

COMPUESTOS DE 1,8-NAFTIRIDIN-2-ONA PARA EL TRATAMIENTO DE UNA ENFERMEDAD AUTOINMUNITARIA

La presente invención se refiere a compuestos orgánicos útiles para el tratamiento y/o profilaxis en un mamífero, y, en particular, a un antagonista de TLR7 y/o TLR8 y/o TLR9 útil para tratar lupus eritematoso sistémico o nefritis lúpica.

CAMPO DE LA INVENCION

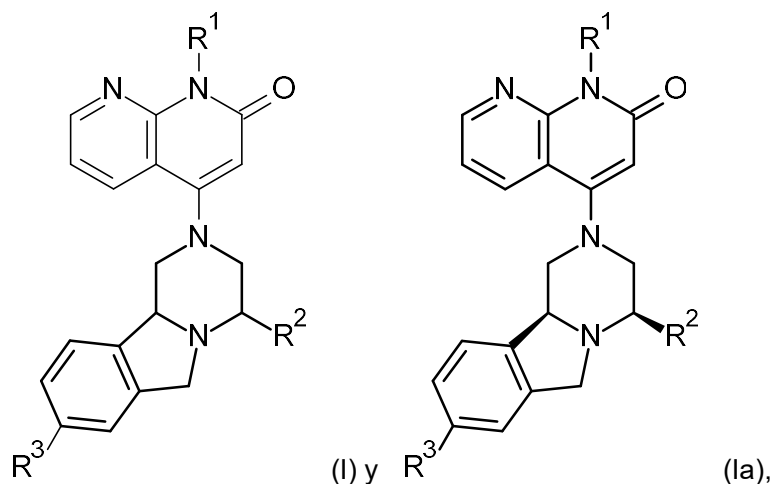
La enfermedad del tejido conectivo (CTD) inmunitaria incluye síndromes autoinmunitarios prototípicos, tales como lupus eritematoso sistémico (SLE), síndrome de Sjögren primario (pSjS), enfermedad mixta del tejido conectivo (MCTD), dermatomiositis/polimiositis (DM/PM), artritis reumatoide (RA) y esclerosis sistémica (SSc). Con excepción de RA, no existen tratamientos realmente eficaces y seguros para los pacientes. SLE representa la CTD prototípica con una prevalencia de 20-150 cada 100.000, y causa inflamación amplia y daño tisular en distintos órganos, desde síntomas comúnmente observados en la piel y articulaciones, hasta insuficiencia renal, pulmonar o cardíaca. Tradicionalmente, SLE se trató con fármacos antiinflamatorios o inmunodepresores. No obstante, el uso a largo plazo de un fármaco inmunodepresor, por ejemplo corticoesteroides, es solo parcialmente eficaz, y se asocia con toxicidad y efectos secundarios no deseados. Belimumab es el único fármaco aprobado por la FDA para lupus en los últimos 50 años, a pesar de tener una eficacia leve y tardía en solo una fracción de pacientes con SLE (Navarra, S. V. *et al Lancet* **2011**, 377, 721.). Otros productos biológicos, tales como mAb anti-CD20, mAb contra o receptores solubles de citocinas específicas, fracasaron en la mayoría de estudios clínicos. Por lo tanto, se necesitan tratamientos novedosos que proporcionen una mejora sostenida en una mayor proporción de grupos de pacientes y sean más seguros para el uso crónico en diversas enfermedades autoinmunitarias y autoinflamatorias.

Los receptores tipo Toll (TLR) son una importante familia de receptores de reconocimiento de patrones (PRR) que pueden iniciar respuestas inmunitarias amplias en diversas células inmunitarias. Al ser sensores de defensa del huésped naturales, los TLR endosómicos 7, 8 y 9 reconocen ácidos nucleicos derivados de virus y bacterias; específicamente, TLR7/8 y TLR9 reconocen ARN monocatenario (ssARN) y CpG-ADN monocatenario, respectivamente. No obstante, la detección de ácido nucleico aberrante de TLR7,8,9 se considera un nodo clave en diversas enfermedades autoinmunitarias y autoinflamatorias (Krieg, A. M. *et al. Immunol. Rev.* **2007**, 220, 251. Jiménez-Dalmaroni,

M. J. *et al Autoimmun Rev.* **2016**, *15*, 1. Chen, J. Q., *et al. Clinical Reviews in Allergy & Immunology* **2016**, *50*, 1.). Los anticuerpos anti-ARN y anti-ADN son marcadores de diagnóstico de SLE muy conocidos, y estos anticuerpos pueden proporcionar auto-ARN y auto-ADN a los endosomas. Mientras que los complejos auto-ARN pueden reconocerse mediante TLR7 y TLR8, los complejos auto-ADN pueden desencadenar la activación de TLR9. De hecho, la depuración anómala de auto-ARN y auto-ADN de sangre y/o tejidos es evidente en pacientes con SLE (lupus eritematoso sistémico). Se informó que TLR7 y TLR9 se regulan de manera ascendente en tejidos de SLE, y se correlacionan con la cronicidad y actividad de la nefritis lúpica, respectivamente. En los linfocitos B de pacientes con SLE, la expresión de TLR7 se correlaciona con la producción de anticuerpos anti-RNP, mientras que la expresión de TLR9 con los niveles de anticuerpos IL-6 y anti-dsADN. Consecuentemente, en modelos de ratón de lupus, TLR7 se necesita para anticuerpos anti-ARN, y TLR9 se necesita para anticuerpos anti-nucleosoma. Por el contrario, la sobreexpresión de TLR7 o TLR8 humano en ratones promueve la autoinmunidad y autoinflamación. Además, la activación de TLR8 contribuye específicamente a la secreción de citocina inflamatoria de mDC/macrófagos, NETosis de neutrófilos, inducción de linfocitos Th17 y supresión de linfocitos Treg. Además de la función descrita de TLR9 en la promoción de la producción de linfocitos B por parte de autoanticuerpos, la activación de TLR9 mediante auto-ADN en pDC también produce la inducción de IFN tipo I y otras citocinas inflamatorias. Considerando estas funciones de TLR9 en pDC y linfocitos B, como contribuyentes principales a la patogénesis de enfermedades autoinmunitarias, y la extensiva presencia de complejos de auto-ADN que puede activar con facilidad TLR9 en muchos pacientes con enfermedades autoinmunitarias, también puede resultar beneficioso el bloqueo adicional de las vías de TLR9 mediadas por auto-ADN por sobre la inhibición de las vías de TLR7 y TLR8. En conjunto, las vías de TLR7, 8 y 9 representan nuevas dianas terapéuticas para el tratamiento de enfermedades autoinmunitarias y autoinflamatorias, para las que no existen fármacos orales sin esteroides y no citotóxicos eficaces, y la inhibición de estas vías desde el comienzo puede proporcionar efectos terapéuticos beneficiosos. Por lo tanto, se inventaron compuestos orales que actúan sobre TLR7, TLR8 y TLR9 y los suprimen para tratar enfermedades autoinmunitarias y autoinflamatorias.

SÍNTESIS DE LA INVENCIÓN

La presente invención se refiere a compuestos novedosos de la Fórmula (I) y (Ia),



en donde

R¹ es C₁₋₆alquilo;

R² es C₁₋₆alquilo;

R³ es (C₁₋₆alcoxiC₁₋₆alquil)piperazinilo; (C₁₋₆alquil)₂aminoC₁₋₆alcoxi; 2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptanilo; 3,4,4a,5,7,7a-hexahidro-2H-pirrol[3,4-b][1,4]oxazinilo; 3,8-diazabicyclo[3.2.1]octanilo; 3-oxa-9-azabicyclo[3.3.1]nonanilo; 5-oxa-2,8-diazaespiro[3.5]nonanilo; amino(C₁₋₆alcoxi)piperidinilo; amino(C₁₋₆alcoxi)pirrolidinilo; amino(C₁₋₆alquil)azetidinilo; amino(C₁₋₆alquil)piperidinilo; amino(C₁₋₆alquil)pirrolidinilo; amino-1,4-oxazepanilo; aminohalopirrolidinilo; aminopiperidinilo; C₁₋₆alquil-2,6-diazaespiro[3.3]heptanilo; C₁₋₆alquilpiperazinilo; morfolinilC₃₋₇cicloalquilo; piperazinilo; piperidinilo o pirrolidinilo;

o una sal farmacéuticamente aceptable de aquellos.

Otro objeto de la presente invención se refiere a compuestos novedosos de la Fórmula (I) o (Ia), su fabricación, medicamentos basados en un compuesto de acuerdo con la invención y su producción, así como el uso de compuestos de la Fórmula (I) o (Ia) como antagonista de TLR7 y/o TLR8 y/o TLR9, y para el tratamiento o la profilaxis de lupus eritematoso sistémico o nefritis lúpica. Los compuestos de la Fórmula (I) o (Ia) presentan

actividad de antagonismo de TLR7 y/o TLR8 y/o TLR9 superior. Además, los compuestos de la Fórmula (I) o (Ia) también presentan buena hPBM, citotoxicidad, solubilidad, estabilidad de microsoma humano y perfiles SDPK, así como inhibición de CYP baja.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

DEFINICIONES

El término “C₁₋₆alquilo” indica un grupo alquilo saturado de cadena lineal o ramificada que contiene 1 a 6, en particular, 1 a 4 átomos de carbono, por ejemplo, metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, *n*-butilo, isobutilo, *ter*-butilo y similares. Los grupos “C₁₋₆alquilo” particulares son metilo, etilo y *n*-propilo.

El término “C₃₋₇cicloalquilo” indica un anillo de carbono saturado que contiene de 3 a 7 átomos de carbono, en particular, de 3 a 6 átomos de carbono, por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y similares. Los grupos “C₃₋₇cicloalquilo” particulares son ciclopropilo, ciclopentilo y ciclohexilo.

Los términos “halógeno” y “halo” se usan indistintamente en la presente e indican fluoro, cloro, bromo o yodo.

El término “C₁₋₆alcoxi” indica C₁₋₆alquil-O-.

El término “halopirrolidinilo” indica un pirrolidinilo sustituido una, dos o tres veces con halógeno. Los ejemplos de halopirrolidinilo incluyen, entre otros, difluoropirrolidinilo y fluoropirrolidinilo.

La expresión “sales farmacéuticamente aceptables” indica sales que no son indeseables biológicamente o de otro modo. Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen sales de adición ácidas y básicas.

La expresión “sal de adición ácida farmacéuticamente aceptable” indica aquellas sales farmacéuticamente aceptables formadas con ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido carbónico, ácido fosfórico y ácidos orgánicos seleccionados de clases alifáticas, cicloalifáticas, aromáticas, aralifáticas, heterocíclicas, carboxílicas y sulfónicas de ácidos orgánicos tales como ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico, ácido glicólico, ácido glucónico, ácido láctico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido málico, ácido maleico, ácido malónico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido aspártico, ácido ascórbico,

ácido glutámico, ácido antranílico, ácido benzoico, ácido cinámico, ácido mandélico, ácido embónico, ácido fenilacético, ácido metansulfónico, ácido etansulfónico, ácido *p*-toluensulfónico y ácido salicílico.

La expresión “sal de adición básica farmacéuticamente aceptable” indica aquellas sales farmacéuticamente aceptables formadas con una base orgánica o inorgánica. Los ejemplos de bases inorgánicas aceptables incluyen sales de sodio, potasio, amonio, calcio, magnesio, hierro, zinc, cobre, manganeso y aluminio. Las sales derivadas de bases no tóxicas orgánicas farmacéuticamente aceptables incluyen sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, aminas sustituidas que incluyen aminas sustituidas naturales, aminas cíclicas y resinas de intercambio iónico básicas, tales como resinas de isopropilamina, trimetilamina, dietilamina, trietilamina, tripropilamina, etanolamina, 2-dietilaminoetanol, trimetamina, dicitclohexilamina, lisina, arginina, histidina, cafeína, procaina, hidrabamina, colina, betaina, etilendiamina, glucosamina, metilglucamina, teobromina, purinas, piperizina, piperidina, *N*-etilpiperidina y poliamina.

La expresión “un metabolito activo desde el punto de vista farmacéutico” indica un producto activo desde el punto de vista farmacológico que se produce a través del metabolismo en el cuerpo de un compuesto especificado o una sal de este. Después de ingresar en el cuerpo, la mayoría de los fármacos son sustratos para reacciones químicas que pueden cambiar sus propiedades físicas y efectos biológicos. Estas conversiones metabólicas, que en general afectan la polaridad de los compuestos de la invención, alteran el modo en que los fármacos se distribuyen en y excretan del cuerpo. No obstante, en algunos casos, el metabolismo de un fármaco es necesario para los efectos terapéuticos.

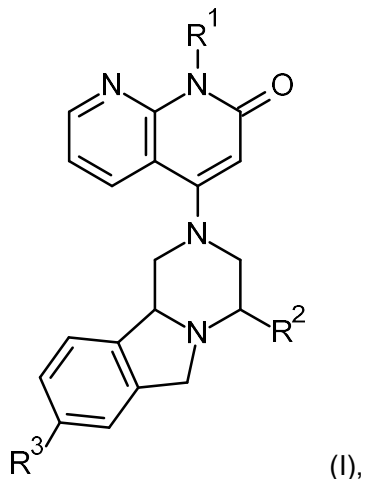
La expresión “cantidad terapéuticamente eficaz” indica una cantidad de un compuesto o molécula de la presente invención que, cuando se administra a un sujeto, (i) trata o previene la enfermedad, la afección, o el trastorno particular, (ii) atenúa, alivia o elimina uno o más síntomas de la enfermedad, la afección o el trastorno particular, o (iii) previene o retrasa la aparición de uno o más síntomas de la enfermedad, la afección o el trastorno particular descrito en la presente. La cantidad terapéuticamente eficaz variará según el compuesto, la enfermedad que se trata, la gravedad de la enfermedad que se trata, la edad y salud relativa del sujeto, la vía y la forma de administración, el criterio del médico clínico o veterinario, y otros factores.

La expresión “composición farmacéutica” indica una mezcla o solución que comprende

una cantidad terapéuticamente eficaz de un ingrediente farmacéutico activo junto con excipientes farmacéuticamente aceptables que se desean administrar a un mamífero, por ejemplo, un ser humano que los necesita.

ANTAGONISTA DE TLR7 Y/O TLR8 Y/O TLR9

La presente invención se refiere a (i) un compuesto de la Fórmula (I),



en donde

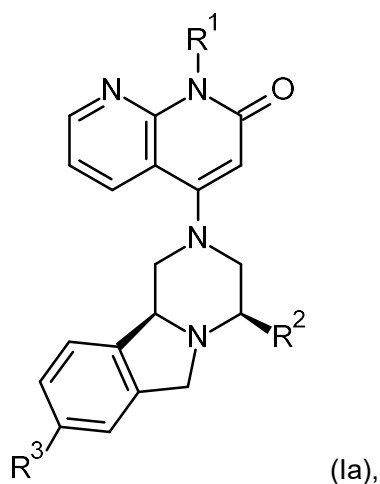
R¹ es C₁₋₆alquilo;

R² es C₁₋₆alquilo;

R³ es (C₁₋₆alcoxiC₁₋₆alquil)piperazinilo; (C₁₋₆alquil)₂aminoC₁₋₆alcoxi; 2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptanilo; 3,4,4a,5,7,7a-hexahidro-2H-pirrol[3,4-b][1,4]oxazinilo; 3,8-diazabicyclo[3.2.1]octanilo; 3-oxa-9-azabicyclo[3.3.1]nonanilo; 5-oxa-2,8-diazaespiro[3.5]nonanilo; amino(C₁₋₆alcoxi)piperidinilo; amino(C₁₋₆alcoxi)pirrolidinilo; amino(C₁₋₆alquil)azetidínilo; amino(C₁₋₆alquil)piperidinilo; amino(C₁₋₆alquil)pirrolidinilo; amino-1,4-oxazepanilo; aminohalopirrolidinilo; aminopiperidinilo; C₁₋₆alquil-2,6-diazaespiro[3.3]heptanilo; C₁₋₆alquilpiperazinilo; morfolinilC₃₋₇cicloalquilo; piperazinilo; piperidinilo o pirrolidinilo;

o una sal farmacéuticamente aceptable de aquel.

Otra forma de realización de la presente invención es (ii) un compuesto de la Fórmula (Ia),



en donde

R¹ es C₁₋₆alquilo;

R² es C₁₋₆alquilo;

R³ es (C₁₋₆alcoxiC₁₋₆alquil)piperazinilo; (C₁₋₆alquil)₂aminoC₁₋₆alcoxi; 2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptanilo; 3,4,4a,5,7,7a-hexahidro-2H-pirrollo[3,4-b][1,4]oxazinilo; 3,8-diazabicyclo[3.2.1]octanilo; 3-oxa-9-azabicyclo[3.3.1]nonanilo; 5-oxa-2,8-diazaespiro[3.5]nonanilo; amino(C₁₋₆alcoxi)piperidinilo; amino(C₁₋₆alcoxi)pirrolidinilo; amino(C₁₋₆alquil)azetidinilo; amino(C₁₋₆alquil)piperidinilo; amino(C₁₋₆alquil)pirrolidinilo; amino-1,4-oxazepanilo; aminohalopirrolidinilo; aminopiperidinilo; C₁₋₆alquil-2,6-diazaespiro[3.3]heptanilo; C₁₋₆alquilpiperazinilo; morfolinilC₃₋₇cicloalquilo; piperazinilo; piperidinilo o pirrolidinilo;

o una sal farmacéuticamente aceptable de aquel.

Otra forma de realización de la presente invención es (iii) un compuesto de la Fórmula (I) o (Ia) de acuerdo con (i) o (ii), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde

R¹ es metilo o etilo;

R² es metilo;

R³ es 2-(dimetilamino)etoxi; 2-(metoximetil)piperazin-1-ilo; 2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-ilo; 2-metilpiperazin-1-ilo; 3,4,4a,5,7,7a-

hexahidro-2H-pirrol[3,4-b][1,4]oxazin-6-ilo; 3,8-diazabicyclo[3.2.1]octan-3-ilo; 3-amino-1-piperidinilo; 3-amino-3-metil-1-piperidinilo; 3-amino-3-metilazetidín-1-ilo; 3-amino-3-metil-pirrolidin-1-ilo; 3-amino-4-fluoro-pirrolidin-1-ilo; 3-amino-4-metoxi-1-piperidinilo; 3-amino-4-metoxi-pirrolidin-1-ilo; 3-metilpiperazin-1-ilo; 3-oxa-9-azabicyclo[3.3.1]nonan-7-ilo; 3-piperidinilo; 4-amino-3-metoxi-1-piperidinilo; 4-amino-4-metil-1-piperidinilo; 4-morfolinociclohexilo; 4-piperidinilo; 5-oxa-2,8-diazaespiro[3.5]nonan-2-ilo; 5-oxa-2,8-diazaespiro[3.5]nonan-8-ilo; 6-amino-1,4-oxazepan-4-ilo; 6-metil-2,6-diazaespiro[3.3]heptan-2-ilo; piperazin-1-ilo o pirrolidin-3-ilo;

o una sal farmacéuticamente aceptable de aquel.

Otra forma de realización de la presente invención es (iv) un compuesto de la Fórmula (I) o (Ia) de acuerdo con cualquiera de (i) a (iii), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R^3 es amino(C_{1-6} alcoxi)pirrolidinilo; amino(C_{1-6} alquil)piperidinilo; amino-1,4-oxazepanilo; aminopiperidinilo; C_{1-6} alquil-2,6-diazaespiro[3.3]heptanilo; C_{1-6} alquilpiperazinilo; C_{1-6} alquilpiperazinilo; morfolinil C_{3-7} cicloalquilo; piperazinilo; piperidinilo o 3-oxa-9-azabicyclo[3.3.1]nonanilo.

Otra forma de realización de la presente invención es (v) un compuesto de la Fórmula (I) o (Ia) de acuerdo con cualquiera de (i) a (iv), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R^3 es 3-amino-1-piperidinilo; 3-amino-3-metil-1-piperidinilo; 3-amino-4-metoxi-pirrolidin-1-ilo; 3-metilpiperazin-1-ilo; 4-amino-4-metil-1-piperidinilo; 4-morfolinociclohexilo; 4-piperidinilo; 6-amino-1,4-oxazepan-4-ilo; 6-metil-2,6-diazaespiro[3.3]heptan-2-ilo; piperazin-1-ilo o 3-oxa-9-azabicyclo[3.3.1]nonan-7-ilo.

Otra forma de realización de la presente invención es (vi) un compuesto de la Fórmula (I) o (Ia) de acuerdo con cualquiera de (i) a (v), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde

R^1 es C_{1-6} alquilo;

R^2 es C_{1-6} alquilo;

R^3 es amino(C_{1-6} alcoxi)pirrolidinilo; amino(C_{1-6} alquil)piperidinilo; amino-1,4-oxazepanilo; aminopiperidinilo; C_{1-6} alquil-2,6-diazaespiro[3.3]heptanilo; C_{1-6} alquilpiperazinilo; C_{1-6} alquilpiperazinilo; morfolinil C_{3-7} cicloalquilo; piperazinilo; piperidinilo o 3-oxa-9-azabicyclo[3.3.1]nonanilo;

o una sal farmacéuticamente aceptable de aquel.

Otra forma de realización de la presente invención es (vii) un compuesto de la Fórmula (I) o (Ia) de acuerdo con cualquiera de (i) a (vi), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde

R¹ es metilo;

R² es metilo;

R³ es 3-amino-1-piperidinilo; 3-amino-3-metil-1-piperidinilo; 3-amino-4-metoxi-pirrolidin-1-ilo; 3-metilpiperazin-1-ilo; 4-amino-4-metil-1-piperidinilo; 4-morfolinociclohexilo; 4-piperidinilo; 6-amino-1,4-oxazepan-4-ilo; 6-metil-2,6-diazaespiro[3.3]heptan-2-ilo; piperazin-1-ilo o 3-oxa-9-azabicyclo[3.3.1]nonan-7-ilo;

o una sal farmacéuticamente aceptable de aquel.

