0.070	-	0.28
451	24	0.53	-	-	7.6
452	0.29	1.9	0.20	-	0.55
453	0.31	1.0	-	-	2.8
454	0.23	0.54	-	-	0.47
455	1.0	2.4	0.097	-	0.74
456	0.23	1.0	-	-	1.1
457	0.14	1.1	-	-	0.59
458	1.1	0.11	-	-	0.51
459	36	1.1	-	-	-
460	0.030	0.038	0.027	-	0.52
461	1.4	3.6	-	-	2.1

462	0.14	1.8	0.020	-	0.45
463	0.33	4.6	-	-	3.7
464	0.28	1.7	-	-	-
465	0.20	0.98	-	-	20
466	0.19	1.8	-	-	5.5
467	0.98	0.45	-	-	20
468	0.14	1.6	-	-	1.3
469	1.7	0.51	-	-	3.2
470	13	2.0	-	-	0.37
471	0.25	0.52	0.20	-	0.57
472	1.3	2.9	-	-	1.3
473	1.7	4.0	-	-	0.88
474	0.26	1.2	-	-	0.26
475	16	2.0	-	-	20
476	0.94	0.30	0.16	-	0.63
477	0.27	0.30	0.0096	-	0.95
478	2.1	2.4	-	-	3.8
479	0.91	1.9	-	-	2.1
480	1.6	1.8	-	-	4.9
481	1.4	1.8	-	-	-
482	0.13	0.17	-	-	0.29
483	3.3	3.9	-	-	4.3
486	27	14	-	-	-
487	41	11	-	-	-
488	15	11	-	-	-
556	2.6	6.0	-	-	-
557	0.50	5.3	-	-	1.6
558	10	100	-	-	15
559	0.065	2.7	-	-	0.27
560	0.58	2.9	-	-	-

561	7.1	10	-	-	-
567	2.8	18	-	-	20
568	23	20	-	-	20
569	22	0.49	-	-	15
570	>250	>250	-	-	-
573	4.3	0.64	-	-	-
574	1.8	28	-	-	7.3
575	0.18	1.6	-	-	0.36
581	1.3	6.7	-	-	2.7
582	0.44	6.0	-	-	1.7
583	0.10	0.95	-	-	0.46
584	5.9	7.9	-	-	3.4
585	9.3	1.5	-	-	2.1
586	7.3	5.6	-	-	2.3
587	4.6	6.6	-	-	2.3
588	0.091	7.4	-	-	-
589	1.9	4.1	0.039	-	0.94
590	0.33	5.1	-	-	1.9
591	3.1	3.9	-	-	19
592	5.5	19	-	-	3.6
593	3.1	5.9	-	-	1.2
594	7.0	1.4	-	-	-
595	0.39	4.7	-	-	-
596	8.9	0.58	-	-	15
598	0.34	1.8	-	-	-
599	3.1	1.9	-	-	-
601	2.1	7.7	-	-	3.3
602	0.85	3.7	-	-	1.1
604	0.31	2.0	-	-	4.8
606	5.2	0.066	-	-	1.1

607	1.9	7.6	-	-	2.0
608	1.6	9.2	-	-	-
609	0.021	13	-	-	2.2
610	0.69	13	-	-	1.8
611	6.8	21	-	-	3.7
623	130	>250	-	-	20
624	0.66	24	-	-	-
625	0.23	2.4	-	-	0.70
626	1.7	7.9	-	-	2.5
627	5.4	5.9	-	-	5.1
628	5.9	7.4	-	-	4.8
629	11	18	-	-	4.2
630	0.39	13	-	-	-
631	1.4	4.3	-	-	-
632	6.5	11	-	-	-
633	6.7	10	-	-	-
634	4.3	9.0	-	-	2.9
635	8.0	150	-	-	-
636	12	8.0	-	-	3.9
637	0.17	0.84	-	-	10
638	110	1.8	-	-	20
639	98	18	-	-	20
640	0.036	3.9	-	-	1.6
641	1.7	15	-	-	5.9
642		0.19	-	-	3.3
643	0.31	1.6	-	-	5.3
644	0.16	0.50	-	-	3.8
645	1.9	18	-	-	17
646	1.6	2.7	-	-	6.7
647	0.22	0.075	-	-	5.2

648	0.59	3.9	-	-	-
649	3.6	3.4	-	-	20
650	2.5	0.011	-	-	0.29
651	50	0.95	-	-	20
652	0.018	0.25	-	-	-
653	0.094	1.1	-	-	-
654	2.0	0.13	-	-	0.40
655	4.2	1.3	-	-	6.6
656	23	4.0	-	-	-
657	2.4	1.6	0.027		0.66
658	0.69	0.59	-	-	1.5
659	1.4	0.31	-	-	17
660	17	0.51	-	-	0.66
661	4.1	1.7	-	-	1.0
662	>250	>250	-	-	20
663	>250	24	-	-	20
664	>250	4.5	-	-	-
665	>250	>250	-	-	-
666	0.72	2.0	0.0056	-	0.92
667	2.8	2.7	0.027	-	0.85
668	120	3.1	0.035	-	0.60
669	140	4.8	0.096	-	0.86
670	1.1	3.6	-	-	2.8
671	3.3	3.2	-	-	1.2
672	92	1.7	-	-	9.5
673	4.7	2.3	-	-	1.3
674	0.40	4.3	-	-	-
675	4.6	23	-	-	-
676	0.062	5.4	-	-	1.8
677	0.15	2.7	-	-	1.8

678	3.6	1.5	-	-	0.44
679	5.4	0.72	-	-	1.3
680	1.2	2.5	-	-	0.48
681	0.10	0.35	-	-	0.27
682	0.58	1.5	0.039	-	0.32
683	0.47	23	-	-	1.5
684	0.0069	0.49	-	-	0.35
685	0.30	1.0	0.012	-	0.10
686	4.3	3.4	-	-	0.56
687	1.6	0.73	0.017	-	0.27
688	83	24	-	-	13
689	7.6	3.0	-	-	1.5
690	1.5	0.39	-	-	3.5
691	4.5	0.56	-	-	2.7
692	0.81	2.5	-	-	0.68
693	2.2	0.57	-	-	0.29
694	0.84	0.12	-	-	-
695	12	0.28	-	-	4.9
696	0.24	0.24	-	-	0.42
697	0.74	0.059	-	-	0.20
698	1.7	0.40	-	-	1.0
699	47	2.1	-	-	0.98
700	0.38	0.095	-	-	0.12
701	0.21	0.032	-	-	0.05
702	1.3	2.9	-	-	4.7
703	4.0	2.5	-	-	1.2
704	86	46	-	-	17
705	220	19	-	-	9.1
706	1.3	12	-	-	2.9
707	0.15	1.7	0.044	-	0.40

