DERIVADOS BICÍCLICOS SUSTITUIDOS DE PIPERIDINA ÚTILES COMO ACTIVADORES DE CÉLULAS T

REFERENCIA RECÍPROCA

Esta solicitud reivindica el beneficio de la Solicitud Provisional de la India No. de Serie 201911053552 presentada el 23 de diciembre de 2019, la cual se incorpora en la presente en su totalidad.

DESCRIPCIÓN

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

ANTECEDENTES

Los cánceres humanos albergan numerosas alteraciones genéticas y epigenéticas, generando neoantígenos potencialmente reconocibles por el sistema inmunológico (Sjoblom *et al.*, (2006) *Science* 314:268-74). El sistema inmunitario adaptativo, compuesto por linfocitos T y B, tiene un potencial anticancerígeno poderoso, con una capacidad amplia y especificidad exquisita para responder a diversos antígenos tumorales. Además, el sistema inmunológico demuestra una plasticidad considerable y un componente de memoria. El aprovechamiento exitoso de todos estos atributos del sistema inmunitario adaptativo haría que la inmunoterapia fuera única entre todas las modalidades de tratamiento contra el cáncer. Sin embargo, aunque se observa una respuesta inmune endógena al cáncer en modelos preclínicos y pacientes, esta respuesta es ineficaz, y los cánceres establecidos se consideran como "propios" y son tolerados por el sistema inmunológico. Mediante la contibución a este estado de tolerancia, los tumores pueden explotar varios mecanismos distintos para subvertir

activamente la inmunidad antitumoral. Estos mecanismos incluyen la señalización disfuncional de células T (Mizoguchi *et al.*, (1992) *Science* 258: 1795-98), células reguladoras supresivas (Facciabene *et al.*, (2012) *Cancer Res.* 72: 2162-71), y la cooptación de "puntos de comprobación inmunitarios" endógenos, que sirven para disminuir la intensidad de las respuestas inmunitarias adaptativas y proteger los tejidos normales del daño colateral, por parte de los tumores para evadir la destrucción inmunitaria (Topalian *et al.*, (2012) *Curr. Opin. Immunol.* 24:1-6; Mellman, (2011) *Nature* 480:480-489).

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

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

Por consiguiente, un agente que es seguro y eficaz para restaurar la activación de células T, reducir el umbral del antígeno, mejorar la funcionalidad antitumoral y/o superar

los efectos supresores de uno o más puntos de comprobación inmunitarios endógenos, tales como PD-1, LAG-3 y TGFβ, sería una adición importante para el tratamiento de pacientes con trastornos proliferativos, tales como el cáncer y las infecciones virales.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LA INVENCIÓN

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

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

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

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

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

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

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

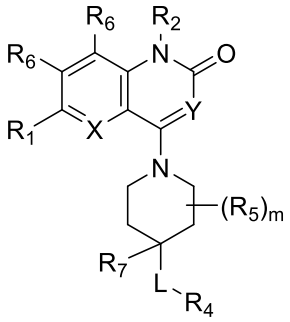
Los compuestos de la Fórmula (I) y las composiciones que comprenden los

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

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

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCIÓN

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



(I)

o una sal del mismo, en donde:

X es CR_6, o N;

Y es CR_3, o N;

L es –O–, –S–, $–S(O)_2–$, $–NR_{4c}–$, o $–NR_{4d}C(O)–$;

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

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

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

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

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

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

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

cada R_{3a} es halo, –CN, alquilo C_{1-3}, o alcoxi C_{1-3};

R_4 es R_{4a}, $–CH_2R_{4a}$, o $–CH_2CH_2R_{4a}$;

R_{4a} es cicloalquilo $C_{3–6}$, heterociclilo C_{5-14}, arilo C_{6-10}, o heteroarilo C_{5-14}, cada uno sustituido por cero a 4 R_{4b};

cada R_{4b} es independientemente F, Cl, Br, –CN, –OH, alquilo $C_{1–6}$, fluoroalquilo $C_{1–3}$, hidroxialquilo $C_{1–4}$, $–(CH_2)_{1–2}O$(alquilo $C_{1–3}$), alcoxi $C_{1–4}$, –O(hidroxialquilo $C_{1–4}$), $–O(CH)_{1–3}O$(alquilo $C_{1–3}$), fluoroalcoxi $C_{1–3}$, $–O(CH)_{1–3}NR_cR_c$, $–OCH_2CH=CH_2$, $–OCH_2C≡CH$, –C(O)(alquilo $C_{1–4}$), –C(O)OH, –C(O)O(alquilo $C_{1–4}$), $–C(O)NH_2$, –C(O)NH(alquilo $C_{1–4}$), –C(O)N(alquilo $C_{1–4})_2$, $–NR_cR_c$, $–NR_aS(O)_2$(alquilo $C_{1–3}$), $–NR_aC(O)$(alquilo $C_{1–3}$), $–NR_aC(O)O$(alquilo $C_{1–4}$), –P(O)(alquilo $C_{1–3})_2$, $–S(O)_2$(alquilo $C_{1–3}$), $–O(CH_2)_{1–2}$(cicloalquilo $C_{3–6}$), $–O(CH_2)_{1–2}$(morfolinilo), C_{3-6} cicloalquilo, cianociclopropilo, metilazetidinilo, acetilazetidinilo, triazolilo, tetrahidropiranilo, morfolinilo, tiofenilo, metilpiperidinilo, o $–CR_cR_c$(fenilo);

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

R_{4c} es H, alquilo C_{1-6}, o R_{4a};

R_{4d} es H o alquilo C_{1-6};

cada R_5 es independientemente F, Cl, –CN, –OH, alquilo $C_{1–6}$ sustituido por cero a 4 R_g, alcoxilo $C_{1–3}$ sustituido por cero a 4 R_g, alquenilo $C_{2–4}$ sustituido por cero a 4 R_g, alquinilo $C_{2–4}$ sustituido por cero a 4 R_g, –(Ch2)12(cicloalquilo$_2)_{1–2}$(cicloalquilo $C_{3–4}$ sustituido por cero a 4 R_g), fenilo sustituido por cero a 4 R_g, oxadiazolilo sustituido por cero a 3 R_g, piridinilo sustituido por cero a 4 R_g, $–(CH_2)_{1–2}$(heterociclilo sustituido por cero a 4 R_g), $–(CH_2)_{1–2}NR_cC(O)$(alquilo $C_{1–4}$), $–(CH_2)_{1–2}NR_cC(O)O$(alquilo $C_{1–4}$), $–O(CH_2)_{1–2}$(heterociclilo sustituido por cero a 4 R_g), $–(CH_2)_{1–2}NR_cS(O)_2$(alquilo $C_{1–4}$), –C(O)(alquilo $C_{1–4}$), –C(O)OH, –C(O)O(alquilo $C_{1–4}$), –C(O)O(cicloalquilo $C_{3–4}$), $–C(O)NR_aR_a$, o $–C(O)NR_a$(cicloalquilo $C_{3–4}$), o dos R_5 unidos al mismo átomo de

carbono forman =O;

cada R_g es independientemente F, Cl, –CN, –OH, alcoxi $C_{1–3}$, fluoroalcoxi $C_{1–3}$, $–O(CH_2)_{1–2}O(C_{1–2}$ alquilo), cicloalquilo C_{3-5}, o $–NR_cR_c$;

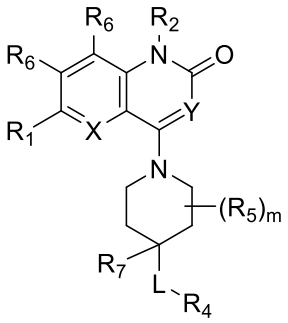
cada R_6 es H, F, Cl, –CN, $–CH_3$, $–CH_2F$, $–CHF_2$, $–CF_3$, o $–OCH_3$;

R_7 es H o $–CH_3$;

m es cero, 1, 2, o 3; y

n es cero, 1, o 2.

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



(I)

o una sal del mismo, en donde:

X es CR_6, o N;

Y es CR_3, o N;

L es –O–, –S–, $–S(O)_2–$, $–NR_{4c}–$, o $–NR_{4d}C(O)–$;

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

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

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

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

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

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

alquenilo C_{3-4}, o alquinilo C_{3-4};

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

cada R_{3a} es halo, –CN, alquilo C_{1-3}, o alcoxi C_{1-3};

R_4 es R_{4a}, $–CH_2R_{4a}$, o $–CH_2CH_2R_{4a}$;

R_{4a} es cicloalquilo C_{3-6}, heterociclilo C_{5-14}, arilo C_{6-10}, o heteroarilo C_{5-14}, cada uno sustituido por cero a 4 R_{4b};

cada R_{4b} es independientemente F, Cl, Br, –CN, –OH, alquilo C_{1-6}, fluoroalquilo C_{1-3}, hidroxialquilo C_{1-4}, $–(CH_2)_{1-2}O$(alquilo C_{1-3}), alcoxi C_{1-4}, –O(hidroxialquilo C_{1-4}), $–O(CH)_{1-3}O$(alquilo C_{1-3}), fluoroalcoxi C_{1-3}, $–O(CH)_{1-3}NR_cR_c$, $–OCH_2CH=CH_2$, $–OCH_2C≡CH$, –C(O)(alquilo C_{1-4}), –C(O)OH, –C(O)O(alquilo C_{1-4}), $–C(O)NH_2$, –C(O)NH(alquilo C_{1-4}), $–C(O)N(\text{alquilo } C_{1-4})_2$, $–NR_cR_c$, $–NR_aS(O)_2$(alquilo C_{1-3}), $–NR_aC(O)$(alquilo C_{1-3}), $–NR_aC(O)O$(alquilo C_{1-4}), $–P(O)(\text{alquilo } C_{1-3})_2$, $–S(O)_2$(alquilo C_{1-3}), $–O(CH_2)_{1-2}$(cicloalquilo C_{3-6}), $–O(CH_2)_{1-2}$(morfolinilo), C_{3-6} cicloalquilo, cianociclopropilo, metilazetidinilo, acetilazetidinilo, triazolilo, tetrahidropiranilo, morfolinilo, tiofenilo, metilpiperidinilo, o $–CR_cR_c$(fenilo);

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

R_{4c} es H, alquilo C_{1-6}, o R_{4a};

R_{4d} es H o alquilo C_{1-6};

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

cada R_g es independientemente F, Cl, –CN, –OH, alcoxi C_{1-3}, fluoroalcoxi C_{1-3}, $–O(CH_2)_{1-2}O$(C_{1-2} alquilo), cicloalquilo C_{3-5}, o $–NR_cR_c$;

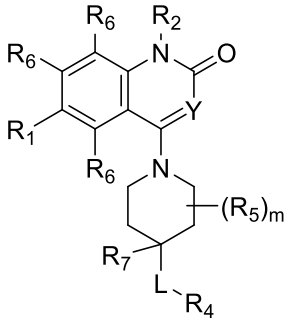
cada R_6 es H, F, Cl, –CN, $–CH_3$, $–CH_2F$, $–CHF_2$, $–CF_3$, o $–OCH_3$;

R_7 es H o $–CH_3$;

m es cero, 1, 2, o 3; y

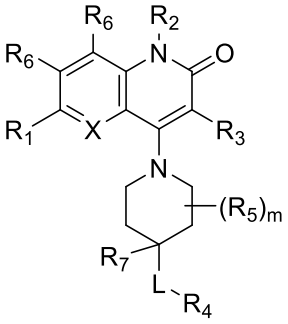
n es cero, 1, o 2.

En una modalidad, se proporciona un compuesto de la Fórmula (I) o una sal del mismo en donde X es CR_6; y Y es CR_3 o N. Los compuestos de esta modalidad tienen la estructura de la Fórmula (II):



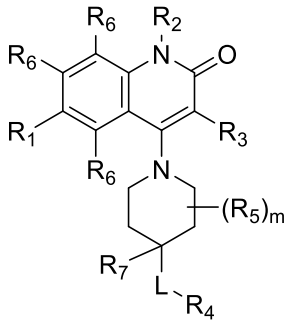
(II).

En una modalidad, se proporciona un compuesto de la Fórmula (I) o una sal del mismo en donde X es CR_6 o N; y Y es CR_3. Los compuestos de esta modalidad tienen la estructura de la Fórmula (III):



(III).

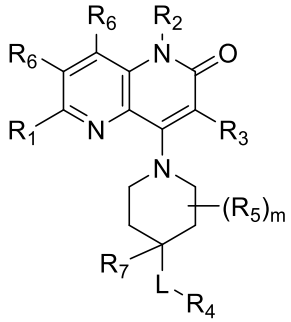
Una modalidad proporciona un compuesto de la Fórmula (I) o una sal del mismo, en donde X es CR_6 y Y es CR_3. Los compuestos de esta modalidad tienen la estructura de la Fórmula (IV):



(IV).

En esta modalidad se incluyen los compuestos en los que L es O. También, en esta modalidad se incluyen los compuestos en los que X es CH. Adicionalmente, en esta modalidad se incluyen los compuestos en los que cada R_6 es H.

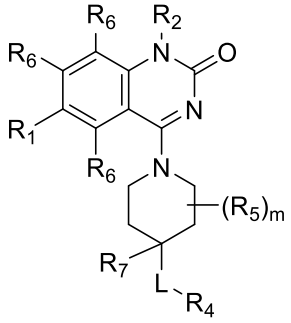
Una modalidad proporciona un compuesto de la Fórmula (I) o una sal del mismo, en donde X es N y Y es CR_3. Los compuestos de esta modalidad tienen la estructura de la Fórmula (V):



(V).

En esta modalidad se incluyen los compuestos en los que L es O. También, en esta modalidad se incluyen los compuestos en los que cada R_6 es H.

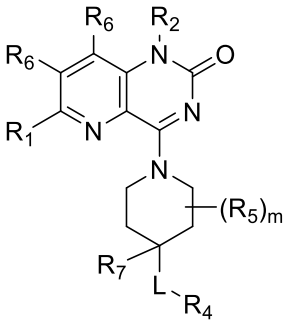
Una modalidad proporciona un compuesto de la Fórmula (I) o una sal del mismo, en donde X es CR_6 y Y es N. Los compuestos de esta modalidad tienen la estructura de la Fórmula (VI):



(VI).

En esta modalidad se incluyen los compuestos en los que L es O. También, en esta modalidad se incluyen los compuestos en los que X es CH. Adicionalmente, en esta modalidad se incluyen los compuestos en los que cada R_6 es H.

Una modalidad proporciona un compuesto de la Fórmula (I) o una sal del mismo, en donde X es N y Y es N. Los compuestos de esta modalidad tienen la estructura de la Fórmula (VII):



(VII).

En esta modalidad se incluyen los compuestos en los que L es O. También, en esta modalidad se incluyen los compuestos en los que cada R_6 es H.

Una modalidad proporciona un compuesto de la Fórmula (I) o una sal del mismo, en la que:

R_1 es H, F, Cl, Br, –CN, alquilo C_{1-3} sustituido por cero a 4 R_{1a}, ciclopropilo sustituido por cero a 3 R_{1a}, alcoxi C_{1-3} sustituido por cero a 3 R_{1a}, $–C(O)NR_aR_a$, $–NR_aR_a$, $–S(O)_nCH_3$, o $–P(O)(CH_3)_2$;

cada R_{1a} es independientemente F, Cl, o –CN;

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

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

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

R_3 es H, F, Cl, Br, –CN, alquilo C_{1-2}, fluoroalquilo C_{1-2}, cicloalquilo C_{3-4}, $–NO_2$, o piridinilo sustituido por cero a 1 R_{3a};

R_{4a} es C_{3-6} cicloalquilo, oxetanilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, fenilo, naftalenilo, furanilo, piranilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, isoxazolilo, oxazolilo, oxadiazolilo, triazolilo, indolilo, indazolilo,

ftalazinilo, piridazinilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, triazinilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, benzoimidazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, quinoxalinilo, quinazolinilo, naftiridinilo, o dihidrobenzo[b][1,4]dioxepinilo, cada uno sustituido por cero a 3 R_{4b};

cada R_{4b} es independientemente F, Cl, Br, –CN, –OH, alquilo $C_{1–6}$, fluoroalquilo $C_{1–2}$, hidroxialquilo $C_{1–3}$, $–(CH_2)_{1–2}O$(alquilo $C_{1–3}$), alcoxi $C_{1–4}$, –O(hidroxialquilo $C_{1–3}$), $–O(CH)_{1–3}O$(alquilo $C_{1–3}$), fluoroalcoxi $C_{1–2}$, $–O(CH)_{1–2}NR_cR_c$, –C(O)(alquilo $C_{1–3}$), –C(O)OH, –C(O)O(alquilo $C_{1–3}$), $–C(O)NH_2$, –C(O)NH(alquilo $C_{1–3}$), –C(O)N(alquilo $C_{1–3})_2$, $–NR_cR_c$, $–S(O)_2$(alquilo $C_{1–2}$), cicloalquilo C_{3-6}, o $–CR_cR_c$(fenilo);

R_{4c} es H, alquilo C_{1-4}, o R_{4a};

R_{4d} es H o alquilo C_{1-4};

casa R_5 es independientemente F, –CN, –OH, alquilo $C_{1–5}$ sustituido por cero a 4 R_g, alcoxilo $C_{1–3}$ sustituido por cero a 3 R_g, alquenilo $C_{2–3}$ sustituido por cero a 4 R_g, alquinilo $C_{2–3}$ sustituido por cero a 4 R_g, $–(CH_2)_{1–2}$(cicloalquilo $C_{3–4}$ sustituido por cero a 4 R_g), fenilo sustituido por cero a 3 R_g, oxadiazolilo sustituido por cero a 3 R_g, piridinilo sustituido por cero a 3 R_g, $–(CH_2)_{1–2}$(heterociclilo sustituido por cero a R_g), $–O(CH_2)_{1–2}$(heterociclilo sustituido por cero a 4 R_g), $–(CH_2)_{1–2}NR_cC(O)$(alquilo $C_{1–4}$), $–(CH_2)_{1–2}NR_cC(O)O$(alquilo $C_{1–4}$), $–(CH_2)_{1–2}NR_cS(O)_2$(alquilo $C_{1–4}$), –C(O)(alquilo $C_{1–4}$), –C(O)OH, –C(O)O(alquilo $C_{1–4}$), –C(O)O(cicloalquilo $C_{3–4}$), $–C(O)NR_aR_a$, o $–C(O)NR_a$(cicloalquilo $C_{3–4}$);

cada R_6 es H, F, o $–CH_3$; y

R_7 es H o $–CH_3$; En esta modalidad se incluyen los compuestos en los que R_7 es H, D, $–CH_3$, o $–CD_3$.