Otra forma de realización de la presente invención se refiere a (viii) compuestos de la Fórmula (I) o (Ia) seleccionados de:

4-[(4*R*, 10*bS*)-8-(3-amino-3-metil-azetidín-1-il)-4-metil-3,4,6,10*b*-tetrahidro-1*H*-pirazino[2,1-*a*]isoindol-2-il]-1-metil-1,8-naftiridin-2-ona;

4-[(4*R*, 10*bS*)-4-metil-8-(6-metil-2,6-diazaespiro[3.3]heptan-2-il)-3,4,6,10*b*-tetrahidro-1*H*-pirazino[2,1-*a*]isoindol-2-il]-1-metil-1,8-naftiridin-2-ona;

4-[(4*R*, 10*bS*)-4-metil-8-(5-oxa-2,8-diazaespiro[3.5]nonan-2-il)-3,4,6,10*b*-tetrahidro-1*H*-pirazino[2,1-*a*]isoindol-2-il]-1-metil-1,8-naftiridin-2-ona;

4-[(4*R*, 10*bS*)-8-[(3*R*)-3-amino-3-metil-pirrolidin-1-il]-4-metil-3,4,6,10*b*-tetrahidro-1*H*-pirazino[2,1-*a*]isoindol-2-il]-1-metil-1,8-naftiridin-2-ona;

4-[(4*R*, 10*bS*)-8-[(3*R*,4*R*)-3-amino-4-metoxi-pirrolidin-1-il]-4-metil-3,4,6,10*b*-tetrahidro-1*H*-pirazino[2,1-*a*]isoindol-2-il]-1-metil-1,8-naftiridin-2-ona;

4-[(4*R*, 10*bS*)-8-[(4*aR*,7*aR*)-3,4,4*a*,5,7,7*a*-hexahidro-2*H*-pirrolo[3,4-*b*][1,4]oxazin-6-il]-4-metil-3,4,6,10*b*-tetrahidro-1*H*-pirazino[2,1-*a*]isoindol-2-il]-1-metil-1,8-naftiridin-2-ona;

4-[(4*R*, 10*bS*)-8-[(3*R*,4*S*)-3-amino-4-fluoro-pirrolidin-1-il]-4-metil-3,4,6,10*b*-tetrahidro-1*H*-pirazino[2,1-*a*]isoindol-2-il]-1-metil-1,8-naftiridin-2-ona;

4-[(4*R*,10*bS*)-8-[(3*S*,4*S*)-4-amino-3-metoxi-1-piperidil]-4-metil-3,4,6,10*b*-tetrahidro-1*H*-pirazino[2,1-*a*]isoindol-2-il]-1-metil-1,8-naftiridin-2-ona;

4-[(4*R*,10*bS*)-8-[(3*S*,4*S*)-3-amino-4-metoxi-1-piperidil]-4-metil-3,4,6,10*b*-tetrahidro-1*H*-pirazino[2,1-*a*]isoindol-2-il]-1-metil-1,8-naftiridin-2-ona;

4-[(4*R*,10*bS*)-8-[(2*S*)-2-(metoximetil)piperazin-1-il]-4-metil-3,4,6,10*b*-tetrahidro-1*H*-pirazino[2,1-*a*]isoindol-2-il]-1-metil-1,8-naftiridin-2-ona;

4-[(4*R*,10*bS*)-4-metil-8-(5-oxa-2,8-diazaespiro[3.5]nonan-8-il)-3,4,6,10*b*-tetrahidro-1*H*-pirazino[2,1-*a*]isoindol-2-il]-1-metil-1,8-naftiridin-2-ona;

4-[(4*R*,10*bS*)-4-metil-8-piperazin-1-il-3,4,6,10*b*-tetrahidro-1*H*-pirazino[2,1-*a*]isoindol-2-il]-1-metil-1,8-naftiridin-2-ona;

4-[(4*R*,10*bS*)-4-metil-8-[(3*S*)-3-metilpiperazin-1-il]-3,4,6,10*b*-tetrahidro-1*H*-pirazino[2,1-*a*]isoindol-2-il]-1-metil-1,8-naftiridin-2-ona;

4-[(4*R*,10*bS*)-4-metil-8-[(3*R*)-3-metilpiperazin-1-il]-3,4,6,10*b*-tetrahidro-1*H*-pirazino[2,1-*a*]isoindol-2-il]-1-metil-1,8-naftiridin-2-ona;

4-[(4*R*,10*bS*)-8-[(3*S*)-3-amino-3-metil-1-piperidil]-4-metil-3,4,6,10*b*-tetrahidro-1*H*-pirazino[2,1-*a*]isoindol-2-il]-1-metil-1,8-naftiridin-2-ona;

4-[(4*R*,10*bS*)-8-[(3*R*)-3-amino-1-piperidil]-4-metil-3,4,6,10*b*-tetrahidro-1*H*-pirazino[2,1-*a*]isoindol-2-il]-1-metil-1,8-naftiridin-2-ona;

4-[(4*R*,10*bS*)-4-metil-8-[(2*R*)-2-metilpiperazin-1-il]-3,4,6,10*b*-tetrahidro-1*H*-pirazino[2,1-*a*]isoindol-2-il]-1-metil-1,8-naftiridin-2-ona;

4-[(4*R*,10*bS*)-8-(4-amino-4-metil-1-piperidil)-4-metil-3,4,6,10*b*-tetrahidro-1*H*-pirazino[2,1-*a*]isoindol-2-il]-1-metil-1,8-naftiridin-2-ona;

4-[(4*R*,10*bS*)-8-[(1*S*,4*S*)-2,5-diazabicciclo[2.2.1]heptan-2-il]-4-metil-3,4,6,10*b*-tetrahidro-1*H*-pirazino[2,1-*a*]isoindol-2-il]-1-metil-1,8-naftiridin-2-ona;

4-[(4*R*,10*bS*)-8-[(1*R*,4*R*)-2,5-diazabicciclo[2.2.1]heptan-2-il]-4-metil-3,4,6,10*b*-tetrahidro-1*H*-pirazino[2,1-*a*]isoindol-2-il]-1-metil-1,8-naftiridin-2-ona;

4-[(4*R*,10*bS*)-8-(3,8-diazabicciclo[3.2.1]octan-3-il)-4-metil-3,4,6,10*b*-tetrahidro-1*H*-pirazino[2,1-*a*]isoindol-2-il]-1-metil-1,8-naftiridin-2-ona;

4-[(4*R*,10*bS*)-8-[(6*R*)-6-amino-1,4-oxazepan-4-il]-4-metil-3,4,6,10*b*-tetrahidro-1*H*-pirazino[2,1-*a*]isoindol-2-il]-1-metil-1,8-naftiridin-2-ona;

4-[(4*R*,10*bS*)-8-[2-(dimetilamino)etoxi]-4-metil-3,4,6,10*b*-tetrahidro-1*H*-pirazino[2,1-*a*]isoindol-2-il]-1-metil-1,8-naftiridin-2-ona;

4-[(4*R*,10*bS*)-4-metil-8-(4-piperidil)-3,4,6,10*b*-tetrahidro-1*H*-pirazino[2,1-*a*]isoindol-2-il]-1-metil-1,8-naftiridin-2-ona;

4-[(4*R*,10*bS*)-4-metil-8-(3-piperidil)-3,4,6,10*b*-tetrahidro-1*H*-pirazino[2,1-*a*]isoindol-2-il]-1-metil-1,8-naftiridin-2-ona;

4-[(4*R*,10*bS*)-4-metil-8-pirrolidin-3-il-3,4,6,10*b*-tetrahidro-1*H*-pirazino[2,1-*a*]isoindol-2-il]-1-metil-1,8-naftiridin-2-ona;

4-[(4*R*,10*bS*)-4-metil-8-(*trans*-4-morfolinociclohexil)-3,4,6,10*b*-tetrahidro-1*H*-pirazino[2,1-*a*]isoindol-2-il]-1-metil-1,8-naftiridin-2-ona;

4-[(4*R*,10*bS*)-4-metil-8-(*cis*-4-morfolinociclohexil)-3,4,6,10*b*-tetrahidro-1*H*-pirazino[2,1-*a*]isoindol-2-il]-1-metil-1,8-naftiridin-2-ona;

4-[(4*R*,10*bS*)-4-metil-8-(endo-3-oxa-9-azabicyclo[3.3.1]nonan-7-il)-3,4,6,10*b*-tetrahidro-1*H*-pirazino[2,1-*a*]isoindol-2-il]-1-metil-1,8-naftiridin-2-ona;

4-[(4*R*,10*bS*)-4-metil-8-(exo-3-oxa-9-azabicyclo[3.3.1]nonan-7-il)-3,4,6,10*b*-tetrahidro-1*H*-pirazino[2,1-*a*]isoindol-2-il]-1-metil-1,8-naftiridin-2-ona; y

4-[(4*R*,10*bS*)-8-[(3*R*,4*R*)-3-amino-4-metoxi-pirrolidin-1-il]-4-metil-3,4,6,10*b*-tetrahidro-1*H*-pirazino[2,1-*a*]isoindol-2-il]-1-etil-1,8-naftiridin-2-ona;

o una sal farmacéuticamente aceptable, un enantiómero o diastereómero de aquellos.

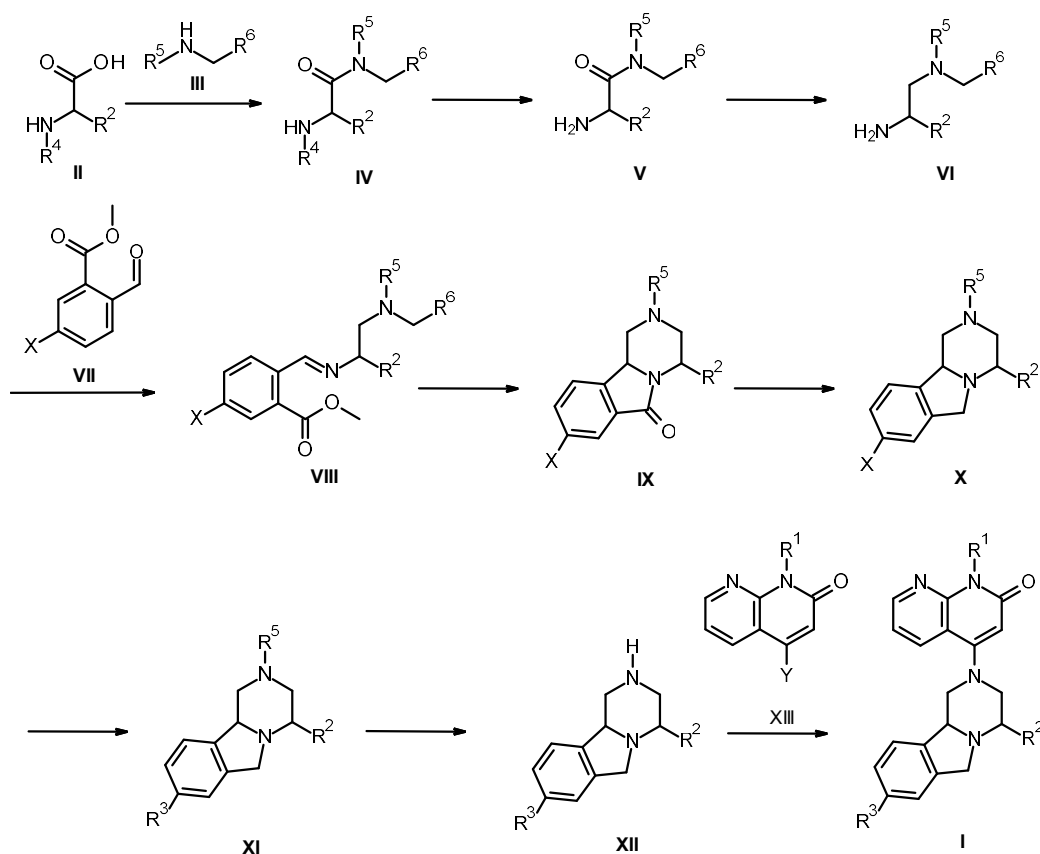
SÍNTESIS

Los compuestos de la presente invención pueden prepararse mediante cualquier medio convencional. Los procesos adecuados para sintetizar estos compuestos, así como sus materiales de inicio, se proporcionan en los esquemas y ejemplos a continuación. Todos los sustituyentes, en particular, R¹ a R⁶, son como se definieron anteriormente a menos que se indique lo contrario. Además, y a menos que se indique expresamente, todas las reacciones, condiciones de reacción, abreviaturas y símbolos tienen los significados

conocidos por una persona del oficio de nivel medio en el ámbito de la química orgánica.

Una vía sintética general para preparar el compuesto de la Fórmula (I) se muestra en el Esquema 1 a continuación.

Esquema 1

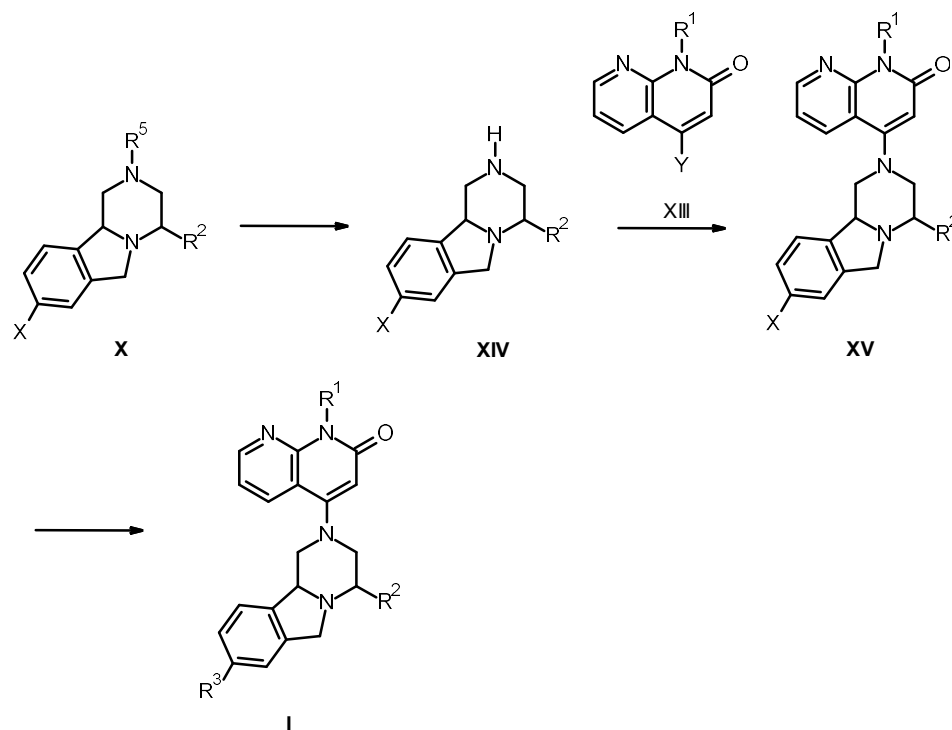


en donde X e Y son halógeno o grupo saliente, por ejemplo, OTf u OMs; R^4 y R^5 son grupos protectores, por ejemplo, R^4 es Boc y R^5 es bencilo; R^6 es alquilsililo, por ejemplo, trimetilsililo.

El acoplamiento de amida de aminoácido protegido (II) y sililamina (III) puede lograrse usando reactivos de acoplamiento, tales como HATU y DIPEA, para obtener el Intermediario (IV). Luego de eliminar R^4 mediante desprotección selectiva, el enlace de amida en el Intermediario (V) resultante puede reducirse en condiciones reductoras, tales como tratamiento de LAH, para obtener diamina (VI). La imina (VIII), que puede formarse mediante condensación de aldehído (VII) y diamina (VI) en condiciones de deshidratación habituales, se cicliciza en condiciones de foto-redox, que se cataliza mediante catalizador de luz azul y basado en Ir, tal como $[Ir(dtbbpy)(ppy)_2][PF_6]$, para obtener lactama tríciclica

(IX). Si se trata con un reactivo reductor, tal como LAH, la lactama (IX) puede reducirse para obtener un compuesto de la Fórmula (X). El compuesto de la Fórmula (X) puede usarse como un intermediario común para la funcionalización adicional en condiciones de acoplamiento catalizado por metales, tales como aminación de Buchwald-Hartwig, acoplamiento de Suzuki, acoplamiento de Negishi, acoplamiento de Stille, o inserción de C=O catalizada por Pd. Por ejemplo, en condiciones de aminación de Buchwald-Hartwig (ref.: *Acc. Chem. Res.* 1998, 31, 805-818; *Chem. Rev.* 2016, 116, 12564-12649; *Topics in Current Chemistry*, 2002, 219, 131-209; y las referencias allí citadas) con un catalizador, tal como Ruphos Pd-G2, y una base, tal como Cs₂CO₃, el compuesto de la Fórmula (XI) puede generarse a partir del compuesto de la Fórmula (X). Después de la desprotección selectiva del grupo R⁵ en condiciones típicas (por ejemplo, eliminación del grupo protector bencilo mediante hidrogenación en una cantidad catalítica de paladio sobre carbón), el compuesto resultante de la Fórmula (XII) puede someterse a condiciones de sustitución nucleófila aromática (por ejemplo calentamiento con haluro (XIII) en presencia de DIEPA en DMSO), o condiciones de aminación de Buchwald-Hartwig (por ejemplo calentamiento con haluro (XIII) en presencia de un catalizador, tal como Ruphos Pd-G2, y una base, tal como Cs₂CO₃, para obtener un compuesto de la Fórmula (I) o (Ia). En alguna forma de realización, el compuesto de la Fórmula (XII) puede contener un grupo protector, por ejemplo, Boc, que se eliminará antes de obtener el compuesto final de la Fórmula (I) o (Ia).

Esquema 2

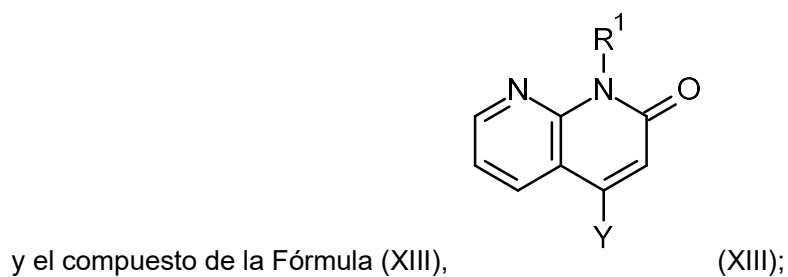
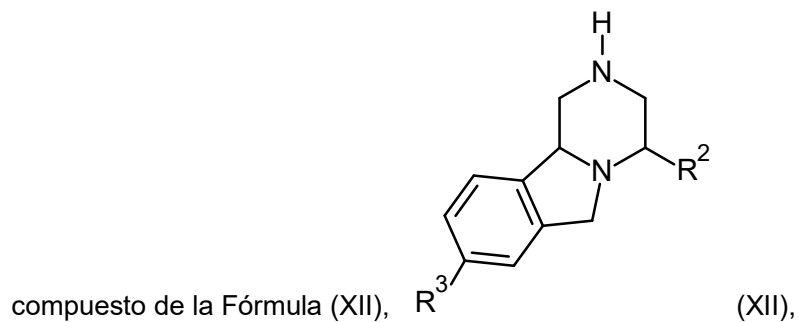


De manera alternativa, como se muestra en el Esquema 2, después de que R^5 se elimina de la Fórmula (X) mediante desprotección selectiva, el compuesto resultante de la Fórmula (XIV) puede reaccionar con haluro (XIII) para obtener un compuesto de la Fórmula (XV) mediante sustitución nucleófila aromática en presencia de una base, tal como DIEPA. El compuesto de la Fórmula (I) o (Ia) puede obtenerse a partir del compuesto de la Fórmula (XV) mediante condiciones de acoplamiento catalizado por metales: aminación de Buchwald-Hartwig en presencia de un catalizador, tal como Ruphos Pd-G2, y una base, tal como Cs_2CO_3 ; acoplamiento de Suzuki con R^3 -ácido borónico o R^3 -éster borónico, en presencia de un catalizador de paladio, tal como tetrakis(trifenilfosfin)paladio(0) o [1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocen]dicloropaladio (II), complejo con diclorometano y una base, tal como carbonato de potasio en solvente; acoplamiento de Stille con reactivo de organoestaño, en presencia de un catalizador de paladio(0), tal como tetrakis(trifenilfosfin)paladio(0); o acoplamiento de Negishi con reactivo de organozinc en presencia de un catalizador de paladio(0), tal como tetrakis(trifenilfosfin)paladio(0) o [1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocen]dicloropaladio (II). En alguna forma de realización, el compuesto de la Fórmula (XII) puede contener un grupo protector, por ejemplo, Boc, que se eliminará antes de obtener el compuesto final de la Fórmula (I) o (Ia).

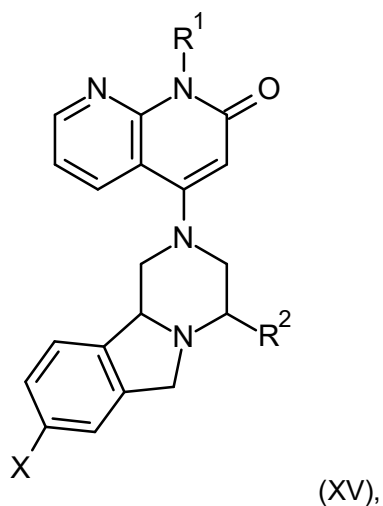
Los compuestos de la presente invención pueden obtenerse como mezclas de diastereómeros o enantiómeros, que se pueden separar mediante métodos conocidos en el estado de la técnica, por ejemplo, HPLC (quiral) o SFC.

La presente invención también se refiere a un proceso para preparar un compuesto de la Fórmula (I) o (Ia) que comprende cualquiera de las siguientes etapas:

- a) la reacción de sustitución o aminación de Buchwald-Hartwig del



- b) la reacción de aminación de Buchwald-Hartwig del compuesto de la Fórmula (XV),



y amina HR^3 ; o la reacción de acoplamiento de Suzuki entre el compuesto de la Fórmula (IX) y R^3 -ácido borónico o R^3 -éster borónico;

También es objeto de la invención un compuesto de la Fórmula (I) o (Ia) fabricado de acuerdo con los procesos anteriores con materiales de inicio quirales o aquirales.