708	1.0	37	-	-	-
709	0.67	14	-	-	2.1
710	0.12	2.6	0.022	-	0.55
711	0.069	3.6	-	-	1.7
712	0.32	0.72	-	-	2.8
713	6.6	51	-	-	13
714	18	28	-	-	3.9
715	0.36	3.9	0.042	-	0.68
716	6.6	20	-	-	3.1
717	0.22	8.1	-	-	1.6
718	0.090	4.6	-	-	0.83
719	0.40	0.38	-	-	0.50
720	1.1	0.94	-	-	1.9
721	0.072	1.1	-	-	3.5
722	0.12	0.56	-	-	0.84
723	0.31	0.011	-	-	0.45
724	0.084	0.098	-	-	0.26
725	0.55	0.49	-	-	1.5
726	1.9	0.059	-	-	0.80
727	37	1.6	-	-	1.3
728	0.063	0.044	-	-	0.92
729	1.1	1.8	-	-	2.2
730	0.044	0.64	-	-	0.87
731	8.5	0.33	-	-	0.95
732	0.044	0.15	-	-	0.44
733	4.1	1.5	-	-	3.5
734	0.18	0.29	-	-	1.4
735	0.24	0.061	0.00074	-	0.14
736	0.16	0.48	0.025	-	0.15
737	1.1	0.13	0.00031	-	0.043

738	0.019	0.16	-	-	0.082
739	0.13	0.76	0.052	-	0.19
740	0.61	1.3	-	-	0.12
741	0.87	1.4	0.0037	-	0.21
742	0.15	0.79	0.0015	-	0.14
743	0.12	1.6	-	-	0.42
744	0.049	0.62	-	-	0.31
745	0.38	0.47	-	-	1.1
746	-	0.17	-	-	0.96
747	0.30	0.069	-	-	0.18
748	0.054	0.22	-	-	0.41
749	0.67	0.58	-	-	1.2
750	0.48	0.24	-	-	0.15
751	-	17	-	-	4.5
752	1.0	4.1	-	-	1.7
753	0.40	0.16	-	-	0.64
754	0.058	0.23	-	-	0.091
755	2.6	61	-	-	18
756	0.19	1.9	-	-	6.0
757	0.023	0.16	-	-	1.0
758	0.86	0.075	-	-	0.30
759	0.085	0.29	-	-	0.27
760	0.070	0.022	-	-	0.048
761	0.048	0.041	-	-	0.17
763	4.5	0.76	-	-	1.8
764	0.051	0.53	-	-	-
765	0.62	0.13	-	-	-
766	0.66	9.4	-	-	3.5
767	0.44	6.6	-	-	2.3
768	14	3.2	-	-	1.8

769	16	0.20	-	-	0.46
770	21	1.7	-	-	8.5
771	6.3	8.5	-	-	10
772	0.0047	0.027	-	-	1.4
773	0.76	0.70	-	-	7.9
774	0.63	1.1	-	-	-
775	5.8	6.6	-	-	-
776	0.055	0.038	-	-	-
777	0.068	0.75	-	-	0.77
778	0.15	0.34	-	-	-
779	0.11	0.012	-	-	0.010
780	1.5	31	-	-	14
781	0.074	0.12	-	-	0.83
782	0.18	3.4	-	-	1.1
783	1.2	>250	-	-	-
784	1.2	2.6	-	-	2.0
785	0.69	>250	-	-	6.4
786	>250	83	-	-	-
787	200	83	-	-	-
788	4.8	>250	-	-	-
789	1.2	7.0	-	-	-
790	0.61	>250	-	-	-
791	1.9	5.7	-	-	1.3
792	1.5	83	-	-	21
793	6.9	11	-	-	-
794	24	120	-	-	-
795	13	160	-	-	20
796	240	2.2	-	-	20
797	1.8	8.6	-	-	1.8
798	9.8	>250	-	-	20

799	0.86	9.9	-	-	20
800	0.38	0.33	-	-	5.9
801	0.068	2.2	-	-	13
802	1.3	24	-	-	10
803	2.0	7.0	-	-	20
804	6.9	32	-	-	20
805	11	1.7	-	-	9.8
806	6.3	0.39	0.018	-	0.69
807	5.0	2.6	-	-	2.5
808	4.2	1.6	-	-	1.3
809	140	2.3	-	-	20
810	240	23	-	-	20
811	9.3	2.6	-	-	2.1
812	17	0.51	-	-	2.8
813	85	3.7	-	-	20
814	35	1.0	-	-	5.5
815	7.7	4.1	-	-	1.9
816	2.6	3.1	-	-	1.1
817	22	8.6	-	-	1.1
818	58	7.3	-	-	4.2
819	2.3	2.9	-	-	2.2
820	0.92	2.0	-	-	2.2
821	2.7	6.5	-	-	3.4
822	2.7	13	-	-	3.2
823	18	40	-	-	7.6
824	16	11	-	-	3.2
825	23	3.2	-	-	-
826	43	3.1	-	-	-
827	4.4	10	-	-	1.3
828	4.2	16	-	-	2.7

829	5.5	8.0	-	-	1.2
830	1.5	9.6	-	-	1.9
831	42	6.5	-	-	2.5
832	19	2.7	-	-	1.8
833	2.0	2.8	0.32	-	0.68
834	22	6.0	-	-	3.6
835	11	11	-	-	20
836	4.7	4.9	-	-	1.1
837	5.7	35	-	-	-
838	-	2.1	-	-	17
839	-	3.3	-	-	20
840	22	2.8	-	-	0.81
841	83	11	-	-	3.3
842	1.2	3.3	-	-	20
843	0.75	0.88	-	-	3.8
844	100	5.2	-	-	2.7
845	2.5	6.2	-	-	1.5
846	12	8.6	-	-	5.1
847	22	7.4	-	-	5.0
848	230	100	-	-	20
849	>250	130	-	-	20
850	0.51	5.4	-	-	3.6
851	1.3	27	-	-	20
852	1.3	5.7	-	-	-
853	19	38	-	-	20
854	5.1	1.9	-	-	10
855	27	20	-	-	-
856	0.33	5.6	-	-	-
857	1.0	1.9	-	-	1.4
858	0.48	0.15	-	-	1.7

859	3.0	0.36	-	-	3.7
860	0.41	1.3	-	-	0.72
861	0.42	0.63	-	-	0.42
862	0.29	0.60	-	-	1.2
863	0.53	0.19	-	-	0.72
864	0.17	1.0	-	-	6.5
865	18	14	-	-	-
866	0.39	0.94	-	-	2.3
867	>250	7.9	-	-	20
868	0.44	2.4	-	-	2.2
869	17	14	-	-	-
870	2.5	0.31	-	-	1.4
871	1.1	1.3	-	-	3.0
872	1.5	1.4	-	-	-
873	2.6	7.2	-	-	-
874	14	2.2	-	-	-
875	1.7	0.51	-	-	3.1
876	2.4	0.51	-	-	2.2
877	5.1	0.24	-	-	6.0
878	1.9	1.3	-	-	0.57
879	0.60	1.1	-	-	1.2
880	6.5	2.5	-	-	20
881	5.3	3.0	-	-	2.1
882	0.82	0.96	-	-	1.7
883	1.5	0.84	-	-	0.83
884	4.6	2.4	-	-	2.2
885	3.0	1.2	-	-	2.4
886	1.3	0.49	0.0096	-	0.60
887	0.42	0.47	-	-	1.6
888	0.51	0.33	-	-	1.2