Una modalidad proporciona un compuesto de la Fórmula (I) o una sal del mismo, en la que:

R_1 es H, F, Cl, Br, –CN, alquilo $C_{1–3}$ sustituido por cero a 4 R_{1a}, ciclopropilo sustituido por cero a 3 R_{1a}, alcoxi $C_{1–3}$ sustituido por cero a 3 R_{1a}, $–C(O)NR_aR_a$, $–NR_aR_a$, $–S(O)_nCH_3$, o $–P(O)(CH_3)_2$;

cada R_{1a} es independientemente F, Cl, o –CN;

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

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

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

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

R_{4a} es C_{3-6} cicloalquilo, oxetanilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, fenilo, naftalenilo, furanilo, piranilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, isoxazolilo, oxazolilo, oxadiazolilo, triazolilo, indolilo, indazolilo, ftalazinilo, piridazinilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, triazinilo, benzotiazolilo, benzoimidazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, quinoxalinilo, quinazolinilo, naftiridinilo, o dihidrobenzo[b][1,4]dioxepinilo, cada uno sustituido por cero a 3 R_{4b};

cada R_{4b} es independientemente F, Cl, Br, –CN, –OH, alquilo C_{1-6}, fluoroalquilo C_{1-2}, hidroxialquilo C_{1-3}, $–(CH_2)_{1-2}O$(alquilo C_{1-3}), alcoxi C_{1-4}, –O(hidroxialquilo C_{1-3}), $–O(CH)_{1-3}O$(alquilo C_{1-3}), fluoroalcoxi C_{1-2}, $–O(CH)_{1-2}NR_cR_c$, –C(O)(alquilo C_{1-3}), –C(O)OH, –C(O)O(alquilo C_{1-3}), $–C(O)NH_2$, –C(O)NH(alquilo C_{1-3}), –C(O)N(alquilo $C_{1-3})_2$, $–NR_cR_c$, $–S(O)_2$(alquilo C_{1-2}), cicloalquilo C_{3-6}, o $–CR_cR_c$(fenilo);

R_{4c} es H, alquilo C_{1-4}, o R_{4a};

R_{4d} es H o alquilo C_{1-4};

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

cada R_6 es H, F, o $–CH_3$. En esta modalidad se incluyen los compuestos en los que R_7 es H, D, $–CH_3$, o $–CD_3$.

Una modalidad proporciona un compuesto de la Fórmula (I) o una sal del mismo, en

la que:

X es CH y Y es CR_3;

X es N y Y es CR_3; o

X es N y Y es N;

L es –O–, –NH–, $–N(CH_3)–$, o $–N(CH_3)C(O)–$;

R_1 es F, Cl, Br, –CN, $–OCH_3$, o $–C(O)NH_2$;

R_2 es $–CH_3$;

R_3 es H, F, Cl, Br, –CN, $–CH_3$, $–NO_2$, metilpiridinilo, o metoxipiridinilo;

R_4 es R_{4a} o $–CH_2R_{4a}$;

R_{4a} es ciclohexilo, fenilo, indazolilo, ftalazinilo, piridazinilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, quinolinilo, quinoxalinilo, quinazolinilo, 1,7-naftiridinilo, o dihidrobenzo[b][1,4]dioxepinilo, cada uno sustituido por cero a 3 R_{4b};

cada R_{4b} es independientemente F, Cl, Br, –CN, $–CH_3$, $–CH_2CH_3$, $–CH_2CH_2CH_3$, $–CH(CH_3)_2$, $–CH_2CH_2CH_2CH_3$, $–C(CH_3)_3$, $–CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$, $–C(CH_3)_2CH_2CH_3$, $–CHF_2$, $–CF_3$, $–OCH_3$, $–OCH(CH_3)_2$, $–OC(CH_3)_3$, $–OCF_3$, $–C(O)N(CH_3)_2$, $–S(O)_2CH_3$, $–CH_2$(fenilo), $–C(CH_3)_2$(fenilo), ciclopropilo, ciclopentilo, o ciclohexilo;

cada R_5 es independientemente hidrogen, F, –OH, alquilo C_{1-2}, C_{1-3} alcoxi, $–CH_2CF_3$, $–OCH_2CH_2OCH_3$, $–OCH_2CH_2N(CH_3)_2$, $–OCH_2$(ciclopropil), o $–OCH_2CH_2$(morfolinilo); y

cada R_6 es H.

Una modalidad proporciona un compuesto de la Fórmula (I) o una sal del mismo, en la que:

X es CH y Y es CR_3;

X es N y Y es CR_3; o

X es N y Y es N;

L es –O– o –NH–;

R_1 es F, Cl, Br, –CN, $–OCH_3$, o $–C(O)NH_2$;

R_2 es $–CH_3$;

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

sustituido por cero a 1 R_{3a};

R_4 es R_{4a} o $–CH_2R_{4a}$;

R_{4a} es fenilo, indazolilo, ftalazinilo, piridazinilo, piridinilo, pirimidinilo, quinolinilo, quinoxalinilo, quinazolinilo, 1,7-naftiridinilo, o dihidrobenzo[b][1,4]dioxepinilo, cada uno sustituido por cero a 2 R_{4b};

cada R_{4b} es independientemente F, Cl, Br, –CN, $–CH_3$, $–CH_2CH_3$, $–CH_2CH_2CH_3$, $–CH(CH_3)_2$, $–CH_2CH_2CH_2CH_3$, $–C(CH_3)_3$, $–CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$, $–C(CH_3)_2CH_2CH_3$, $–CF_3$, $–OCH_3$, $–OCH(CH_3)_2$, $–OC(CH_3)_3$, $–OCF_3$, $–C(O)N(CH_3)_2$, $–CH_2$(fenilo), $–C(CH_3)_2$(fenilo), ciclopropilo, ciclopentilo, o ciclohexilo;

cada R_5 es independientemente hidrógeno, F, –OH, alquilo C_{1-2}, o alcoxi C_{1-2};

cada R_6 es H; y

R_7 es H. En esta modalidad se incluyen los compuestos en los que R_7 es D.

Una modalidad proporciona un compuesto de la Fórmula (I) o una sal del mismo, en la que:

X es CH y Y es CR_3;

X es N y Y es CR_3; o

X es N y Y es N;

L es –O–;

R_1 es F, Cl, Br, –CN, $–OCH_3$, o $–C(O)NH_2$;

R_2 es $–CH_3$;

R_3 es H, F, Cl, Br, –CN, $–CH_3$, $–NO_2$, metilpiridinilo, o metoxipiridinilo;

R_4 es R_{4a} o $–CH_2R_{4a}$;

R_{4a} es ciclohexilo, fenilo, indazolilo, ftalazinilo, piridazinilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, quinolinilo, quinoxalinilo, quinazolinilo, 1,7-naftiridinilo, o dihidrobenzo[b][1,4]dioxepinilo, cada uno sustituido por cero a 3 R_{4b};

cada R_{4b} es independientemente F, Cl, Br, –CN, $–CH_3$, $–CH_2CH_3$, $–CH_2CH_2CH_3$, $–CH(CH_3)_2$, $–CH_2CH_2CH_2CH_3$, $–C(CH_3)_3$, $–CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$, $–C(CH_3)_2CH_2CH_3$, $–CHF_2$, $–CF_3$, $–OCH_3$, $–OCH(CH_3)_2$, $–OC(CH_3)_3$, $–OCF_3$, $–C(O)N(CH_3)_2$, $–S(O)_2CH_3$, $–CH_2$(fenilo), $–C(CH_3)_2$(fenilo), ciclopropilo, ciclopentilo, o ciclohexilo;

cada R_5 es independientemente hidrogen, F, –OH, alquilo C_{1-2}, C_{1-3} alcoxi, $–CH_2CF_3$, $–OCH_2CH_2OCH_3$, $–OCH_2CH_2N(CH_3)_2$, $–OCH_2$(ciclopropil), o $–OCH_2CH_2$(morfolinilo); y

cada R_6 es H; y

R_7 es H o $–CH_3$; En esta modalidad se incluyen los compuestos en los que R_7 es H, D, $–CH_3$, o $–CD_3$.

Una modalidad proporciona un compuesto de la Fórmula (I) o una sal del mismo, en la que:

X es CH y Y es CR_3;

X es N y Y es CR_3; o

X es N y Y es N;

L es –O–;

R_1 es F, Cl, Br, –CN, $–OCH_3$, o $–C(O)NH_2$;

R_2 es $–CH_3$;

R_3 es H, F, Cl, Br, –CN, $–CH_3$, $–NO_2$, metilpiridinilo, o metoxipiridinilo;

R_4 es R_{4a} o $–CH_2R_{4a}$;

R_{4a} es fenilo, indazolilo, ftalazinilo, piridazinilo, piridinilo, pirimidinilo, quinolinilo, quinoxalinilo, quinazolinilo, 1,7-naftiridinilo, o dihidrobenzo[b][1,4]dioxepinilo, cada uno sustituido por cero a 2 R_{4b};

cada R_{4b} es independientemente F, Cl, Br, –CN, $–CH_3$, $–CH_2CH_3$, $–CH_2CH_2CH_3$, $–CH(CH_3)_2$, $–CH_2CH_2CH_2CH_3$, $–C(CH_3)_3$, $–CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$, $–C(CH_3)_2CH_2CH_3$, $–CF_3$, $–OCH_3$, $–OCH(CH_3)_2$, $–OC(CH_3)_3$, $–OCF_3$, $–C(O)N(CH_3)_2$, $–CH_2$(fenilo), $–C(CH_3)_2$(fenilo), ciclopropilo, ciclopentilo, o ciclohexilo;

cada R_5 es independientemente hidrógeno, F, –OH, alquilo C_{1-2}, o alcoxi C_{1-2};

cada R_6 es H; y

R_7 es H. En esta modalidad se incluyen los compuestos en los que R_7 es D.

Una modalidad proporciona un compuesto de la Fórmula (I) o una sal del mismo, en la que: X es CH y Y es CR_3; L es –O–; R_1 es F, Cl, Br, –CN, $–OCH_3$, o $–C(O)NH_2$; R_2 es $–CH_3$; R_3 es H, F, Cl, Br, –CN, $–CH_3$, $–NO_2$, metilpiridinilo, o metoxipiridinilo; R_4 es R_{4a} o

$–CH_2R_{4a}$; R_{4a} es ciclohexilo, fenilo, indazolilo, ftalazinilo, piridazinilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, quinolinilo, quinoxalinilo, quinazolinilo, 1,7-naftiridinilo, o dihidrobenzo[b][1,4]dioxepinilo, cada uno sustituido por cero a 3 R_{4b}; cada R_{4b} es independientemente F, Cl, Br, –CN, $–CH_3$, $–CH_2CH_3$, $–CH_2CH_2CH_3$, $–CH(CH_3)_2$, $–CH_2CH_2CH_2CH_3$, $–C(CH_3)_3$, $–CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$, $–C(CH_3)_2CH_2CH_3$, $–CHF_2$, $–CF_3$, $–OCH_3$, $–OCH(CH_3)_2$, $–OC(CH_3)_3$, $–OCF_3$, $–C(O)N(CH_3)_2$, $–S(O)_2CH_3$, $–CH_2$(fenilo), $–C(CH_3)_2$(fenilo), ciclopropilo, ciclopentilo, o ciclohexilo; cada R_5 es independientemente hidrógeno, F, –OH, alquilo C_{1-2}, alcoxi C_{1-3}, $–CH_2CF_3$, $–OCH_2CH_2OCH_3$, $–OCH_2CH_2N(CH_3)_2$, $–OCH_2$(ciclopropilo), o $–OCH_2CH_2$(morfolinilo); y R_7 es H. En esta modalidad se incluyen compuestos en los que R_7 es D.

Una modalidad proporciona un compuesto de la Fórmula (I) o una sal del mismo, en la que: X es CH y Y es CR_3; L es –O–; R_1 es F, Cl, Br, –CN, $–OCH_3$, o $–C(O)NH_2$; R_2 es $–CH_3$; R_3 es H, F, Cl, Br, –CN, $–CH_3$, $–NO_2$, metilpiridinilo, o metoxipiridinilo; R_4 es R_{4a} o $–CH_2R_{4a}$; R_{4a} es Fenilo, indazolilo, ftalazinilo, piridazinilo, piridinilo, pirimidinilo, quinolinilo, quinoxalinilo, quinazolinilo, 1,7-naftiridinilo, o dihidrobenzo[b][1,4]dioxepinilo, cada uno sustituido por cero a 2 R_{4b}; cada R_{4b} es independientemente F, Cl, Br, –CN, $–CH_3$, $–CH_2CH_3$, $–CH_2CH_2CH_3$, $–CH(CH_3)_2$, $–CH_2CH_2CH_2CH_3$, $–C(CH_3)_3$, $–CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$, $–C(CH_3)_2CH_2CH_3$, $–CF_3$, $–OCH_3$, $–OCH(CH_3)_2$, $–OC(CH_3)_3$, $–OCF_3$, $–C(O)N(CH_3)_2$, $–CH_2$(fenilo), $–C(CH_3)_2$(fenilo), ciclopropilo, ciclopentilo, o ciclohexilo; cada R_5 es independientemente hidrógeno, F, –OH, C_{1-2} alquilo, o alcoxi C_{1-2}; cada R_6 es H; y R_7 es H. En esta modalidad se incluyen los compuestos en los que R_7 es D.

Una modalidad proporciona un compuesto de la Fórmula (I) o una sal del mismo, en la que: X es N y Y es CR_3; L es –O–; R_1 es F, Cl, Br, –CN, $–OCH_3$, o $–C(O)NH_2$; R_2 es $–CH_3$; R_3 es H, F, Cl, Br, –CN, $–CH_3$, $–NO_2$, metilpiridinilo, o metoxipiridinilo; R_4 es R_{4a} o $–CH_2R_{4a}$; R_{4a} es Fenilo, indazolilo, ftalazinilo, piridazinilo, piridinilo, pirimidinilo, quinolinilo, quinoxalinilo, quinazolinilo, 1,7-naftiridinilo, o dihidrobenzo[b][1,4]dioxepinilo, cada uno sustituido por cero a 2 R_{4b}; cada R_{4b} es independientemente F, Cl, Br, –CN, $–CH_3$, $–CH_2CH_3$, $–CH_2CH_2CH_3$, $–CH(CH_3)_2$, $–CH_2CH_2CH_2CH_3$, $–C(CH_3)_3$,

$–CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$, $–C(CH_3)_2CH_2CH_3$, $–CF_3$, $–OCH_3$, $–OCH(CH_3)_2$, $–OC(CH_3)_3$, $–OCF_3$, $–C(O)N(CH_3)_2$, $–CH_2$(fenilo), $–C(CH_3)_2$(fenilo), ciclopropilo, ciclopentilo, o ciclohexilo; cada R_5 es independientemente hidrógeno, F, –OH, C_{1-2} alquilo, o C_{1-2} alcoxi; cada R_6 es H; y R_7 es H. En esta modalidad se incluyen los compuestos en los que R_7 es D.

Una modalidad proporciona un compuesto de la Fórmula (I) o una sal del mismo, en la que: X es N y Y es N; L es –O–; R_1 es F, Cl, Br, –CN, $–OCH_3$, o $–C(O)NH_2$; R_2 es $–CH_3$; R_3 es H, F, Cl, Br, –CN, $–CH_3$, $–NO_2$, metilpiridinilo, o metoxipiridinilo; R_4 es R_{4a} o $–CH_2R_{4a}$; R_{4a} es Fenilo, indazolilo, ftalazinilo, piridazinilo, piridinilo, pirimidinilo, quinolinilo, quinoxalinilo, quinazolinilo, 1,7-naftiridinilo, o dihidrobenzo[b][1,4]dioxepinilo, cada uno sustituido por cero a 2 R_{4b}; cada R_{4b} es independientemente F, Cl, Br, –CN, $–CH_3$, $–CH_2CH_3$, $–CH_2CH_2CH_3$, $–CH(CH_3)_2$, $–CH_2CH_2CH_2CH_3$, $–C(CH_3)_3$, $–CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$, $–C(CH_3)_2CH_2CH_3$, $–CF_3$, $–OCH_3$, $–OCH(CH_3)_2$, $–OC(CH_3)_3$, $–OCF_3$, $–C(O)N(CH_3)_2$, $–CH_2$(fenilo), $–C(CH_3)_2$(fenilo), ciclopropilo, ciclopentilo, o ciclohexilo; cada R_5 es independientemente hidrógeno, F, –OH, C_{1-2} alquilo, o C_{1-2} alcoxi; cada R_6 es H; y R_7 es H. En esta modalidad se incluyen los compuestos en los que R_7 es D.

Una modalidad proporciona un compuesto de la Fórmula (I) o una sal del mismo, en donde L es –O–.

Una modalidad proporciona un compuesto de la Fórmula (I) o una sal del mismo, en donde L es –S– o $–S(O)_2–$.

Una modalidad proporciona un compuesto de la Fórmula (I) o una sal del mismo, en donde L es –S–.

Una modalidad proporciona un compuesto de la Fórmula (I) o una sal del mismo, en donde L es $–S(O)_2–$.

Una modalidad proporciona un compuesto de la Fórmula (I) o una sal del mismo, en donde L es $–NR_{4c}–$ o $–NR_{4d}C(O)–$.

Una modalidad proporciona un compuesto de la Fórmula (I) o una sal del mismo, en donde L es $–NR_{4c}–$. En esta modalidad se incluyen los compuestos en los que R_{4c} es H o alquilo C_{1-4}. También, en esta modalidad se incluyen los compuestos en los que R_{4c} es R_{4a}.

Una modalidad proporciona un compuesto de la Fórmula (I) o una sal del mismo, en

donde L es $–NR_{4d}C(O)–$. En esta modalidad se incluyen los compuestos en los que R_{4d} es H o alquilo C_{1-2}.