INDICACIONES Y MÉTODOS DE TRATAMIENTO

La presente invención proporciona compuestos que pueden usarse como antagonista de TLR7 y/o TLR8 y/o TLR9, que inhibe la activación de las vías mediante TLR7 y/o TLR8 y/o TLR9, así como los respectivos eventos biológicos posteriores, que incluyen, entre otros, respuestas inmunitarias innatas y adaptativas mediadas a través de la producción de todos los tipos de citocinas y todas las formas de autoanticuerpos. En consecuencia, los compuestos de la invención son útiles para bloquear TLR7 y/o TLR8 y/o TLR9 en todos los tipos de células que expresan dichos receptores, que incluyen entre otros, células dendríticas plasmocitoides, linfocitos B, linfocitos T, macrófagos, monocitos, neutrófilos, queratinocitos, células epiteliales. Como tales, los compuestos pueden usarse como un agente terapéutico o profiláctico para lupus eritematoso sistémico y nefritis lúpica.

La presente invención proporciona métodos para el tratamiento o la profilaxis de lupus eritematoso sistémico y nefritis lúpica en un paciente que lo necesita.

Otra forma de realización incluye un método para tratar o prevenir lupus eritematoso sistémico y nefritis lúpica en un mamífero que necesita dicho tratamiento, en donde el método comprende administrar a dicho mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la Fórmula (I), un estereoisómero, tautómero, profármaco o sal farmacéuticamente aceptable de este.

EJEMPLOS

La invención se comprenderá más en detalle en referencia a los ejemplos a continuación. Sin embargo, no deben interpretarse como limitativos del alcance de la invención.

ABREVIATURAS

La invención se comprenderá más en detalle en referencia a los ejemplos a continuación. Sin embargo, no deben interpretarse como limitativos del alcance de la invención.

Las abreviaturas usadas en la presente son las siguientes:

ACN:	acetonitrilo
DCM:	diclorometano
DIPEA	dietilisopropilamina
EA o EtOAc:	acetato de etilo
FA:	ácido fórmico
	HATU hexafluorofosfato de 1-[bis(dimetilamino)metilen]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio 3-óxido
h	hora
h	horas
IC ₅₀ :	concentración de inhibición media
MS:	espectrometría de masas
prep-HPLC:	cromatografía de líquidos preparativa de alto rendimiento
RT:	tiempo de retención
	RuPhos Pd G2: cloro(2-diciclohexilfosfino-2',6'-diisopropoxi-1,1'-bifenil)[2-(2'-amino-1,1'-bifenil)]paladio(II) 2. ^a generación
SFC:	cromatografía de fluido supercrítico
TFA:	ácido trifluoroacético
v/v	relación en volumen

CONDICIONES EXPERIMENTALES GENERALES

Los intermediarios y compuestos finales se purificaron mediante cromatografía flash usando uno de los instrumentos siguientes: i) sistema Biotage SP1 y el módulo Quad 12/25 Cartridge. ii) instrumento de cromatografía combi-flash ISCO. Marca del gel de sílice y tamaño de poro: i) KP-SIL 60 Å, tamaño de partícula: 40-60 µm; ii) registro CAS

N.º: Gel de sílice: 63231-67-4, tamaño de partícula: gel de sílice de 47-60 micrómetros; iii) ZCX de Qingdao Haiyang Chemical Co., Ltd, poro: 200-300 o 300-400.

Los intermediarios y compuestos finales se purificaron mediante HPLC preparativa en columna de fase inversa usando una columna XBridge™ Prep-C18 (5 µm, OBDTM 30 × 100 mm), columna SunFire™ Prep-C18 (5 µm, OBD™ 30 × 100 mm), Phenomenex Synergi-C18 (10 µm, 25 × 150 mm) o Phenomenex Gemini-C18 (10 µm, 25 × 150 mm). Sistema de purificación Waters AutoP (gestor de muestras 2767, bomba 2525, Detector: Micromass ZQ y UV 2487, sistema de solvente: ACN y 0,1 % de hidróxido de amonio en agua; ACN y 0,1 % de FA en agua o ACN y 0,1 % de TFA en agua). O sistema de purificación Gilson-281 (bomba 322, Detector: UV 156, sistema de solvente: ACN y 0,05 % de hidróxido de amonio en agua; ACN y 0,225 % de FA en agua; ACN y 0,05 % de HCl en agua; ACN y 0,075 % de TFA en agua; o ACN y agua).

Para la separación quiral SFC, los intermediarios se separaron mediante columna quiral (Daicel chiralpak IC, 5 µm, 30 × 250 mm), AS (10 µm, 30 × 250 mm) o AD (10 µm, 30 × 250 mm) usando un sistema SFC Mettler Toledo Multigram III, SFC preparativa Waters 80Q o SFC preparativa Thar 80, sistema de solvente: CO₂ e IPA (0,5 % de TEA en IPA) o CO₂ y MeOH (0,1 % de NH₃·H₂O en MeOH), contrapresión de 100 bar, detección UV a 254 o 220 nm.

Los espectros LC/MS de los compuestos se obtuvieron usando LC/MS (Waters™ Alliance 2795-Micromass ZQ, Shimadzu Alliance 2020-Micromass ZQ o Agilent Alliance 6110-Micromass ZQ), las condiciones de LC/MS fueron como se indica a continuación (tiempo de corrida 3 o 1,5 min):

Condición ácida I: A: 0,1 % de TFA en H₂O; B: 0,1 % de TFA en ACN;

Condición ácida II: A: 0,0375 % de TFA en H₂O; B: 0,01875 % de TFA en ACN;

Condición básica I: A: 0,1 % de NH₃·H₂O en H₂O; B: ACN;

Condición básica II: A: 0,025 % de NH₃·H₂O en H₂O; B: ACN;

Condición neutra: A: H₂O; B: ACN.

Espectro de masa (MS): en general solo se informan los iones que indican la masa de origen, y a menos que se indique lo contrario el ion de masa citado es el ion de masa positivo (MH)⁺.

Los espectros de RMN se obtuvieron mediante Bruker Avance 400 MHz.

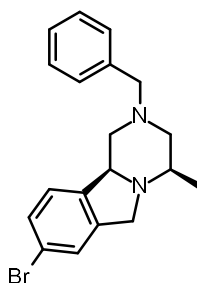
Las reacciones asistidas por microondas se llevaron a cabo en un sintetizador de microondas Biotage Initiator Sixty. Todas las reacciones que incluyen reactivos sensibles al aire se llevaron a cabo en una atmósfera de argón o nitrógeno. Los reactivos se utilizaron tal como se recibieron de los proveedores comerciales sin purificación adicional, a menos que se indique lo contrario.

EJEMPLOS PREPARATIVOS

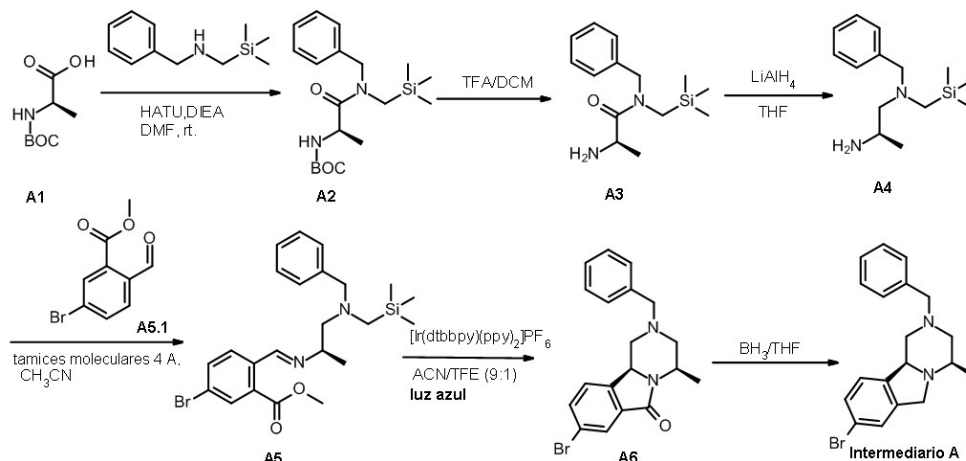
Los ejemplos a continuación tienen por objeto ilustrar el significado de la presente invención, pero de ningún modo deben considerarse limitativos del significado de la presente invención:

Intermediario A

(4*R*,10*bS*)-2-bencil-8-bromo-4-metil-3,4,6,10*b*-tetrahidro-1*H*-pirazino[2,1-*a*]isoindol



El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el siguiente esquema:



Etapas 1: preparación de *ter*-butil *N*-[(1*R*)-2-[bencil(trimetilsililmetil)amino]-1-metil-2-oxo-etil]carbamato (Compuesto A2)

A una solución de ácido (2*R*)-2-(*ter*-butoxicarbonilamino)propanoico (**Compuesto A1**, 10 g, 52,9 mmol) en DMF (40 ml) se agregó *N*-bencil-1-(trimetilsilil)metanamina (10,2 g, 52,9 mmol), HATU (20,1 g, 52,9 mmol) y DIEA (6,8 g, 9,2 ml, 52,9 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche, luego se inactivó con agua (150 ml), y se extrajo con DCM (100 ml) tres veces. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó en Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía flash (gel de sílice, 40 g, 0 % a 30 % de EtOAc en PE) para obtener el **Compuesto A2** (13,1 g, 68 % de rendimiento). MS: 365 calc. [(M+H)⁺], 365 medido [(M+H)⁺].

Etapas 2: preparación de (2*R*)-2-amino-*N*-bencil-*N*-(trimetilsililmetil)propanamida (Compuesto A3)

TFA (10 ml) se agregó a la solución de *ter*-butil *N*-[(1*R*)-2-[bencil(trimetilsililmetil)amino]-1-metil-2-oxo-etil]carbamato (**Compuesto A2**, 13,0 g, 35,7 mmol) en DCM (60 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. La reacción se concentró al vacío, y el residuo se dividió con NaHCO₃ saturado (acuoso) y EA. La capa orgánica se separó, y la capa acuosa básica se extrajo con DCM (80 ml) dos veces. La capa orgánica combinada se secó en Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío para obtener el

Compuesto **A3** (9,1 g, 96 % de rendimiento) sin purificación adicional. MS: 265 calc. $[(M+H)^+]$, 265 medido $[(M+H)^+]$.

Etapas 3: preparación de (2R)-N1-bencil-N1-(trimetilsililmetil)propan-1,2-diamina (Compuesto A4)

A una solución helada de (2R)-2-amino-N-bencil-N-(trimetilsililmetil)propanamida (**Compuesto A3**, 9,0 g, 34 mmol) en THF anhidro (100 ml), se agregó $LiAlH_4$ (3,9 g, 102 mmol) lentamente. Una vez que se completó la adición, la mezcla se calentó a reflujo durante la noche. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se inactivó con 20 % de NaOH (acuoso) antes de filtrarse y lavarse con EtOAc. El filtrado combinado se concentró al vacío para obtener el **Compuesto A4** (5,7 g, 67 % de rendimiento) sin purificación adicional. MS: 251 calc. $[(M+H)^+]$, 251 medido $[(M+H)^+]$.

Etapas 4: preparación de (4R,10bS)-2-bencil-8-bromo-4-metil-1,3,4,10b-tetrahidropirazino[1,2-b]isoindol-6-ona (Compuesto A6)

Una mezcla de (2R)-N1-bencil-N1-(trimetilsililmetil)propan-1,2-diamina (**Compuesto A4**, 3 g, 12 mmol), metil 5-bromo-2-formilbenzoato (2,9 g, 12 mmol) y 4A MS (5,0 g) en MeCN (80 ml) en N_2 se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La reacción se filtró a través de *Celite* y se lavó con DCM. El filtrado se concentró al vacío para obtener el **Compuesto A5** intermedio, el residuo se volvió a disolver en MeCN/TFE (45 ml/5 ml), y luego se agregó $[Ir(dtbbpy)(ppy)_2][PF_6]$ (CAS: 676525-77-2, TCI, Catálogo: D4887, 42,9 mg, 46,9 μ mol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente expuesta a LED azul (synLED-16 A Discover, 12 W, longitud de onda de 465-470 nm, adquiridas de SYNLED corp.) durante 2 días. Una vez que los solventes se retiraron al vacío, el residuo se purificó mediante cromatografía flash (gel de sílice, 80 g, 20 % a 70 % de EA en PE) para obtener el **Compuesto A6** (1,85 g, 42 % de rendimiento). La estereoquímica se confirmó mediante NOESY. MS: 371, 373 calc. $[(M+H)^+]$, 371, 373 medido $[(M+H)^+]$. ^1H RMN (400 MHz, METANOL- d_4) δ ppm 7,75 (d, $J = 1,71$ Hz, 1 H) 7,63 (dd, $J = 8,01, 1,77$ Hz, 1H) 7,19 - 7,35 (m, 6H) 4,43 (dd, $J = 10,88, 3,67$ Hz, 1H) 3,67 - 3,86 (m, 1H) 3,56 (s, 2H) 3,41 - 3,45 (m, 1H) 2,79 - 2,87 (m, 1H) 1,86 (t, $J = 11,07$ Hz, 1H) 1,67 (d, $J = 6,97$ Hz, 3H) 1,64 (t, $J = 11,07$ Hz, 1H).

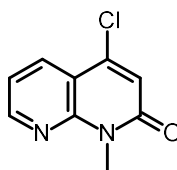
Etapas 5: preparación de (4R,10bS)-2-bencil-8-bromo-4-metil-3,4,6,10b-tetrahidro-1H-pirazino[2,1-a]isoindol (Intermediario A)

Una mezcla de (4R,10bS)-2-bencil-8-bromo-4-metil-1,3,4,10b-tetrahidropirazino[1,2-

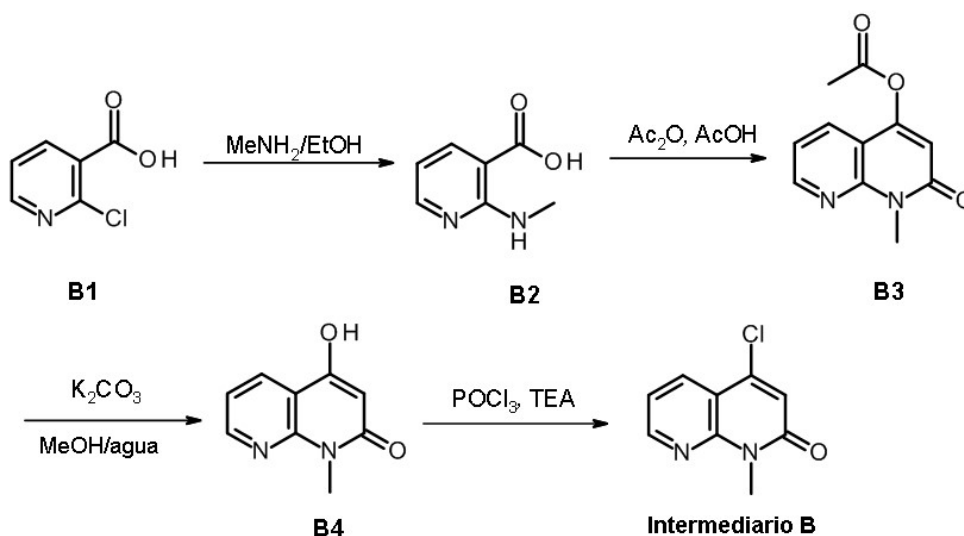
b]isoindol-6-ona (**Compuesto A6**, 1,9 g, 5,0 mmol) y solución de BH_3 (1 M en THF, 40 ml, 40 mmol) se calentó a 80 °C con agitación durante 5 h. Se agregó solución de HCl (6 N, 10 ml) lentamente a la mezcla de reacción a 0 °C. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche, luego la mezcla se basificó con una solución de NaOH (2 N) a pH 10. La mezcla se extrajo con EtOAc dos veces. La capa orgánica combinada se secó en MgSO_4 , se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía flash (gel de sílice, 40 g, 30 % a 100 % de EtOAc en PE) para obtener el **Intermediario A** (1,5 g, 85 % de rendimiento). La estereoquímica se confirmó mediante NOESY. MS: 357 y 359 calc. $[(\text{M}+\text{H})^+]$, 357 y 359 medido $[(\text{M}+\text{H})^+]$. ^1H RMN (400 MHz, $\text{METANOL-}d_4$) δ ppm 7,49 (s, 1H) 7,32 - 7,43 (m, 5H) 7,26 - 7,32 (m, 1H) 7,05 (d, $J = 7,95$ Hz, 1H) 4,18 (d, $J = 12,59$ Hz, 1H) 3,71 (br d, $J = 10,51$ Hz, 1H) 3,55 (dd, $J = 12,47$, 2,32 Hz, 1H) 3,36-3,31(m, 1H) 2,97-2,89(m, 1H) 2,77 - 2,87 (m, 1H) 2,12 (t, $J = 10,64$ Hz, 1H) 2,00 (t, $J = 10,64$ Hz, 1H) 1,14 (d, $J = 6,48$ Hz, 3H).

Intermediario B

4-cloro-1-metil-1,8-naftiridin-2-ona



El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el siguiente esquema:



Etapla (a): preparación de ácido 2-(metilamino)piridin-3-carboxílico (Compuesto B2)

Se disolvió ácido 2-cloronicotínico (**Compuesto B1**, 1,0 kg, 6,3 mol) en solución de monometilamina al 33 % (386,3 mol) en etanol. La mezcla de reacción se agitó en el autoclave a 80 °C durante 80 h, luego se concentró al vacío para obtener el **Compuesto A2.2** (1,4 kg, crudo). MS: 153 calc. $[(M+H)^+]$, 153 medido $[(M+H)^+]$.

Etapla (b): preparación de (1-metil-2-oxo-1,8-naftiridin-4-il) acetato (Compuesto B3)

Una solución de ácido 2-(metilamino)piridin-3-carboxílico (**Compuesto B2**, 1,4 kg, crudo) en anhídrido acético (10,0 l, 105789 mmol) y ácido acético (5,0 l) se calentó hasta reflujo durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío para obtener el **Compuesto B3** (1,8 kg, crudo). MS: 219 calc. $[(M+H)^+]$, 219 medido $[(M+H)^+]$.

Etapla (c): preparación de 4-hidroxi-1-metil-1,8-naftiridin-2-ona (Compuesto B4)

A una solución de (1-metil-2-oxo-1,8-naftiridin-4-il) acetato (**Compuesto B3**, 1,8 kg, crudo) en metanol (12,0 l) se agregó una solución de carbonato de potasio (1,9 kg, 13,7 mol) en agua (3,6 l). La mezcla se agitó a 25 °C durante 2 h. Luego, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para retirar el MeOH. El residuo se acidificó con solución de HCl (6 N) hasta pH 4-5, se extrajo con EA (1500 ml) tres veces. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera saturada (1500 ml), se secó en Na_2SO_4 , y se concentró al vacío para obtener el **Compuesto B4** (450 g, 40,2 % de rendimiento). MS: 177 calc. $[(M+H)^+]$, 177 medido $[(M+H)^+]$; ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 11,68 (s, 1H), 8,63 (dd, $J = 4,60, 1,80$ Hz, 1H), 8,22 (dd, $J = 7,80, 1,80$ Hz, 1H), 7,27 (dd, $J = 7,80, 4,60$ Hz, 1H), 5,93 (s, 1H), 3,59 (s, 3H)

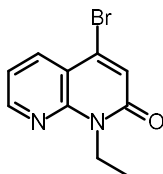
Etapla (d): preparación de 4-cloro-1-metil-1,8-naftiridin-2-ona (Intermediario A5)

Una solución de 4-hidroxi-1-metil-1,8-naftiridin-2-ona (**Compuesto B4**, 150 g, 0,85 mol) en oxiclورو de fósforo (300 ml) se agitó a 100 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para retirar el oxiclورو de fósforo. El residuo se neutralizó mediante la adición de NaHCO_3 acuoso saturado a temperatura ambiente hasta pH 7-8, y la mezcla se extrajo con DCM (1000 ml) dos veces. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera saturada (500 ml), se secó en Na_2SO_4 y se concentró al vacío para obtener un producto crudo, que se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (PE/EtOAc = 1:0 a 7:1) para obtener el **Intermediario B** (39 g, 24 % de rendimiento). MS: 195 calc. $[(M+H)^+]$, 195 medido $[(M+H)^+]$; ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 8,75 (dd, $J = 4,60, 1,60$ Hz, 1H), 8,32 (dd, $J = 7,90, 1,70$ Hz, 1H), 7,44 (dd, $J = 8,00, 4,60$ Hz, 1H), 7,03 (s,

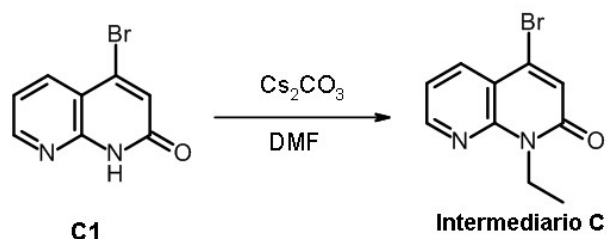
1H), 3,66 (s, 3H).