889	1.3	0.37	0.22	-	0.67
890	11	8.4	-	-	6.6
891	3.1	3.0	-	-	2.8
892	1.8	1.3	-	-	5.0
893	0.92	0.72	-	-	1.7
894	8.6	0.68	-	-	4.0
895	0.71	2.7	-	-	1.8
896	0.19	0.60	0.15	-	0.21
897	0.25	5.1	-	-	13
898	0.34	0.70	-	-	0.48
899	0.63	1.7	-	-	0.99
900	2.6	0.80	-	-	-
901	0.39	1.7	-	-	-
902	0.25	2.6	-	-	2.2
903	0.63	3.5	0.14	-	0.73
904	0.17	1.4	-	-	0.52
905	4.6	1.2	-	-	1.3
906	1.0	0.94	0.067	-	0.81
907	4.4	1.5	0.070	-	0.73
908	0.77	3.9	-	-	1.4
909	3.4	16	-	-	-
910	3.0	11	-	-	20
911	0.69	1.2	-	-	0.34
912	2.1	0.58	-	-	-
913	2.1	5.5	-	-	-
914	1.3	1.5	-	-	1.9
915	0.74	1.3	0.10	-	0.55
916	-	0.45	-	-	1.9
917	6.1	0.70	-	-	0.85
918	0.052	0.38	0.13	-	0.38

919	0.98	5.8	-	-	1.4
920	4.9	13	-	-	1.9
921	23	3.1	-	-	1.5
922	1.5	0.78	0.16	-	0.43
923	5.5	1.9	-	-	0.80
924	3.2	10	-	-	4.0
925	2.5	2.8	0.091	-	0.71
926	2.5	4.0	-	-	1.2
927	2.6	1.6	0.30	-	0.80
928	2.4	1.5	-	-	1.7
929	7.7	1.1	-	-	1.3
930	0.64	1.3	-	-	1.3
931	0.80	2.7	-	-	
932	0.15	1.2	0.052	-	0.31
933	0.20	1.0	0.35	-	0.55
934	8.6	5.4	-	-	
935	1.9	1.8	-	-	
936	1.0	3.3	-	-	
937	0.34	1.1	-	-	
938	5.9	2.8	-	-	
939	83	4.0	-	-	2.6
940	25	7.2	-	-	2.2
941	4.3	20	-	-	20
942	26	2.8	-	-	20
943	1.1	6.7	-	-	
944	37	41	-	-	6.7
945	9.8	9.3	-	-	1.6
946	0.59	0.73	-	-	0.68
947	2.0	0.27	-	-	0.34
948	0.60	0.31	-	-	0.34

949	6.6	1.1	-	-	20
950	0.21	0.37	-	-	3.8
951	3.7	9.8	-	-	20
952	0.59	2.3	-	5.9	3.0
953	1.1	15	-	1.7	-
954	0.13	6.5	-	-	20
955	0.22	3.0	-	-	20
956	0.78	7.5	-	-	4.0
957	0.26	8.6	-	-	1.7
958	0.49	28	-	-	20
959	2.4	5.9	-	-	5.4
960	6.7	6.6	-	-	20
961	1.5		-	-	20
962	1.5	>250	-	-	20
963	1.4	180	-	-	20
964	1.9	32	-	-	13
965	0.96	60	-	-	
966	61	>250	-	-	20
967	2.8	51	-	-	18
968	>250	>250	-	-	20
969	0.76	1.2	-	-	1.3
970	0.87	28	-	-	11
971	1.8	4.9	-	-	-
972	20	15	-	-	-
973	>250	>250	-	-	-
974	1.1	7.6	-	-	20
975	0.33	83	-	-	20
976	17	6.4	-	-	20
977	48	1.0	-	-	4.9
978	1.3	4.9	-	-	-

979	0.91	55	-	-	20
980	5.7	13	-	-	-
981	2.1	28	-	-	13
982	8.1	1.7	-	-	20
983	3.5	7.2	-	-	13
984	1.5	0.88	-	-	-
985	2.2	3.0	-	4.1	9.7
986	4.2	2.6	-	3.7	20
987	2.9	1.8	-	-	7.3
988	2.8	5.3	-	-	20
989	5.2	32	-	-	20
990	0.74	25	-	-	20
991	0.31	0.80	-	-	11
992	1.3	3.2	-	-	5.8
993	1.3	3.9	-	-	3.8
994	6.4	110	-	-	20
995	3.2	5.6	-	-	2.5
996	4.1	5.8	-	-	20
997	1.1	3.3	-	-	20
998	21	>250	-	-	-
999	0.27	-	-	-	17
1000	2.7	6.2	-	-	4.0
1001	1.5	4.6	-	-	4.7
1002	2.7	4.7	-	-	5.5
1003	2.8	3.9	-	-	20
1004	3.9	11	-	-	3.5
1005	0.87	7.7	-	-	20
1006	2.6	7.0	-	-	11
1007	0.42	3.9	-	-	-
1008	1.7	7.1	-	-	-

1009	1.8	6.7	-	-	20
1010	1.8	1.0	-	-	2.0
1011	1.2	8.3	-	-	20
1012	0.35	1.4	-	-	-
1013	7.3	47	-	-	1.4
1014	1.3	1.9	-	-	20
1015	1.4	8.2	-	-	2.7
1016	3.3	7.5	-	-	3.3
1017	7.2	8.4	-	-	3.3
1018	81	74	-	-	20
1019	32	5.9	-	-	20
1020	32	21	-	-	20
1021	5.7	19	-	-	8.9
1022	2.9	12	-	-	2.5
1023	3.6	13	-	-	3.5
1024	0.44	2.2	-	-	1.2
1025	1.2	19	-	-	2.0
1026	20	65	-	-	20
1027	29	2.2	-	-	7.3
1028	1.5	7.0	-	-	2.8
1029	0.45	2.1	-	-	3.6
1030	2.2	1.1	-	-	0.67
1031	0.26	0.24	0.0013	-	0.085
1032	0.31	0.28	-	-	0.28
1033	0.098	0.059	0.19	-	0.12
1034	0.064	0.34	0.017	-	0.23
1035	0.37	1.1	-	-	0.29
1036	0.30	0.52	-	-	0.20
1037	0.049	0.28	0.014	-	0.13
1038	0.077	0.85	0.021	-	0.28

1039	0.11	0.087	-	-	0.091
1040	0.042	0.059	-	-	0.057
1041	0.036	0.043	-	-	0.23
1042	0.17	0.063	-	-	0.13
1043	0.049	0.29	-	-	0.39
1044	-	0.070	-	-	0.35
1045	0.56	0.12	-	-	0.17
1046	0.090	0.054	-	-	0.14
1047	0.21	0.27	-	-	-
1048	0.083	0.15	-	-	0.19
1049	0.015	0.042	-	-	0.13
1050	0.51	0.90	-	-	4.4
1051	0.27	0.21	-	-	0.042
1052	2.5	2.0	-	-	0.19
1053	0.021	0.14	-	-	0.21
1054	0.47	0.59	-	-	2.7
1055	0.017	0.016	-	-	0.016
1056	0.88	0.59	-	-	0.58
1057	0.023	0.040	-	-	-
1058	0.75	0.57	-	-	-
1059	0.0090	0.044	-	-	-
1060	0.34	0.63	-	-	2.5
1061	0.011	0.10	-	-	-
1062	0.058	0.076	-	-	0.11
1063	1.1	1.8	-	-	0.43
1064	0.080	0.039	-	-	-
1065	-	0.031	-	-	-
1066	0.028	0.030	-	-	-
1067	0.079	0.047	-	-	0.011
1068	0.043	0.092	-	-	0.25