Una modalidad proporciona un compuesto de la Fórmula (I) o una sal del mismo, en donde R_1 es H, F, Cl, Br, –CN, alquilo $C_{1–3}$ sustituido por cero a 4 R_{1a}, cicloalquilo $C_{3–4}$ sustituido por cero a 4 R_{1a}, alcoxi $C_{1–3}$ sustituido por cero a 4 R_{1a}, $–C(O)NR_aR_a$, $–NR_aR_a$, $–S(O)_nR_e$, o $–P(O)R_eR_e$. En esta modalidad se incluyen los compuestos en los que R_1 es H, F, Cl, Br, –CN, alquilo $C_{1–3}$ sustituido por cero a 4 R_{1a}, ciclopropilo sustituido por cero a 3 R_{1a}, alcoxi $C_{1–3}$ sustituido por cero a 3 R_{1a}, $–C(O)NR_aR_a$, $–NR_aR_a$, $–S(O)_nCH_3$, o $–P(O)(CH_3)_2$. También, en esta modalidad se incluyen los compuestos en los que R_1 es H, F, Cl, Br, –CN, alquilo $C_{1–2}$ sustituido por cero a 4 R_{1a}, ciclopropilo sustituido por cero a 1 R_{1a}, alcoxi $C_{1–3}$ sustituido por cero a 3 R_{1a}, $–C(O)NR_aR_a$, $–NR_aR_a$, $–S(O)_nCH_3$, o $–P(O)(CH_3)_2$. Adicionalmente, en esta modalidad se incluyen los compuestos en los que R_1 es F, Cl, Br, –CN, $–OCH_3$, o $–C(O)NH_2$.

Una modalidad proporciona un compuesto de la Fórmula (I) o una sal del mismo, en donde cada R_{1a} es independientemente F, Cl, –CN, –OH, o $–OCH_3$. En esta modalidad se incluyen los compuestos en los que cada R_{1a} es independientemente F, Cl, –CN, o $–OCH_3$. También, en esta modalidad se incluyen los compuestos en los que cada R_{1a} es independientemente F, Cl, o –CN.

Una modalidad proporciona un compuesto de la Fórmula (I) o una sal del mismo, en donde cada R_a es independientemente H o alquilo $C_{1–2}$. En esta modalidad se incluyen los compuestos en los que cada R_a es independientemente H o $–CH_3$.

Una modalidad proporciona un compuesto de la Fórmula (I) o una sal del mismo, en donde R_2 es H, alquilo $C_{1–3}$ sustituido por cero a 3 R_{2a}, o cicloalquilo $C_{3–4}$ sustituido por cero a 2 R_{2a}. En esta modalidad se incluyen los compuestos en los que R_2 es H o $C_{1–2}$ alquilo sustituido por cero a 2 R_{2a}. También, en esta modalidad se incluyen los compuestos en los que R_2 es H o $–CH_3$. Adicionalmente, en esta modalidad se incluyen los compuestos en los que R_2 es $–CH_3$.

Una modalidad proporciona un compuesto de la Fórmula (I) o una sal del mismo, en donde cada R_{2a} es independientemente F, Cl, –CN, –OH, –O(alquilo $C_{1–2}$), ciclopropilo,

alquenilo C_{3-4}, o alquinilo C_{3-4}. En esta modalidad se incluyen los compuestos en los que cada R_{2a} es independientemente F, Cl, –CN, –OH, $–OCH_3$, o ciclopropilo.

Una modalidad proporciona un compuesto de la Fórmula (I) o una sal del mismo, en donde R_3 es H, F, Cl, Br, –CN, alquilo C_{1-3}, fluoroalquilo C_{1-2}, cicloalquilo C_{3-4}, $–NO_2$, o piridinilo sustituido por cero a 2 R_{3a}. En esta modalidad se incluyen los compuestos en los que R_3 es H, F, Cl, Br, –CN, alquilo C_{1-2}, fluoroalquilo C_{1-2}, cicloalquilo C_{3-4}, $–NO_2$, o piridinilo sustituido por cero a 1 R_{3a}. También, en esta modalidad se incluyen los compuestos en los que R_3 es H, F, Cl, Br, –CN, $–CH_3$, $–NO_2$, metilpiridinilo, o metoxipiridinilo. Adicionalmente, en esta modalidad se incluyen los compuestos en los que R_3 es H, F, Cl, Br, –CN, $–CH_3$, o $–NO_2$.

Una modalidad proporciona un compuesto de la Fórmula (I) o una sal del mismo, en donde X es CR_6 o N; Y es CR_3; R_1 es Cl; y R_3 es –CN. En esta modalidad se incluyen los compuestos en los que X es CR_6 y Y es CR_3. También, en esta modalidad se incluyen los compuestos en los que X es N y Y es CR_3.

Una modalidad proporciona un compuesto de la Fórmula (I) o una sal del mismo, en donde X es CR_6 o N; Y is CR_3; R_1 es Br; y R_3 es –CN. En esta modalidad se incluyen los compuestos en los que X es CR_6 y Y es CR_3. También, en esta modalidad se incluyen los compuestos en los que X es N y Y es CR_3.

Una modalidad proporciona un compuesto de la Fórmula (I) o una sal del mismo, en donde X es CR_6 o N; Y es CR_3; R_1 es –CN; y R_3 es H. En esta modalidad se incluyen los compuestos en los que X es CR_6 y Y es CR_3. También, en esta modalidad se incluyen los compuestos en los que X es N y Y es CR_3.

Una modalidad proporciona un compuesto de la Fórmula (I) o una sal del mismo, en donde X es CR_6 o N; Y es CR_3; R_1 es F; y R_3 es $–NO_2$. En esta modalidad se incluyen los compuestos en los que X es CR_6 y Y es CR_3. También, en esta modalidad se incluyen los compuestos en los que X es N y Y es CR_3.

Una modalidad proporciona un compuesto de la Fórmula (I) o una sal del mismo, en donde X es CR_6 o N; Y es CR_3; R_1 es $–OCH_3$; y R_3 es –CN. En esta modalidad se incluyen los compuestos en los que X es CR_6 y Y es CR_3. También, en esta modalidad se incluyen los

compuestos en los que X es N y Y es CR_3.

Una modalidad proporciona un compuesto de la Fórmula (I) o una sal del mismo, en donde X es CR_6 o N; Y es CR_3; R_1 es –CN; y R_3 es –CN. En esta modalidad se incluyen los compuestos en los que X es CR_6 y Y es CR_3. También, en esta modalidad se incluyen los compuestos en los que X es N y Y es CR_3.

Una modalidad proporciona un compuesto de la Fórmula (I) o una sal del mismo, en donde X es CR_6 o N; Y es CR_3; R_1 es –CN; y R_3 es $–NO_2$. En esta modalidad se incluyen los compuestos en los que X es CR_6 y Y es CR_3. También, en esta modalidad se incluyen los compuestos en los que X es N y Y es CR_3.

Una modalidad proporciona un compuesto de la Fórmula (I) o una sal del mismo, en donde X es CR_6 o N; Y es CR_3; R_1 es $–C(O)NH_2$; y R_3 es H. En esta modalidad se incluyen los compuestos en los que X es CR_6 y Y es CR_3. También, en esta modalidad se incluyen los compuestos en los que X es N y Y es CR_3.

Una modalidad proporciona un compuesto de la Fórmula (I) o una sal del mismo, en donde X es CR_6 o N; Y es CR_3; R_1 es –CN; y R_3 es $–CH_3$. En esta modalidad se incluyen los compuestos en los que X es CR_6 y Y es CR_3. También, en esta modalidad se incluyen los compuestos en los que X es N y Y es CR_3.

Una modalidad proporciona un compuesto de la Fórmula (I) o una sal del mismo, en donde X es CR_6 o N; Y es CR_3; R_1 es –CN; y R_3 es F. En esta modalidad se incluyen los compuestos en los que X es CR_6 y Y es CR_3. También, en esta modalidad se incluyen los compuestos en los que X es N y Y es CR_3.

Una modalidad proporciona un compuesto de la Fórmula (I) o una sal del mismo, en donde X es CR_6 o N; Y es CR_3; R_1 es –CN; y R_3 es Cl. En esta modalidad se incluyen los compuestos en los que X es CR_6 y Y es CR_3. También, en esta modalidad se incluyen los compuestos en los que X es N y Y es CR_3.

Una modalidad proporciona un compuesto de la Fórmula (I) o una sal del mismo, en donde X es CR_6 o N; Y es CR_3; R_1 es –CN; y R_3 es Br. En esta modalidad se incluyen los compuestos en los que X es CR_6 y Y es CR_3. También, en esta modalidad se incluyen los compuestos en los que X es N y Y es CR_3. En esta modalidad se incluyen los compuestos en los que X es CR_6 y Y es CR_3. También, en esta modalidad se incluyen los compuestos en los

que X es N y Y es CR_3.

Una modalidad proporciona un compuesto de la Fórmula (I) o una sal del mismo, en donde X es CR_6 o N; Y es CR_3; R_1 es Cl; y R_3 es H. En esta modalidad se incluyen los compuestos en los que X es CR_6 y Y es CR_3. También, en esta modalidad se incluyen los compuestos en los que X es N y Y es CR_3.

Una modalidad proporciona un compuesto de la Fórmula (I) o una sal del mismo, en donde R_4 es R_{4a} o $-CH_2R_{4a}$. En esta modalidad se incluyen los compuestos en los que R_4 es R_{4a}. También en esta modalidad se incluyen los compuestos en los que R_{4a} es cicloalquilo C_{3-6}, oxetanilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, fenilo, naftalenilo, furanilo, piranilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, isoxazolilo, oxazolilo, oxadiazolilo, triazolilo, indolilo, indazolilo, ftalazinilo, piridazinilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, triazinilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, benzoimidazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, quinoxalinilo, quinazolinilo, naftiridinilo, o dihidrobenzo[b][1,4]dioxepinilo, cada uno sustituido por cero a 3 R_{4b}.

Una modalidad proporciona un compuesto de la Fórmula (I) o una sal del mismo, en donde R_4 es R_{4a} o $-CH_2R_{4a}$. En esta modalidad se incluyen los compuestos en los que R_4 es R_{4a}. También, en esta modalidad se incluyen los compuestos en los que R_4 es $-CH_2R_{4a}$. Además, en esta modalidad se incluyen los compuestos en los que R_{4a} es cicloalquilo C_{3-6}, oxetanilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, fenilo, naftalenilo, furanilo, piranilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, isoxazolilo, oxazolilo, oxadiazolilo, triazolilo, indolilo, indazolilo, ftalazinilo, piridazinilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, triazinilo, benzotiazolilo, benzoimidazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, quinoxalinilo, quinazolinilo, naftiridinilo, o dihidrobenzo[b][1,4]dioxepinilo, cada uno sustituido por cero a 3 R_{4b}.

Una modalidad proporciona un compuesto de la Fórmula (I) o una sal del mismo, en donde R_4 es R_{4a}; y R_{4a} es cicloalquilo C_{3-6}, oxetanilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, fenilo, naftalenilo, furanilo, piranilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, isoxazolilo, oxazolilo, oxadiazolilo, triazolilo, indolilo, indazolilo, ftalazinilo, piridazinilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, triazinilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, benzoimidazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, quinoxalinilo, quinazolinilo,

naftiridinilo, o dihidrobenzo[b][1,4]dioxepinilo, cada uno sustituido por cero a 3 R_{4b}. En esta modalidad se incluyen compuestos en los que R_{4a} es ciclohexilo, fenilo, indazolilo, ftalazinilo, piridazinilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, quinolinilo, quinoxalinilo, quinazolinilo, 1,7-naftiridinilo, o dihidrobenzo[b][1,4]dioxepinilo, cada uno sustituido por cero a 3 R_{4b}; y cada R_{4b} es independientemente F, Cl, Br, –CN, $–CH_3$, $–CH_2CH_3$, $–CH_2CH_2CH_3$, $–CH(CH_3)_2$, $–CH_2CH_2CH_2CH_3$, $–C(CH_3)_3$, $–CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$, $–C(CH_3)_2CH_2CH_3$, $–CHF_2$, $–CF_3$, $–OCH_3$, $–OCH(CH_3)_2$, $–OC(CH_3)_3$, $–OCF_3$, $–C(O)N(CH_3)_2$, $–S(O)_2CH_3$, $–CH_2$(fenilo), $–C(CH_3)_2$(fenilo), ciclopropilo, ciclopentilo, o ciclohexilo.

Una modalidad proporciona un compuesto de la Fórmula (I) o una sal del mismo, en donde R_4 es R_{4a}; y R_{4a} es cicloalquilo $C_{3–6}$, oxetanilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, fenilo, naftalenilo, furanilo, piranilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, isoxazolilo, oxazolilo, oxadiazolilo, triazolilo, indolilo, indazolilo, ftalazinilo, piridazinilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, triazinilo, benzotiazolilo, benzoimidazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, quinoxalinilo, quinazolinilo, naftiridinilo, o dihidrobenzo[b][1,4]dioxepinilo, cada uno sustituido por cero a 3 R_{4b}. En esta modalidad se incluyen los compuestos en los que R_{4a} es fenilo, indazolilo, ftalazinilo, piridazinilo, piridinilo, pirimidinilo, quinolinilo, quinoxalinilo, quinazolinilo, 1,7-naftiridinilo, o dihidrobenzo[b][1,4]dioxepinilo, cada uno sustituido por cero a 2 R_{4b}; y cada R_{4b} es independientemente F, Cl, Br, –CN, $–CH_3$, $–CH_2CH_3$, $–CH_2CH_2CH_3$, $–CH(CH_3)_2$, $–CH_2CH_2CH_2CH_3$, $–C(CH_3)_3$, $–CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$, $–C(CH_3)_2CH_2CH_3$, $–CF_3$, $–OCH_3$, $–OCH(CH_3)_2$, $–OC(CH_3)_3$, $–OCF_3$, $–C(O)N(CH_3)_2$, $–CH_2$(fenilo), $–C(CH_3)_2$(fenilo), ciclopropilo, ciclopentilo, o ciclohexilo.

Una modalidad proporciona un compuesto de la Fórmula (I) o una sal del mismo, en donde R_4 es R_{4a}, $–CH_2R_{4a}$, o $–CH_2CH_2R_{4a}$; y R_{4a} es cicloalquilo $C_{3–6}$, oxetanilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, fenilo, naftalenilo, furanilo, piranilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, isoxazolilo, oxazolilo, oxadiazolilo, triazolilo, indolilo, indazolilo, ftalazinilo, piridazinilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, triazinilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, benzoimidazolilo, quinolinilo,

isoquinolinilo, quinoxalinilo, quinazolinilo, naftiridinilo, o dihidrobenzo[b][1,4]dioxepinilo, cada uno sustituido por cero a 3 R_{4b}. En esta modalidad se incluyen compuestos en los que R_{4a} es R_{4a} es ciclohexilo, fenilo, indazolilo, ftalazinilo, piridazinilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, quinolinilo, quinoxalinilo, quinazolinilo, 1,7-naftiridinilo, o dihidrobenzo[b][1,4]dioxepinilo, cada uno sustituido por cero a 3 R_{4b}; y cada R_{4b} es independientemente F, Cl, Br, –CN, $–CH_3$, $–CH_2CH_3$, $–CH_2CH_2CH_3$, $–CH(CH_3)_2$, $–CH_2CH_2CH_2CH_3$, $–C(CH_3)_3$, $–CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$, $–C(CH_3)_2CH_2CH_3$, $–CHF_2$, $–CF_3$, $–OCH_3$, $–OCH(CH_3)_2$, $–OC(CH_3)_3$, $–OCF_3$, $–C(O)N(CH_3)_2$, $–S(O)_2CH_3$, $–CH_2$(fenilo), $–C(CH_3)_2$(fenilo), ciclopropilo, ciclopentilo, o ciclohexilo.

Una modalidad proporciona un compuesto de la Fórmula (I) o una sal del mismo, en donde R_4 es R_{4a}, $–CH_2R_{4a}$, o $–CH_2CH_2R_{4a}$; y R_{4a} es cicloalquilo $C_{3–6}$, oxetanilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, fenilo, naftalenilo, furanilo, piranilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, isoxazolilo, oxazolilo, oxadiazolilo, triazolilo, indolilo, indazolilo, ftalazinilo, piridazinilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, triazinilo, benzotiazolilo, benzoimidazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, quinoxalinilo, quinazolinilo, naftiridinilo, o dihidrobenzo[b][1,4]dioxepinilo, cada uno sustituido por cero a 3 R_{4b}. En esta modalidad se incluyen los compuestos en los que R_{4a} es fenilo, indazolilo, ftalazinilo, piridazinilo, piridinilo, pirimidinilo, quinolinilo, quinoxalinilo, quinazolinilo, 1,7-naftiridinilo, o dihidrobenzo[b][1,4]dioxepinilo, cada uno sustituido por cero a 2 R_{4b}; y cada R_{4b} es independientemente F, Cl, Br, –CN, $–CH_3$, $–CH_2CH_3$, $–CH_2CH_2CH_3$, $–CH(CH_3)_2$, $–CH_2CH_2CH_2CH_3$, $–C(CH_3)_3$, $–CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$, $–C(CH_3)_2CH_2CH_3$, $–CF_3$, $–OCH_3$, $–OCH(CH_3)_2$, $–OC(CH_3)_3$, $–OCF_3$, $–C(O)N(CH_3)_2$, $–CH_2$(fenilo), $–C(CH_3)_2$(fenilo), ciclopropilo, ciclopentilo, o ciclohexilo.

Una modalidad proporciona un compuesto de la Fórmula (I) o una sal del mismo, en donde R_{4a} es ciclohexilo, fenilo, indazolilo, ftalazinilo, piridazinilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, quinolinilo, quinoxalinilo, quinazolinilo, 1,7-naftiridinilo, o dihidrobenzo[b][1,4]dioxepinilo, cada uno sustituido por cero a 3 R_{4b}; y cada R_{4b} es independientemente F, Cl, Br, –CN, $–CH_3$, $–CH_2CH_3$, $–CH_2CH_2CH_3$, $–CH(CH_3)_2$, $–CH_2CH_2CH_2CH_3$, $–C(CH_3)_3$, $–CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$, $–C(CH_3)_2CH_2CH_3$, $–CHF_2$, $–CF_3$,

$–OCH_3$, $–OCH(CH_3)_2$, $–OC(CH_3)_3$, $–OCF_3$, $–C(O)N(CH_3)_2$, $–S(O)_2CH_3$, $–CH_2$(fenilo), $–C(CH_3)_2$(fenilo), ciclopropilo, ciclopentilo, o ciclohexilo.