Intermediario C

4-bromo-1-etil-1,8-naftiridin-2-ona



El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el siguiente esquema:

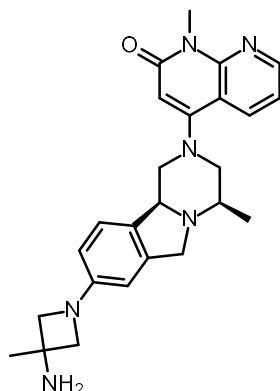


Etapa (a): preparación de 4-bromo-1-etil-1,8-naftiridin-2-ona (Intermediario C)

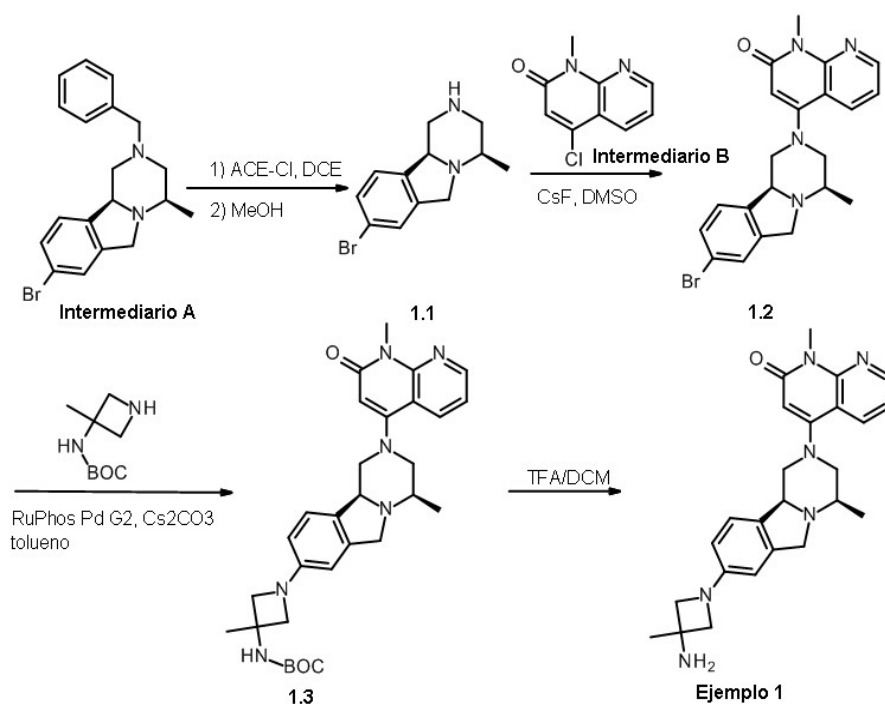
A una solución de 4-bromo-1,8-naftiridin-2(1H)-ona (**Compuesto C1**, 500 mg, 2,2 mmol) en DMF (20 ml) se agregó yodoetano (3,47 g, 22,2 mmol) y Cs_2CO_3 (1,45 g, 4,44 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante la noche. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la reacción se inactivó mediante la adición de agua y hielo (30 ml). La mezcla resultante se extrajo con PE/EA=1/1 (30 ml) tres veces. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera saturada, se secó en Na_2SO_4 y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía flash (gel de sílice, 12 g, 10 % a 30 % de EA en PE) para obtener el **Intermediario C** (490 mg, 87 % de rendimiento). MS: 253 y 255 calc. $[(M+H)^+]$, 253 y 255 medido $[(M+H)^+]$.

Ejemplo 1

4-[(4R,10bS)-8-(3-amino-3-metil-azetidín-1-il)-4-metil-3,4,6,10b-tetrahidro-1H-pirazino[2,1-a]isoindol-2-il]-1-metil-1,8-naftiridin-2-ona



El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el siguiente esquema:



Etapas 1: preparación de (4*R*,10*bS*)-8-bromo-4-metil-1,2,3,4,6,10*b*-hexahidropirazino[2,1-*a*]isoindol (Compuesto 1.1)

A una solución agitada de (4*R*,10*bS*)-2-bencil-8-bromo-4-metil-3,4,6,10*b*-tetrahidro-1*H*-pirazino[2,1-*a*]isoindol (**Intermediario A**, 900 mg, 2,4 mmol) en DCE (30 ml) a temperatura ambiente se agregó carbonocloridato de 1-cloroetilo (1,7 g, 12,1 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante la noche y se enfrió hasta temperatura ambiente antes de concentrarse al vacío. El residuo se disolvió en MeOH (20 ml) y la mezcla resultante se calentó a reflujo durante 2 h más, luego se concentró al vacío. El

residuo se diluyó con agua (10 ml), y la solución se basificó con NaHCO_3 acuoso, y la mezcla se extrajo con EtOAc dos veces. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó en Na_2SO_4 , se filtró y se concentró al vacío para obtener el **Compuesto 1.1** (660 mg, 98 % de rendimiento) que se usó directamente en la siguiente etapa. MS: 267 y 269 calc. $[(M+H)^+]$, 267 y 269 medido $[(M+H)^+]$.

Etapla 2: preparación de 1-metil-4-[(4*R*,10*bS*)-8-bromo-4-metil-3,4,6,10*b*-tetrahidro-1*H*-pirazino[2,1-*a*]isoindol-2-il]-1,8-naftiridin-2-ona (Compuesto 1.2)

A una solución de (4*R*,10*bS*)-8-bromo-4-metil-1,2,3,4,6,10*b*-hexahidropirazino[2,1-*a*]isoindol (**Compuesto 1.1**, 0,70 g, 2,62 mmol) en DMSO (20 ml) se agregó CsF (1,19 g, 7,86 mmol) y 4-cloro-1-metil-1,8-naftiridin-2(1*H*)-ona (**Intermediario B**, 0,54 g, 2,75 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 120 °C durante 20 h. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la reacción se inactivó con agua (50 ml) y se extrajo con DCM (50 ml) dos veces. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó en Na_2SO_4 , se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía flash (gel de sílice, 40 g, 0 % a 100 % de EtOAc en DCM) para obtener el **Compuesto 1.2** (0,63 g, 56,5 % de rendimiento). MS: 425 y 427 calc. $[(M+H)^+]$, 425 y 427 medido $[(M+H)^+]$.

Etapla 3: preparación de *ter*-butil *N*-[3-metil-1-[(4*R*,10*bS*)-4-metil-2-(1-metil-2-oxo-1,8-naftiridin-4-il)-3,4,6,10*b*-tetrahidro-1*H*-pirazino[2,1-*a*]isoindol-8-il]azetidín-3-il]carbamato (Compuesto 1.3)

A una solución de 1-metil-4-[(4*R*,10*bS*)-8-bromo-4-metil-3,4,6,10*b*-tetrahidro-1*H*-pirazino[2,1-*a*]isoindol-2-il]-1,8-naftiridin-2-ona (**Compuesto 1.2**, 60 mg, 141 μmol) en tolueno (8 ml) se agregó *ter*-butil (3-metilazetidín-3-il)carbamato (31,5 mg, 169 μmol), Cs_2CO_3 (138 mg, 423 μmol) y RuPhos Pd G2 (CAS: 1375325-68-0, Aldrich, Catálogo: 753246, 21,9 mg, 28,2 μmol). La mezcla resultante se calentó a 100 °C durante 20 h. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con DCM (50 ml) tres veces. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó en Na_2SO_4 , se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía flash (gel de sílice, 40 g, 0 % a 100 % de EtOAc en PE) para obtener el **Compuesto 1.3** (40 mg, 53,4 % de rendimiento). MS: 531 calc. $[(M+H)^+]$, 531 medido $[(M+H)^+]$.

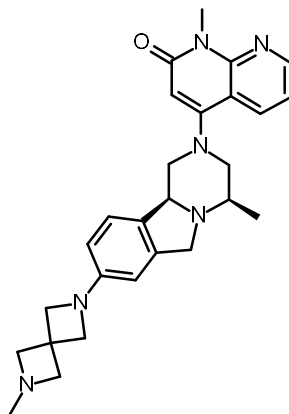
Etapla 4: preparación de 4-[(4R,10bS)-8-(3-amino-3-metil-azetidin-1-il)-4-metil-3,4,6,10b-tetrahidro-1H-pirazino[2,1-a]isoindol-2-il]-1-metil-1,8-naftiridin-2-ona (Ejemplo 1)

A una solución de *ter*-butil *N*-[3-metil-1-[(4R,10bS)-4-metil-2-(1-metil-2-oxo-1,8-naftiridin-4-il)-3,4,6,10b-tetrahidro-1H-pirazino[2,1-a]isoindol-8-il]azetidin-3-il]carbamato

(**Compuesto 1.3**, 40 mg, 75,4 μ mol) en DCM (5 ml) se agregó TFA (2 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, luego se concentró para obtener un producto crudo, que se purificó mediante pre-HPLC para obtener el **Ejemplo 1** (15 mg, 46,3 % de rendimiento). MS: 431 calc. [(M+H)⁺], 431 medido [(M+H)⁺]. ¹H RMN (400 MHz, METANOL-*d*₄) δ ppm 8,75 - 8,59 (m, 1H), 8,43 - 8,23 (m, 1H), 7,48 - 7,37 (m, 1H), 7,32 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 6,68 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 6,60 - 6,48 (m, 1H), 6,28 (s, 1H), 5,15 - 5,03 (m, 1H), 4,81 (d, *J* = 13,6 Hz, 1H), 4,49 (d, *J* = 13,6 Hz, 1H), 4,26 - 4,11 (m, 1H), 4,04 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 3,98 - 3,86 (m, 3H), 3,78 (s, 3H), 3,65 (br d, *J* = 13,1 Hz, 1H), 3,20 - 3,08 (m, 1H), 3,04 - 2,90 (m, 1H), 1,70 (s, 3H), 1,51 (d, *J* = 6,7 Hz, 3H).

Ejemplo 2

4-[(4R,10bS)-4-metil-8-(6-metil-2,6-diazaespiro[3.3]heptan-2-il)-3,4,6,10b-tetrahidro-1H-pirazino[2,1-a]isoindol-2-il]-1-metil-1,8-naftiridin-2-ona

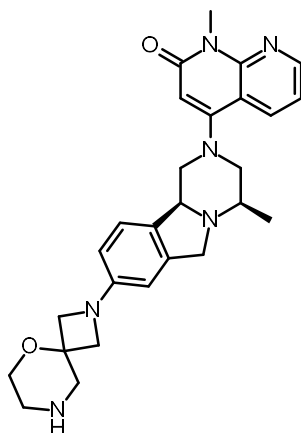


El compuesto del título se preparó de manera análoga a la preparación del **Ejemplo 1** mediante el uso de 2-metil-2,6-diazaespiro[3.3]heptano (CAS: 1203567-11-6, PharmaBlock, Catálogo: PBLJ2831) en lugar de *ter*-butil *N*-(3-metilazetidin-3-il)carbamato en la Etapa 3. Se obtuvo el **Ejemplo 2**. MS: 457 calc. [(M+H)⁺], 457 medido [(M+H)⁺]. ¹H RMN (400 MHz, METANOL-*d*₄) δ ppm 8,74 - 8,62 (m, 1H), 8,39 - 8,23 (m, 1H), 7,42 - 7,31 (m, 1H), 7,27 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 6,60 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 6,54 - 6,43 (m, 1H), 6,26 (s, 1H),

5,05 - 4,95 (m, 1H), 4,76 (d, $J = 13,6$ Hz, 1H), 4,50 - 4,30 (m, 5H), 4,12 - 4,08 (m, 1H), 4,08 (s, 4H), 3,93 - 3,86 (m, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,66 - 3,55 (m, 1H), 3,15 - 3,05 (m, 1H), 3,01 - 2,88 (m, 1H), 2,94 (s, 3H), 1,47 (d, $J = 6,7$ Hz, 3H).

Ejemplo 3

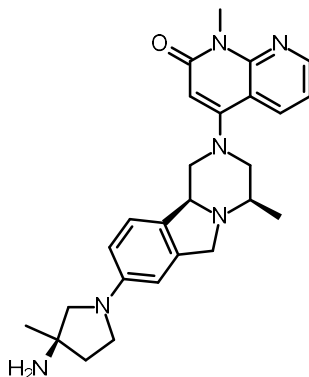
4-[(4*R*,10*bS*)-4-metil-8-(5-oxa-2,8-diazaespiro[3.5]nonan-2-il)-3,4,6,10*b*-tetrahidro-1*H*-pirazino[2,1-*a*]isoindol-2-il]-1-metil-1,8-naftiridin-2-ona



El compuesto del título se preparó de manera análoga a la preparación del **Ejemplo 1** mediante el uso de *ter*-butil 5-oxa-2,8-diazaespiro[3.5]nonan-8-carboxilato (CAS: 1251005-61-4, PharmaBlock, Catálogo: PBN20111065) en lugar de *ter*-butil *N*-(3-metilazetidín-3-il)carbamato en la Etapa 3. Se obtuvo el **Ejemplo 3**. MS: 473 calc. $[(M+H)^+]$, 473 medido $[(M+H)^+]$. ^1H RMN (400 MHz, METANOL- d_4) δ ppm 8,74 - 8,65 (m, 1H), 8,44 - 8,27 (m, 1H), 7,46 - 7,36 (m, 1H), 7,33 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 6,67 (d, $J = 1,7$ Hz, 1H), 6,63 - 6,51 (m, 1H), 6,29 (s, 1H), 5,19 - 5,08 (m, 1H), 4,85 (d, $J = 13,7$ Hz, 1H), 4,54 (d, $J = 13,7$ Hz, 1H), 4,29 - 4,14 (m, 1H), 4,08 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 4,01 - 3,88 (m, 3H), 3,82 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,66 (br d, $J = 13,1$ Hz, 1H), 3,54 (s, 2H), 3,30 - 3,24 (m, 2H), 3,21 - 3,11 (m, 1H), 3,05 - 2,95 (m, 1H), 1,52 (d, $J = 6,6$ Hz, 3H).

Ejemplo 4

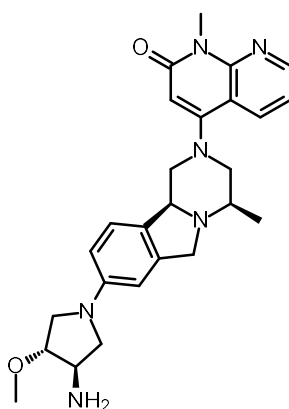
4-[(4*R*,10*bS*)-8-[(3*R*)-3-amino-3-metil-pirrolidin-1-il]-4-metil-3,4,6,10*b*-tetrahidro-1*H*-pirazino[2,1-*a*]isoindol-2-il]-1-metil-1,8-naftiridin-2-ona



El compuesto del título se preparó de manera análoga a la preparación del **Ejemplo 1** mediante el uso de *ter*-butil *N*-[(3*R*)-3-metilpirrolidin-3-il]carbamato (CAS: 167888-15-5, PharmaBlock, Catálogo: PBXA3113) en lugar de *ter*-butil *N*-(3-metilazetidín-3-il)carbamato en la Etapa 3. Se obtuvo el **Ejemplo 4**. MS: 445 calc. [(M+H)⁺], 445 medido [(M+H)⁺]. ¹H RMN (400 MHz, METANOL-*d*₄) δ ppm 8,74 - 8,65 (m, 1H), 8,44 - 8,35 (m, 1H), 7,47 - 7,36 (m, 1H), 7,32 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 6,78 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 6,72 - 6,59 (m, 1H), 6,29 (s, 1H), 5,07 - 4,99 (m, 1H), 4,79 (d, *J* = 13,6 Hz, 1H), 4,45 (d, *J* = 13,4 Hz, 1H), 4,17 - 4,00 (m, 1H), 3,99 - 3,87 (m, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,71 - 3,57 (m, 3H), 3,53 - 3,43 (m, 1H), 3,39 (d, *J* = 10,6 Hz, 1H), 3,19 - 3,07 (m, 1H), 3,06 - 2,90 (m, 1H), 2,37 - 2,20 (m, 2H), 1,60 (s, 3H), 1,50 (d, *J* = 6,7 Hz, 3H).

Ejemplo 5

4-[(4*R*,10*bS*)-8-[(3*R*,4*R*)-3-amino-4-metoxi-pirrolidin-1-il]-4-metil-3,4,6,10*b*-tetrahidro-1*H*-pirazino[2,1-*a*]isoindol-2-il]-1-metil-1,8-naftiridin-2-ona

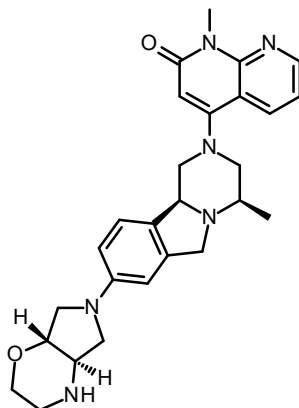


El compuesto del título se preparó de manera análoga a la preparación del **Ejemplo 1** mediante el uso de *ter*-butil *N*-[(3*R*,4*R*)-4-metoxipirrolidin-3-il]carbamato (CAS: 1932066-

52-8, PharmaBlock, Catálogo: PBZ4728) en lugar de *ter*-butil *N*-(3-metilazetidin-3-il)carbamato en la Etapa 3. Se obtuvo el **Ejemplo 5**. MS: 461 calc. [(M+H)⁺], 461 medido [(M+H)⁺]. ¹H RMN (400 MHz, METANOL-*d*₄) δ ppm 8,73 - 8,68 (m, 1H), 8,49 - 8,28 (m, 1H), 7,43 - 7,36 (m, 1H), 7,29 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 6,79 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 6,68 - 6,62 (m, 1H), 6,28 (s, 1H), 4,83 - 4,75 (m, 1H), 4,68 (d, *J* = 13,2 Hz, 1H), 4,28 (d, *J* = 13,2 Hz, 1H), 4,19 - 4,07 (m, 1H), 3,97 - 3,83 (m, 4H), 3,80 (s, 3H), 3,76 - 3,66 (m, 1H), 3,64 - 3,55 (m, 1H), 3,52 - 3,41 (m, 2H), 3,49 (s, 3H), 3,09 - 2,91 (m, 2H), 1,45 (d, *J* = 6,6 Hz, 3H).

Ejemplo 6

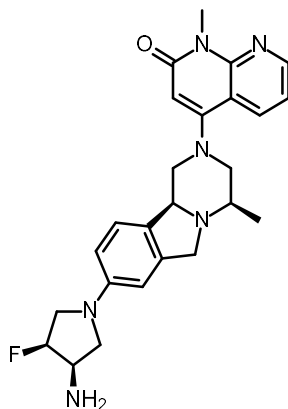
4-[(4*R*,10*bS*)-8-[(4*aR*,7*aR*)-3,4,4*a*,5,7,7*a*-hexahidro-2*H*-pirrolo[3,4-*b*][1,4]oxazin-6-il]-4-metil-3,4,6,10*b*-tetrahidro-1*H*-pirazino[2,1-*a*]isoindol-2-il]-1-metil-1,8-naftiridin-2-ona



El compuesto del título se preparó de manera análoga a la preparación del **Ejemplo 1** mediante el uso de *ter*-butil (4*aR*,7*aR*)-3,4*a*,5,6,7,7*a*-hexahidro-2*H*-pirrolo[3,4-*b*][1,4]oxazin-4-carboxilato (CAS:1932337-68-2, PharmaBlock, Catálogo: PBXA8123) en lugar de *ter*-butil *N*-(3-metilazetidin-3-il)carbamato en la Etapa 3. Se obtuvo el **Ejemplo 6**. MS: 473 calc. [(M+H)⁺], 473 medido [(M+H)⁺]. ¹H RMN (400 MHz, METANOL-*d*₄) δ ppm 8,74 - 8,64 (m, 1H), 8,40 - 8,31 (m, 1H), 7,40 - 7,35 (m, 1H), 7,30 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,72 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 6,63 - 6,56 (m, 1H), 6,27 (s, 1H), 5,05 - 4,94 (m, 1H), 4,77 (d, *J* = 13,6 Hz, 1H), 4,42 (d, *J* = 13,4 Hz, 1H), 4,27 - 4,19 (m, 1H), 4,15 - 3,84 (m, 4H), 3,81 - 3,68 (m, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,65 - 3,34 (m, 5H), 3,35 - 3,32 (m, 1H), 3,13 - 3,05 (m, 1H), 3,02 - 2,88 (m, 1H), 1,47 (d, *J* = 6,7 Hz, 3H).

Ejemplo 7

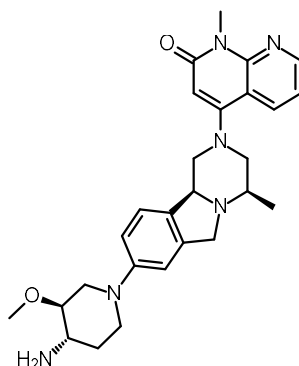
4-[(4*R*,10*bS*)-8-[(3*R*,4*S*)-3-amino-4-fluoro-pirrolidin-1-il]-4-metil-3,4,6,10*b*-tetrahidro-1*H*-pirazino[2,1-*a*]isoindol-2-il]-1-metil-1,8-naftiridin-2-ona



El compuesto del título se preparó de manera análoga a la preparación del **Ejemplo 1** mediante el uso de *ter*-butil *N*-[(3*R*,4*S*)-4-fluoropirrolidin-3-il]carbamato (CAS: 1033718-91-0, PharmaBlock, Catálogo: PB09204) en lugar de *ter*-butil *N*-(3-metilazetidín-3-il)carbamato en la Etapa 3. Se obtuvo el **Ejemplo 7**. MS: 449 calc. [(M+H)⁺], 449 medido [(M+H)⁺]. ¹H RMN (400 MHz, METANOL-*d*₄) δ ppm 8,74 - 8,60 (m, 1H), 8,40 - 8,30 (m, 1H), 7,44 - 7,37 (m, 1H), 7,34 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 6,79 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 6,71 - 6,59 (m, 1H), 6,29 (s, 1H), 5,62 - 5,41 (m, 1H), 5,12 - 5,03 (m, 1H), 4,82 (d, *J* = 13,6 Hz, 1H), 4,49 (d, *J* = 13,6 Hz, 1H), 4,29 - 4,06 (m, 2H), 3,98 - 3,61 (m, 5H), 3,78 (s, 3H), 3,49 (t, *J* = 9,1 Hz, 1H), 3,19 - 3,09 (m, 1H), 3,07 - 2,93 (m, 1H), 1,51 (d, *J* = 6,6 Hz, 3H).