1069	0.060	0.91	-	-	2.1
1070	0.013	0.18	-	-	1.1
1071	0.014	0.044	-	-	0.19
1072	0.10	0.75	-	-	0.77
1073	0.033	0.12	-	-	0.21
1074	0.044	0.047	-	-	0.042
1075	0.011	0.027	-	-	0.037
1076	0.11	1.0	-	-	1.7
1077	0.46	0.32	-	-	0.14
1078	2.7	0.11	-	-	0.97
1079	0.028	0.089	-	-	0.65
1080	0.64	0.69	-	-	0.24
1081	1.5	0.68	-	-	0.25
1082	5.2	1.5	-	-	0.58
1083	0.037	0.079	-	-	0.075
1084	1.7	5.0	-	-	2.6
1085	0.36	0.032	-	-	0.16
1086	6.2	2.1	-	-	2.5
1087	0.072	0.086	-	-	-
1088	3.4	4.9	-	-	-
1089	0.51	0.12	-	-	-
1090	4.1	1.8	-	-	-
1091	0.23	0.11	-	-	0.14
1092	3.7	4.0	-	-	3.2
1093	0.25	0.18	-	-	0.13
1094	0.46	2.1	-	-	-
1095	0.027	0.l018	-	-	-
1096	2.2	1.4	-	-	-
1097	0.40	0.21	-	-	0.66
1098	0.57	0.30	-	-	0.15

1099	1.7	1.5	0.0025	-	0.22
1100	0.39	0.37	0.0046	-	0.12
1101	0.35	0.24	-	-	0.23
1102	0.64	1.4	0.031	-	0.22
1103	0.25	0.27	0.021	-	0.26
1104	0.25	0.90	0.056	-	0.30
1105	0.15	0.44	0.20	-	0.32
1106	0.27	0.12	-	-	0.52
1107	0.065	0.13	-	-	0.077
1108	0.031	0.090	-	-	-
1109	0.73	0.47	-	-	0.92
1110	-	0.16	-	-	1.3
1111	0.20	0.078	-	-	0.31
1112	1.2	0.15	-	-	0.17
1113	0.62	0.31	-	-	1.0
1114	0.056	0.40	-	-	0.10
1115	0.084	1.4	-	-	0.80
1116	0.031	0.013	-	-	-
1117	0.015	0.017	-	-	0.15
1118	0.40	0.58	-	-	0.36
1119	1.0	0.43	-	-	17
1120	0.11	0.075	0.032	-	0.68
1121	1.8	2.7	-	-	-
1122	0.71	0.84	-	-	-
1123	1.2	4.7	-	-	2.6
1124	0.88	3.1	-	-	1.4
1125	0.36	1.5	-	-	0.17
1126	1.2	3.0	-	-	0.95
1127	0.68	2.4	-	-	0.52
1128	0.73	0.94	-	-	0.55

1129	0.11	1.8	-	-	0.41
1130	0.17	0.43	-	-	0.28
1131	0.073	0.18	-	-	0.43
1132	0.62	0.79	-	-	1.6
1133	1.6	0.13	-	-	0.57
1134	0.36	0.13	-	-	0.34
1135	0.018	0.36	0.022	-	0.32
1136	1.1	11	-	-	2.3
1137	0.026	0.045	-	-	0.29
1138	0.98	1.4	-	-	3.7
1139	0.064	0.10	-	-	1.1
1140	1.6	0.99	-	-	3.4
1141	0.0083	0.37	-	-	0.47
1142	0.70	1.6	-	-	1.2
1143	1.4	13	-	-	4.0
1144	0.26	1.5	-	-	0.25
1145	0.31	0.86	-	-	3.3
1146	0.013	0.41	-	-	1.2
1147	1.2	3.6	-	-	9.0
1148	0.038	0.16	-	-	1.2
1149	0.65	3.5	-	-	0.51
1150	18	18	-	-	-
1151	9.6	22	-	-	-
1152	7.4	24	10	-	0.78
1153	6.6	32	-	-	-
1154	8.1	50	-	-	2.4
1155	1.8	0.66	0.0035	-	0.86
1156	2.5	0.44	0.019	-	0.34
1157	4.2	0.70	-	-	0.27
1158	6.5	1.3	-	-	0.35

1159	0.36	0.13	-	-	0.30
1160	1.5	1.7	-	-	1.1
1161	18	0.33	-	-	15
1162	0.48	0.55	-	-	-
1163	10	7.5	-	-	-
1164	18	0.67	0.017	-	0.34
1165	3.4	1.1	-	-	0.24
1166	1.8	0.37	-	-	0.35
1167	50	6.6	0.047	-	0.97
1168	83	60	-	-	20
1169	39	6.2	-	-	2.3
1170	0.76	0.17	-	-	0.23
1171	1.5	0.35	-	-	0.17
1172	22	3.2	-	-	0.42
1173	10	0.98	-	-	1.4
1174	11	0.43	-	-	1.4
1175	21	1.0	-	-	20
1176	12	2.9	-	-	-
1177	10	0.62	-	-	-
1178	43	0.72	-	-	3.1
1179	>250	0.85	-	-	20
1180	7.6	1.4			-
1181	77	2.5			-
1182	34	1.2			20
1183	>250	8.9			9.2
1184	110	11	-	-	-
1185	81	2.4	-	-	4.3
1186	>250	30	-	-	-
1187	150	2.9	-	-	-
1188	0.029	0.78	-	-	-

1189	0.81	2.6	-	-	1.2
1190	2.3	5.9	-	-	1.2
1191	0.20	42	-	-	20
1192	2.3	130	-	-	20
1193	0.20	0.68	-	-	2.8
1194	0.019	0.10	-	-	0.19
1195	0.83	0.28	-	-	-
1196	1.4	0.27	-	-	-
1197	9.5	1.6	-	-	3.5
1198	0.99	1.1	-	-	1.7
1199	0.020	0.037	-	-	0.034
1200	0.25	0.053	-	-	0.23
1201	13	3.4	-	-	5.6
1202	2.2	-	-	-	1.3
1203	3.0	1.6	-	-	20
1204	0.12	0.47	-	-	0.54
1205	1.7	2.7	-	-	8.0
1206	-	-	-	-	2.1
1207	14	1.4	-	-	13
1208	1.1	0.037	-	-	1.0
1209	20	1.2	-	-	12
1210	9.3	0.018	-	-	0.88
1211	13	0.67	-	-	8.3
1212	23	0.11	-	-	11
1213	56	3.6	-	-	8.4
1214	0.075	0.075	-	-	0.22
1215	0.72	0.68	-	-	7.2
1216	83	0.15	-	-	1.8
1217	37	2.1	-	-	4.6
1218	0.067	0.069	-	-	0.32