Una modalidad proporciona un compuesto de la Fórmula (I) o una sal del mismo, en donde R_{4a} es fenilo, indazolilo, ftalazinilo, piridazinilo, piridinilo, pirimidinilo, quinolinilo, quinoxalinilo, quinazolinilo, 1,7-naftiridinilo, o dihidrobenzo[b][1,4]dioxepinilo, cada uno sustituido por cero a 2 R_{4b}; y cada R_{4b} es independientemente F, Cl, Br, –CN, $–CH_3$, $–CH_2CH_3$, $–CH_2CH_2CH_3$, $–CH(CH_3)_2$, $–CH_2CH_2CH_2CH_3$, $–C(CH_3)_3$, $–CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$, $–C(CH_3)_2CH_2CH_3$, $–CF_3$, $–OCH_3$, $–OCH(CH_3)_2$, $–OC(CH_3)_3$, $–OCF_3$, $–C(O)N(CH_3)_2$, $–CH_2$(fenilo), $–C(CH_3)_2$(fenilo), ciclopropilo, ciclopentilo, o ciclohexilo.

Una modalidad proporciona un compuesto de la Fórmula (I) o una sal del mismo, en donde m is 1, 2 o 3. En esta modalidad se incluyen los compuestos en los que m es zero, 1 o 2. También, en esta modalidad se incluyen los compuestos en los que m es 1 o 2.

Una modalidad proporciona un compuesto de la Fórmula (I) o una sal del mismo, en la que m es 1, 2 o 3; y cada R_5 es independientemente F, –CN, –OH, alquilo $C_{1–5}$ sustituido por cero a 4 R_g, alcoxilo $C_{1–3}$ sustituido por cero a 3 R_g, alquenilo $C_{2–3}$ sustituido por cero a 4 R_g, alquinilo $C_{2–3}$ sustituido por cero a 4 R_g, $–(CH_2)_{1–2}$(cicloalquilo $C_{3–4}$ sustituido por cero a 4 R_g), fenilo sustituido por cero a 3 R_g, oxadiazolilo sustituido por cero a 3 R_g, piridinilo sustituido por cero a 3 R_g, $–(CH_2)_{1–2}$(heterociclilo sustituido por cero a R_g), $–O(CH_2)_{1–2}$(heterociclilo sustituido por cero a 4 R_g), $–(CH_2)_{1–2}NR_cC(O)$(alquilo $C_{1–4}$), $–(CH_2)_{1–2}NR_cC(O)O$(alquilo $C_{1–4}$), $–(CH_2)_{1–2}NR_cS(O)_2$(alquilo $C_{1–4}$), –C(O)(alquilo $C_{1–4}$), –C(O)OH, –C(O)O(alquilo $C_{1–4}$), –C(O)O(cicloalquilo $C_{3–4}$), $–C(O)NR_aR_a$, o $–C(O)NR_a$(cicloalquilo $C_{3–4}$); En esta modalidad se incluyen compuestos en los que cada R_5 es independientemente hidrógeno, F, –OH, alquilo C_{1-2}, alcoxi C_{1-3}, $–CH_2CF_3$, $–OCH_2CH_2OCH_3$, $–OCH_2CH_2N(CH_3)_2$, $–OCH_2$(ciclopropilo), o $–OCH_2CH_2$(morfolinilo).

Una modalidad proporciona un compuesto de la Fórmula (I) o una sal del mismo, en donde m es 1, 2 o 3; y cada R_5 es independientemente F, –CN, –OH, alquilo $C_{1–5}$ sustituido por cero a 4 R_g, alcoxi $C_{1–2}$ sustituido por cero a 3 R_g, alquenilo $C_{2–3}$ sustituido por cero a 4 R_g, alquinilo $C_{2–3}$ sustituido por cero a 4 R_g, cicloalquilo $C_{3–4}$ sustituido por cero a 4 R_g,

fenilo sustituido por cero a 3 R_g, oxadiazolilo sustituido por cero a 3 R_g, piridinilo sustituido por cero a 3 R_g, $–(CH_2)_{1–2}$(heterociclilo sustituido por cero a 4 R_g), $–(CH_2)_{1–2}NR_cC(O)$(alquilo $C_{1–4}$), $–(CH_2)_{1–2}NR_cC(O)O$(alquilo $C_{1–4}$), $–(CH_2)_{1–2}NR_cS(O)_2$(alquilo $C_{1–4}$), –C(O)(alquilo $C_{1–4}$), –C(O)OH, –C(O)O(alquilo $C_{1–4}$), –C(O)O(cicloalquilo $C_{3–4}$), $–C(O)NR_aR_a$, o $–C(O)NR_a$(cicloalquilo $C_{3–4}$). En esta modalidad se incluyen los compuestos en los que cada R_5 es independientemente hidrógeno, F, –CN, –OH, alquilo C_{1-2} sustituido por cero a 4 R_g, o alcoxi C_{1-2}. También, en esta modalidad se incluyen los compuestos en los que cada R_5 es independientemente hidrógeno, F, –OH, alquilo C_{1-2}, o alcoxi C_{1-2}.

Una modalidad proporciona un compuesto de la Fórmula (I) o una sal del mismo, en donde m is 1 o 2; y cada R_5 es independientemente hidrógeno, F, –OH, alquilo C_{1-2}, alcoxi C_{1-3}, $–CH_2CF_3$, $–OCH_2CH_2OCH_3$, $–OCH_2CH_2N(CH_3)_2$, $–OCH_2$(ciclopropilo), o $–OCH_2CH_2$(morfolinilo). En esta modalidad se incluyen compuestos en los que cada R_5 es independientemente F, –OH, alquilo C_{1-2}, alcoxi C_{1-3}, $–CH_2CF_3$, $–OCH_2CH_2OCH_3$, $–OCH_2CH_2N(CH_3)_2$, $–OCH_2$(ciclopropilo), o $–OCH_2CH_2$(morfolinilo).

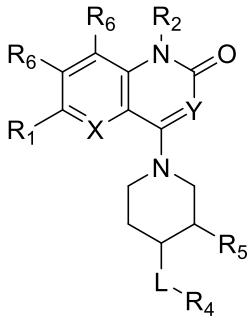
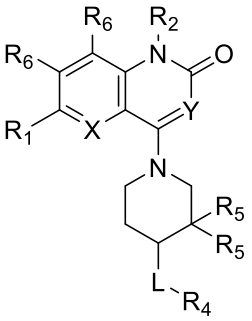
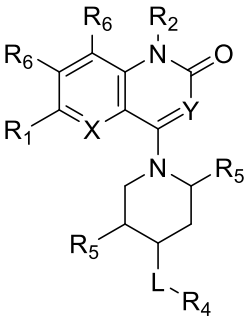
Una modalidad proporciona un compuesto de la Fórmula (I) o una sal del mismo, en donde m is 1; y R_5 es hidrógeno, F, –OH, alquilo C_{1-2}, alcoxi C_{1-3}, $–CH_2CF_3$, $–OCH_2CH_2OCH_3$, $–OCH_2CH_2N(CH_3)_2$, $–OCH_2$(ciclopropilo), o $–OCH_2CH_2$(morfolinilo). En esta modalidad se incluyen compuestos en los que cada R_5 es independientemente F, –OH, alquilo C_{1-2}, alcoxi C_{1-3}, $–CH_2CF_3$, $–OCH_2CH_2OCH_3$, $–OCH_2CH_2N(CH_3)_2$, $–OCH_2$(ciclopropilo), o $–OCH_2CH_2$(morfolinilo).

Una modalidad proporciona un compuesto de la Fórmula (I) o una sal del mismo, en donde m es 1 o 2; y cada R_5 es independientemente hidrógeno, F, –OH, alquilo C_{1-2}, o alcoxi C_{1-2}. En esta modalidad se incluyen los compuestos en los que cada R_5 es independientemente hidrógeno, F, –OH, alquilo C_{1-2}, o alcoxi C_{1-2}.

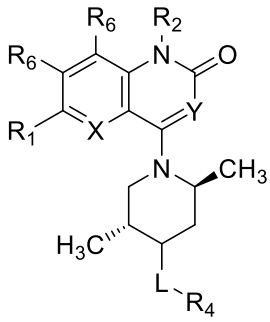
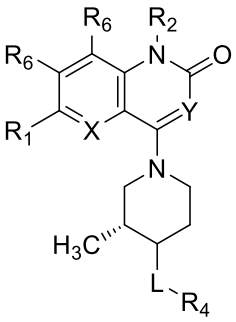
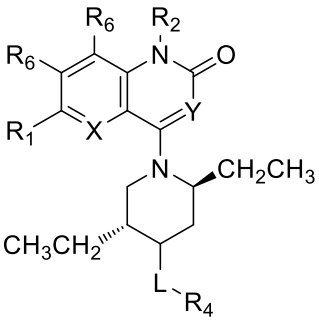
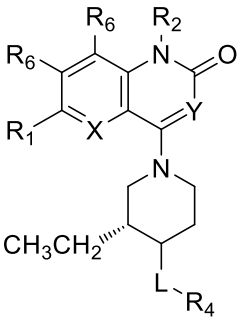
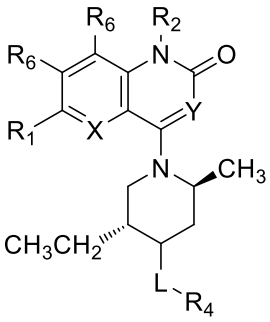
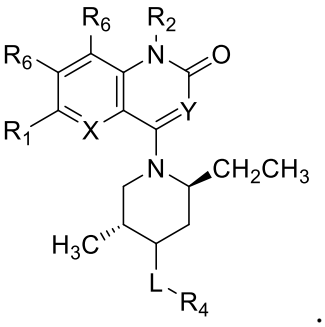
Una modalidad proporciona un compuesto de la Fórmula (I) o una sal del mismo, en donde m es 1; y R_5 hidrógeno, F, –OH, alquilo C_{1-2}, o alcoxi C_{1-2}. En esta modalidad se incluyen los compuestos en los que cada R_5 es F, –OH, alquilo C_{1-2}, o alcoxi C_{1-2}.

Una modalidad proporciona un compuesto de la Fórmula (I) o una sal del mismo, que

tiene una estructura seleccionada de:



y

.

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






y

.

Una modalidad proporciona un compuesto de la Fórmula (I) o una sal del mismo, en donde dicho compuesto es: 6-fluoro-4-(4-(3-fluoro-5-metilfenoxi)piperidin-1-il)-1-metil-3-nitroquinolin-2(1H)-ona (1); 6-fluoro-4-(4-(4-isopropilfenoxi)piperidin-1-il)-1-metil-3-nitroquinolin-2(1H)-ona (2); 6-fluoro-1-metil-3-nitro-4-(4-(4-(trifluorometoxi)fenoxi) piperidin-1-il)quinolin-2(1H)-ona (3); 6-fluoro-1-metil-3-nitro-4-(4-(m-toliloxi)piperidin-1-il)quinolin-2(1H)-ona (4); 4-(4-((1H-indazol-4-il)oxi)piperidin-1-il)-6-fluoro-1-metil-3-nitroquinolin-2(1H)-ona (5); 3-((1-(6-fluoro-1-metil-3-nitro-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-4-il)piperidin-4-il)oxi)benzonitrilo (6); 4-(4-(3-clorofenoxi)piperidin-1-il)-6-fluoro-1-metil-3-

nitroquinolin-2(1H)-ona (7); 6-fluoro-4-(4-(2-metoxi-5-(trifluorometil) fenoxi)piperidin-1-il)-1-metil-3-nitroquinolin-2(1H)-ona (8); 6-fluoro-4-(4-(3-fluorofenoxi)piperidin-1-il)-1-metil-3-nitroquinolin-2(1H)-ona (9); o 4-(4-(4-(terc-butil)fenoxi)piperidin-1-il)-1-metil-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-6-carbonitrilo (53).

Una modalidad proporciona un compuesto de la Fórmula (I) o una sal del mismo, en donde dicho compuesto es: 4-((2S,5S)-4-((5-isopropoxipiridin-2-il)oxi)-2,5-dimetilpiperidin-1-il)-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropirido[3,2-d]pirimidina-6-carbonitrilo (243 y 246); 4-((2R,5R)-4-((5-isopropoxipiridin-2-il)oxi)-2,5-dimetilpiperidin-1-il)-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropirido[3,2-d]pirimidina-6-carbonitrilo (244-245); 4-((2R,5S)-4-((5-isopropoxipiridin-2-il)oxi)-2,5-dimetilpiperidin-1-il)-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropirido[3,2-d]pirimidina-6-carbonitrilo (248-249); 4-((2S,5R)-4-((5-isopropoxipiridin-2-il)oxi)-2,5-dimetilpiperidin-1-il)-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropirido[3,2-d]pirimidina-6-carbonitrilo (247 y 250); 4-((2R,5S)-2,5-dimetil-4-(3-(trifluorometil)fenoxi)piperidin-1-il)-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropirido[3,2-d] pirimidina-6-carbonitrilo (251 y 253); 4-((2S,5R)-2,5-dimetil-4-(3-(trifluorometil) fenoxi)piperidin-1-il)-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropirido[3,2-d]pirimidina-6-carbonitrilo (252 y 254); 4-((2R,5R)-2,5-dimetil-4-(3-(trifluorometil)fenoxi)piperidin-1-il)-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropirido[3,2-d]pirimidina-6-carbonitrilo (256-257); 4-((2S,5S)-2,5-dimetil-4-(3-(trifluorometil)fenoxi)piperidin-1-il)-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropirido[3,2-d]pirimidina-6-carbonitrilo (255 y 258); (±)-trans-6-cloro-4-(3-hidroxi-4-(3-(trifluorometil)fenoxi)piperidin-1-il)-1-metilpirido[3,2-d]pirimidin-2(1H)-ona (271-272); (±)-trans-4-(3-hidroxi-4-(3-(trifluorometil)fenoxi)piperidin-1-il)-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropirido[3,2-d]pirimidina-6-carbonitrilo (273-274); 6-cloro-4-((3R,4R)-3-metoxi-4-(3-(trifluorometil)fenoxi)piperidin-1-il)-1-metilpirido[3,2-d]pirimidin-2(1H)-ona (275); (±)-trans-4-(3-hidroxi-4-(3-(trifluorometil)fenoxi) piperidin-1-il)-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropirido[3,2-d]pirimidina-6-carbonitrilo (276-277); 4-((3R,4R)-3-etoxi-4-(3-(trifluorometil)fenoxi)piperidin-1-il)-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropirido[3,2-d]pirimidina-6-carbonitrilo (278-279); 6-cloro-4-((2S,4R,5R)-5-etil-4-((5-isopropoxipiridin-2-il)oxi)-2-metilpiperidin-1-il)-1-metilpirido[3,2-d] pirimidin-2(1H)-ona (300); 4-((2S,4R,5R)-5-etil-4-((5-isopropoxipiridin-2-il)oxi)-2-metilpiperidin-1-il)-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropirido[3,2-d]pirimidina-6-carbonitrilo (301); 6-cloro-4-((2R,4R,5R)-5-etil-4-((5-isopropoxipiridin-2-il)oxi)-2-metilpiperidin-1-il)-1-

metilpirido[3,2-d]pirimidin-2(1H)-ona (302); 4-((2R,4R,5R)-5-etil-4-((5-isopropoxipiridin-2-il)oxi)-2-metilpiperidin-1-il)-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropirido[3,2-d]pirimidina-6-carbonitrilo (303); 6-cloro-4-((2R,4S,5R)-5-etil-4-((5-isopropoxipiridin-2-il)oxi)-2-metilpiperidin-1-il)-1-metilpirido[3,2-d]pirimidin-2(1H)-ona (304); 4-((2R,4S,5R)-5-etil-4-((5-isopropoxipiridin-2-il)oxi)-2-metilpiperidin-1-il)-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropirido[3,2-d]pirimidina-6-carbonitrilo (305); 6-cloro-4-((2S,4S,5R)-5-etil-4-((5-isopropoxipiridin-2-il)oxi)-2-metilpiperidin-1-il)-1-metilpirido[3,2-d] pirimidin-2(1H)-ona (306); 4-((2S,4S,5R)-5-etil-4-((5-isopropoxipiridin-2-il)oxi)-2-metilpiperidin-1-il)-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropirido[3,2-d]pirimidina-6-carbonitrilo (307); 1-metil-2-oxo-4-((2S,5S)-2,4,5-trimetil-4-(3-(trifluorometil)fenoxi)piperidin-1-il)-1,2-dihidropirido[3,2-d]pirimidina-6-carbonitrilo (339-340); (±)-trans-6-cloro-4-(3-etoxi-4-((5-isopropoxipiridin-2-il)oxi)piperidin-1-il)-1-metilpirido[3,2-d]pirimidin-2(1H)-ona (399); trans-4-(3-etoxi-4-((5-isopropoxipiridin-2-il)oxi)piperidin-1-il)-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropirido[3,2-d]pirimidina-6-carbonitrilo (400-401); trans-4-(3-etoxi-4-fenoxipiperidin-1-il)-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropirido[3,2-d] pirimidina-6-carbonitrilo (402-403); o 4-((3S,4S)-3-etoxi-4-(4-(trifluorometil)fenoxi)piperidin-1-il)-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropirido[3,2-d]pirimidina-6-carbonitrilo (404-405).