Ejemplo 8

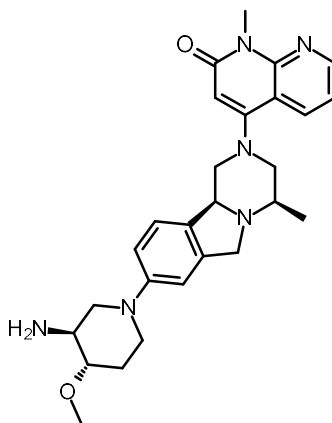
4-[(4*R*,10*bS*)-8-[(3*S*,4*S*)-4-amino-3-metoxi-1-piperidil]-4-metil-3,4,6,10*b*-tetrahidro-1*H*-pirazino[2,1-*a*]isoindol-2-il]-1-metil-1,8-naftiridin-2-ona



El compuesto del título se preparó de manera análoga a la preparación del **Ejemplo 1** mediante el uso de *ter*-butil *N*-[(3*S*,4*S*)-3-metoxi-4-piperidil]carbamato (CAS: 907544-19-8, PharmaBlock, Catálogo: PB07429) en lugar de *ter*-butil *N*-(3-metilazetidin-3-il)carbamato en la Etapa 3. Se obtuvo el **Ejemplo 8**. MS: 475 calc. [(M+H)⁺], 475 medido [(M+H)⁺]. ¹H RMN (400 MHz, METANOL-*d*₄) δ ppm 8,73 - 8,66 (m, 1H), 8,46 - 8,31 (m, 1H), 7,53 - 7,28 (m, 2H), 7,19 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,15 - 7,03 (m, 1H), 6,29 (s, 1H), 5,22 - 5,14 (m, 1H), 4,88 (br d, *J* = 13,7 Hz, 1H), 4,58 (d, *J* = 13,7 Hz, 1H), 4,35 - 4,11 (m, 2H), 4,01 - 3,91 (m, 1H), 3,88 - 3,80 (m, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,66 (br d, *J* = 13,1 Hz, 1H), 3,55 (s, 3H), 3,47 - 3,36 (m, 1H), 3,25 - 3,09 (m, 2H), 3,08 - 2,96 (m, 1H), 2,94 - 2,80 (m, 1H), 2,65 - 2,53 (m, 1H), 2,25 - 2,11 (m, 1H), 1,89 - 1,74 (m, 1H), 1,54 (d, *J* = 6,7 Hz, 3H).

Ejemplo 9

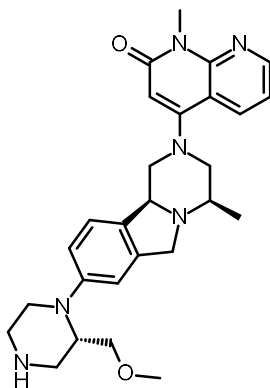
4-[(4*R*,10*bS*)-8-[(3*S*,4*S*)-3-amino-4-metoxi-1-piperidil]-4-metil-3,4,6,10*b*-tetrahydro-1*H*-pirazino[2,1-*a*]isoindol-2-il]-1-metil-1,8-naftiridin-2-ona



El compuesto del título se preparó de manera análoga a la preparación del **Ejemplo 1** mediante el uso de *ter*-butil *N*-[(3*S*,4*S*)-4-metoxi-3-piperidil]carbamato (PharmaBlock, Catálogo: PBZ5290) en lugar de *ter*-butil *N*-(3-metilazetidin-3-il)carbamato en la Etapa 3. Se obtuvo el **Ejemplo 9**. MS: 475 calc. [(M+H)⁺], 475 medido [(M+H)⁺]. ¹H RMN (400 MHz, METANOL-*d*₄) δ ppm 8,76 - 8,61 (m, 1H), 8,45 - 8,24 (m, 1H), 7,46 - 7,33 (m, 2H), 7,17 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 7,12 - 7,01 (m, 1H), 6,29 (s, 1H), 5,26 - 5,08 (m, 1H), 4,86 (br d, *J* = 13,7 Hz, 1H), 4,55 (d, *J* = 13,7 Hz, 1H), 4,20 (br s, 1H), 4,06 - 3,88 (m, 2H), 3,84 - 3,73 (m, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,69 - 3,58 (m, 1H), 3,48 - 3,39 (m, 1H), 3,47 (s, 3H), 3,29 - 3,09 (m, 2H), 3,07 - 2,87 (m, 3H), 2,48 - 2,29 (m, 1H), 1,67 - 1,55 (m, 1H), 1,52 (d, *J* = 6,7 Hz, 3H).

Ejemplo 10

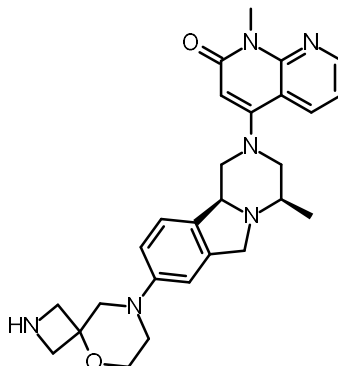
4-[(4*R*,10*bS*)-8-[(2*S*)-2-(metoximetil)piperazin-1-il]-4-metil-3,4,6,10*b*-tetrahidro-1*H*-pirazino[2,1-*a*]isoindol-2-il]-1-metil-1,8-naftiridin-2-ona



El compuesto del título se preparó de manera análoga a la preparación del **Ejemplo 1** mediante el uso de *ter*-butil (3*S*)-3-(metoximetil)piperazin-1-carboxilato (CAS: 955400-16-5, Bide Pharmatech, Catálogo: BD293888) en lugar de *ter*-butil *N*-(3-metilazetidín-3-il)carbamato en la Etapa 3. Se obtuvo el **Ejemplo 10**. MS: 475 calc. [(M+H)⁺], 475 medido [(M+H)⁺]. ¹H RMN (400 MHz, METANOL-*d*₄) δ ppm 8,73 - 8,65 (m, 1H), 8,43 - 8,29 (m, 1H), 7,41 - 7,30 (m, 2H), 7,17 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 7,09 - 7,00 (m, 1H), 6,28 (s, 1H), 4,98 - 4,94 (m, 1H), 4,77 (br d, *J* = 13,4 Hz, 1H), 4,40 (br d, *J* = 13,4 Hz, 1H), 4,28 - 4,17 (m, 1H), 4,10 - 3,99 (m, 1H), 3,98 - 3,87 (m, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,68 - 3,41 (m, 8H), 3,30 (s, 3H), 3,28 - 3,19 (m, 1H), 3,13 - 2,93 (m, 2H), 1,46 (d, *J* = 6,6 Hz, 3H).

Ejemplo 11

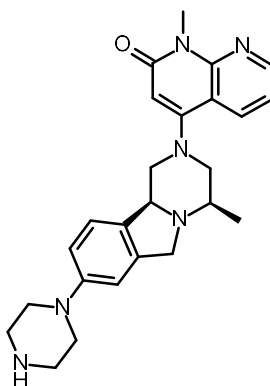
4-[(4*R*,10*bS*)-4-metil-8-(5-oxa-2,8-diazaespiro[3.5]nonan-8-il)-3,4,6,10*b*-tetrahidro-1*H*-pirazino[2,1-*a*]isoindol-2-il]-1-metil-1,8-naftiridin-2-ona



El compuesto del título se preparó de manera análoga a la preparación del **Ejemplo 1** mediante el uso de *ter*-butil 5-oxa-2,8-diazaespiro[3.5]nonan-2-carboxilato (CAS: 1251011-05-8, PharmaBlock, Catálogo: PBN20111063) en lugar de *ter*-butil *N*-(3-metilazetidin-3-il)carbamato en la Etapa 3. Se obtuvo el **Ejemplo 11**. MS: 473 calc. [(M+H)⁺], 473 medido [(M+H)⁺]. ¹H RMN (400 MHz, METANOL-*d*₄) δ ppm 8,73 - 8,64 (m, 1H), 8,40 - 8,30 (m, 1H), 7,42 - 7,31 (m, 2H), 7,16 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 7,11 - 7,00 (m, 1H), 6,27 (s, 1H), 5,01 - 4,94 (m, 1H), 4,76 (d, *J* = 13,4 Hz, 1H), 4,40 (d, *J* = 13,4 Hz, 1H), 4,17 - 4,00 (m, 5H), 3,96 - 3,90 (m, 1H), 3,90 - 3,84 (m, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,62 (br d, *J* = 12,8 Hz, 1H), 3,40 (s, 2H), 3,17 - 3,13 (m, 2H), 3,12 - 2,94 (m, 2H), 1,47 (d, *J* = 6,6 Hz, 3H).

Ejemplo 12

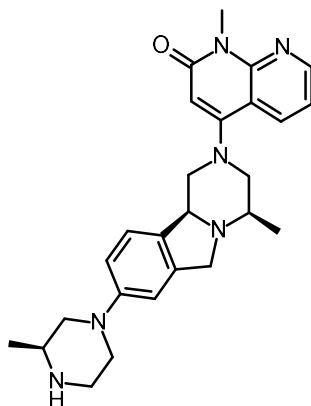
4-[(4*R*,10*bS*)-4-metil-8-piperazin-1-il-3,4,6,10*b*-tetrahidro-1*H*-pirazino[2,1-*a*]isoindol-2-il]-1-metil-1,8-naftiridin-2-ona



El compuesto del título se preparó de manera análoga a la preparación del **Ejemplo 1** mediante el uso de *ter*-butil piperazin-1-carboxilato en lugar de *ter*-butil *N*-(3-metilazetidin-3-il)carbamato en la Etapa 3. Se obtuvo el **Ejemplo 12**. MS: 431 calc. [(M+H)⁺], 431 medido [(M+H)⁺]. ¹H RMN (400 MHz, METANOL-*d*₄) δ ppm 8,73 - 8,66 (m, 1H), 8,41 - 8,31 (m, 1H), 7,42 - 7,37 (m, 1H), 7,31 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,16 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 7,05 - 6,98 (m, 1H), 6,27 (s, 1H), 4,57 (br d, *J* = 13,0 Hz, 2H), 4,11 (d, *J* = 12,8 Hz, 1H), 3,99 - 3,88 (m, 1H), 3,82 - 3,69 (m, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,61 - 3,54 (m, 1H), 3,49 - 3,38 (m, 8H), 3,03 - 2,89 (m, 2H), 1,39 (d, *J* = 6,5 Hz, 3H).

Ejemplo 13

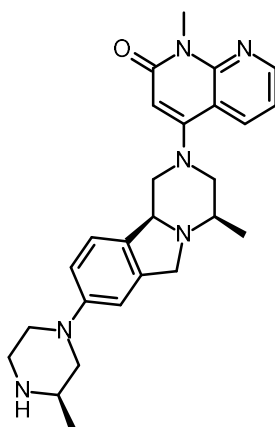
4-[(4*R*,10*bS*)-4-metil-8-[(3*S*)-3-metilpiperazin-1-il]-3,4,6,10*b*-tetrahidro-1*H*-pirazino[2,1-*a*]isoindol-2-il]-1-metil-1,8-naftiridin-2-ona



El compuesto del título se preparó de manera análoga a la preparación del **Ejemplo 1** mediante el uso de *ter*-butil (2*S*)-2-metilpiperazin-1-carboxilato en lugar de *ter*-butil *N*-(3-metilazetidín-3-il)carbamatato en la Etapa 3. Se obtuvo el **Ejemplo 13**. MS: 445 calc. [(M+H)⁺], 445 medido [(M+H)⁺]. ¹H RMN (400 MHz, METANOL-*d*₄) δ ppm 8,77 - 8,62 (m, 1H), 8,40 - 8,27 (m, 1H), 7,40 - 7,28 (m, 2H), 7,17 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 7,08 - 6,99 (m, 1H), 6,26 (s, 1H), 4,85 - 4,79 (m, 1H), 4,69 (d, *J* = 13,3 Hz, 1H), 4,30 (d, *J* = 13,2 Hz, 1H), 3,98 - 3,71 (m, 4H), 3,77 (s, 3H), 3,64 - 3,56 (m, 1H), 3,54 - 3,45 (m, 2H), 3,34 - 3,25 (m, 3H), 3,11 - 2,93 (m, 3H), 2,89 - 2,80 (m, 1H), 1,44 (d, *J* = 6,7 Hz, 3H), 1,41 (d, *J* = 6,6 Hz, 3H).

Ejemplo 14

4-[(4*R*,10*bS*)-4-metil-8-[(3*R*)-3-metilpiperazin-1-il]-3,4,6,10*b*-tetrahidro-1*H*-pirazino[2,1-*a*]isoindol-2-il]-1-metil-1,8-naftiridin-2-ona

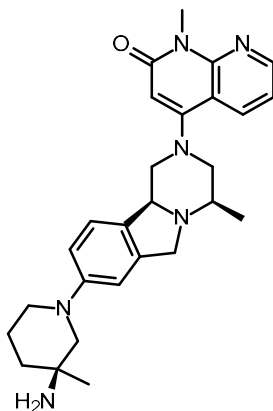


El compuesto del título se preparó de manera análoga a la preparación del **Ejemplo 1** mediante el uso de *ter*-butil (2*R*)-2-metilpiperazin-1-carboxilato en lugar de *ter*-butil *N*-(3-metilazetidín-3-il)carbamatato en la Etapa 3. Se obtuvo el **Ejemplo 14**. MS: 445 calc.

[(M+H)⁺], 445 medido [(M+H)⁺]. ¹H RMN (400 MHz, METANOL-*d*₄) δ ppm 8,73 - 8,65 (m, 1H), 8,41 - 8,30 (m, 1H), 7,40 - 7,35 (m, 1H), 7,32 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,17 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,08 - 6,98 (m, 1H), 6,26 (s, 1H), 4,76 - 4,68 (m, 1H), 4,64 (d, *J* = 13,2 Hz, 1H), 4,23 (d, *J* = 13,1 Hz, 1H), 3,96 - 3,90 (m, 1H), 3,89 - 3,74 (m, 3H), 3,78 (s, 3H), 3,63 - 3,56 (m, 1H), 3,55 - 3,42 (m, 2H), 3,34 - 3,28 (m, 1H), 3,11 - 2,92 (m, 3H), 2,88 - 2,74 (m, 1H), 1,42 (d, *J* = 6,7 Hz, 3H), 1,40 (d, *J* = 6,6 Hz, 3H).

Ejemplo 15

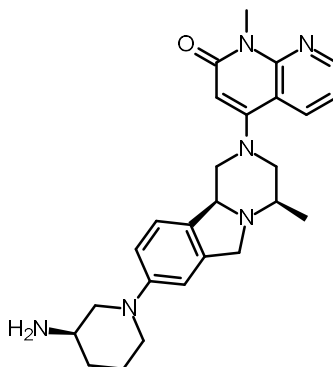
4-[(4*R*,10*bS*)-8-[(3*S*)-3-amino-3-metil-1-piperidil]-4-metil-3,4,6,10*b*-tetrahidro-1*H*-pirazino[2,1-*a*]isoindol-2-il]-1-metil-1,8-naftiridin-2-ona



El compuesto del título se preparó de manera análoga a la preparación del **Ejemplo 1** mediante el uso de *ter*-butil *N*-[(3*S*)-3-metil-3-piperidil]carbamato (CAS: 1363378-21-5, PharmaBlock, Catálogo: PBN20120294) en lugar de *ter*-butil *N*-(3-metilazetidín-3-il)carbamato en la Etapa 3. Se obtuvo el **Ejemplo 15**. MS: 459 calc. [(M+H)⁺], 459 medido [(M+H)⁺]. ¹H RMN (400 MHz, METANOL-*d*₄) δ ppm 8,72 - 8,64 (m, 1H), 8,40 - 8,31 (m, 1H), 7,40 - 7,34 (m, 1H), 7,32 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,19 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 7,10 - 6,98 (m, 1H), 6,26 (s, 1H), 4,83 - 4,77 (m, 1H), 4,68 (d, *J* = 13,2 Hz, 1H), 4,29 (d, *J* = 13,1 Hz, 1H), 3,97 - 3,86 (m, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,65 - 3,58 (m, 1H), 3,45 (br d, *J* = 12,8 Hz, 2H), 3,06 - 2,93 (m, 2H), 2,90 (d, *J* = 12,7 Hz, 2H), 2,04 - 1,77 (m, 3H), 1,72-1,68 (m, 1H), 1,44 (d, *J* = 6,6 Hz, 3H), 1,41 (s, 3H).

Ejemplo 16

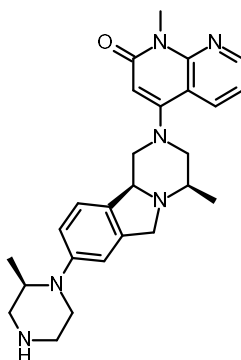
4-[(4*R*,10*bS*)-8-[(3*R*)-3-amino-1-piperidil]-4-metil-3,4,6,10*b*-tetrahidro-1*H*-pirazino[2,1-*a*]isoindol-2-il]-1-metil-1,8-naftiridin-2-ona



El compuesto del título se preparó de manera análoga a la preparación del **Ejemplo 1** mediante el uso de *ter*-butil *N*-[(3*R*)-3-piperidil]carbamato (CAS: 309956-78-3, PharmaBlock, Catálogo: PB00803) en lugar de *ter*-butil *N*-(3-metilazetidin-3-il)carbamato en la Etapa 3. Se obtuvo el **Ejemplo 16**. MS: 445 calc. [(M+H)⁺], 445 medido [(M+H)⁺]. ¹H RMN (400 MHz, METANOL-*d*₄) δ ppm 8,70 - 8,64 (m, 1H), 8,40 - 8,30 (m, 1H), 7,47 - 7,32 (m, 2H), 7,16 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 7,08 - 6,99 (m, 1H), 6,28 (s, 1H), 5,19 - 5,07 (m, 1H), 4,84 (d, *J* = 13,7 Hz, 1H), 4,53 (d, *J* = 13,7 Hz, 1H), 4,25 - 4,09 (m, 1H), 3,99 - 3,88 (m, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,69 - 3,60 (m, 1H), 3,60 - 3,53 (m, 1H), 3,52 - 3,42 (m, 1H), 3,34 (br d, *J* = 3,3 Hz, 1H), 3,20 - 3,07 (m, 3H), 3,05 - 2,93 (m, 1H), 2,10 - 1,90 (m, 2H), 1,84 - 1,67 (m, 2H), 1,51 (d, *J* = 6,7 Hz, 3H).

Ejemplo 17

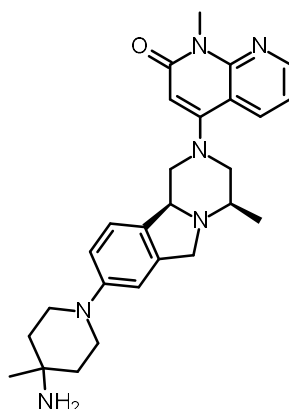
4-[(4*R*,10*bS*)-4-metil-8-[(2*R*)-2-metilpiperazin-1-il]-3,4,6,10*b*-tetrahidro-1*H*-pirazino[2,1-*a*]isoindol-2-il]-1-metil-1,8-naftiridin-2-ona



El compuesto del título se preparó de manera análoga a la preparación del **Ejemplo 1** mediante el uso de *ter*-butil (3*R*)-3-metilpiperazin-1-carboxilato (CAS: 163765-44-4, PharmaBlock, Catálogo: PB07855) en lugar de *ter*-butil *N*-(3-metilazetidin-3-il)carbamato en la Etapa 3. Se obtuvo el **Ejemplo 17**. MS: 445 calc. [(M+H)⁺], 445 medido [(M+H)⁺]. ¹H RMN (400 MHz, METANOL-*d*₄) δ ppm 8,75 - 8,64 (m, 1H), 8,39 - 8,33 (m, 1H), 7,43 - 7,32 (m, 2H), 7,21 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,14 - 7,04 (m, 1H), 6,28 (s, 1H), 5,08 - 5,01 (m, 1H), 4,83(d, *J* = 13,6 Hz, 1H), 4,47 (d, *J* = 13,6 Hz, 1H), 4,17 - 4,00 (m, 2H), 3,99 - 3,90 (m, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,65 (br d, *J* = 13,0 Hz, 1H), 3,48 - 3,36 (m, 3H), 3,29 - 3,18 (m, 3H), 3,15 - 2,97 (m, 2H), 1,48 (d, *J* = 6,7 Hz, 3H), 1,10 (d, *J* = 6,6 Hz, 3H).

Ejemplo 18

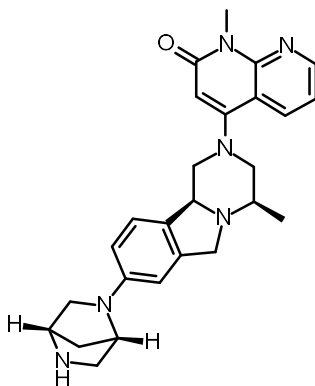
4-[(4*R*,10*bS*)-8-(4-amino-4-metil-1-piperidil)-4-metil-3,4,6,10*b*-tetrahidro-1*H*-pirazino[2,1-*a*]isoindol-2-il]-1-metil-1,8-naftiridin-2-ona



El compuesto del título se preparó de manera análoga a la preparación del **Ejemplo 1** mediante el uso de *ter*-butil *N*-(4-metil-4-piperidil)carbamato en lugar de *ter*-butil *N*-(3-metilazetidin-3-il)carbamato en la Etapa 3. Se obtuvo el **Ejemplo 18**. MS: 459 calc. [(M+H)⁺], 459 medido [(M+H)⁺]. ¹H RMN (400 MHz, METANOL-*d*₄) δ ppm 8,70 - 8,65 (m, 1H), 8,40 - 8,29 (m, 1H), 7,47 - 7,29 (m, 2H), 7,15 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 7,07 - 6,99 (m, 1H), 6,28 (s, 1H), 5,27 - 5,12 (m, 1H), 4,90 (d, *J* = 13,7 Hz, 1H), 4,59 (d, *J* = 13,7 Hz, 1H), 4,33 - 4,17 (m, 1H), 4,11 - 3,83 (m, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,69 - 3,50 (m, 3H), 3,23 - 3,09 (m, 3H), 3,09 - 2,94 (m, 1H), 2,01 - 1,85 (m, 4H), 1,52 (d, *J* = 6,7 Hz, 3H), 1,46 (s, 3H).