1219	0.067	0.069	-	-	0.32
1220	0.11	0.095	-	-	0.12
1221	0.85	2.7	-	-	4.2
1222	0.016	0.11	-	-	0.52
1223	0.016	0.11	-	-	0.52
1224	0.041	1.4	-	-	1.8
1225	0.15	1.2	-	-	7.7
1226	0.75	1.7	-	-	8.7
1227	0.051	0.11	-	-	0.67
1228	5.4	3.0	-	-	-
1229	0.30	0.16	-	-	0.51
1230	-	0.16	-	-	0.10
1231	3.8	0.11	-	-	1.2
1232	33	1.4	-	-	20
1233	0.29	0.10	-	-	0.38
1234	2.2	1.4	-	-	5.4
1235	1.1	0.63	-	-	3.3
1236	11	0.043	-	-	1.3
1237	6.1	0.58	-	-	12
1238	0.20	3.2	-	-	9.7
1239	26	23	-	-	20
1240	3.5	0.15	-	-	-
1241	3.8	0.60	-	-	-
1242	0.20	0.019	-	-	0.18
1243	2.7	0.25	-	-	3.8
1244	0.66	0.030	-	-	0.12
1245	4.1	1.4	-	-	4.9
1246	11	0.10	-	-	2.1
1247	24	7.4	-	-	20
1249	51	0.64	-	-	17

1250	20	1.7	-	-	18
1251	1.6	0.25	-	-	3.9
1252	5.7	3.1	-	-	7.7
1253	1.9	0.34	-	-	1.8
1254	1.9	0.34	-	-	1.8
1255	3.1	2.0	-	-	2.9
1256	0.68	0.18	-	-	0.48
1257	7.9	1.1	-	-	1.7
1258	2.2	0.015	-	-	2.6
1259	5.6	0.67	-	-	4.9
1260	54	0.086	-	-	-
1261	4.2	1.1	-	-	-
1262	5.4	1.3	-	-	-
1263	0.95	0.15	-	-	-
1264	10	3.6	-	-	-
1265	0.049	0.048	-	-	0.12
1266	-	-	-	-	1.4
1267	3.5	0.11	-	-	0.73
1268	2.1	1.0	-	-	5.2
1269	0.12	0.47	-	-	0.54
1270	1.7	2.7	-	-	8.0
1271	0.15	0.030	-	-	-
1272	5.0	0.66	-	-	-
1273	0.18	0.36	-	-	1.7
1274	0.59	-	-	-	3.3
1275	0.14	0.26	-	-	0.19
1276	0.071	0.24	-	-	0.49
1277	0.069	0.61	-	-	1.4
1278	0.22	0.40	-	-	2.0
1279	1.4	1.4	-	-	-

1280	1.3	8.5	-	-	9.9
1281	0.49	1.1	-	-	1.6
1282	1.4	2.1	-	-	5.2
1283	4.1	7.6	-	-	4.0
1284	0.76	-	-	-	2.8
1285	0.026	0.017	-	-	0.092
1286	0.038	0.10	-	-	0.27
1287	250	3.7	-	-	8.4
1288	290	-	-	-	8.8
1289	51	130	-	-	20
1290	170	43	-	-	20
1291	97	96	-	-	20
1292	8.0	4.1	-	-	12
1293	100	6.1	-	-	-
1294	250	220	-	-	20
1295	130	47	-	-	-
1296	2.4	5	-	-	20
1297	0.22	0.092	-	-	2.7
1298	2.6	2.7	-	-	13
1299	89	26	-	-	15
1300	14	1.8	-	-	7.0
1301	91	3.6	-	-	-
1302	130	6.6	-	-	20
1303	65	2.9	-	-	20
1304	110	17	-	-	-
1305	130	7.5	-	-	20
1306	9.4	1.1	-	-	2.9
1307	5.6	14	-	-	20
1308	20	2.2	-	-	2.1
1309	4.6	13	-	-	7.9

1310	6.2	7.5	-	-	3.6
1311	120	19	-	-	11
1312	0.10	0.15	-	-	0.33
1313	2.2	5.3	-	-	4.8
1314	10	0.049	-	-	0.46
1315	79	1.4	-	-	20
1316	1.8	0.018	-	-	4.5
1317	8.0	0.97	-	-	2.9
1318	0.0062	0.034	-	-	0.088
1319	0.099	0.61	-	-	-
1320	75	0.16	-	-	7.0
1321	7.5	0.31	-	-	3.0
1322	130	53	-	-	-
1323	130	7.1	-	-	-
1324	12	0.14	-	-	0.69
1325	1.3	0.91	-	-	1.8
1326	1.2	0.47	-	-	1.7
1327	0.20	0.29	-	-	0.18
1328	4.9	1.5	-	-	3.4
1329	1.5	26	-	-	3.6
1330	0.044	0.38	-	-	1.5
1331	-	0.31	-	-	0.44
1332	0.53	0.61	-	-	4.4
1333	0.37	0.16	-	-	0.31
1334	0.11	0.14	-	-	0.26
1336	1.8	14	-	-	11
1337	1.8	8.2	-	-	2.7
1338	0.069	0.029	-	-	0.13
1339	0.27	0.16	-	-	0.10
1340	0.63	0.040	-	-	0.080

1341	4.4	1.4	-	-	2.0
1342	0.044	0.38	-	-	1.5
1343	0.0044	0.016	-	-	0.051
1344	0.0044	0.016	-	-	0.051
1345	0.041	0.075	-	-	0.48
1346	0.052	0.45	-	-	6.0
1347	-	0.17	-	-	0.73
1348	0.11	0.015	-	-	0.029
1349	5.4	2.2	-	-	0.58
1350	0.097	0.011	-	-	0.030
1351	1.1	0.78	-	-	0.74
1352	0.12	0.016	-	-	0.028
1353	0.46	0.51	-	-	-
1354	1.6	0.84	-	-	1.2
1355	0.062	0.033	-	-	0.028
1356	1.9	3.4	-	-	1.3
1357	0.12	0.020	-	-	-
1358	1.7	0.68	-	-	1.2
1359	0.052	0.025	-	-	0.044
1360	0.83	0.11	-	-	0.70
1361	0.011	0.011	-	-	-
1362	0.16	0.050	-	-	-
1363	0.045	0.55	-	-	0.43
1364	0.15	0.029	-	-	0.058
1365	0.48	0.48	-	-	2.2
1366	0.024	0.015	-	-	0.011
1367	0.17	2.9	-	-	1.9
1368	0.33	0.034	-	-	0.063
1369	1.4	0.75	-	-	1.3
1370	0.023	0.14	-	-	0.24