Una modalidad proporciona un compuesto de la Fórmula (I) o una sal del mismo, en donde dicho compuesto es: 4-((2S,5S)-4-((5-isopropoxipiridin-2-il)oxi)-2,5-dimetilpiperidin-1-il)-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropirido[3,2-d]pirimidina-6-carbonitrilo (243 y 246); 4-((2R,5R)-4-((5-isopropoxipiridin-2-il)oxi)-2,5-dimetilpiperidin-1-il)-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropirido[3,2-d]pirimidina-6-carbonitrilo (244-245); 4-((2R,5S)-4-((5-isopropoxipiridin-2-il)oxi)-2,5-dimetilpiperidin-1-il)-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropirido[3,2-d]pirimidina-6-carbonitrilo (248-249); 4-((2S,5R)-4-((5-isopropoxipiridin-2-il)oxi)-2,5-dimetilpiperidin-1-il)-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropirido[3,2-d]pirimidina-6-carbonitrilo (247 y 250); 4-((2R,5S)-2,5-dimetil-4-(3-(trifluorometil)fenoxi)piperidin-1-il)-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropirido[3,2-d] pirimidina-6-carbonitrilo (251 y 253); 4-((2S,5R)-2,5-dimetil-4-(3-(trifluorometil) fenoxi)piperidin-1-il)-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropirido[3,2-d]pirimidina-6-carbonitrilo (252 y 254); 4-((2R,5R)-2,5-dimetil-4-(3-(trifluorometil)fenoxi)piperidin-1-il)-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropirido[3,2-d]pirimidina-6-carbonitrilo (256-257); 4-((2S,5S)-2,5-dimetil-4-(3-(trifluorometil)fenoxi)piperidin-1-il)-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropirido[3,2-d]pirimidina-6-

carbonitrilo (255 y 258); (±)-trans-6-cloro-4-(3-hidroxi-4-(3-(trifluorometil)fenoxi)piperidin-1-il)-1-metilpirido[3,2-d]pirimidin-2(1H)-ona (271-272); (±)-trans-4-(3-hidroxi-4-(3-(trifluorometil)fenoxi)piperidin-1-il)-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropirido[3,2-d]pirimidina-6-carbonitrilo (273-274); 6-cloro-4-((3R,4R)-3-metoxi-4-(3-(trifluorometil)fenoxi)piperidin-1-il)-1-metilpirido[3,2-d]pirimidin-2(1H)-ona (275); (±)-trans-4-(3-hidroxi-4-(3-(trifluorometil)fenoxi) piperidin-1-il)-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropirido[3,2-d]pirimidina-6-carbonitrilo (276-277); 4-((3R,4R)-3-etoxi-4-(3-(trifluorometil)fenoxi)piperidin-1-il)-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropirido[3,2-d]pirimidina-6-carbonitrilo (278-279); 6-cloro-4-((2S,4R,5R)-5-etil-4-((5-isopropoxipiridin-2-il)oxi)-2-metilpiperidin-1-il)-1-metilpirido[3,2-d] pirimidin-2(1H)-ona (300); 4-((2S,4R,5R)-5-etil-4-((5-isopropoxipiridin-2-il)oxi)-2-metilpiperidin-1-il)-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropirido[3,2-d]pirimidina-6-carbonitrilo (301); 6-cloro-4-((2R,4R,5R)-5-etil-4-((5-isopropoxipiridin-2-il)oxi)-2-metilpiperidin-1-il)-1-metilpirido[3,2-d]pirimidin-2(1H)-ona (302); 4-((2R,4R,5R)-5-etil-4-((5-isopropoxipiridin-2-il)oxi)-2-metilpiperidin-1-il)-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropirido[3,2-d]pirimidina-6-carbonitrilo (303); 6-cloro-4-((2R,4S,5R)-5-etil-4-((5-isopropoxipiridin-2-il)oxi)-2-metilpiperidin-1-il)-1-metilpirido[3,2-d]pirimidin-2(1H)-ona (304); 4-((2R,4S,5R)-5-etil-4-((5-isopropoxipiridin-2-il)oxi)-2-metilpiperidin-1-il)-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropirido[3,2-d]pirimidina-6-carbonitrilo (305); 6-cloro-4-((2S,4S,5R)-5-etil-4-((5-isopropoxipiridin-2-il)oxi)-2-metilpiperidin-1-il)-1-metilpirido[3,2-d] pirimidin-2(1H)-ona (306); 4-((2S,4S,5R)-5-etil-4-((5-isopropoxipiridin-2-il)oxi)-2-metilpiperidin-1-il)-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropirido[3,2-d]pirimidina-6-carbonitrilo (307); 1-metil-2-oxo-4-((2S,5S)-2,4,5-trimetil-4-(3-(trifluorometil)fenoxi)piperidin-1-il)-1,2-dihidropirido[3,2-d]pirimidina-6-carbonitrilo (339-340); (±)-trans-6-cloro-4-(3-etoxi-4-((5-isopropoxipiridin-2-il)oxi)piperidin-1-il)-1-metilpirido[3,2-d]pirimidin-2(1H)-ona (399); trans-4-(3-etoxi-4-((5-isopropoxipiridin-2-il)oxi)piperidin-1-il)-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropirido[3,2-d]pirimidina-6-carbonitrilo (400-401); trans-4-(3-etoxi-4-fenoxipiperidin-1-il)-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropirido[3,2-d] pirimidina-6-carbonitrilo (402-403); o 4-((3S,4S)-3-etoxi-4-(4-(trifluorometil)fenoxi)piperidin-1-il)-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropirido[3,2-d]pirimidina-6-carbonitrilo (404-405).

Una modalidad proporciona un compuesto de Fórmula (I) o una sal del mismo, en donde

dicho compuesto es: 6-cloro-4-(4-(3-metoxifenoxi)piperidin-1-il)-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrilo (10); 6-cloro-1-metil-2-oxo-4-(4-(2-(trifluorometil)fenoxi)piperidin-1-il)-1,2-dihidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrilo (11); 6-cloro-4-(4-(3,4-difluo ofenoxi)piperidin-1-il)-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrilo (12); 6-cloro-1-metil-2-oxo-4-(4-(3-(trifluorometoxi) fenoxi)piperidin-1-il)-1,2-dihidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrilo (13); 6-cloro-4-(4-(4-metoxifenoxi)piperidin-1-il)-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrilo (14); 4-(4-(4-(terc-butil)fenoxi)piperidin-1-il)-6-cloro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrilo (15); 6-cloro-4-(4-(4-clorofenoxi)piperidin-1-il)-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrilo (16); 6-cloro-4-(4-(3-fluo o-4-(trifluorometoxi)fenoxi)piperidin-1-il)-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrilo (17); 6-cloro-4-(4-(2-clorofenoxi)piperidin-1-il)-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrilo (18); 6-cloro-1-metil-2-oxo-4-(4-(4-(trifluorometoxi)fenoxi)piperidin-1-il)-1,2-dihidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrilo (19); 6-cloro-4-(4-(4-fluorofenoxi)piperidin-1-il)-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrilo (20); 6-cloro-1-metil-2-oxo-4-(4-(p-toliloxi)piperidin-1-il)-1,2-dihidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrilo (21); 6-cloro-1-metil-2-oxo-4-(4-(m-toliloxi)piperidin-1-il)-1,2-dihidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrilo (22); 6-cloro-4-(4-(2-cloro-5-fluorofenoxi)piperidin-1-il)-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrilo (23); 6-cloro-1-metil-2-oxo-4-(4-(3-(trifluorometil)fenoxi)piperidin-1-il)-1,2-dihidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrilo (24); 4-((1-(6-cloro-3-ciano-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-4-il)piperidin-4-il)oxi)-N,N-dimetilbenzamida (25); 4-(4-(4-bromo-2-metilfenoxi)piperidin-1-il)-6-cloro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrilo (26); 6-cloro-4-(4-(3-clorofenoxi)piperidin-1-il)-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrilo (27); 6-cloro-4-(4-(3-cloro-5-fluorofenoxi)piperidin-1-il)-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrilo (28); -cloro-1-metil-4-(4-(2-metil-4-(trifluorometoxi)fenoxi)piperidin-1-il)-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrilo (29); 6-cloro-1-metil-2-oxo-4-(4-(4-(trifluorometil)fenoxi)piperidin-1-il)-1,2-dihidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrilo (30); 4-(4-(4-(terc-butoxi)fenoxi)piperidin-1-il)-6-cloro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrilo (31); 6-cloro-4-(4-(4-cianofenoxi)piperidin-1-il)-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrilo (32); 6-cloro-1-metil-2-oxo-4-(4-(2-

(trifluorometoxi)fenoxi)piperidin-1-il)-1,2-dihidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrilo (33); 6-cloro-4-(4-(3-cianofenoxi)piperidin-1-il)-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrilo (34); 6-cloro-4-(4-(2-metoxifenoxi)piperidin-1-il)-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrilo (35); 6-cloro-4-(4-(4-fluoro-2-metoxifenoxi)piperidin-1-il)-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrilo (36); 6-cloro-4-(4-(4-isopropilfenoxi)piperidin-1-il)-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrilo (37); 6-cloro-4-(4-(3-cloro-4-cianofenoxi) piperidin-1-il)-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrilo (38); 6-cloro-4-(4-(4-cloro-3-metoxifenoxi)piperidin-1-il)-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrilo (39); 6-cloro-4-(4-(3-cloro-4-metilfenoxi)piperidin-1-il)-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrilo (40); 6-cloro-4-(4-(2-cloro-4-(trifluorometoxi)fenoxi)piperidin-1-il)-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrilo (41); 6-cloro-4-(4-(3-cloro-4-(trifluorometoxi)fenoxi)piperidin-1-il)-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrilo (42); 6-cloro-4-(4-(2-cianofenoxi)piperidin-1-il)-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrilo (43); 6-cloro-4-(4-(2-fluorofenoxi)piperidin-1-il)-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrilo (44); 6-cloro-4-(4-(3-fluorofenoxi)piperidin-1-il)-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrilo (45); 6-cloro-1-metil-2-oxo-4-(4-fenoxipiperidin-1-il)-1,2-dihidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrilo (46); 6-bromo-1-metil-2-oxo-4-(4-(4-(trifluorometoxi)fenoxi)piperidin-1-il)-1,2-dihidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrilo (47); 6-metoxi-1-metil-2-oxo-4-(4-(4-(trifluorometoxi)fenoxi)piperidin-1-il)-1,2-dihidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrilo (48); 1-metil-2,6-dioxo-4-(4-(4-(trifluorometoxi)fenoxi)piperidin-1-il)-1,2,5,6-tetrahidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrilo (49); 5-metil-6-oxo-8-(4-(4-(trifluorometoxi)fenoxi) piperidin-1-il)-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2,7-dicarbonitrilo (50); 5-metil-7-nitro-6-oxo-8-(4-(4-(trifluorometoxi)fenoxi)piperidin-1-il)-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo (51); 5-metil-6-oxo-8-(4-(4-(trifluorometoxi)fenoxi)piperidin-1-il)-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo (52); 5-metil-6-oxo-8-(4-(4-(terc-pentil)fenoxi) piperidin-1-il)-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo (54); 8-(4-(4-benzilfenoxi) piperidin-1-il)-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo (55); 8-(4-(4-butilfenoxi)piperidin-1-il)-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo (56); 5-metil-6-oxo-8-(4-(4-propilfenoxi)piperidin-1-il)-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo

(57); 8-(4-(4-ciclopentilfenoxi)piperidin-1-il)-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo (58); 8-(4-(4-ciclopropilfenoxi)piperidin-1-il)-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo (59); 8-(4-(4-isopropil-3-metilfenoxi)piperidin-1-il)-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo (60); 5-metil-6-oxo-8-(4-((5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)oxi)piperidin-1-il)-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo (61); 5-metil-6-oxo-8-(4-(4-pentilfenoxi) piperidin-1-il)-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo (62); 8-(4-(4-ciclohexilfenoxi)piperidin-1-il)-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo (63); 8-(4-(4-(2-ciclohexilpropan-2-il)fenoxi)piperidin-1-il)-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo (64); 8-(4-(4-(terc-butoxi)fenoxi)piperidin-1-il)-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo (65); 8-(4-((5-isopropoxipiridin-2-il)oxi)piperidin-1-il)-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo (66); 8-(4-((5-cloropiridin-2-il)oxi)piperidin-1-il)-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo (67); 8-(4-((6-(terc-butil)piridazin-3-il)oxi) piperidin-1-il)-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo (68); 5-metil-6-oxo-8-(4-(quinoxalin-2-iloxi)piperidin-1-il)-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo (69); 8-(4-((2,6-dimetilpirimidin-4-il)oxi)piperidin-1-il)-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo (70); 5-metil-6-oxo-8-(4-(quinazolin-4-iloxi)piperidin-1-il)-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo (71); 5-metil-8-(4-((2-metilpirimidin-4-il) oxi)piperidin-1-il)-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo (72); 8-(4-((7-cloro-4-metoxiquinolin-2-il)oxi)piperidin-1-il)-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo (73); 8-(4-((1,7-naftiridin-8-il)oxi)piperidin-1-il)-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo (74); 5-metil-6-oxo-8-(4-(ftalazin-1-iloxi) piperidin-1-il)-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo (75); 5-metil-6-oxo-8-(4-((2-(trifluorometil)pirimidin-4-il)oxi)piperidin-1-il)-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo (76); 5-metil-6-oxo-8-(4-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)piperidin-1-il)-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo (77); 8-(4-((2-isopropil-6-metilpirimidin-4-il)oxi)piperidin-1-il)-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo (78); (+/-)6-ciano-1-metil-4-((3R,4R)-3-metil-4-(4-(trifluorometoxi)fenoxi)piperidin-1-il)-1,5-naftiridin-2(1H)-ona (79); 6-ciano-1-metil-4-((3R,4R)-3-metil-4-(4-(trifluorometoxi)fenoxi)piperidin-1-il)-1,5-naftiridin-2(1H)-ona (80); 6-ciano-1-metil-4-((3R,4R)-3-metil-4-(4-(trifluorometoxi)fenoxi)piperidin-1-il)-1,5-naftiridin-2(1H)-ona (81); 5-metil-8-((3R,4R)-3-metil-4-(4-(terc-pentil)fenoxi) piperidin-

1-il)-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo (82-84); 8-((3R,4R)-4-(4-(terc-butoxi)fenoxi)-3-metilpiperidin-1-il)-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo (85-87); 8-((3R,4R)-4-(4-(terc-butil)fenoxi)-3-metilpiperidin-1-il)-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo (88-90); 8-((3R,4R)-4-(3-ciclopropilfenoxi)-3-metilpiperidin-1-il)-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo (91-93); 8-((3R,4R)-4-(4-isopropilfenoxi)-3-metilpiperidin-1-il)-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo (94-96); 5-metil-8-((3R,4R)-3-metil-4-(4-(trifluorometil)fenoxi)piperidin-1-il)-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo (97-99); 8-((3R,4R)-4-(4-ciclopentilfenoxi)-3-metilpiperidin-1-il)-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo (100-102); 8-((3R,4R)-4-(3,4-difluorofenoxi)-3-metilpiperidin-1-il)-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo (103-105); 8-((3R,4R)-4-(4-ciclohexilfenoxi)-3-metilpiperidin-1-il)-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo (106); 5-metil-8-((3R,4R)-3-metil-4-(m-toliloxi)piperidin-1-il)-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo (107-109); 8-((3R,4R)-4-(4-etilfenoxi)-3-metilpiperidin-1-il)-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo (110); 8-((3R,4R)-4-(4-ciclopropilfenoxi)-3-metilpiperidin-1-il)-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo (111); 8-((3R,4R)-4-(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenoxi)-3-metilpiperidin-1-il)-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo (112); 8-((3R,4R)-4-(2,4-difluorofenoxi)-3-metilpiperidin-1-il)-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo (113-115); 8-((3R,4R)-4-(4-fluoro-2-(trifluorometil)fenoxi)-3-metilpiperidin-1-il)-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo (116-118); 5-metil-8-((3R,4R)-3-metil-4-(p-toliloxi)piperidin-1-il)-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo (119-121); 8-((3R,4R)-4-(3-isopropilfenoxi)-3-metilpiperidin-1-il)-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo (122); 8-((3R,4R)-4-(3-(terc-butil)fenoxi)-3-metilpiperidin-1-il)-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo (123); 8-((3R,4R)-4-(2-fluoro-6-(trifluorometil)fenoxi)-3-metilpiperidin-1-il)-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo (124); 8-((3R,4R)-4-(2,6-difluorofenoxi)-3-metilpiperidin-1-il)-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo (125-127); 8-((3R,4R)-4-(4-fluorofenoxi)-3-metilpiperidin-1-il)-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo (128-130); 5-metil-8-((3R,4R)-3-metil-4-(2,4,6-trifluorofenoxi)piperidin-1-il)-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo (131);

8-((3R,4R)-4-((3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]dioxepin-6-il)oxi)-3-metilpiperidin-1-il)-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo (132); 5-metil-8-((3R,4R)-3-metil-4-(4-(trifluorometoxi)fenoxi)piperidin-1-il)-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo (133-135); 5-metil-8-((3R,4R)-3-metil-4-(m-toliloxi)piperidin-1-il)-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2,7-dicarbonitrilo (136); 8-((3R,4R)-3-etil-4-(3-isopropilfenoxi)piperidin-1-il)-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo (137-139); 8-((3R,4R)-3-etil-4-(3-(trifluorometil)fenoxi)piperidin-1-il)-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo (140-142); 8-((3R,4R)-3-etil-4-(4-isopropilfenoxi)piperidin-1-il)-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo (143-145); 8-((3R,4R)-3-etil-4-(4-(trifluorometil)fenoxi)piperidin-1-il)-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo (146-148); 8-((3R,4R)-3-etil-4-(4-(terc-pentil)fenoxi)piperidin-1-il)-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo (149-151); 8-((3R,4R)-4-(4-(terc-butil)fenoxi)-3-etilpiperidin-1-il)-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo (152-154); 8-((3R,4R)-4-(3-ciclopropilfenoxi)-3-etilpiperidin-1-il)-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo (155-157); 8-((3R,4R)-4-(4-(terc-butoxi)fenoxi)-3-etilpiperidin-1-il)-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo (158-160); 8-((3R,4R)-3-etil-4-(4-isopropoxifenoxi)piperidin-1-il)-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo (161); 8-((3R,4R)-3-etil-4-(3-(trifluorometoxi)fenoxi)piperidin-1-il)-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo (162-163); 8-((3R,4S)-3-etil-4-(3-isopropilfenoxi)piperidin-1-il)-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo (164); 8-((3R,4S)-4-(3-(terc-butil) fenoxi)-3-etilpiperidin-1-il)-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo (165-167); 5-metil-8-((3R,4S)-3-metil-4-(4-(terc-pentil)fenoxi)piperidin-1-il)-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo (169-171); 8-((3R,4S)-4-(4-(terc-butoxi)fenoxi)-3-metilpiperidin-1-il)-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo (172-174); 8-((3R,4S)-4-(4-(terc-butil)fenoxi)-3-metilpiperidin-1-il)-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo (175); 8-((3R,4S)-4-(4-isopropilfenoxi)-3-metilpiperidin-1-il)-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo (176-178); 8-((3R,4S)-4-(3-ciclopropilfenoxi)-3-metilpiperidin-1-il)-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo (179-181); 8-((3R,4S)-4-(4-isopropilfenoxi)-3-metilpiperidin-1-il)-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo (182-184); (+/-)