Ejemplo 19

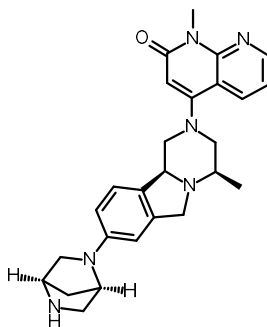
4-[(4*R*,10*bS*)-8-[(1*S*,4*S*)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il]-4-metil-3,4,6,10*b*-tetrahydro-1*H*-pirazino[2,1-*a*]isoindol-2-il]-1-metil-1,8-naftiridin-2-ona



El compuesto del título se preparó de manera análoga a la preparación del **Ejemplo 1** mediante el uso de *ter*-butil (1*S*,4*S*)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxilato (CAS: 113451-59-5, PharmaBlock, Catálogo: PBN20120579) en lugar de *ter*-butil *N*-(3-metilazetidin-3-il)carbamato en la Etapa 3. Se obtuvo el **Ejemplo 19**. MS: 443 calc. [(*M*+*H*)⁺], 443 medido [(*M*+*H*)⁺]. ¹H RMN (400 MHz, METANOL-*d*₄) δ ppm 8,71 - 8,63 (m, 1H), 8,38 - 8,32 (m, 1H), 7,42 - 7,30 (m, 2H), 6,83 (s, 1H), 6,76 - 6,64 (m, 1H), 6,27 (s, 1H), 5,16 - 5,06 (m, 1H), 4,86 - 4,68 (m, 2H), 4,60 - 4,49 (m, 2H), 4,27 - 4,11 (m, 1H), 3,92 (br d, *J* = 11,2 Hz, 1H), 3,79 - 3,72 (m, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,64 (br d, *J* = 13,2 Hz, 1H), 3,43 - 3,33 (m, 3H), 3,23 - 3,11 (m, 1H), 3,06 - 2,92 (m, 1H), 2,29 (br d, *J* = 11,1 Hz, 1H), 2,09 (br d, *J* = 11,1 Hz, 1H), 1,51 (d, *J* = 6,7 Hz, 3H).

Ejemplo 20

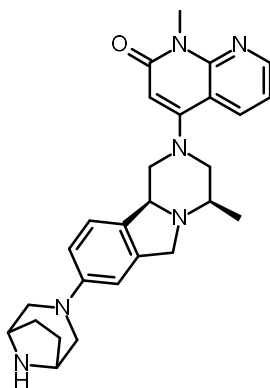
4-[(4*R*,10*bS*)-8-[(1*R*,4*R*)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il]-4-metil-3,4,6,10*b*-tetrahydro-1*H*-pirazino[2,1-*a*]isoindol-2-il]-1-metil-1,8-naftiridin-2-ona



El compuesto del título se preparó de manera análoga a la preparación del **Ejemplo 1** mediante el uso de *ter*-butil (1*R*,4*R*)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-carboxilato (CAS: 134003-84-2, PharmaBlock, Catálogo: PBN20120578) en lugar de *ter*-butil *N*-(3-metilazetidin-3-il)carbamato en la Etapa 3. Se obtuvo el **Ejemplo 20**. MS: 443 calc. [(M+H)⁺], 443 medido [(M+H)⁺]. ¹H RMN (400 MHz, METANOL-*d*₄) δ ppm 8,74 - 8,63 (m, 1H), 8,42 - 8,29 (m, 1H), 7,43 - 7,32 (m, 2H), 6,83 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 6,75 - 6,62 (m, 1H), 6,27 (s, 1H), 5,23 - 5,03 (m, 1H), 4,84 - 4,69 (m, 2H), 4,61 - 4,47 (m, 2H), 4,31 - 4,09 (m, 1H), 3,92 (br d, *J* = 12,7 Hz, 1H), 3,82 - 3,70 (m, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,65 (br d, *J* = 13,1 Hz, 1H), 3,45 - 3,33 (m, 3H), 3,23 - 3,09 (m, 1H), 3,07 - 2,89 (m, 1H), 2,29 (br d, *J* = 11,1 Hz, 1H), 2,09 (br d, *J* = 11,1 Hz, 1H), 1,51 (d, *J* = 6,7 Hz, 3H).

Ejemplo 21

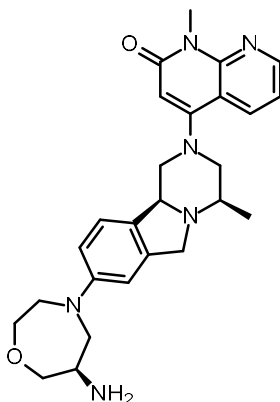
4-[(4*R*,10*bS*)-8-(3,8-diazabicyclo[3.2.1]octan-3-il)-4-metil-3,4,6,10*b*-tetrahidro-1*H*-pirazino[2,1-*a*]isoindol-2-il]-1-metil-1,8-naftiridin-2-ona



El compuesto del título se preparó de manera análoga a la preparación del **Ejemplo 1** mediante el uso de *ter*-butil 3,8-diazabicyclo[3.2.1]octan-8-carboxilato (CAS: 149771-44-8, PharmaBlock, Catálogo: PBN20120001) en lugar de *ter*-butil *N*-(3-metilazetidin-3-il)carbamato en la Etapa 3. Se obtuvo el **Ejemplo 21**. MS: 457 calc. [(M+H)⁺], 457 medido [(M+H)⁺]. ¹H RMN (400 MHz, METANOL-*d*₄) δ ppm 8,59 - 8,53 (m, 1H), 8,27 - 8,18 (m, 1H), 7,30 - 7,22 (m, 1H), 7,18 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,97 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 6,88 - 6,77 (m, 1H), 6,14 (s, 1H), 4,63 - 4,56 (m, 1H), 4,51 (d, *J* = 13,2 Hz, 1H), 4,09 (br t, *J* = 6,3 Hz, 3H), 3,84 - 3,76 (m, 1H), 3,75 - 3,69 (m, 1H), 3,66 (s, 3H), 3,65 - 3,58 (m, 2H), 3,46 (br d, *J* = 12,6 Hz, 1H), 3,04 (d, *J* = 12,0 Hz, 2H), 2,92 - 2,76 (m, 2H), 2,03 (s, 4H), 1,30 (d, *J* = 6,6 Hz, 3H).

Ejemplo 22

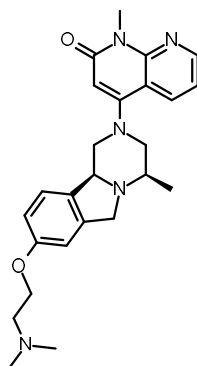
4-[(4*R*,10*bS*)-8-[(6*R*)-6-amino-1,4-oxazepan-4-il]-4-metil-3,4,6,10*b*-tetrahidro-1*H*-pirazino[2,1-*a*]isoindol-2-il]-1-metil-1,8-naftiridin-2-ona



El compuesto del título se preparó de manera análoga a la preparación del **Ejemplo 1** mediante el uso de *ter*-butil *N*-[(6*R*)-1,4-oxazepan-6-il]carbamato (PharmaBlock, Catálogo: PB97932) en lugar de *ter*-butil *N*-(3-metilazetidin-3-il)carbamato en la Etapa 3. Se obtuvo el **Ejemplo 22**. MS: 461 calc. [(M+H)⁺], 461 medido [(M+H)⁺]. ¹H RMN (400 MHz, METANOL-*d*₄) δ ppm 8,75 - 8,67 (m, 1H), 8,43 - 8,32 (m, 1H), 7,44 - 7,37 (m, 1H), 7,35 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,03 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 6,95 - 6,84 (m, 1H), 6,29 (s, 1H), 5,19 - 5,07 (m, 1H), 4,85 (d, *J* = 13,7 Hz, 1H), 4,54 (d, *J* = 13,6 Hz, 1H), 4,29 - 4,12 (m, 2H), 4,09 - 3,74 (m, 6H), 3,79 (s, 3H), 3,70 - 3,47 (m, 4H), 3,22 - 3,10 (m, 1H), 3,08 - 2,96 (m, 1H), 1,52 (d, *J* = 6,7 Hz, 3H).

Ejemplo 23

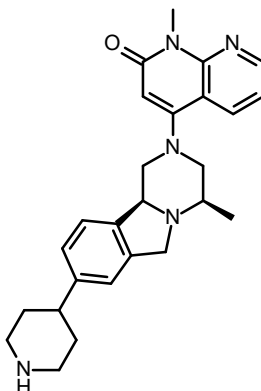
4-[(4*R*,10*bS*)-8-[2-(dimetilamino)etoxi]-4-metil-3,4,6,10*b*-tetrahidro-1*H*-pirazino[2,1-*a*]isoindol-2-il]-1-metil-1,8-naftiridin-2-ona



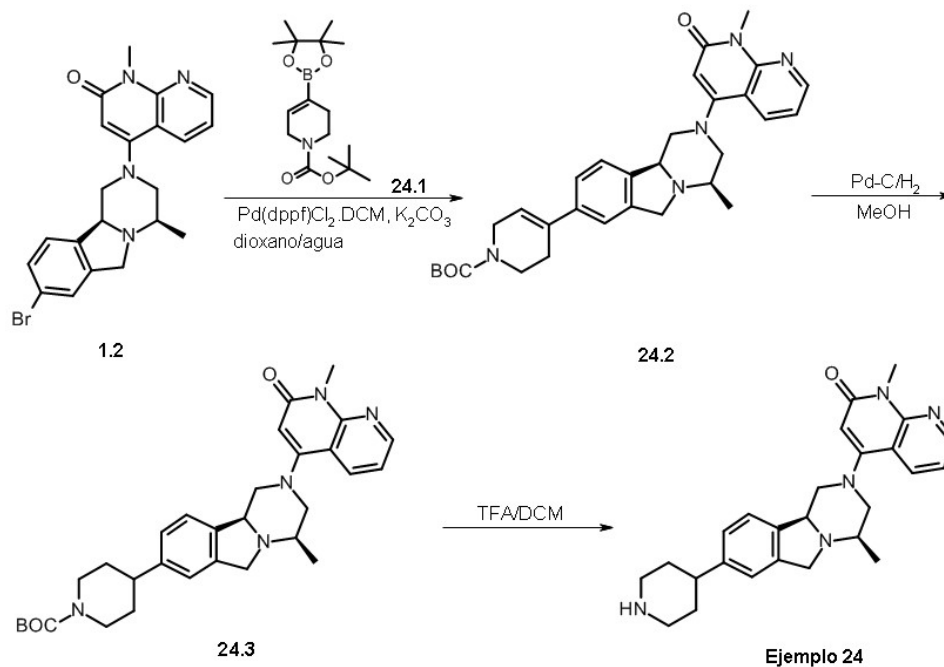
El compuesto del título se preparó de manera análoga a la preparación del **Ejemplo 1** mediante el uso de 2-(dimetilamino)etanol en lugar de *ter*-butil *N*-(3-metilazetidin-3-il)carbamato en la Etapa 3. Se obtuvo el **Ejemplo 23**. MS: 434 calc. [(M+H)⁺], 434 medido [(M+H)⁺]. ¹H RMN (400 MHz, METANOL-*d*₄) δ ppm 8,74 - 8,63 (m, 1H), 8,37 - 8,28 (m, 1H), 7,40 - 7,33 (m, 1H), 7,28 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,11 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 7,00 - 6,92 (m, 1H), 6,25 (s, 1H), 4,43 (d, *J* = 12,7 Hz, 1H), 4,39 - 4,32 (m, 2H), 4,30 (br d, *J* = 9,5 Hz, 1H), 3,96 - 3,86 (m, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,65 - 3,58 (m, 2H), 3,56 - 3,42 (m, 2H), 3,00 (s, 6H), 2,96 - 2,86 (m, 1H), 2,85 - 2,75 (m, 1H), 1,32 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H).

Ejemplo 24

4-[(4*R*,10*bS*)-4-metil-8-(4-piperidil)-3,4,6,10*b*-tetrahidro-1*H*-pirazino[2,1-*a*]isoindol-2-il]-1-metil-1,8-naftiridin-2-ona



El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el siguiente esquema:



Etapas 1: preparación de *ter*-butil 4-[(4*R*,10*bS*)-4-metil-2-(1-metil-2-oxo-1,8-naftiridin-4-il)-3,4,6,10*b*-tetrahidro-1*H*-pirazino[2,1-*a*]isoindol-8-il]-3,6-dihidro-2*H*-piridin-1-carboxilato (Compuesto 24.2)

A una solución de 4-[(4*R*,10*bS*)-8-bromo-4-metil-3,4,6,10*b*-tetrahidro-1*H*-pirazino[2,1-*a*]isoindol-2-il]-1-metil-1,8-naftiridin-2-ona (**Compuesto 1.2**, 300 mg, 705 μmol) en dioxano (18 ml) y agua (2 ml) se agregó *ter*-butil 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3,6-dihidro-2*H*-piridin-1-carboxilato (**Compuesto 24.1**, 262 mg, 846 μmol), K_2CO_3 (195 mg, 1,41 mmol) y aducto de Pd (dppf) Cl_2DCM (51,6 mg, 70,5 μmol). La mezcla resultante se calentó a 100 °C durante 20 h. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con agua (30 ml) y se extrajo con DCM (60 ml) dos veces. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó en Na_2SO_4 , se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía flash (gel de sílice, 40 g, 0 % a 100 % de EtOAc en DCM) para obtener el **Compuesto 24.2** (240 mg, 64,5 % de rendimiento). MS: 528 calc. $[(\text{M}+\text{H})^+]$, 528 medido $[(\text{M}+\text{H})^+]$.

Etapas 2: preparación de *ter*-butil 4-[(4*R*,10*bS*)-4-metil-2-(1-metil-2-oxo-1,8-naftiridin-4-il)-3,4,6,10*b*-tetrahidro-1*H*-pirazino[2,1-*a*]isoindol-8-il]piperidin-1-carboxilato (Compuesto 24.3)

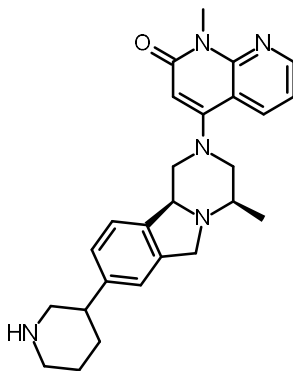
Una mezcla de *ter*-butil 4-[(4*R*,10*bS*)-4-metil-2-(1-metil-2-oxo-1,8-naftiridin-4-il)-3,4,6,10*b*-tetrahidro-1*H*-pirazino[2,1-*a*]isoindol-8-il]-3,6-dihidro-2*H*-piridin-1-carboxilato (**Compuesto 24.2**, 240 mg, 455 μ mol) y Pd-C (30 mg) en MeOH (50 ml) se hidrogenó mediante un globo de hidrógeno a temperatura ambiente durante 30 min. Después de que se filtró el catalizador, el filtrado se concentró al vacío. El material crudo se purificó mediante cromatografía flash (gel de sílice, 40 g, 50 % a 100 % de EtOAc en DCM) para obtener el **Compuesto 24.3** (180 mg, 74,7 % de rendimiento). MS: 530 calc. [(M+H)⁺], 530 medido [(M+H)⁺].

Etapas 3: preparación de 4-[(4*R*,10*bS*)-4-metil-8-(4-piperidil)-3,4,6,10*b*-tetrahidro-1*H*-pirazino[2,1-*a*]isoindol-2-il]-1-metil-1,8-naftiridin-2-ona (Ejemplo 24)

A una solución de *ter*-butil 4-[(4*R*,10*bS*)-4-metil-2-(1-metil-2-oxo-1,8-naftiridin-4-il)-3,4,6,10*b*-tetrahidro-1*H*-pirazino[2,1-*a*]isoindol-8-il]piperidin-1-carboxilato (**Compuesto 24.3**, 180 mg, 340 μ mol) en DCM (20 ml) se agregó TFA (5 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, luego se concentró para obtener un producto crudo, que se purificó mediante pre-HPLC para obtener el **Ejemplo 24** (101 mg, 69,2 % de rendimiento). MS: 430 calc. [(M+H)⁺], 430 medido [(M+H)⁺]. ¹H RMN (400 MHz, METANOL-*d*₄) δ ppm 8,72 - 8,63 (m, 1H), 8,39 - 8,29 (m, 1H), 7,42 - 7,34 (m, 3H), 7,31 - 7,23 (m, 1H), 6,26 (s, 1H), 4,78 - 4,71 (m, 1H), 4,66 (d, *J* = 13,2 Hz, 1H), 4,24 (d, *J* = 13,2 Hz, 1H), 3,99 - 3,91 (m, 1H), 3,88 - 3,82 (m, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,59 (br d, *J* = 12,7 Hz, 1H), 3,51 (br d, *J* = 12,6 Hz, 2H), 3,23 - 3,09 (m, 2H), 3,06 - 2,89 (m, 3H), 2,12 - 2,03 (m, 2H), 2,00 - 1,83 (m, 2H), 1,41 (d, *J* = 6,6 Hz, 3H).

Ejemplo 25

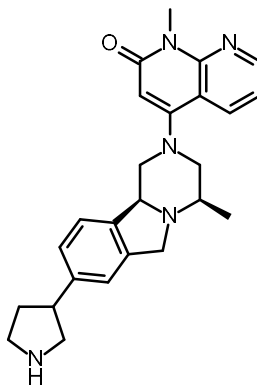
4-[(4*R*,10*bS*)-4-metil-8-(3-piperidil)-3,4,6,10*b*-tetrahidro-1*H*-pirazino[2,1-*a*]isoindol-2-il]-1-metil-1,8-naftiridin-2-ona



El compuesto del título se preparó de manera análoga a la preparación del **Ejemplo 24** mediante el uso de *ter*-butil 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3,6-dihidro-2*H*-piridin-1-carboxilato en lugar de *ter*-butil 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3,6-dihidro-2*H*-piridin-1-carboxilato carbamato en la Etapa 1. Se obtuvo el **Ejemplo 25**. MS: 430 calc. [(M+H)⁺], 430 medido [(M+H)⁺]. ¹H RMN (400 MHz, METANOL-*d*₄) δ ppm 8,70 - 8,65 (m, 1H), 8,38 - 8,33 (m, 1H), 7,47 - 7,41 (m, 2H), 7,40 - 7,30 (m, 2H), 6,27 (s, 1H), 4,78 - 4,71 (m, 1H), 4,74 (d, *J* = 13,3 Hz, 1H), 4,36 (d, *J* = 13,3 Hz, 1H), 4,01 - 3,92 (m, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,66 - 3,57 (m, 1H), 3,48 - 3,36 (m, 2H), 3,15 - 2,96 (m, 5H), 2,11 - 1,98 (m, 2H), 1,95 - 1,78 (m, 2H), 1,45 (d, *J* = 6,6 Hz, 3H).

Ejemplo 26

4-[(4*R*,10*bS*)-4-metil-8-pirrolidin-3-il-3,4,6,10*b*-tetrahidro-1*H*-pirazino[2,1-*a*]isoindol-2-il]-1-metil-1,8-naftiridin-2-ona

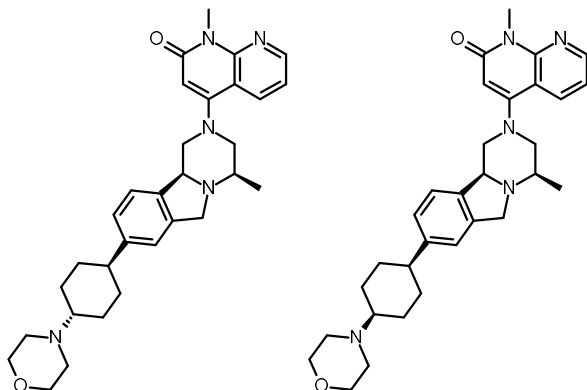


El compuesto del título se preparó de manera análoga a la preparación del **Ejemplo 24** mediante el uso de *ter*-butil 3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2,5-dihidropirrol-1-carboxilato en lugar de *ter*-butil 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3,6-dihidro-2*H*-piridin-1-carboxilato carbamato en la Etapa 1. Se obtuvo el **Ejemplo 26**. MS: 416 calc. [(M+H)⁺], 416 medido [(M+H)⁺]. ¹H RMN (400 MHz, METANOL-*d*₄) δ ppm 8,70 - 8,63 (m, 1H), 8,38 - 8,30 (m, 1H), 7,43 - 7,28 (m, 4H), 6,25 (s, 1H), 4,50 (d, *J* = 12,8 Hz, 1H), 4,45 (br d, *J* = 10,0 Hz, 1H), 4,01 (br d, *J* = 12,5 Hz, 1H), 3,97 - 3,86 (m, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,75 - 3,67 (m, 1H), 3,63 - 3,52 (m, 4H), 3,44 - 3,33 (m, 1H), 3,25 - 3,16 (m, 1H), 2,99 - 2,91 (m, 1H), 2,91 - 2,78 (m, 1H), 2,46 (br d, *J* = 3,3 Hz, 1H), 2,18 - 2,03 (m, 1H), 1,34 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H).