1371	0.021	0.058	-	-	0.15
1372	0.46	1.7	-	-	1.4
1373	0.0095	0.032	-	-	0.095
1374	0.29	0.28	-	-	2.7
1375	0.19	0.89	-	-	1.8
1376	0.84	17	-	-	-
1377	0.029	0.27	-	-	2.0
1378	1.4	2.8	-	-	9.5
1379	0.0088	0.16	-	-	0.51
1380	0.85	0.18	-	-	0.47
1381	19	2.1	-	-	20
1382	0.66	0.060	-	-	
1383	0.97	0.48	-	-	7.0
1384	9.4	0.26	-	-	8.0
1385	5.9	0.70	-	-	5.3
1386	0.14	2.2	-	-	3.9
1387	2.6	12	-	-	20
1388	1.1	2.8	-	-	0.88
1389	0.17	0.88	-	-	0.92
1390	4.0	15	-	-	14
1391	0.15	2.0	-	-	0.70
1392	1.9	3.8	-	-	14
1393	0.022	0.016	-	-	
1394	0.053	0.037	-	-	0.45
1395	-	0.070	-	-	0.19
1396	0.062	0.012	-	-	0.026
1397	1.3	0.054	-	-	-
1398	5.5	1.6	-	-	-
1399	0.16	0.45	-	-	3.0
1400	0.053	0.020	-	-	0.12

1401	0.30	0.049	-	-	0.47
1402	0.30	0.10	-	-	0.26
1403	1.1	0.045	-	-	1.9
1404	0.90	0.050	-	-	0.9
1405	0.96	0.057	-	-	0.48
1406	2.7	0.95	-	-	12
1407	7.1	0.35	-	-	4.4
1408	0.019	0.083	-	-	
1409	9.2	0.81	-	-	2.3
1410	22	0.098	-	-	1.8
1411	0.20	1.2	-	-	2.2
1412	0.29	1.7	-	-	1.6
1413	-	1.8	-	-	1.4
1414	40	4.9	-	-	10
1415	19	1.8	-	-	6.9
1416	48	52	-	-	20
1417	26	65	-	-	11
1418	67	62	-	-	20
1419	0.075	0.68	-	-	1.1
1420	0.82	1.7	-	-	1.7
1421	2.1	0.47	-	-	1.5
1422	0.29	4.2	-	-	6.9
1423	50	44	-	-	20
1424	3.7	14	-	-	20
1425	5.9	4.9	-	-	20
1426	33	4.0	-	-	20
1427	21	5.2	-	-	20
1428	34	53	-	-	20
1429	48	18	-	-	20
1430	21	4.7	-	-	7.0

1431	59	12	-	-	13
1432	2.1	7.7	-	-	20
1433	2.5	2.8	-	-	13
1434	2.1	0.96	-	-	21
1435	160	250	-	-	-
1436	11	5.6	-	-	-
1437	150	250	-	-	-
1438	250	250	-	-	-
1439	0.20	0.65	-	-	0.25
1440	1.6	1.1	-	-	2.1
1441	20	4.8	-	-	5.4
1442	0.065	1.0	-	-	0.53
1443	0.056	0.24	-	-	0.81
1444	10	0.48	-	-	-
1445	5.4	3.6	-	-	5.3
1446	0.26	0.23	-	-	0.23
1447	0.28	0.024	-	-	0.050
1448	4.2	1.7	-	-	1.6
1449	0.61	0.35	-	-	0.87
1450	22	3.6	-	-	6.8
1454	1.6	45	-	-	10

La Tabla 1 enumera los valores de la actividad de IC_{50} de la inhibición de DGK in vitro medidos en los ensayos de liposomas DGKαy DGKζ (LIPGLO).

Los compuestos de la presente invención poseen actividad como inhibidor(es) de uno o ambos de las enzimas DGKα y DGKζ, y por lo tanto, se pueden usar en el tratamiento de enfermedades asociadas con la inhibición de la actividad de DGKαy DGKζ.

Secuencia de nucleótidos que codifica hDGK α - (M1-S735) -Ct-TVMV-His:

1 ATGGCCAAGG AGAGGGGCCT AATAAGCCCC AGTGATTTTG CCCAGCTGCA
51 AAAATACATG GAATACTCCA CCAAAAAGGT CAGTGATGTC CTAAAGCTCT
101 TCGAGGATGG CGAGATGGCT AAATATGTCC AAGGAGATGC CATTGGGTAC
151 GAGGGATTCC AGCAATTCCT GAAAATCTAT CTCGAAGTGG ATAATGTTCC
201 CAGACACCTA AGCCTGGCAC TGTTTCAATC CTTTGAGACT GGTCACTGCT
251 TAAATGAGAC AAATGTGACA AAAGATGTGG TGTGTCTCAA TGATGTTTCC
301 TGCTACTTTT CCCTTCTGGA GGGTGGTCGG CCAGAAGACA AGTTAGAATT
351 CACCTTCAAG CTGTACGACA CGGACAGAAA TGGGATCCTG GACAGCTCAG
401 AAGTGGACAA AATTATCCTA CAGATGATGC GAGTGGCTGA ATACCTGGAT
451 TGGGATGTGT CTGAGCTGAG GCCGATTCTT CAGGAGATGA TGAAAGAGAT
501 TGACTATGAT GGCAGTGGCT CTGTCTCTCA AGCTGAGTGG GTCCGGGCTG
551 GGGCCACCAC CGTGCCACTG CTAGTGCTGC TGGGTCTGGA GATGACTCTG
601 AAGGACGACG GACAGCACAT GTGGAGGCCC AAGAGGTTCC CCAGACCAGT
651 CTACTGCAAT CTGTGCGAGT CAAGCATTGG TCTTGGCAAA CAGGGACTGA
701 GCTGTAACCT CTGTAAGTAC ACTGTTCACG ACCAGTGTGC CATGAAAGCC
751 CTGCCTTGTG AAGTCAGCAC CTATGCCAAG TCTCGGAAGG ACATTGGTGT
801 CCAATCACAT GTGTGGGTGC GAGGAGGCTG TGAGTCCGGG CGCTGCGACC
851 GCTGTCAGAA AAAGATCCGG ATCTACCACA GTCTGACCGG GCTGCATTGT
901 GTATGGTGCC ACCTAGAGAT CCACGATGAC TGCCTGCAAG CGGTGGGCCA
951 TGAGTGTGAC TGTGGGCTGC TCCGGGATCA CATCCTGCCT CCATCTTCCA
1001 TCTATCCCAG TGTCCTGGCC TCTGGACCGG ATCGTAAAAA TAGCAAAACA
1051 AGCCAGAAGA CCATGGATGA TTTAAATTTG AGCACCTCTG AGGCTCTGCG
1101 GATTGACCCT GTTCCTAACA CCCACCCACT TCTCGTCTTT GTCAATCCTA