5-metil-8-((3R,4S)-3-metil-4-(4-(trifluorometil)fenoxi) piperidin-1-il)-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carboxamida (185);(+/-) 5-metil-8-((3R,4S)-3-metil-4-(4-(trifluorometil)fenoxi)piperidin-1-il)-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo (186); 5-metil-8-((3R,4S)-3-metil-4-(4-(trifluorometil) fenoxi)piperidin-1-il)-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo (187); 5-metil-8-((3R,4S)-3-metil-4-(4-(trifluorometil)fenoxi)piperidin-1-il)-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo (188); 5-metil-8-((3R,4S)-3-metil-4-(4-(trifluorometil) fenoxi)piperidin-1-il)-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2,7-dicarbonitrilo (189-191); 8-((3R,4R)-3-etil-4-((5-isopropoxipiridin-2-il)oxi)piperidin-1-il)-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo (192-194); 8-((3R,4R)-3-etil-4-(4-fluoro-3-propilfenoxi)piperidin-1-il)-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo (195); 8-((3R,4R)-4-(3-(terc-butil)fenoxi)-3-etilpiperidin-1-il)-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo (196-198); 8-((3R,4R)-4-((5-isopropoxipiridin-2-il)oxi)-3-metilpiperidin-1-il)-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo (199-201); 8-((3R,4S)-3-etil-4-((5-isopropoxipiridin-2-il)oxi)piperidin-1-il)-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo (202-204); 8-((3R,4S)-4-((5-isopropilpiridin-2-il)oxi)-3-metilpiperidin-1-il)-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo (205-207); 8-((3R,4S)-4-((5-(difluorometil)piridin-2-il)oxi)-3-metilpiperidin-1-il)-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo (208-210); 8-((3R,4S)-4-((4-isopropilpiridin-2-il)oxi)-3-metilpiperidin-1-il)-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo (211-213); 8-((3R,4S)-4-((6-isopropilpiridin-2-il)oxi)-3-metilpiperidin-1-il)-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo (214-216); 5-metil-8-((3R,4S)-3-metil-4-(pirimidin-2-iloxi)piperidin-1-il)-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo (217); 8-((3R,4S)-4-((4-metoxipirimidin-2-il)oxi)-3-metilpiperidin-1-il)-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo (218); 5-metil-8-((3R,4S)-3-metil-4-((5-propilpirimidin-2-il)oxi)piperidin-1-il)-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo (219); 5-metil-8-((3R,4S)-3-metil-4-((2-metilpirimidin-4-il)oxi)piperidin-1-il)-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo (220); 8-((3R,4S)-4-((5-etilpirimidin-2-il)oxi)-3-metilpiperidin-1-il)-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo (221); 5-metil-8-((3R,4S)-3-metil-4-((5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)oxi)piperidin-1-il)-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo (222); 8-((3R,4S)-4-((5-ciclopropilpirimidin-2-il)oxi)-3-

metilpiperidin-1-il)-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo (223); 8-((3R,4S)-4-((5-ciclopropilpiridin-2-il)oxi)-3-metilpiperidin-1-il)-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo (224); 5-metil-8-((3R,4S)-3-metil-4-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)piperidin-1-il)-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo (225-227); (+/-) 8-((3R,4S)-4-((5-isopropoxipiridin-2-il)oxi)-3-metilpiperidin-1-il)-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo (228); (+/-) 5-metil-8-((3R,4R)-3-metil-4-(4-(terc-pentil)fenoxi)piperidin-1-il)-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2,7-dicarbonitrilo (229); 5-metil-8-((3R,4R)-3-metil-4-(4-(terc-pentil)fenoxi)piperidin-1-il)-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2,7-dicarbonitrilo (230); 5-metil-8-((3R,4R)-3-metil-4-(4-(terc-pentil)fenoxi)piperidin-1-il)-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2,7-dicarbonitrilo (231); (+/-)8-(4-((5-isopropoxipiridin-2-il)oxi)-3,3-dimetilpiperidin-1-il)-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo (232); 8-(4-((5-isopropoxipiridin-2-il) oxi)-3,3-dimetilpiperidin-1-il)-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo (233); 8-(4-((5-isopropoxipiridin-2-il)oxi)-3,3-dimetilpiperidin-1-il)-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo (234); (+/-)5-metil-8-((3R,4S)-3-metil-4-((4-(trifluorometoxi)benzil)oxi)piperidin-1-il)-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo (235); (+/-)5-metil-8-((3R,4S)-3-metil-4-((4-(trifluorometoxi)benzil)oxi)piperidin-1-il)-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carboxamida (236); 7-fluoro-5-metil-6-oxo-8-(4-(4-(trifluorometoxi)fenoxi)piperidin-1-il)-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo (237); 7-cloro-5-metil-6-oxo-8-(4-(4-(trifluorometoxi)fenoxi)piperidin-1-il)-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo (238); 7-bromo-5-metil-6-oxo-8-(4-(4-(trifluorometoxi)fenoxi)piperidin-1-il)-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo (239); 7-(6-metoxipiridin-3-il)-5-metil-6-oxo-8-(4-(4-(trifluorometoxi)fenoxi)piperidin-1-il)-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo (240); 7-(2-metoxipiridin-4-il)-5-metil-6-oxo-8-(4-(4-(trifluorometoxi) fenoxi)piperidin-1-il)-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo (241); (+/-) 6-bromo-1-metil-4-((3R,4R)-3-metil-4-(4-(terc-pentil)fenoxi)piperidin-1-il)-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrilo (242); 8-((2S,5S)-4-((5-isopropoxipiridin-2-il)oxi)-2,5-dimetilpiperidin-1-il)-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo (243 y 246); 8-((2R,5R)-4-((5-isopropoxipiridin-2-il)oxi)-2,5-dimetilpiperidin-1-il)-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo (244-245); 4-((2R,5S)-4-((5-isopropoxipiridin-2-il)oxi)-2,5-dimetilpiperidin-1-il)-1-metil-2-

oxo-1,2-dihidropirido[3,2-d]pirimidina-6-carbonitrilo (248-249); 4-((2S,5R)-4-((5-isopropoxipiridin-2-il)oxi)-2,5-dimetilpiperidin-1-il)-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropirido[3,2-d]pirimidina-6-carbonitrilo (247 y 250); 4-((2R,5S)-2,5-dimetil-4-(3-(trifluorometil)fenoxi)piperidin-1-il)-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropirido[3,2-d] pirimidina-6-carbonitrilo (251 y 253); 4-((2S,5R)-2,5-dimetil-4-(3-(trifluorometil) fenoxi)piperidin-1-il)-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropirido[3,2-d]pirimidina-6-carbonitrilo (252 y 254); 4-((2R,5R)-2,5-dimetil-4-(3-(trifluorometil)fenoxi)piperidin-1-il)-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropirido[3,2-d]pirimidina-6-carbonitrilo (256-257); 8-((2S,5S)-2,5-dimetil-4-(3-(trifluorometil)fenoxi)piperidin-1-il)-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo (255 y 258); (±)-trans-8-(3-hidroxi-4-(3-(trifluorometil) fenoxi)piperidin-1-il)-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo (259-260); (±)-trans-8-(3-metoxi-4-(3-(trifluorometil)fenoxi)piperidin-1-il)-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo (261-262); 8-((3R,4R)-3-etoxi-4-(3-(trifluorometil)fenoxi)piperidin-1-il)-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo (263-264); (±)-cis-8-(3-fluoro-4-(3-(trifluorometil)fenoxi)piperidin-1-il)-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo (265-266); (±)-trans-8-(3-hidroxi-4-((5-isopropoxipiridin-2-il)oxi)piperidin-1-il)-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo (267-268); (±)-trans-8-(4-((5-isopropoxipiridin-2-il)oxi)-3-metoxipiperidin-1-il)-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo (269-270); 8-((2S,5R)-4-((5-metoxipiridin-2-il)amino)-2,5-dimetilpiperidin-1-il)-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo (280-281); N-((2S,5R)-1-(6-ciano-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-4-il)-2,5-dimetilpiperidin-4-il)-4-fluoro-N-metilbenzamida (282-283); N-(1-(6-ciano-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-4-il)-3-metilpiperidin-4-il)-4-fluoro-N-metilbenzamida (284-287); N-(1-(3,6-diciano-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-4-il)-3-metilpiperidin-4-il)-N-metil-4-(trifluorometil)benzamida (288-293). 8-((2S,4S,5S)-5-etil-4-((5-isopropoxipiridin-2-il) oxi)-2-metilpiperidin-1-il)-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo (294); 8-((2R,4S,5S)-5-etil-4-((5-isopropoxipiridin-2-il)oxi)-2-metilpiperidin-1-il)-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo (295); 8-((2S,4R,5R)-5-etil-4-((5-isopropoxipiridin-2-il)oxi)-2-metilpiperidin-1-il)-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo (296); 8-((2R,4R,5R)-5-etil-4-((5-isopropoxipiridin-2-il) oxi)-2-metilpiperidin-1-il)-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-

2-carbonitrilo (297); 8-((2R,4S,5R)-5-etil-4-((5-isopropoxipiridin-2-il)oxi)-2-metilpiperidin-1-il)-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo (298); 8-((2S,4S,5R)-5-etil-4-((5-isopropoxipiridin-2-il)oxi)-2-metilpiperidin-1-il)-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo (299); 8-((2S,4S,5R)-5-etil-2-metil-4-(3-(trifluorometil) fenoxi)piperidin-1-il)-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo (308); 8-((2R,4S,5R)-5-etil-2-metil-4-(3-(trifluorometil)fenoxi)piperidin-1-il)-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo (309); 8-((2R,4R,5R)-5-etil-2-metil-4-(3-(trifluorometil)fenoxi)piperidin-1-il)-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo (310); 8-((2R,4S,5R)-2,5-dimetil-4-(3-(trifluorometil)fenoxi)piperidin-1-il)-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo (311); 8-((2S,4R,5S)-2,5-dimetil-4-(p-toliloxi)piperidin-1-il)-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo (312); 8-((2S,4R,5S)-4-(3-clorofenoxi)-2,5-dimetilpiperidin-1-il)-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo (313); 8-((2S,4R,5S)-4-(3-cianofenoxi)-2,5-dimetilpiperidin-1-il)-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo (314); 8-((2S,4R,5S)-4-(4-fluorofenoxi)-2,5-dimetilpiperidin-1-il)-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo (315); 8-((2S,5S)-2,5-dimetil-4-((4-(trifluorometil)fenil)amino)piperidin-1-il)-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo (316A); 8-(2,5)-dimetil-4-(metil(4-(trifluorometil)fenil) amino)piperidin-1-il)-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo (316-319); 8-((2S,5S)-2,5-dimetil-4-(metil(3-(trifluorometil)fenil)amino)piperidin-1-il)-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo (320-321); 8-(4-((4-fluorobenzil) (metil)amino)-3-metilpiperidin-1-il)-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2,7-dicarbonitrilo (322-325); -(4-((4-fluorobenzil)(metil)amino)-3-metilpiperidin-1-il)-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo (326-328); 8-(4-((4,4-difluorociclohexil)(metil)amino)-3-metilpiperidin-1-il)-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2,7-dicarbonitrilo (329-330); 8-((2S,5R)-4-((4-fluorobenzil)(metil) amino)-2,5-dimetilpiperidin-1-il)-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo (331-332); 8-((2S,5S)-4-((4-fluorobenzil)(metil)amino)-2,5-dimetilpiperidin-1-il)-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo (333-334); 8-((2S,5S)-4-((5-Isopropoxipiridin-2-il)oxi)-2,4,5-trimetilpiperidin-1-il)-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo (335-336); 5-metil-6-oxo-8-((2S,5S)-2,4,5-trimetil-4-

(3-(trifluorometil)fenoxi)piperidin-1-il)-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo (337-338); trans-8-(3-etoxi-4-fenoxipiperidin-1-il)-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo (341-342); 8-((3S,4S)-3-etoxi-4-(4-(trifluorometil)fenoxi) piperidin-1-il)-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo (343-344); 8-((3S,4S)-3-etoxi-4-(2-(trifluorometil)fenoxi)piperidin-1-il)-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo (345-346); 8-((3S,4S)-3-etoxi-4-(4-isopropoxifenoxi)piperidin-1-il)-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo (347-348); 8-((3S,4S)-3-etoxi-4-(4-(trifluorometoxi)fenoxi)piperidin-1-il)-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo (349-350); 8-((3S,4S)-3-etoxi-4-(3-(trifluorometoxi)fenoxi)piperidin-1-il)-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo (351-352); 8-((3S,4S)-3-etoxi-4-(4-(metilsulfonil)fenoxi) piperidin-1-il)-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo (353-354); 8-((3S,4S)-3-etoxi-4-((2-metilbenzo[d]oxazol-5-il)oxi)piperidin-1-il)-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo (355-356); 8-((3S,4S)-4-(4-cloro-3-fluorofenoxi)-3-etoxipiperidin-1-il)-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo (357-358); 8-((3S,4S)-3-etoxi-4-((2-(trifluorometil)piridin-4-il)oxi) piperidin-1-il)-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo (359-362); trans-8-(3-etoxi-4-((6-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)piperidin-1-il)-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo (363-364); 8-((3S,4S)-3-etoxi-4-((4-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)piperidin-1-il)-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo (365-366); trans-8-(3-etoxi-4-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)piperidin-1-il)-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo (367-368); cis- 8-(3-etoxi-4-(3-(trifluorometil)fenoxi)piperidin-1-il)-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo (369-370); cis-8-(3-etoxi-4-((5-isopropoxipiridin-2-il)oxi)piperidin-1-il)-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo (371-372); trans-8-4-(benzo[d]tiazol-2-iloxi)-3-etoxipiperidin-1-il)-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo (373-374); 8-((3S,4S)-3-etoxi-4-((6-isopropoxipiridazin-3-il)oxi)piperidin-1-il)-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo (375-376); 8-((3S,4S)-3-etoxi-4-((5-isopropoxipirazin-2-il) oxi)piperidin-1-il)-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo (377-378); 8-((3S,4S)-3-etoxi-4-((5-isopropoxipirimidin-2-il)oxi)piperidin-1-il)-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo (379-380); 8-((3S,4S)-3-etoxi-4-((3-(trifluorometil)benzil)oxi)piperidin-1-il)-5-

metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo (381-382); 8-((3S,4S)-3-etoxi-4-((5-isopropoxipiridin-2-il)metoxi) piperidin-1-il)-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo (383-384); 8-((3R,4R)-3-(2-(dimetilamino)etoxi)-4-(3-(trifluorometil)fenoxi)piperidin-1-il)-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo (385-386); 8-((3R,4R)-3-(ciclopropilmetoxi)-4-(3-(trifluorometil)fenoxi)piperidin-1-il)-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo (387-388); 8-((3R,4R)-3-(2-metoxietoxi)-4-(3-(trifluorometil)fenoxi)piperidin-1-il)-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo (389-390); 5-metil-8-((3R,4R)-3-(2-mo folinoetoxi)-4-(3-(trifluorometil) fenoxi)piperidin-1-il)-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo (391-392); 5-metil-6-oxo-8-((3R,4R)-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)-4-(3-(trifluorometil)fenoxi) piperidin-1-il)-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo (393-394); trans-8-(3-isopropoxi-4-(3-(trifluorometil)fenoxi)piperidin-1-il)-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo (395-396); o trans-8-(4-((5-isopropoxipiridin-2-il)oxi)-3-etoxipiperidin-1-il)-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo (397-398).

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

DEFINICIONES

Las características y ventajas de la invención pueden ser entendidas más fácilmente por los expertos en la técnica al leer la siguiente descripción detallada. Debe apreciarse que ciertas características de la invención que, por razones de claridad, se describen anteriormente y a continuación en el contexto de modalidades separadas, también pueden combinarse para formar una modalidad única. A la inversa, varias características de la invención que, por razones de brevedad, se describen en el contexto de una modalidad única,

también pueden combinarse para formar sub-combinaciones de las mismas. Las modalidades identificadas en el presente documento a modo de ejemplo o preferidas pretenden ser ilustrativas y no limitantes.

A menos que se especifique lo contrario en este documento, las referencias hechas en singular también pueden incluir el plural. Por ejemplo, "un" y "una" pueden referirse a uno, o una o más.

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

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

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

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

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

De acuerdo con una convención utilizada en la técnica,

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

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

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

El término "amino" se refiere al grupo $-NH_2$.

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

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

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

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

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

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

El término "cicloalquilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Grupos heterociclilo monocíclicos de ejemplo incluyen pirrolidinilo, imidazolinilo, oxazolidinilo, isoxazolinilo, tiazolidinilo, isotiazolidinilo, tetrahidrofuranilo, piperidinilo, piperazinilo, 2-oxopiperazinilo, 2-oxopiperidinilo, 2-oxopirrolodinilo, 2-oxoazepinilo, azepinilo, 4-piperidonilo, tetrahidropiranilo, morfolinilo, tiamorfolinilo, sulfoxido de tiamorfolinilo, sulfona de tiamorfolinilo, 1,3-dioxolano, tetrahidro-1,1-dioxotienilo, dihidroisoindolilo, y tetrahidroquinolinilo.

El término "heteroarilo" se refiere a grupos aromáticos sustituidos o no sustituidos que tienen al menos un heteroátomo (O, S o N) en al menos uno de los anillos, dicho anillo que contiene heteroátomo preferiblemente con 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados independientemente de O, S y/o N. Cada anillo del grupo heteroarilo que contiene un heteroátomo puede contener uno o dos átomos de oxígeno o azufre y/o de uno a cuatro átomos de nitrógeno siempre que el número total de heteroátomos en cada anillo sea cuatro o menos y cada anillo tiene al menos un átomo de carbono. Los grupos heteroarilo de 5 a 14

miembros incluyen grupos heteroarilo monocíclicos de 5 o 6 miembros, grupos heteroarilo bicíclicos de 9 o 10 miembros y grupos heteroarilo tricíclicos de 11 a 14 miembros. Los anillos fusionados que completan el grupo bicíclico y el grupo heteroarilo tricíclico son aromáticos y pueden contener solo átomos de carbono. Los átomos de nitrógeno y azufre pueden estar oxidados opcionalmente y los átomos de nitrógeno pueden estar opcionalmente cuaternizados. Los grupos heteroarilo bicíclicos y tricíclicos deben incluir solo anillos aromáticos. El grupo heteroarilo puede unirse a cualquier átomo de nitrógeno o carbono disponible de cualquier anillo. El sistema de anillo heteroarilo puede estar no sustituido o puede contener uno o más sustituyentes.

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

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

Los grupos heteroarilo tricíclicos de ejemplo incluyen acridinilo, benzoquinolinilo, benzoisoquinolinilo y benzonaftiridinilo.

La frase "farmacéuticamente aceptable" se emplea aquí para referirse a aquellos compuestos, materiales, composiciones, y/o formas de dosificación que están, dentro del alcance del juicio médico, adecuadas para uso en contacto con los tejidos de seres humanos y animales sin excesiva toxicidad, irritación, respuesta alérgica, u otro problema o complicación, acorde con una relación razonable beneficio/riesgo.