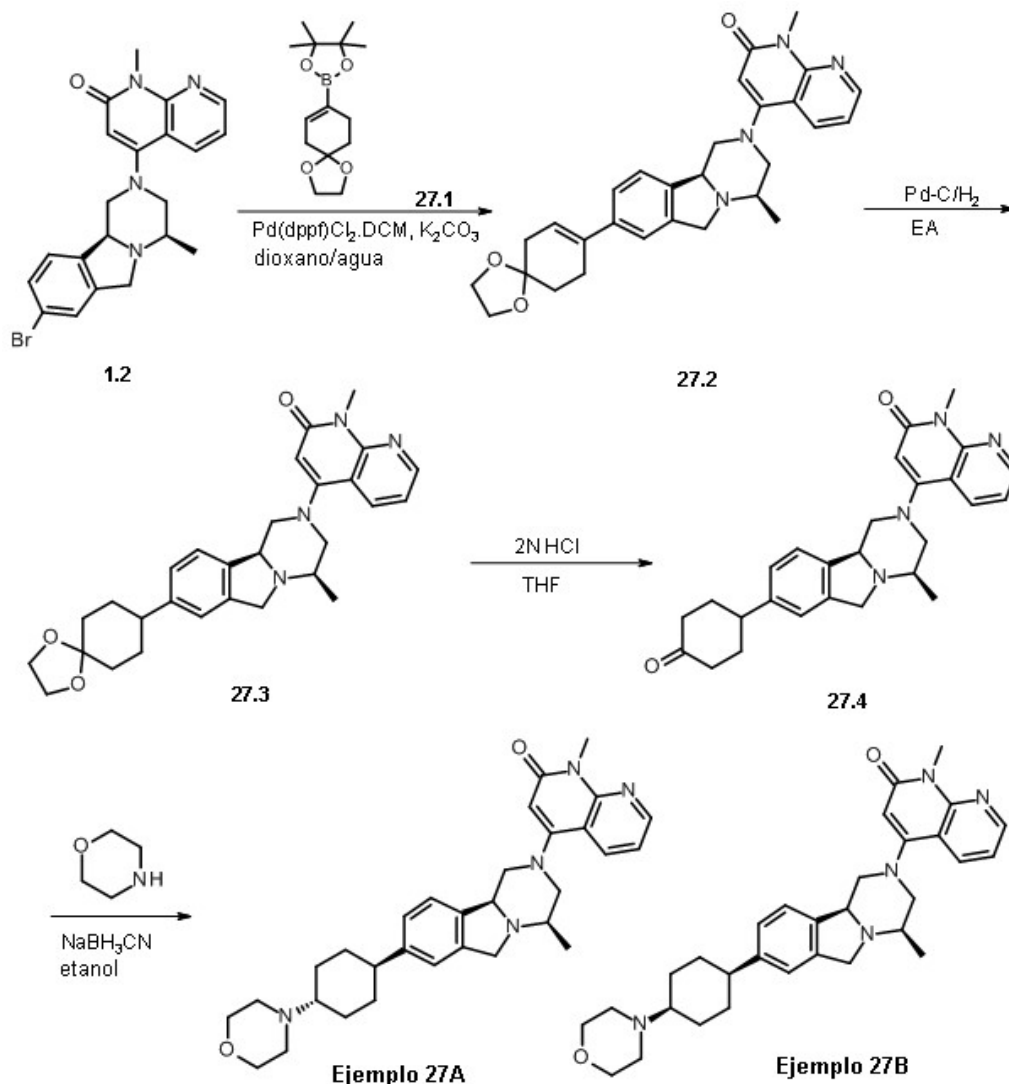
Ejemplo 27A y Ejemplo 27B

4-[(4*R*,10*bS*)-4-metil-8-(*trans*-4-morfolinociclohexil)-3,4,6,10*b*-tetrahidro-1*H*-pirazino[2,1-*a*]isoindol-2-il]-1-metil-1,8-naftiridin-2-ona y

4-[(4*R*,10*bS*)-4-metil-8-(*cis*-4-morfolinociclohexil)-3,4,6,10*b*-tetrahidro-1*H*-pirazino[2,1-*a*]isoindol-2-il]-1-metil-1,8-naftiridin-2-ona



El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el siguiente esquema:



Etapa 1: preparación de 4-[(4R,10bS)-8-(1,4-dioxaspiro[4.5]dec-7-en-8-il)-4-metil-3,4,6,10b-tetrahidro-1H-pirazino[2,1-a]isoindol-2-il]-1-metil-1,8-naftiridin-2-ona (Compuesto 27.2)

A una solución de 4-[(4R,10bS)-8-bromo-4-metil-3,4,6,10b-tetrahidro-1H-pirazino[2,1-a]isoindol-2-il]-1-metil-1,8-naftiridin-2-ona (**Compuesto 1.2**, 100 mg, 235 μmol) en dioxano (9 ml) y agua (1 ml) se agregó 2-(1,4-dioxaspiro[4.5]dec-7-en-8-il)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (**Compuesto 27.1**, 62,6 mg, 235 μmol), K_2CO_3 (65 mg, 470 μmol) y aducto de $\text{PdCl}_2(\text{dppf}) \cdot \text{DCM}$ (17,2 mg, 23,5 μmol). La mezcla resultante se

calentó a 100 °C durante 20 h. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con agua (30 ml) y se extrajo con DCM (60 ml) dos veces. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó en Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía flash (gel de sílice, 20 g, 0 % a 100 % de EtOAc en DCM) para obtener el **Compuesto 27.2** (101 mg, 88,6 % de rendimiento). MS: 485 calc. [(M+H)⁺], 485 medido [(M+H)⁺].

Etapla 2: preparación de 4-[(4*R*,10*bS*)-8-(1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-il)-4-metil-3,4,6,10*b*-tetrahydro-1*H*-pirazino[2,1-*a*]isoindol-2-il]-1-metil-1,8-naftiridin-2-ona (Compuesto 27.3)

Una mezcla de 4-[(4*R*,10*bS*)-8-(1,4-dioxaspiro[4.5]dec-7-en-8-il)-4-metil-3,4,6,10*b*-tetrahydro-1*H*-pirazino[2,1-*a*]isoindol-2-il]-1-metil-1,8-naftiridin-2-ona (**Compuesto 27.2**, 101 mg, 208 μmol) y Pd-C (20 mg) en acetato de etilo (30 ml) se hidrogenó mediante un globo de hidrógeno a temperatura ambiente durante 2 h. Después de que se filtró el catalizador, el filtrado se concentró al vacío para obtener el **Compuesto 27.3** (90 mg, 88,7 % de rendimiento) que se usó directamente para la siguiente etapa sin purificación adicional. MS: 487 calc. [(M+H)⁺], 487 medido [(M+H)⁺].

Etapla 3: preparación de 4-[(4*R*,10*bS*)-4-metil-8-(4-oxociclohexil)-3,4,6,10*b*-tetrahydro-1*H*-pirazino[2,1-*a*]isoindol-2-il]-1-metil-1,8-naftiridin-2-ona (Compuesto 27.4)

A una solución de 4-[(4*R*,10*bS*)-8-(1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-il)-4-metil-3,4,6,10*b*-tetrahydro-1*H*-pirazino[2,1-*a*]isoindol-2-il]-1-metil-1,8-naftiridin-2-ona (**Compuesto 27.3**, 90 mg, 185 μmol) en THF (10 ml) se agregó solución de HCl 2 *N* (acuosa, 2 ml, 4 mmol). La mezcla resultante se agitó a reflujo durante 30 min. Después de enfriarse a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se basificó con solución de NaOH 2 *N* (acuosa) hasta pH 8, y se extrajo con EtOAc dos veces. La capa orgánica combinada se secó en MgSO₄, se filtró y se concentró al vacío para obtener el **Compuesto 27.4** (70 mg, 158 μmol, 85,5 % de rendimiento), que se usó directamente para la siguiente etapa sin purificación adicional. MS: 443 calc. [(M+H)⁺], 443 medido [(M+H)⁺].

Etapla 4: preparación de 4-[(4*R*,10*bS*)-4-metil-8-(*trans*-4-morfolinociclohexil)-3,4,6,10*b*-tetrahydro-1*H*-pirazino[2,1-*a*]isoindol-2-il]-1-metil-1,8-naftiridin-2-ona y 4-[(4*R*,10*bS*)-4-metil-8-(*cis*-4-morfolinociclohexil)-3,4,6,10*b*-tetrahydro-1*H*-pirazino[2,1-*a*]isoindol-2-il]-1-metil-1,8-naftiridin-2-ona (Ejemplo 27A y Ejemplo 27B)

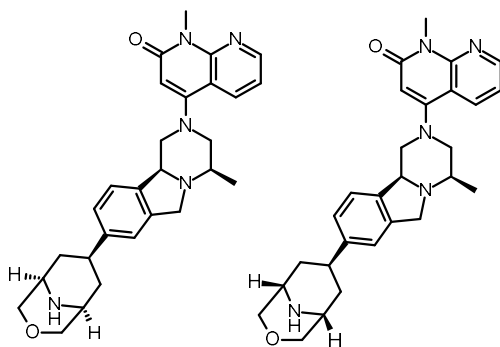
La mezcla de 4-[(4*R*,10*bS*)-4-metil-8-(4-oxociclohexil)-3,4,6,10*b*-tetrahydro-1*H*-pirazino[2,1-*a*]isoindol-2-il]-1-metil-1,8-naftiridin-2-ona (**Compuesto 27.4**, 70 mg, 158 μmol), morfolina (68,9 mg, 791 μmol) y NaBH_3CN (19,9 mg, 316 μmol) en etanol (5 ml) se agitó a reflujo durante 2 h. La mezcla se concentró, el residuo se purificó mediante pre-HPLC para obtener el **Ejemplo 27A** (7,3 mg, 9 % de rendimiento) y el **Ejemplo 27B** (3,6 mg, 4,4 % de rendimiento), cuya estereoquímica se determinó mediante NOESY.

Ejemplo 27A MS: 514 calc. $[(\text{M}+\text{H})^+]$, 514 medido $[(\text{M}+\text{H})^+]$. ^1H RMN (400 MHz, $\text{METANOL-}d_4$) δ ppm 8,65 (dd, $J = 1,8, 4,6$ Hz, 1H), 8,31 (dd, $J = 1,8, 8,0$ Hz, 1H), 7,34 (dd, $J = 4,6, 8,1$ Hz, 1H), 7,24 (s, 1H), 7,2-7,1 (m, 1H), 7,1-7,1 (m, 1H), 6,22 (s, 1H), 4,26 (d, $J = 12,2$ Hz, 1H), 4,02 (br d, $J = 10,5$ Hz, 1H), 3,89 (br d, $J = 11,6$ Hz, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,7-3,7 (m, 4H), 3,7-3,6 (m, 1H), 3,5-3,4 (m, 1H), 3,26 (ddd, $J = 3,0, 6,8, 10,0$ Hz, 1H), 2,88 (t, $J = 11,0$ Hz, 1H), 2,71 (dd, $J = 10,5, 12,0$ Hz, 1H), 2,7-2,6 (m, 4H), 2,6-2,5 (m, 1H), 2,4-2,3 (m, 1H), 2,09 (br d, $J = 11,1$ Hz, 2H), 1,94 (br d, $J = 12,6$ Hz, 2H), 1,6-1,5 (m, 2H), 1,5-1,4 (m, 2H), 1,24 (d, $J = 6,4$ Hz, 3H).

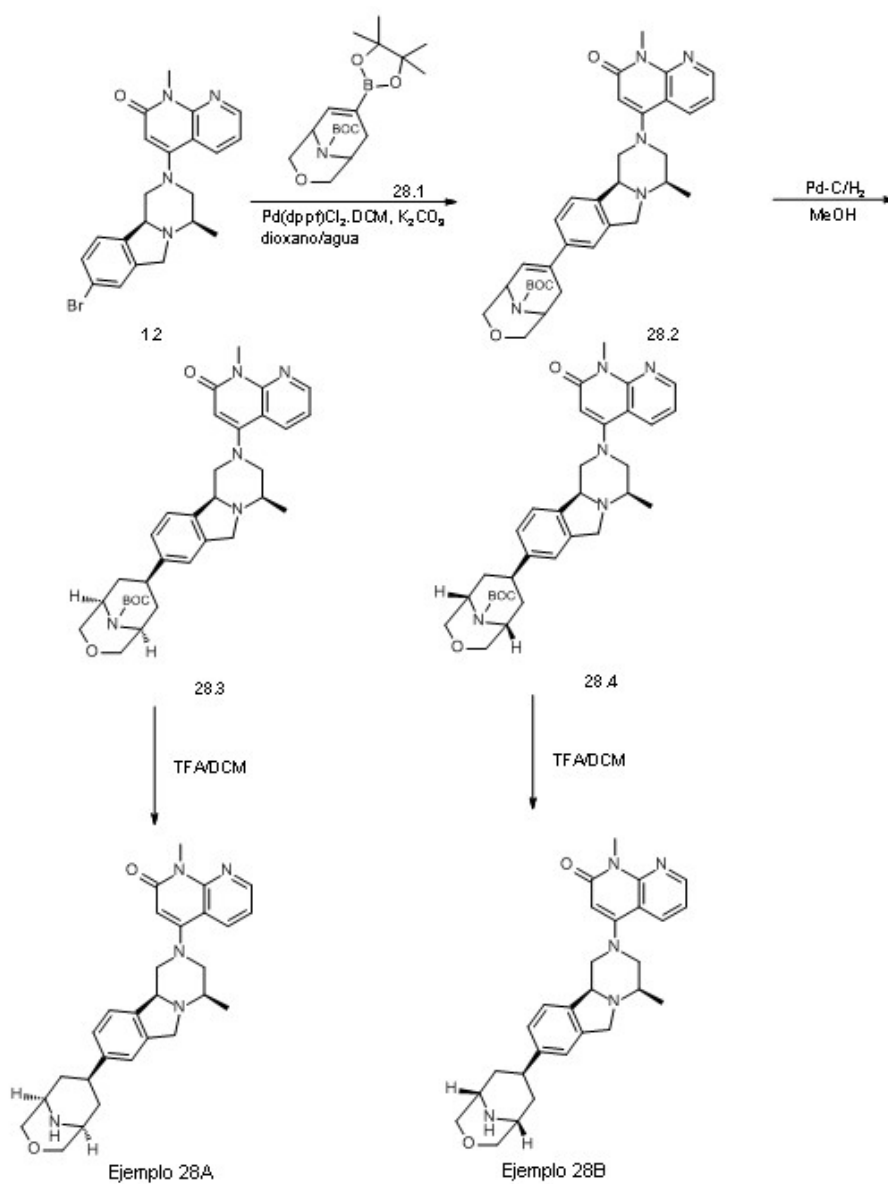
Ejemplo 27B MS: 514 calc. $[(\text{M}+\text{H})^+]$, 514 medido $[(\text{M}+\text{H})^+]$. ^1H RMN (400 MHz, $\text{METANOL-}d_4$) δ ppm 8,65 (dd, $J = 1,8, 4,6$ Hz, 1H), 8,31 (dd, $J = 1,7, 7,9$ Hz, 1H), 7,35 (dd, $J = 4,6, 8,0$ Hz, 1H), 7,29 (s, 1H), 7,16 (d, $J = 0,7$ Hz, 2H), 6,22 (s, 1H), 4,27 (d, $J = 12,1$ Hz, 1H), 4,02 (br d, $J = 10,4$ Hz, 1H), 3,9-3,8 (m, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,72 (t, $J = 4,7$ Hz, 4H), 3,67 (dd, $J = 1,7, 12,2$ Hz, 1H), 3,5-3,4 (m, 1H), 3,26 (ddd, $J = 2,8, 6,7, 9,9$ Hz, 1H), 2,89 (t, $J = 11,1$ Hz, 1H), 2,8-2,6 (m, 2H), 2,50 (br s, 4H), 2,3-2,2 (m, 1H), 1,97 (br d, $J = 11,5$ Hz, 4H), 1,6-1,6 (m, 4H), 1,25 (d, $J = 6,5$ Hz, 3H).

Ejemplo 28A y Ejemplo 28B

4-[(4*R*,10*bS*)-4-metil-8-(*endo*-3-oxa-9-azabicyclo[3.3.1]nonan-7-il)-3,4,6,10*b*-tetrahydro-1*H*-pirazino[2,1-*a*]isoindol-2-il]-1-metil-1,8-naftiridin-2-ona y 4-[(4*R*,10*bS*)-4-metil-8-(*exo*-3-oxa-9-azabicyclo[3.3.1]nonan-7-il)-3,4,6,10*b*-tetrahydro-1*H*-pirazino[2,1-*a*]isoindol-2-il]-1-metil-1,8-naftiridin-2-ona



El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el siguiente esquema:



Etapla 1: preparación de *ter*-butil 7-[(4*R*,10*bS*)-4-metil-2-(1-metil-2-oxo-1,8-naftiridin-4-il)-3,4,6,10*b*-tetrahidro-1*H*-pirazino[2,1-*a*]isoindol-8-il]-3-oxa-9-azabicyclo[3.3.1]non-6-en-9-carboxilato (Compuesto 28.2)

A una solución de 4-[(4*R*,10*bS*)-8-bromo-4-metil-3,4,6,10*b*-tetrahidro-1*H*-pirazino[2,1-*a*]isoindol-2-il]-1-metil-1,8-naftiridin-2-ona (**Compuesto 1.2**, 350 mg, 823 μ mol) en dioxano (18 ml) y agua (2 ml) se agregó *ter*-butil 7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3-oxa-9-azabicyclo[3.3.1]non-6-en-9-carboxilato (CAS: 1313034-29-5, PharmaBlock, Catálogo: PB08083, 347 mg, 987 μ mol), K₂CO₃ (227 mg, 1,65 mmol) y aducto de PdCl₂(dppf).DCM (60,2 mg, 82,3 μ mol). La mezcla resultante se calentó a 100 °C durante 20 h. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, se diluyó con agua (30 ml) y se extrajo con DCM (60 ml) dos veces. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó en Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía flash (gel de sílice, 40 g, 0 % a 100 % de EtOAc en DCM) para obtener el **Compuesto 28.2** (310 mg, 75,6 % de rendimiento). MS: 570 calc. [(M+H)⁺], 570 medido [(M+H)⁺].

Etapla 2: preparación de *ter*-butil 7-[(4*R*,10*bS*)-4-metil-2-(*endo*-1-metil-2-oxo-1,8-naftiridin-4-il)-3,4,6,10*b*-tetrahidro-1*H*-pirazino[2,1-*a*]isoindol-8-il]-3-oxa-9-azabicyclo[3.3.1]nonan-9-carboxilato (Compuesto 28.3) y *ter*-butil 7-[(4*R*,10*bS*)-4-metil-2-(*exo*-1-metil-2-oxo-1,8-naftiridin-4-il)-3,4,6,10*b*-tetrahidro-1*H*-pirazino[2,1-*a*]isoindol-8-il]-3-oxa-9-azabicyclo[3.3.1]nonan-9-carboxilato (Compuesto 28.4)

Una mezcla de *ter*-butil 7-[(4*R*,10*bS*)-4-metil-2-(1-metil-2-oxo-1,8-naftiridin-4-il)-3,4,6,10*b*-tetrahidro-1*H*-pirazino[2,1-*a*]isoindol-8-il]-3-oxa-9-azabicyclo[3.3.1]nonan-9-carboxilato (**Compuesto 28.2**, 310 mg, 544 μ mol) y Pd-C (30 mg) en MeOH (50 ml) se hidrogenó mediante un globo de hidrógeno a temperatura ambiente durante 2 horas. Después de que se filtró el catalizador, el filtrado se concentró al vacío, que se resolvió mediante SFC para obtener dos isómeros únicos: el **Compuesto 28.3** (32 mg, 10,3 % de rendimiento) y el **Compuesto 28.4** (116 mg, 37,4 % de rendimiento) con 50 % de etanol (0,1 % de NH₃H₂O)/CO₂ en columna OX (5 μ m, 250×20 mm I.D.). MS: 572 calc. [(M+H)⁺], 572 medido [(M+H)⁺]. La estereoquímica del Compuesto 28.3 y el Compuesto 28.4 se determinó mediante NOSEY.

Etapla 3: preparación de 4-[(4*R*,10*bS*)-4-metil-8-(*endo*-3-oxa-9-azabicyclo[3.3.1]nonan-7-il)-3,4,6,10*b*-tetrahidro-1*H*-pirazino[2,1-*a*]isoindol-2-il]-1-metil-1,8-naftiridin-2-ona (Ejemplo 28A)

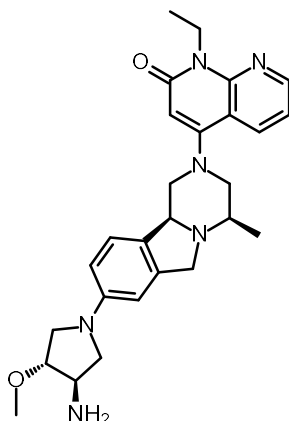
A una solución de *ter*-butil 7-[(4*R*,10*bS*)-4-metil-2-(*endo*-1-metil-2-oxo-1,8-naftiridin-4-il)-3,4,6,10*b*-tetrahidro-1*H*-pirazino[2,1-*a*]isoindol-8-il]-3-oxa-9-azabicyclo[3.3.1]nonan-9-carboxilato (**Compuesto 28.3**, 30 mg, 52,4 μ mol) en DCM (10 ml) se agregó TFA (5 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, luego se concentró para obtener un producto crudo, que se purificó mediante pre-HPLC para obtener el **Ejemplo 28A** (19 mg, 76,9 % de rendimiento). MS: 472 calc. [(M+H)⁺], 472 medido [(M+H)⁺]. ¹H RMN (400 MHz, METANOL-*d*₄) δ ppm 8,68 (dd, *J* = 1,6, 4,6 Hz, 1H), 8,36 (dd, *J* = 1,7, 7,9 Hz, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,46 - 7,41 (m, 1H), 7,41 - 7,34 (m, 2H), 6,28 (s, 1H), 4,99 (dd, *J* = 3,5, 10,9 Hz, 1H), 4,79 (d, *J* = 13,3 Hz, 1H), 4,43 (d, *J* = 13,4 Hz, 1H), 4,21 - 3,92 (m, 7H), 3,78 (s, 3H), 3,68 - 3,57 (m, 3H), 3,12 - 2,94 (m, 2H), 2,29 (br dd, *J* = 1,9, 8,3 Hz, 4H), 1,47 (d, *J* = 6,6 Hz, 3H).