1151 AGAGTGGCGG GAAGCAGGGG CAGAGGGTGC TCTGGAAGTT CCAGTATATA
1201 TTAAACCCTC GACAGGTGTT CAACCTCCTA AAGGATGGTC CTGAGATAGG
1251 GCTCCGATTA TTCAAGGATG TTCCTGATAG CCGGATTTTG GTGTGTGGTG
1301 GAGACGGCAC AGTAGGCTGG ATTCTAGAGA CCATTGACAA AGCTAACTTG
1351 CCAGTTTTGC CTCCTGTTGC TGTGTTGCCC CTGGGTACTG GAAATGATCT
1401 GGCTCGATGC CTAAGATGGG GAGGAGGTTA TGAAGGACAG AATCTGGCAA
1451 AGATCCTCAA GGATTTAGAG ATGAGTAAAG TGGTACATAT GGATCGATGG
1501 TCTGTGGAGG TGATACCTCA ACAAACTGAA GAAAAAAGTG ACCCAGTCCC
1551 CTTTCAAATC ATCAATAACT ACTTCTCTAT TGGCGTGGAT GCCTCTATTG
1601 CTCATCGATT CCACATCATG CGAGAGAAAT ATCCGGAGAA GTTCAACAGC
1651 AGAATGAAGA ACAAGCTATG GTACTTCGAA TTTGCCACAT CTGAATCCAT
1701 CTTCTCAACA TGCAAAAAGC TGGAGGAGTC TTTGACAGTT GAGATCTGTG
1751 GGAAACCGCT GGATCTGAGC AACCTGTCCC TAGAAGGCAT CGCAGTGCTA
1801 AACATCCCTA GCATGCATGG TGGCTCCAAC CTCTGGGGTG ATACCAGGAG
1851 ACCCCATGGG GATATCTATG GGATCAACCA GGCCTTAGGT GCTACAGCTA
1901 AAGTCATCAC CGACCCTGAT ATCCTGAAAA CCTGTGTACC AGACCTAAGT
1951 GACAAGAGAC TGGAAGTGGT TGGGCTGGAG GGTGCAATTG AGATGGGCCA
2001 AATCTATACC AAGCTCAAGA ATGCTGGACG TCGGCTGGCC AAGTGCTCTG
2051 AGATCACCTT CCACACCACA AAAACCCTTC CCATGCAAAT TGACGGAGAA
2101 CCCTGGATGC AGACGCCCTG TACAATCAAG ATCACCCACA AGAACCAGAT
2151 GCCCATGCTC ATGGGCCCAC CCCCCCGCTC CACCAATTTC TTTGGCTTCT
2201 TGAGCGGATC CTCGGAGACA GTGCGGTTTC AGGGACACCA CCACCATCAC
2251 CACTGA
SEQ ID NO: 1)

Secuencia de aminoácidos de hDGKα- (M1-S735) -Ct-TVMV-His:

0001 MAKERGLISP SDFAQLQKYM EYSTKKVSDV LKLFEDGEMA KYVQGDAI GY EGFQQFLKIY 0060

0061 LEVDNVPRHL SLALFQSFET GHCLNETNVT KDVVCLNDVS ciFSLLEGG R PEDKLEFTFK 0120

0121 LYDTDRNGIL DSSEVDKIIL QMMRVAEYLD WDVSELRPIL QEMMKEIDY D GSGSVSQAEW 0180

0181 VRAGATTVPL LVLLGLEMTL KDDGQHMWRP KRFPRPVYCN LCESSIGL GK QGLSCNLCKY 0240

0241 TVHDQCAMKA LPCEVStiAK SRKDIGVQSH VWVRGGCESG RCDRCQK KIR IYHSLTGLHC 0300

0301 VWCHLEIHDD CLQAVGHECD CGLLRDHILP PSSIYPSVLA SGPDRKNS KT SQKTMDDLNL 0360

0361 STSEALRIDP VPNTHPLLVF VNPKSGGKQG QRVLWKFQYI LNPRQVFN LL KDGPEIGLRL 0420

0421 FKDVPDSRIL VCGGDGTVGW ILETIDKANL PVLPPVAVLP LGTGNDLAR C LRWGGGYEGQ 0480

0481 NLAKILKDLE MSKVVHMDRW SVEVIPQQTE EKSDPVPFQI INNYFSIGV D ASIAHRFHIM 0540

0541 REKYPEKFNS RMKNKLWYFE FATSESIFST CKKLEESLTV EICGKPLDL S NLSLEGIAVL 0600

0601 NIPSMHGGSN LWGDTRRfG DIYGINQALG ATAKVITDPD ILKTCVPDLS DKRLEVVGLE 0660

0661 GAIEMGQIYT KLKNAGRRLA KCSEITFHTT KTLPMQIDGE PWMQTPCTI K ITHKNQMPML 0720

0721 MGPPPRSTNF FGFLSGSSET VRFQGHHHHH H 0751

SEQ ID NO: 2)

Secuencia de nucleótidos que codifica hDGKζ- (M1-A928)-variante de transcripción -2 Ct-TVMV-His:

1 ATGGAGCCGC GGGACGGTAG CCCCGAGGCC CGGAGCAGCG ACTCCGAGTC
51 GGCTTCCGCC TCGTCCAGCG GCTCCGAGCG CGACGCCGGT CCCGAGCCGG
101 ACAAGGCGCC GCGGCGACTC AACAAGCGGC GCTTCCCGGG GCTGCGGCTC
151 TTCGGGCACA GGAAAGCCAT CACGAAGTCG GGCCTCCAGC ACCTGGCCCC
201 CCCTCCGCCC ACCCCTGGGG CCCCGTGCAG CGAGTCAGAG CGGCAGATCC
251 GGAGTACAGT GGACTGGAGC GAGTCAGCGA CATATGGGGA GCACATCTGG
301 TTCGAGACCA ACGTGTCCGG GGACTTCTGC TACGTTGGGG AGCAGTACTG
351 TGTAGCCAGG ATGCTGCAGA AGTCAGTGTC TCGAAGAAAG TGCGCAGCCT
401 GCAAGATTGT GGTGCACACG CCCTGCATCG AGCAGCTGGA GAAGATAAAT
451 TTCCGCTGTA AGCCGTCCTT CCGTGAATCA GGCTCCAGGA ATGTCCGCGA
501 GCCAACCTTT GTACGGCACC ACTGGGTACA CAGACGACGC CAGGACGGCA
551 AGTGTCGGCA CTGTGGGAAG GGATTCCAGC AGAAGTTCAC CTTCCACAGC
601 AAGGAGATTG TGGCCATCAG CTGCTCGTGG TGCAAGCAGG CATACCACAG
651 CAAGGTGTCC TGCTTCATGC TGCAGCAGAT CGAGGAGCCG TGCTCGCTGG
701 GGGTCCACGC AGCCGTGGTC ATCCCGCCCA CCTGGATCCT CCGCGCCCGG
751 AGGCCCCAGA ATACTCTGAA AGCAAGCAAG AAGAAGAAGA GGGCATCCTT
801 CAAGAGGAAG TCCAGCAAGA AAGGGCCTGA GGAGGGCCGC TGGAGACCCT
851 TCATCATCAG GCCCACCCCC TCCCCGCTCA TGAAGCCCCT GCTGGTGTTT
901 GTGAACCCCA AGAGTGGGGG CAACCAGGGT GCAAAGATCA TCCAGTCTTT
951 CCTCTGGTAT CTCAATCCCC GACAAGTCTT CGACCTGAGC CAGGGAGGGC
1001 CCAAGGAGGC GCTGGAGATG TACCGCAAAG TGCACAACCT GCGGATCCTG
1051 GCGTGCGGGG GCGACGGCAC GGTGGGCTGG ATCCTCTCCA CCCTGGACCA
1101 GCTACGCCTG AAGCCGCCAC CCCCTGTTGC CATCCTGCCC CTGGGTACTG