Los compuestos de la fórmula (I) pueden formar sales que también están dentro del alcance de esta invención. A menos que se indique lo contrario, se entiende que la referencia a un compuesto de la invención incluye una referencia a una o más sales del mismo. El término "sal(es)" denota sales ácidas y/o básicas formadas con ácidos y bases inorgánicos y/u orgánicos. Además, el término "sal(es)" puede incluir zwitteriones (sales internas), *ej.*, cuando un compuesto de la Fórmula (I) contiene ambas una fracción básica, tal como una amina o un anillo de piridina o imidazol, y una fracción ácida, tal como un ácido carboxílico.

Se prefieren sales farmacéuticamente aceptables (*es decir*, no tóxicas, fisiológicamente aceptables), tales como, por ejemplo, sales de aminas y metálicas aceptables en las que el catión no contribuye significativamente a la toxicidad o actividad biológica de la sal. Sin embargo, otras sales pueden ser útiles, por ejemplo, en pasos de aislamiento o purificación que pueden emplearse durante la preparación, y por lo tanto, se contemplan dentro del alcance de la invención. Las sales de los compuestos de la Fórmula (I) pueden formarse, por ejemplo, haciendo reaccionar un compuesto de la Fórmula (I) con una cantidad de ácido o base, tal como una cantidad equivalente, en un medio tal como uno en el que la sal se precipita o en un medio acuoso seguido de liofilización.

Sales de adición ácida de ejemplo incluyen acetatos (tales como los formados con ácido acético o ácido trihaloacético, por ejemplo, ácido trifluoroacético), adipatos, alginatos, ascobatos, aspartatos, benzoatos, bencenosulfonatos, bisulfatos, boatos, butiratos, citratos, camforatos, camforsulfonatos, ciclopentanopropionatos, digluconatos, dodecilsulfatos, etanosulfonatos, fumaratos, glucoheptanoatos, glicerofosfatos, hemisulfatos, heptanoatos, hexanoatos, clohidratos (formados con ácido hidroclórico), hidrobromuro (formado con bromuro de hidrógeno), hidroyoduro, maleatos (formados con ácido maleico), 2-hidroxietanosulfonatos, lactatos, metanosulfonatos (formados con ácido metanosulfónico), 2-naftalenosulfonatos, nicotinatos, nitratos, oxalatos, pectinatos, persulfatos, 3-fenilpropionatos, fosfatos, picratos, pivalatos, propionatos, salicilatos, succinatos, sulfatos (tales como los formados con ácido sulfúrico), sulfonatos (tales como los mencionados en la presente), tartratos, tiocianatos, toluenosulfonatos tales como tosilatos, undecanoatos, y similares.

Sales básicas de ejemplo incluyen sales de amonio, sales de metales alcalinos tales como sales de sodio, litio y potasio; sales de metales alcalinotérreos tales como sales de calcio y magnesio; sales de bario, zinc y aluminio; sales con bases ogánicas (por ejemplo, aminas ogánicas) tales como trialquilaminas tales como trietilamina, procaína, dibencilamina, N-bencilo-β-fenetilamina, 1-efenamina, N, N'-dibenciletileno-diamina, deshidroabietilamina, N-etilpiperidina, bencilamina, diciclohexilamina o aminas y sales farmacéuticamente aceptables similares con aminoácidos tales como arginina, lisina y similares. Los grupos que contienen nitrógeno básico pueden cuaternizarse con agentes tales como haluros de alquilo inferior (*ej.*, cloruros, bromuros y yoduros de metilo, etilo, propilo y butilo), sulfatos de dialquilo (*ej.*,

sulfatos de dimetilo, dietilo, dibutilo y diamilo), haluros de cadena larga (*ej.*, cloruros, bromuros y yoduros de decilo, laurilo, miristilo y estearilo), haluros de aralquilo (*ej.*, bromuros de bencilo y fenetilo) y otros. Sales preferidas incluyen monohidrocloruro, hidrogenosulfato, metanosulfonato, fosfato o sales de nitrato.

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

Además, debe entenderse que los solvatos (*ej.*, hidratos) de los Compuestos de la Fórmula (I) también están dentro del alcance de la presente invención. El término "solvato" significa una asociación física de un compuesto de la Fórmula (I) con una o más moléculas de disolvente, ya sean orgánicas o inorgánicas. Esta asociación física incluye enlaces de hidrógeno. En ciertos casos el solvato será capaz de aislarse, por ejemplo cuando una o más moléculas de disolvente se incorporan en la estructura cristalina del sólido cristalino. “Solvato" abarca tanto la fase de solución como los solvatos aislables. Solvatos de ejemplo incluyen hidratos, etanolatos, metanolatos, isopropanolatos, solvatos de acetonitrilo y solvatos de acetato de etilo. Los métodos de solvatación son conocidos en la técnica.

Varias formas de profármacos son bien conocidas en la técnica y se describen en Rautio, J., *Nature Review Drug Discovery*, 17, 559-587 (2018).

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

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

“Cantidad terapéuticamente efectiva" pretende incluir una cantidad de un compuesto de la presente invención solo o una cantidad de la combinación de compuestos reivindicados

o una cantidad de un compuesto de la presente invención en combinación con otros ingredientes activos efectivos para actuar como un inhibido de DGKα y/o DGK ζ, o efectivo para tratar o prevenir infecciones virales y trastornos proliferativos, tales como el cáncer.

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

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

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

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

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

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

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

agentes aromatizantes, agentes colorantes, demulcentes, antioxidantes y agentes conservantes.

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

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

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

Se puede preparar una suspensión acuosa, por ejemplo, mezclando al menos un compuesto de la Fórmula (I) y/o al menos una sal farmacéuticamente aceptable del mismo con al menos un excipiente adecuado para la fabricación de una suspensión acuosa. Los excipientes de ejemplo adecuados para la fabricación de una suspensión acuosa incluyen,

pero no se limitan a, por ejemplo, agentes de suspensión, tales como, por ejemplo, carboximetilcelulosa sódica, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, alginato de sodio, ácido algínico, polivinilpirrolidona, goma de tragacanto y goma arábiga; agentes dispersantes o humectantes, tales como, por ejemplo, un fosfátido de origen natural, *ej.*, lecitina; productos de condensación de óxido de alquileno con ácidos grasos, tales como, por ejemplo, estearato de polioxietileno; productos de condensación de óxido de etileno con alcoholes alifáticos de cadena larga, tales como, por ejemplo, heptadecaetileno-oxicetanol; productos de condensación de óxido de etileno con ésteres parciales derivados de ácidos grasos y hexitol, tales como, por ejemplo, monooleato de polioxietileno sobitol; y productos de condensación de óxido de etileno con ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, tales como, por ejemplo, monooleato de polietileno sorbitán. Una suspensión acuosa también puede contener al menos un conservante, tal como, por ejemplo, p-hidroxibenzoato de etilo y n-propilo; al menos un agente colorante; al menos un agente saborizante; y/o al menos un agente edulcorante, que incluye, pero no se limita a, sacarosa, sacarina y aspartamo.

Las suspensiones oleosas se pueden preparar, por ejemplo, suspendiendo al menos un compuesto de la Fórmula (I) y/o al menos una de sal farmacéuticamente aceptable del mismo en un aceite vegetal, tal como, por ejemplo, aceite de cacahuete; aceite de oliva; aceite de sésamo; y aceite de coco; o en aceite mineral, tal como, por ejemplo, parafina líquida. Una suspensión aceitosa también puede contener al menos un agente espesante, tal como por ejemplo, cera de abeja; parafina dura y alcohol cetílico. Con el fin de proporcionar una suspensión aceitosa agradable al paladar, al menos uno de los agentes edulcorantes ya descritos anteriormente, y/o al menos un agente saborizante se puede agregar a la suspensión aceitosa. Una suspensión oleosa puede contener además al menos un conservante, que incluye, pero no se limita a, un antioxidante, como por ejemplo, hidroxianisol butilado y alfa-tocoferol.

Los polvos y gránulos dispersables pueden prepararse, por ejemplo, mezclando al menos un compuesto de la Fórmula (I) y/o al menos una sal farmacéuticamente aceptable del mismo con al menos un agente dispersante y/o humectante; al menos un agente de suspensión; y/o al menos un conservante. Los agentes dispersantes, humectantes y agentes

de suspensión adecuados son como ya se describió anteriormente. Conservantes de ejemplo incluyen, pero no se limitan a, por ejemplo, antioxidantes, *ej.*, ácido ascórbico. Además, polvos y gránulos dispersables también pueden contener al menos un excipiente, que incluye, pero no se limita a, agentes edulcorantes, por ejemplo; agentes aromatizantes; y agentes colorantes.

Una emulsión de al menos un compuesto de la Fórmula (I) y/o al menos una de sus sales farmacéuticamente aceptables puede, por ejemplo, prepararse como una emulsión de aceite en agua. La fase oleosa de las emulsiones que comprenden compuestos de la Fórmula (I) puede estar constituida por ingredientes conocidos de una manera conocida. La fase oleosa puede ser proporcionada por, pero no se limita a, por ejemplo, un aceite vegetal, tal como, por ejemplo, aceite de oliva y aceite de arachis; un aceite mineral, tal como, por ejemplo, parafina líquida; y mezclas de los mismos. Aunque la fase puede comprender simplemente un emulsionante, puede comprender una mezcla de al menos un emulsionante con una grasa o un aceite o con una grasa y un aceite. Los agentes emulsionantes adecuados incluyen, pero no se limitan a, por ejemplo, fosfátidos de origen natural, *ej.*, lecitina de soja; ésteres o ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, tales como, por ejemplo, monooleato de sorbitán; y productos de condensación de ésteres parciales con óxido de etileno, tales como, por ejemplo, monooleato de polioxietileno sorbitán. Preferiblemente, se incluye un emulsionante hidrófilo junto con un emulsionante lipófilo que actúa como un estabilizante. También se prefiere incluir tanto un aceite como una grasa. Juntos, el(los) emulsionante(s) con o sin estabilizador(es) forman la llamada cera emulsionante, y la cera, junto con el aceite y la grasa, forman la llamada base de ungüento emulsionante que forma la fase oleosa dispersa de las formulaciones en crema. Una emulsión también puede contener un agente edulcorante, un agente saborizante, un conservante y/o un antioxidante. Emulsionantes y estabilizantes de emulsión adecuados para su uso en la formulación de la presente invención incluyen Tween 60, Span 80, alcohol cetoestearílico, alcohol miristílico, monoestearato de glicerilo, laurilsulfato de sodio, diestearato de glicerilo solo o con una cera, u otros materiales bien conocidos en la técnica.

Los compuestos de la Fórmula (I) y/o al menos una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos también pueden administrarse por vía intravenosa, subcutánea y/o

intramuscular a través de cualquier forma inyectable farmacéuticamente aceptable y adecuada. Formas inyectables de ejemplo incluyen, pero no se limitan a, por ejemplo, soluciones acuosas estériles que comprenden vehículos y disolventes aceptables, tales como, por ejemplo, agua, solución de Ringer y solución de cloruro de sodio isotónica; microemulsiones estériles de aceite en agua; y suspensiones acuosas u oleaginosas.

Las formulaciones para administración precursora pueden estar en la forma de soluciones o suspensiones para inyección estéril isotónica acuosa o no acuosa. Estas soluciones y suspensiones pueden prepararse a partir de polvos o gránulos estériles usando uno o más de los vehículos o diluyentes mencionados para su uso en las formulaciones para administración oral o usando otros agentes dispersantes o humectantes adecuados y agentes de suspensión. Los compuestos pueden disolverse en agua, polietilenglicol, propilenglicol, etanol, aceite de maíz, aceite de semilla de algodón, aceite de cacahuete, aceite de sésamo, alcohol bencílico, cloruro de sodio, goma de tragacanto y/o varios tampones. Otros adyuvantes y modos de administración son bien conocidos en la técnica farmacéutica. El ingrediente activo también puede administrarse por inyección como una composición con vehículos adecuados que incluyen solución salina, dextrosa o agua, o con ciclodextrina (es decir, Captisol), solubilización de cosolventes (es decir, propilenglicol) o solubilización micelar (es decir, Tween 80).

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

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

para formar una microemulsión.

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

Los portadores, adyuvantes y vehículos farmacéuticamente aceptables que se pueden usar en las composiciones farmacéuticas de esta invención incluyen, pero no se limitan a, intercambiadores de iones, alúmina, estearato de aluminio, lecitina, sistemas de administración de fármacos autoemulsionantes (SEDDS) tales como succinato de d- alfa-tocoferol polietilenglicol 1000, surfactantes utilizados en fomas de dosificación farmacéutica como Tweens, aceite de ricino polietoxilado como surfactante CREMOPHOR (BASF) u otras matrices de administración poliméricas similares, proteínas séricas, tales como albúmina sérica humana, sustancias tampón tales como fosfatos, glicina, ácido sórbico, sobato de potasio, mezclas de glicéridos parciales de ácidos grasos vegetales saturados, agua, sales o electrolitos, como sulfato de protamina, fosfato de hidrógeno disódico, hidrogenofosfato de potasio, clouro de sodio, sales de zinc, sílice coloidal, trisilicato de magnesio, polivinilpirrolidona, sustancias a base de celulosa, polietilenglicol, carboximetilcelulosa sódica, poliacrilatos, ceras, polímeros de bloque de polietileno-polioxipropileno, polietilenglicol y grasa de lana. Ciclodextrinas tales como alfa, beta y gamma-ciclodextrina, o derivados modificados químicamente tales como hidroxialquilciclodextrinas, que incluyen 2 y 3-hidroxipropil-ciclodextrinas, u otros derivados solubilizados también pueden usarse ventajosamente para mejorar la administración de compuestos de las fórmulas descritas en el presente documento.

Los compuestos farmacéuticamente activos de esta invención pueden procesarse de acuerdo con métodos convencionales de farmacia para producir agentes medicinales para la administración a pacientes, que incluye seres humanos y otros mamíferos. Las composiciones farmacéuticas pueden someterse a operaciones farmacéuticas convencionales

tales como esterilización y/o pueden contener adyuvantes convencionales, tales como conservantes, estabilizantes, agentes humectantes, emulsionantes, tampones, etc. Las tabletas y píldoras pueden prepararse adicionalmente con recubrimientos entéricos. Dichas composiciones también pueden comprender adyuvantes, tales como agentes humectantes, edulcorantes, aromatizantes y perfumantes.

Las cantidades de compuestos que se administran y el régimen de dosificación para tratar una condición de enfermedad con los compuestos y/o composiciones de esta invención dependen de una variedad de factores, que incluyen la edad, peso, sexo, condición médica del sujeto, tipo de la enfermedad, gravedad de la enfermedad, ruta y frecuencia de administración, y compuesto particular empleado. Por lo tanto, el régimen de dosificación puede variar ampliamente, pero puede determinarse de forma rutinaria utilizando métodos estándar. Puede ser apropiada una dosis diaria de 0,001 a 100 mg/kg de peso corporal aproximadamente, preferiblemente entre 0,0025 y 50 mg/kg de peso corporal aproximadamente y más preferiblemente entre 0,005 y 10 mg/kg de peso corporal aproximadamente. La dosis diaria se puede administrar en una a cuatro dosis por día. Otros programas de dosificación incluyen una dosis por semana y una dosis por ciclo de dos días.

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

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

un compuesto de la Fórmula (I) descrita en el presente documento, o un profármaco del mismo, y un portador, adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptable.

UTILIDAD

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

En otra modalidad, la presente invención proporciona una preparación combinada de un compuesto de la Fórmula (I) y/o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, un estereoisómero del mismo o un tautómero del mismo, y agentes terapéuticos adicionales para su uso simultáneo, por separado o secuencial en el tratamiento y/o profilaxis de múltiples enfermedades o trastornos asociados con la inhibición de la diana DGK en células T.

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

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

oral. En otras modalidades, la Fórmula (I) o la composición farmacéutica que comprende al menos el compuesto de la Fórmula (I) se administra por vía parenteral.

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

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

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

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

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

aspecto, el anticuerpo monoclonal es humanizado o humano.

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

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

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

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

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

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

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

En otro aspecto, el agente inmunooncológico es un antagonista de PD-1, tal como un anticuerpo antagonista de PD-1. Los anticuerpos PD-1 adecuados incluyen, por ejemplo, OPDIVO (nivolumab), KEYTRUDA (pembrolizumab), o MEDI-0680 (AMP-514; WO2012/145493). El agente de inmuno-oncología también puede incluir pidilizumab (CT-011), aunque se ha cuestionado su especificidad para la unión de PD-1. Otro enfoque para dirigirse al receptor PD-1 es la proteína recombinante compuesta por el dominio extracelular de PD-L2 (B7-DC) fusionada a la porción Fc de IgG1, llamada AMP-224

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

En otro aspecto, el agente inmunooncológico es un antagonista de LAG-3, tal como

un anticuerpo antagonista de LAG-3. Anticuerpos LAG3 adecuados incluyen, por ejemplo, BMS-986016 (WO10/19570, WO14/08218), o IMP-731 o IMP-321 (WO08/132601, WO09/44273).

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

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

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

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

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

En otro aspecto, el agente de inmunooncología es un agonista de CD40, tal como un anticuerpo agonista de CD40. En otra modalidad más, el agente de inmunooncología es un antagonista CD40, tal como un anticuerpo de CD40 antagonista. Los anticuerpos CD40 adecuados incluyen, por ejemplo, lucatumumab o dacetuzumab.