Etapas 4: preparación de 4-[(4*R*,10*bS*)-4-metil-8-(*exo*-3-oxa-9-azabicyclo[3.3.1]nonan-7-il)-3,4,6,10*b*-tetrahidro-1*H*-pirazino[2,1-*a*]isoindol-2-il]-1-metil-1,8-naftiridin-2-ona (Ejemplo 28B)

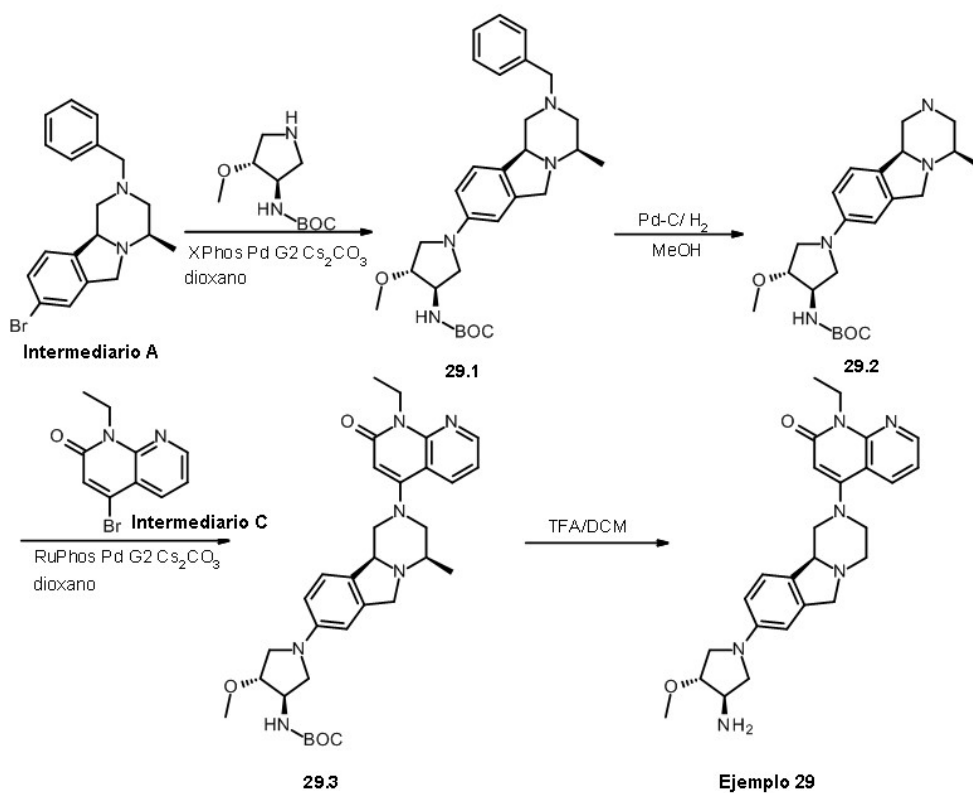
A una solución de *ter*-butil 7-[(4*R*,10*bS*)-4-metil-2-(*exo*-1-metil-2-oxo-1,8-naftiridin-4-il)-3,4,6,10*b*-tetrahidro-1*H*-pirazino[2,1-*a*]isoindol-8-il]-3-oxa-9-azabicyclo[3.3.1]nonan-9-carboxilato (**Compuesto 28.4**, 40 mg, 69,9 μ mol) en DCM (10 ml) se agregó TFA (5 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, luego se concentró para obtener un producto crudo, que se purificó mediante pre-HPLC para obtener el **Ejemplo 28B** (26 mg, 78,6 % de rendimiento). MS: 472 calc. [(M+H)⁺], 472 medido [(M+H)⁺]. ¹H RMN (400 MHz, METANOL-*d*₄) δ ppm 8,80 - 8,53 (m, 1H), 8,43 - 8,19 (m, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,39 - 7,28 (m, 3H), 6,26 (s, 1H), 4,70 - 4,56 (m, 2H), 4,16 (d, *J* = 13,1 Hz, 1H), 3,99 - 3,92 (m, 1H), 3,90 - 3,82 (m, 4H), 3,78-3,65 (m, 3 H), 3,78 (s, 3H), 3,61 - 3,52 (m, 1H), 3,14 - 3,03 (m, 1H), 3,00 - 2,87 (m, 2H), 2,53 - 2,29 (m, 2H), 2,22 - 1,94 (m, 2H), 1,39 (d, *J* = 6,6 Hz, 3H).

Ejemplo 29

4-[(4*R*,10*bS*)-8-[(3*R*,4*R*)-3-amino-4-metoxi-pirrolidin-1-il]-4-metil-3,4,6,10*b*-tetrahidro-1*H*-pirazino[2,1-*a*]isoindol-2-il]-1-etil-1,8-naftiridin-2-ona



El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el siguiente esquema:



Etapla 1: preparación de *ter*-butil *N*-[(3*R*,4*R*)-1-[(4*R*,10*bS*)-2-bencil-4-metil-3,4,6,10*b*-tetrahidro-1*H*-pirazino[2,1-*a*]isoindol-8-il]-4-metoxi-pirrolidin-3-il]carbamato (Compuesto 29.1)

A una solución de (4*R*,10*bS*)-2-bencil-8-bromo-4-metil-3,4,6,10*b*-tetrahidro-1*H*-pirazino

[2,1-a]isoindol (**Intermediario A**, 800 mg, 2,24 mmol) en dioxano (35 ml) se agregó *ter*-butil ((3*R*,4*R*)-4-metoxipirrolidin-3-il)carbamato (508 mg, 2,35 mmol), Cs₂CO₃ (2,19 g, 6,72 mmol) y XPhos Pd G2 (176 mg, 224 μmol). La mezcla de reacción se agitó a 95 °C durante la noche. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con agua (30 ml) y se extrajo con EA (30 ml) tres veces. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó en Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía flash (gel de sílice, 80 g, 50 % a 100 % de EA en PE) para obtener el **Compuesto 29.1** (870 mg, 79 % de rendimiento). MS: 493 calc. [(M+H)⁺], 493 medido [(M+H)⁺].

Etapas 2: preparación de *ter*-butil *N*-[(3*R*,4*R*)-1-[(4*R*,10*bS*)-4-metil-1,2,3,4,6,10*b*-hexahidropirazino[2,1-*a*]isoindol-8-il]-4-metoxi-pirrolidin-3-il]carbamato (Compuesto 29.2)

Una mezcla de *ter*-butil *N*-[(3*R*,4*R*)-1-[(4*R*,10*bS*)-2-bencil-4-metil-3,4,6,10*b*-tetrahydro-1*H*-pirazino[2,1-*a*]isoindol-8-il]-4-metoxi-pirrolidin-3-il]carbamato (**Compuesto 29.1**, 650 mg, 1,32 mmol) y Pd(OH)₂-C (100 mg) en MeOH (20 ml) se hidrogenó mediante un globo de hidrógeno a temperatura ambiente durante 2 horas. Después de que se filtró el catalizador, el filtrado se concentró al vacío para obtener el **Compuesto 29.2** crudo (531 mg, 100 % de rendimiento) que se usó directamente para la siguiente etapa sin purificación adicional. MS: 403 calc. [(M+H)⁺], 403 medido [(M+H)⁺].

Etapas 3: preparación de *ter*-butil *N*-[(3*R*,4*R*)-1-[(4*R*,10*bS*)-2-(1-etil-2-oxo-1,8-naftiridin-4-il)-4-metil-3,4,6,10*b*-tetrahydro-1*H*-pirazino[2,1-*a*]isoindol-8-il]-4-metoxi-pirrolidin-3-il]carbamato (Compuesto 29.3)

A una solución de *ter*-butil *N*-[(3*R*,4*R*)-1-[(4*R*,10*bS*)-4-metil-1,2,3,4,6,10*b*-hexahidropirazino[2,1-*a*]isoindol-8-il]-4-metoxi-pirrolidin-3-il]carbamato (**Compuesto 29.2**, 113 mg, 280 μmol) en dioxano (10 ml) se agregó 4-bromo-1-etil-1,8-naftiridin-2-ona (**Intermediario C**, 71 mg, 280 μmol), Cs₂CO₃ (274 mg, 840 μmol) y RuPhos Pd G2 (22mg, 28 μmol). La mezcla de reacción se agitó a 95 °C durante la noche. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con agua (30 ml) y se extrajo con EA (30 ml) tres veces. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó en Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía flash para obtener el **Compuesto 29.3** (30 mg, 18,6 % de rendimiento). MS: 575 calc. [(M+H)⁺], 575 medido [(M+H)⁺].

Etapas 4: preparación de 4-[(4*R*,10*bS*)-8-[(3*R*,4*R*)-3-amino-4-metoxi-pirrolidin-1-il]-4-metil-3,4,6,10*b*-tetrahidro-1*H*-pirazino[2,1-*a*]isoindol-2-il]-1-etil-1,8-naftiridin-2-ona (Ejemplo 29)

A una solución de *ter*-butil *N*-[(3*R*,4*R*)-1-[(4*R*,10*bS*)-2-(1-etil-2-oxo- 1,8- naftiridin-4-il)-4-metil-3,4,6,10*b*-tetrahidro-1*H*-pirazino[2,1-*a*]isoindol-8-il]-4-metoxi-pirrolidin-3-il]carbamato (**Compuesto 29.3**, 30 mg, 52 μ mol) en DCM (5 ml) se agregó ácido 2,2,2-trifluoroacético (2 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, luego se concentró para obtener un producto crudo, que se purificó mediante pre-HPLC para obtener el **Ejemplo 29** (16 mg, 66,2 % de rendimiento). MS: 475 calc. [(M+H)⁺], 475 medido [(M+H)⁺]. ¹H RMN (400 MHz, METANOL-*d*₄) δ ppm 8,60 (dd, *J* = 1,7, 4,6 Hz, 1H), 8,26 (dd, *J* = 1,6, 8,1 Hz, 1H), 7,32 - 7,23 (m, 2H), 6,70 (s, 1H), 6,65 - 6,57 (m, 1H), 6,18 (s, 1H), 5,15 - 5,03 (m, 1H), 4,84 - 4,80 (m, 1H), 4,46 (q, *J* = 7,0 Hz, 3H), 4,13 (br d, *J* = 1,2 Hz, 1H), 4,06 - 3,99 (m, 1H), 3,86 - 3,81 (m, 1H), 3,77 (dd, *J* = 5,9, 10,8 Hz, 1H), 3,60 (s, 2H), 3,37 (s, 4H), 3,25 (br d, *J* = 3,3 Hz, 2H), 3,14 - 2,79 (m, 2H), 1,42 (d, *J* = 6,6 Hz, 3H), 1,19 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H).

Ejemplo 30

Las siguientes pruebas se llevaron a cabo a fin de determinar la actividad de los compuestos de la Fórmula (I), (Ia) o (Ib) en ensayo de células HEK293-Blue-hTLR-7/8/9.

Ensayo de células HEK293-Blue-hTLR-7:

Una línea de células HEK293-Blue-hTLR-7 estable se adquirió de InvivoGen (Cat N.º: hkb-htlr7, San Diego, California, EE. UU.). Estas células se diseñaron originalmente para estudiar la estimulación de TLR7 humano al monitorear la activación de NF- κ B. Un gen indicador de SEAP (fosfatasa alcalina embrionaria segregada) se colocó bajo el control del promotor mínimo IFN- β que se fusionó a cinco sitios de unión a NF- κ B y AP-1. La SEAP se indujo al activar NF- κ B y AP-1 a través de la estimulación de las células HEK-Blue hTLR7 con ligandos de TLR7. Por lo tanto, el antagonista de TLR7 disminuyó la expresión del indicador bajo la estimulación de un ligando, tal como R848 (Resiquimod), para incubación de 20 h. La actividad del indicador de SEAP sobrenadante del cultivo celular se determinó mediante el uso de un kit QUANTI-Blue™ (Cat. N.º: rep-qb1, Invivogen, San Diego, Ca, EE. UU.) a una longitud de onda de 640 nm, un medio de detección que se torna violeta o azul en presencia de fosfatasa alcalina.

Las células HEK293-Blue-hTLR7 se incubaron a una densidad de 250.000~450.000

células/ml en un volumen de 170 μ l en una placa de 96 cavidades en medio de Eagle modificado de Dulbecco (DMEM) que contenía 4,5 g/l de glucosa, 50 U/ml de penicilina, 50 mg/ml de estreptomycin, 100 mg/ml de Normocin, 2 mM de L-glutamina, 10 % (v/v) de suero bovino fetal inactivado con calor con adición de 20 μ l de compuesto de prueba en una dilución en serie en presencia de DMSO final a 1 % y 10 μ l de R848 20 μ M en el DMEM anterior, la incubación se llevó a cabo a 37 °C en una incubadora de CO₂ durante 20 h. Luego, se incubaron 20 μ l del sobrenadante de cada cavidad con 180 μ l de solución de sustrato Quanti-blue a 37 °C durante 2 h, y se midió la absorbancia a 620~655 nm con un espectrofotómetro. La vía de señalización que la activación de TLR7 genera para la posterior activación de NF- κ B se ha aceptado ampliamente y, por lo tanto, se modificó el ensayo de indicador similar para evaluar el antagonista de TLR7.

Ensayo de células HEK293-Blue-hTLR-8:

Una línea de células HEK293-Blue-hTLR-8 estable se adquirió de InvivoGen (Cat N.º: hkb-htlr8, San Diego, California, EE. UU.). Estas células se diseñaron originalmente para estudiar la estimulación de TLR8 humano al monitorear la activación de NF- κ B. Un gen indicador de SEAP (fosfatasa alcalina embrionaria segregada) se colocó bajo el control del promotor mínimo IFN- β que se fusionó a cinco sitios de unión a NF- κ B y AP-1. La SEAP se indujo al activar NF- κ B y AP-1 a través de la estimulación de las células HEK-Blue hTLR8 con ligandos de TLR8. Por lo tanto, el antagonista de TLR8 disminuyó la expresión del indicador bajo la estimulación de un ligando, tal como R848, para incubación de 20 h. La actividad del indicador de SEAP sobrenadante del cultivo celular se determinó mediante el uso de un kit QUANTI-Blue™ (Cat. N.º: rep-qb1, Invivogen, San Diego, Ca, EE. UU.) a una longitud de onda de 640 nm, un medio de detección que se torna violeta o azul en presencia de fosfatasa alcalina.

Las células HEK293-Blue-hTLR8 se incubaron a una densidad de 250.000~450.000 células/ml en un volumen de 170 μ l en una placa de 96 cavidades en medio de Eagle modificado de Dulbecco (DMEM) que contenía 4,5 g/l de glucosa, 50 U/ml de penicilina, 50 mg/ml de estreptomycin, 100 mg/ml de Normocin, 2 mM de L-glutamina, 10 % (v/v) de suero bovino fetal inactivado con calor con adición de 20 μ l de compuesto de prueba en una dilución en serie en presencia de DMSO final a 1 % y 10 μ l de R848 60 μ M en el DMEM anterior, la incubación se llevó a cabo a 37 °C en una incubadora de CO₂ durante 20 h. Luego, se incubaron 20 μ l del sobrenadante de cada cavidad con 180 μ l de solución de sustrato Quanti-blue a 37 °C durante 2 h, y se midió la absorbancia a 620~655 nm con un espectrofotómetro. La vía de señalización que la activación de TLR8 genera para la

posterior activación de NF- κ B se ha aceptado ampliamente y, por lo tanto, se modificó el ensayo de indicador similar para evaluar el antagonista de TLR8.

Ensayo de células HEK293-Blue-hTLR-9:

Una línea de células HEK293-Blue-hTLR-9 estable se adquirió de InvivoGen (Cat N.º: hkb-hltr9, San Diego, California, EE. UU.). Estas células se diseñaron originalmente para estudiar la estimulación de TLR9 humano al monitorear la activación de NF- κ B. Un gen indicador de SEAP (fosfatasa alcalina embrionaria segregada) se colocó bajo el control del promotor mínimo IFN- β que se fusionó a cinco sitios de unión a NF- κ B y AP-1. La SEAP se indujo al activar NF- κ B y AP-1 a través de la estimulación de las células HEK-Blue hTLR9 con ligandos de TLR9. Por lo tanto, el antagonista de TLR9 disminuyó la expresión del indicador bajo la estimulación de un ligando, tal como ODN2006 (Cat. N.º: tlrl-2006-1, Invivogen, San Diego, California, EE. UU.), para incubación de 20 h. La actividad del indicador de SEAP sobrenadante del cultivo celular se determinó mediante el uso de un kit QUANTI-Blue™ (Cat. N.º: rep-qb1, Invivogen, San Diego, California, EE. UU.) a una longitud de onda de 640 nm, un medio de detección que se torna violeta o azul en presencia de fosfatasa alcalina.

Las células HEK293-Blue-hTLR9 se incubaron a una densidad de 250.000~450.000 células/ml en un volumen de 170 μ l en una placa de 96 cavidades en medio de Eagle modificado de Dulbecco (DMEM) que contenía 4,5 g/l de glucosa, 50 U/ml de penicilina, 50 mg/ml de estreptomycin, 100 mg/ml de Normocin, 2 mM de L-glutamina, 10 % (v/v) de suero bovino fetal inactivado con calor con adición de 20 μ l de compuesto de prueba en una dilución en serie en presencia de DMSO final a 1 % y 10 μ l de ODN2006 20 μ M en el DMEM anterior, la incubación se llevó a cabo a 37 °C en una incubadora de CO₂ durante 20 h. Luego, se incubaron 20 μ l del sobrenadante de cada cavidad con 180 μ l de solución de sustrato Quanti-blue a 37 °C durante 2 h, y se midió la absorbancia a 620~655 nm con un espectrofotómetro. La vía de señalización que la activación de TLR9 genera para la posterior activación de NF- κ B se ha aceptado ampliamente y, por lo tanto, se modificó el ensayo de indicador similar para evaluar el antagonista de TLR9.

Los compuestos de la Fórmula (I) tienen actividades inhibitoras de TLR7 y/o TLR8 (valor de IC₅₀) <0,1 μ M. Asimismo, la mayoría de los compuestos también tienen actividad inhibitora de TLR9 <0,4 μ M. Los datos de actividad de los compuestos de la presente invención se muestran en la Tabla 1.

Tabla 1: La actividad de los compuestos de la presente invención en ensayos de células HEK293-Blue-hTLR-7/8/9

Ejemplo N.º	HEK/hTLR7 IC ₅₀ (nM)	HEK/hTLR8 IC ₅₀ (nM)	HEK/hTLR9 IC ₅₀ (nM)
1	30,4	2,9	262
2	11,5	1,7	136
3	21,1	2,6	325
4	39,5	2,9	127
5	38,1	11,5	257
6	62	4,9	197
7	43,7	5,9	247
8	19,4	7,3	226
9	62,6	1,5	266
10	9,1	4	248
11	30,5	24,1	88
12	11,9	0,8	192
13	13	1,3	186
14	6,4	1	144
15	12	7,2	84
16	15,9	3,9	101
17	2,8	<0,3	222
18	9,8	2,5	163

19	15,6	11,3	116
20	52,1	4,5	96
21	13,7	1,8	138
22	35,8	4,9	113
23	31	1	213
24	3,7	1,4	156
25	6,7	2,6	124
26	8,3	6,5	132
27A	7	2	99
27B	10	10	105
28A	7,2	1,7	153
28B	8,6	4,4	255
29	85,2	26,3	340

Ejemplo 31

Ensayo de estabilidad de microsomas humanos

Previamente se incubaron microsomas de hígado humano (Cat.N.º: 452117, Corning, EE. UU.) con compuesto de prueba durante 10 minutos a 37 °C en 100 mM de amortiguador de fosfato de potasio, pH 7,4. Las reacciones se iniciaron al agregar un sistema de regeneración de NADPH. Las mezclas de incubación finales contenían 1 µM de compuesto de prueba, 0,5 mg/ml de proteína microsómica de hígado, 1 mM de MgCl₂, 1 mM de NADP, 1 unidad/ml de deshidrogenasa isocítrica y 6 mM de ácido isocítrico en 100 mM de amortiguador de fosfato de potasio, pH 7,4. Luego de tiempos de incubación de 0, 3, 6, 9, 15 y 30 minutos a 37 °C, se agregaron 300 µl de ACN frío (incluido estándar interno) a 100 µl de mezcla de incubación para finalizar la reacción. Luego de la

precipitación y centrifugación, se retiraron 100 μ l de sobrenadante y se agregaron 300 μ l de agua. La cantidad de compuesto que permaneció en las muestras se determinó mediante LC-MS/MS. También se prepararon y se analizaron controles sin sistema de regeneración NADPH a los minutos 0 y 30. Los resultados se categorizaron como: bajos (<7,0 ml/min/kg), medios (7,0-16,2 ml/min/kg) y altos (16,2-23,2 ml/min/kg). Los resultados de prueba se resumen en la Tabla 2.

Tabla 2: Resultados de estabilidad de microsomas humanos

Ejemplo N.º	CL (h) (ml/min/kg)
2	9,5
4	6,3
5	7,8
7	9,4
9	8,8
11	6,9
12	6,2
13	7,9
15	8,0
16	8,5
18	6,2
19	6,2
20	6,2
21	6,4
23	6,2

24	6,2
25	6,2
26	9,8
27A	7,3
28A	9,2
29	6,4

Ejemplo 32

Ensayo de inhibición de canal de hERG

El ensayo de inhibición de canal de hERG es una medición altamente sensible que identifica compuestos que exhiben la inhibición de hERG relacionada con cardiotoxicidad *in vivo*. Los canales de hERG K⁺ se clonaron en seres humanos y se expresaron de manera estable en una línea de células CHO (de ovario de hámster chino). Las células CHO_{hERG} se usaron para experimentos de fijación de membranas (fijación del voltaje, de célula completa). Las células se estimularon mediante un patrón de voltaje para activar los canales de hERG y conducir las corrientes de I_{KhERG} (corriente rápida de potasio rectificadora externa tardía de canal de hERG). Después de que las células se estabilizaron durante unos minutos, se registraron la amplitud y la cinética de I_{KhERG} a una frecuencia de estimulación de 0,1 Hz (6 bpm). Posteriormente, el compuesto de prueba se agregó a la preparación a concentraciones crecientes. Para cada concentración, se intentó alcanzar un efecto en estado estacionario que, en general, se alcanzó dentro de 3-10 min, momento en el que se aplicó la próxima concentración más alta. En cada concentración del fármaco, se registraron la amplitud y la cinética de I_{KhERG}, que se compararon a los valores de control (tomados como 100 %). (Referencias: Redfern WS, Carlsson L, Davis AS, Lynch WG, MacKenzie I, Palethorpe S, Siegl PK, Strang I, Sullivan AT, Wallis R, Camm AJ, Hammond TG. 2003; Relationships between preclinical cardiac electrophysiology, clinical QT interval prolongation and torsade de pointes for a broad range of drugs: evidence for a provisional safety margin in drug development. *Cardiovasc. Res.* 58:32-45, Sanguinetti MC, Tristani-Firouzi M. 2006; hERG potassium channels and

cardiac arrhythmia. Nature 440:463-469, Webster R, Leishman D, Walker D. 2002; Towards a drug concentration effect relationship for QT prolongation and torsades de pointes. Curr. Opin. Drug Discov. Devel. 5:116-26). Los resultados de hERG se proporcionan en la Tabla 3.

Tabla 3: resultados de hERG

Ejemplo N.º	hERG IC ₂₀ (µM)	hERG IC ₅₀ (µM)
2	>10	>20
5	>10	>20
13	7,2	>20
14	>10	>20
15	>10	>20
18	>10	>20
19	>10	>20
22	>10	>20
24	>10	>20