1151 GCAACGACTT GGCCCGAACC CTCAACTGGG GTGGGGGCTA CACAGATGAG
1201 CCTGTGTCCA AGATCCTCTC CCACGTGGAG GAGGGGAACG TGGTACAGCT
1251 GGACCGCTGG GACCTCCACG CTGAGCCCAA CCCCGAGGCA GGGCCTGAGG
1301 ACCGAGATGA AGGCGCCACC GACCGGTTGC CCCTGGATGT CTTCAACAAC
1351 TACTTCAGCC TGGGCTTTGA CGCCCACGTC ACCCTGGAGT TCCACGAGTC
1401 TCGAGAGGCC AACCCAGAGA AATTCAACAG CCGCTTTCGG AATAAGATGT
1451 TCTACGCCGG GACAGCTTTC TCTGACTTCC TGATGGGCAG CTCCAAGGAC
1501 CTGGCCAAGC ACATCCGAGT GGTGTGTGAT GGAATGGACT TGACTCCCAA
1551 GATCCAGGAC CTGAAACCCC AGTGTGTTGT TTTCCTGAAC ATCCCCAGGT
1601 ACTGTGCGGG CACCATGCCC TGGGGCCACC CTGGGGAGCA CCACGACTTT
1651 GAGCCCCAGC GGCATGACGA CGGCTACCTC GAGGTCATTG GCTTCACCAT
1701 GACGTCGTTG GCCGCGCTGC AGGTGGGCGG ACACGGCGAG CGGCTGACGC
1751 AGTGTCGCGA GGTGGTGCTC ACCACATCCA AGGCCATCCC GGTGCAGGTG
1801 GATGGCGAGC CCTGCAAGCT TGCAGCCTCA CGCATCCGCA TCGCCCTGCG
1851 CAACCAGGCC ACCATGGTGC AGAAGGCCAA GCGGCGGAGC GCCGCCCCCC
1901 TGCACAGCGA CCAGCAGCCG GTGCCAGAGC AGTTGCGCAT CCAGGTGAGT
1951 CGCGTCAGCA TGCACGACTA TGAGGCCCTG CACTACGACA AGGAGCAGCT
2001 CAAGGAGGCC TCTGTGCCGC TGGGCACTGT GGTGGTCCCA GGAGACAGTG
2051 ACCTAGAGCT CTGCCGTGCC CACATTGAGA GACTCCAGCA GGAGCCCGAT
2101 GGTGCTGGAG CCAAGTCCCC GACATGCCAG AAACTGTCCC CCAAGTGGTG
2151 CTTCCTGGAC GCCACCACTG CCAGCCGCTT CTACAGGATC GACCGAGCCC
2201 AGGAGCACCT CAACTATGTG ACTGAGATCG CACAGGATGA GATTTATATC
2251 CTGGACCCTG AGCTGCTGGG GGCATCGGCC CGGCCTGACC TCCCAACCCC

2301 CACTTCCCCT CTCCCCACCT CACCCTGCTC ACCCACGCCC CGGTCACTGC
2351 AAGGGGATGC TGCACCCCCT CAAGGTGAAG AGCTGATTGA GGCTGCCAAG
2401 AGGAACGACT TCTGTAAGCT CCAGGAGCTG CACCGAGCTG GGGGCGACCT
2451 CATGCACCGA GACGAGCAGA GTCGCACGCT CCTGCACCAC GCAGTCAGCA
2501 CTGGCAGCAA GGATGTGGTC CGCTACCTGC TGGACCACGC CCCCCCAGAG
2551 ATCCTTGATG CGGTGGAGGA AAACGGGGAG ACCTGTTTGC ACCAAGCAGC
2601 GGCCCTGGGC CAGCGCACCA TCTGCCACTA CATCGTGGAG GCCGGGGCCT
2651 CGCTCATGAA GACAGACCAG CAGGGCGACA CTCCCCGGCA GCGGGCTGAG
2701 AAGGCTCAGG ACACCGAGCT GGCCGCCTAC CTGGAGAACC GGCAGCACTA
2751 CCAGATGATC CAGCGGGAGG ACCAGGAGAC GGCTGTGGGA TCCTCGGAGA
2801 CAGTGCGGTT TCAGGGACAC CACCACCATC ACCACTGA
SEQ ID NO: 3)

Secuencia de aminoácidos de hDGKζ- (M1-A928) -transcripción variante-2 Ct-TVMV-His:

0001 MEPRDGSPEA RSSDSESASA SSSGSERDAG PEPDKAPRRL NKRRFP GLRL FGHRKAITKS 0060

0061 GLQHLAPPPP TPGAPCSESE RQIRSTVDWS ESAtiGEHIW FETNVSGDF C YVGEQYCVAR 0120

0121

mLQKSVSRRK CAACKIVVHT PCIEQLEKIN FRCKPSFRES GSRNVREPTF VR HHWVHRRR 0180

0181 QDGKCRHCGK GFQQKFTFHS KEIVAISCSW CKQAYHSKVS CFMLQQI EEP CSLGVHAAVV 0240

0241 IPPTWILRAR RPQNTLKASK KKKRASFKRK SSKKGPEEGR WRPFIIRPT P SPLMKPLLVF 0300

0301 VNPKSGGNQG AKIIQSFLWY LNPRQVFDLS QGGPKEALEM YRKVHNL RIL ACGGDGTVGW 0360

0361 ILSTLDQLRL KPPPPVAILP LGTGNDLART LNWGGGYTDE PVSKILSHVE EGNVVQLDRW 0420

0421 DLHAEPNPEA GPEDRDEGAT DRLPLDVFNN YFSLGFDAHV TLEFHESR EA NPEKFNSRFR 0480

0481 NKMFYAGTAF SDFLMGSSKD LAKHIRVVCD GMDLTPKIQD LKPQCVVF LN IPRYCAGTMP 0540

0541 WGHPGEHHDF EPQRHDDGYL EVIGFTMTSL AALQVGGHGE RLTQCR EVVL TTSKAIPVQV 0600

0601 DGEPCKLAAS RIRIALRNQA TMVQKAKRRS AAPLHSDQQP VPEQLRIQ VS RVSMHDYEAL 0660

0661 hiDKEQLKEA SVPLGTVVVP GDSDLELCRA HIERLQQEPD GAGAKSPTC Q KLSPKWCFLD 0720

0721 ATTASRFYRI DRAQEHLNYV TEIAQDEIYI LDPELLGASA RPDLPTPTSP LPTSPCSPTP 0780

0781 RSLQGDAAPP QGEELIEAAK RNDFCKLQEL HRAGGDLMHR DEQSRTL LHH AVSTGSKDVV 0840

0841 RYLLDHAPPE ILDAVEENGE TCLHQAAALG QRTIChiIVE AGASLMKTDQ QGDTPRQRAE 0900

0901 KAQDTELAAY LENRQhiQMI QREDQETAVG SSETVRFQGH HHHHH 0945

SEQ ID NO: 4)