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

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

La terapia de combinación pretende abarcar la administración de estos agentes

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

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

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

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

Los tipos de cánceres que pueden tratarse con el compuesto de la Fórmula (I) incluyen, pero no se limitan a, cánceres cerebrales, cánceres de piel, cánceres de vejiga, cánceres de ovario, cánceres de mama, cánceres gástricos, cánceres pancreáticos, cánceres de próstata, cáncer de colon, cánceres de sangre, cáncer de pulmón y cáncer de hueso. Ejemplos de tales tipos de cáncer incluyen neuroblastoma, carcinoma de intestino, como carcinoma de recto, carcinoma de colon, carcinoma de poliposis adenomatosa familiar y cáncer colorrectal hereditario no polipósico, carcinoma de esófago, carcinoma labial, carcinoma de laringe, carcinoma de hipofaringe, carcinoma de lengua, carcinoma de la glándula salival, carcinoma gástrico, adenocarcinoma, carcinoma medular de tiroides, carcinoma papilar de tiroides, carcinoma renal, carcinoma de parénquima renal, carcinoma de ovario, carcinoma de cérvix, carcinoma de cuerpo uterino, carcinoma de endometrio, carcinoma de corion, carcinoma de páncreas, carcinoma de próstata, carcinoma de tórax, carcinoma de mama, carcinoma urinario, melanoma, tumores cerebrales tales como glioblastoma, astrocitoma, meningioma, meduloblastoma y tumores neuroectodérmicos periféricos, linfoma de Hodgkin, linfoma no

Hodgkin, linfoma de Burkitt, leucemia linfática aguda (LLA), leucemia linfática crónica (CLL), leucemia mieloide aguda (LMA) leucemia mieloide crónica (LMC), linfoma/leucemia de células T del adulto, linfoma difuso de células B grandes (DLBCL), carcinoma hepatocelular, carcinoma de vesícula biliar, carcinoma bronquial, carcinoma de pulmón de células pequeñas, carcinoma de pulmón de células no pequeñas, mieloma múltiple, basalioma, teratoma, retinoblastoma, melanoma de la coroides, seminoma, rabdomioscopiosis, craneofaringioma, osteosarcoma, condrosarcoma, miosarcoma, liposarcoma, fibrosarcoma, sarcoma de Ewing y plasmocitoma.

Uno o más agentes farmacéuticos o métodos de tratamiento adicionales como, por ejemplo, agentes antivirales, quimioterapéuticos u otros agentes anticancerosos, potenciadores inmunológicos, inmunosupresores, radiación, vacunas antitumorales y antivíricas, terapia con citoquinas (*ej.*, IL2 y GM-CSF), y/o inhibidores de la tirosina quinasa pueden usarse opcionalmente en combinación con los compuestos de la Fórmula (I) para el tratamiento de enfermedades, trastornos o afecciones asociadas con DGKα y DGKζ. Los agentes pueden combinarse con los presentes compuestos en una forma de dosificación única, o los agentes pueden administrarse simultánea o secuencialmente como formas de dosificación separadas.

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

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

tratamiento del melanoma.

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

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

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

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

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

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

Otro(s) agente(s) contra el cáncer incluyen terapias de anticuerpos tales como trastuzumab (HERCEPTIN®), anticuerpos contra moléculas coestimuladoras tales como CTLA-4, 4-1BB y PD-1, o anticuerpos contra citoquinas (IL-1O o TGF-β) .

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

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

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

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

ejemplo, Vlahos, *J. Biol. Chem.*, 269:5241-5248 (1994)). Alternativamente, al menos un STI y al menos un compuesto de la Fórmula (I) pueden estar en composiciones farmacéuticas separadas. En una modalidad específica de la presente invención, al menos un compuesto de la Fórmula (I) y al menos un STI pueden administrarse al paciente de forma concurrente o secuencial. En otras palabras, al menos un compuesto de la Fórmula (I) puede administrarse primero, al menos un STI puede administrarse primero, o al menos un compuesto de la Fórmula (I) y al menos un STI puede administrarse al mismo tiempo. Además, cuando se usa más de un compuesto de la Fórmula (I) y/o STI, los compuestos pueden administrarse en cualquier orden.

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

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

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

Las infecciones virales crónicas que pueden tratarse con el presente tratamiento combinatorio incluyen, pero no se limitan a, enfermedades causadas por: virus de la hepatitis C (VHC), virus del papiloma humano (VPH), citomegalovirus (CMV), virus del herpes simple (HSV), Virus de Epstein-Barr (EBV), virus de la varicela zoster, virus coxsackie, virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). En particular, las infecciones parasitarias (ej., malaria) también pueden tratarse mediante los métodos anteriores en donde se agregan

opcionalmente compuestos conocidos para tratar las afecciones parasitarias en lugar de los agentes antivirales.

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

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

La presente invención también incluye kits farmacéuticos útiles, por ejemplo, en el tratamiento o prevención de enfermedades o trastornos asociados con DGKα y DGKζ, y otras enfermedades mencionadas en el presente documento que incluyen uno o más recipientes que contienen una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la Fórmula (I). Tales kits pueden incluir además, si se desea, uno o más de varios componentes de kits farmacéuticos convencionales, tales como, por ejemplo, contenedores con uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables, contenedores adicionales, como será evidente fácilmente para los expertos en la técnica. Las instrucciones, ya sea como inserciones o como etiquetas, que indican las cantidades que se administrarán de los componentes, las pautas de administración y/o las pautas para mezclar los componentes, también se pueden incluir en el kit.

La terapia de combinación pretende abarcar la administración de estos agentes

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

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

Los compuestos de esta descripción pueden administrarse para cualquiera de los usos

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

La frase "vehículo farmacéuticamente aceptable" como se usa en la presente significa un material farmacéuticamente aceptable, composición o vehículo, tal como una carga líquida o sólida, diluyente, excipiente, auxilar de fabricación (*ej.*, lubricante, talco de magnesio, calcio o estearato de zinc, o ácido esteárico), o material de encapsulación disolvente, implicado en llevar o transportar el compuesto objeto desde un órgano, o porción del cuerpo, a otro órgano, o porción del cuerpo. Cada vehículo debe ser "aceptable" en el sentido de ser compatible con los otros ingredientes de la formulación, que incluyen, *ej.*, adyuvante, excipiente o vehículo, como diluyentes, agentes conservantes, rellenos, agentes reguladores de flujo, agentes desintegrantes, agentes humectantes, agentes emulsionantes, agentes de suspensión, agentes edulcorantes, agentes aromatizantes, agentes perfumantes, agentes antibacterianos, agentes antifúngicos, agentes lubricantes y agentes dispensadores, dependiendo de la naturaleza del modo de administración y las formas de dosificación; y no perjudicial para el paciente.

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

Vehículos farmacéuticamente aceptables se formulan de acuerdo con una serie de factores que están dentro del alcance de los expertos en la técnica. Estos incluyen, sin

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

El régimen de dosificación para los compuestos de la presente invención variará, por supuesto, dependiendo de factores conocidos, tales como las características farmacodinámicas del agente particular y su modo y vía de administración; la especie, edad, sexo, salud, condición médica, y peso del receptor; la naturaleza y extensión de los síntomas; el tipo de tratamiento concurrente; la frecuencia del tratamiento; la vía de administración, la función renal y hepática del paciente, y el efecto deseado.

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

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

farmacéuticas convencionales.

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

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

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

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

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

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

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

Un médico o veterinario que tiene experiencia ordinaria en la técnica puede determinar fácilmente y prescribir la cantidad eficaz de la composición farmacéutica requerida. Por ejemplo, el médico o veterinario puede empezar con dosis de los anticuerpos de la invención empleados en la composición farmacéutica a niveles más bajos que los requeridos para conseguir el efecto terapéutico y aumentar gradualmente la dosificación hasta que se logre el efecto.

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

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

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

Los otros agentes terapéuticos anteriores, cuando se emplean en combinación con los compuestos de la presente invención, pueden usarse, por ejemplo, en las cantidades indicadas en la Phisicians' Desk Reference (PDR) o según lo determinado por un experto en la técnica.

En los métodos de la presente invención, tales otros agentes terapéuticos pueden administrarse antes, simultáneamente o después de la administración de los compuestos de la invención.

MÉTODOS DE PREPARACIÓN

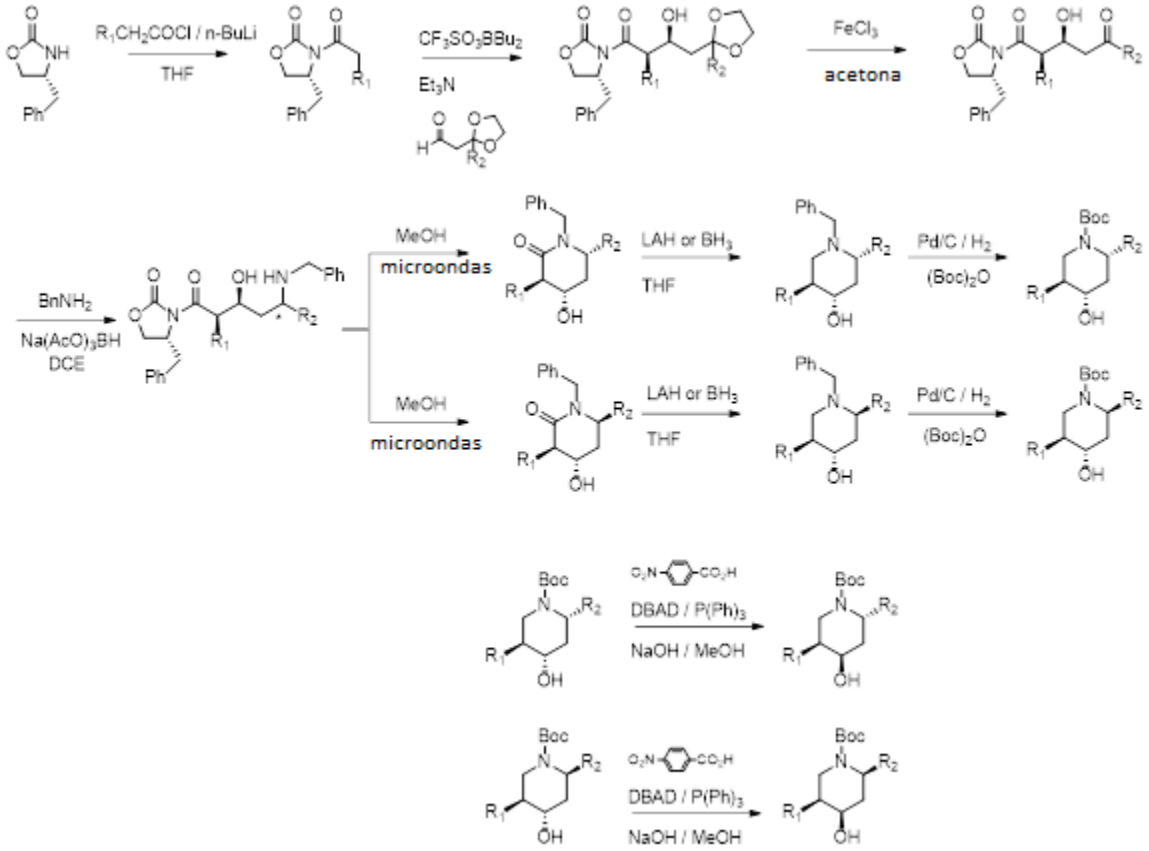
Los compuestos de la presente invención se puede sintetizar mediante muchos métodos disponibles para los expertos en la técnica de la química orgánica. Los esquemas sintéticos generales para preparar compuestos de la presente invención se describen a continuación. Estos esquemas son ilustrativos y no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

Las reacciones y técnicas descritas en esta sección se realizan en solventes apropiados por los reactivos y materiales empleados y son adecuadas para las transformaciones que se efectúan. Además, en la descripción de los métodos sintéticos que se ofrecen a continuación, se debe entender que todas las condiciones de reacción propuestas, incluida la elección del disolvente, la atmósfera de reacción, temperatura de reacción, duración del experimento y procedimientos de elaboración, se eligen como condiciones estándar para esa reacción, que debe será reconocida fácilmente por un experto en la técnica. Un experto en la técnica de la síntesis orgánica entiende que la funcionalidad presente en varias porciones de la molécula debe ser compatible con los reactivos y reacciones propuestas. Tales restricciones a los sustituyentes que son compatibles con las condiciones de reacción serán fácilmente evidentes para un experto en la técnica, con alternativas requeridas cuando estén presentes

sustituyentes incompatibles. Esto a veces requerirá un juicio para modificar el orden de las etapas sintéticas o para seleccionar un esquema de proceso particular sobre otro con el fin de obtener un compuesto de la invención. También se reconocerá que otra consideración importante en la planificación de cualquier ruta sintética en este campo es la elección juiciosa de un grupo protector utilizado para la protección de grupos funcionales reactivos presentes en los compuestos descritos en esta invención. Una cuenta autorizada que describe las muchas alternativas al profesional capacitado es Wuts y Greene, *Greene's Protective Groups in Organic Synthesis*, Cuarta Edición, Wiley y Sons (2007).

En una habilitación adicional, se pueden preparar intermedios y ejemplos de la presente invención usando metodologías estereoselectivas conocidas en la técnica, ejemplos de las cuales se muestran en los siguientes esquemas.

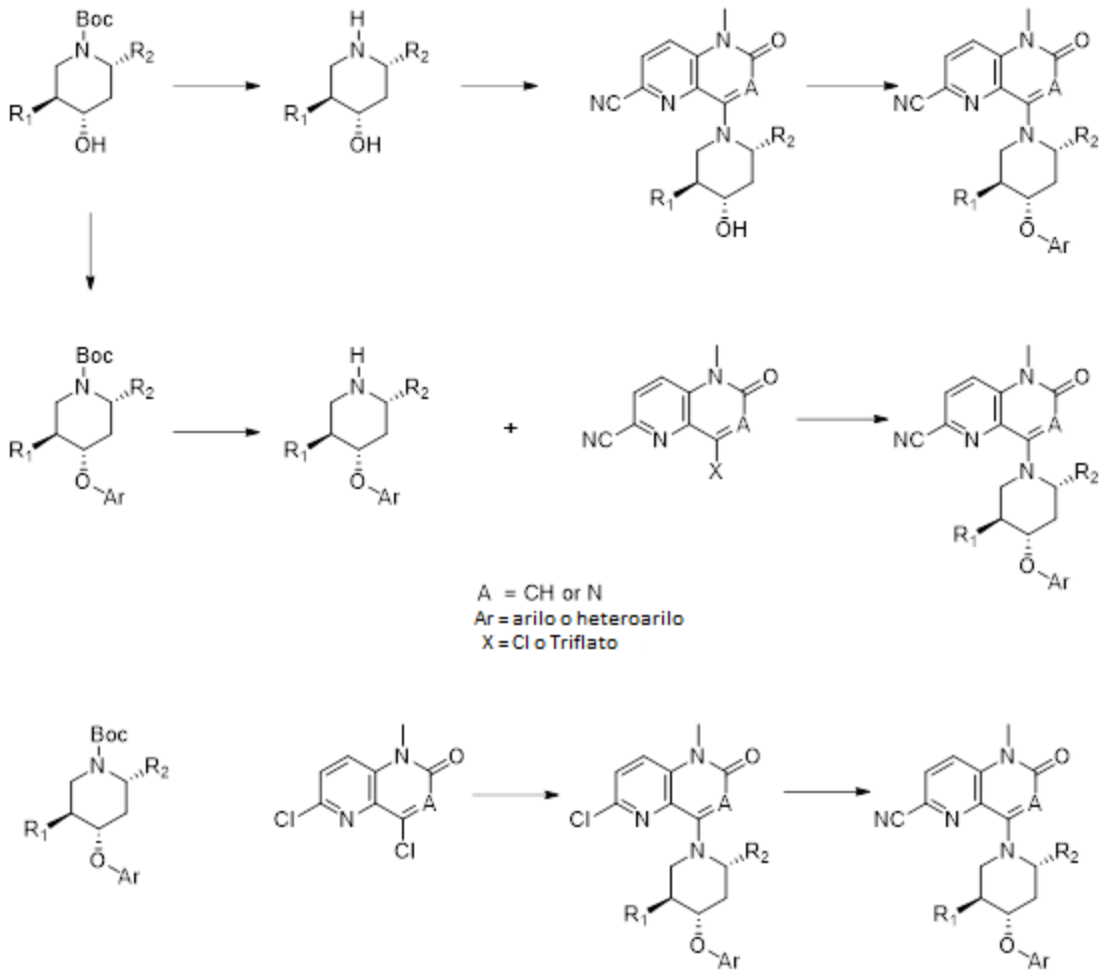
ESQUEMA 1:



Ambas antípodas de oxazolidinonas quirales del tipo representado se pueden hacer reaccionar con cloruros de acilo a baja temperatura para producir derivados de N-acilo.

Estos pueden convertirse en los enolatos de boro relacionados y condensarse con 2- (2-alquil-1,3-dioxolan-2-il) acetaldehídos para producir 4-bencil-3- (2-alquil-3-hidroxi-4- (2-alquil-1,3-dioxolan-2-il) butanoil) oxazolidinonas de estereoquímica conocida. La desprotección del producto dioxolanos usando, por ejemplo, cloruro férrico en acetona puede producir 1-(4-bencil-2-oxooxazolidin-3-il) -2-alquil-3-hidroxialquil-1,5-dionas. La posterior aminación reductora que usa bencilamina con, por ejemplo, triacetoxiborohidruro de sodio puede proporcionar mezclas diastereoméricas de 4-bencil-3- (5- (bencilamino) -2-alquil-3-hidroxialcanoil) oxazolidinonas. Las aminas resultantes se pueden ciclar intramolecularmente calentando en MeOH en condiciones de microondas para proporcionar 1-bencil-3-alquil-4-hidroxi-6-alquilpiperidin-2-onas separables cromatográficamente. La reducción sucesiva del producto piperidinonas con, por ejemplo, borano o LAH puede producir N-benil-2-alquil-4-hidroxi-5-alquilpiperidinas. La eliminación de la fracción de bencilo en condiciones de hidrogenólisis en presencia de dicarbonato de di-terc-butilo puede permitir el acceso a terc-butil 4-hidroxi-2,5-dialquilpiperidin-1-carboxilatos que son intermedios útiles en la síntesis de ejemplos de la presente invención. En un paso adicional, la estereoquímica de la fracción 4-hidroxi en estos y otros intermedios relacionados puede invertirse usando condiciones estándar de Mitsunobu empleando ácido p-nitrobenzoico para producir ésteres de los cuales los alcoholes deseados pueden ser liberados por hidrólisis catalizada por bases. El empleo de estas metodologías con oxazolidinonas y aldehídos adecuadamente funcionalizados puede producir intermedios de estereoquímica conocida. Un ejemplo de la utilización de dichos compuestos para acceder a modalidades adicionales de la presente invención se muestra en las metodologías descritas en el siguiente esquema.

ESQUEMA 2:



En estos casos, las 2,5-dialkil-4 hidroxipiperidinas protegidas con N-boc se pueden desproteger primero en condiciones estándar y luego reaccionar con 1-alquilpirido [3,2-d] pirimidin-2 (1H) -onas o 1- alquil-1,5-naftiridin-2 (1H) -onas para dar alcoholes de producto que posteriormente se pueden hacer reaccionar en condiciones de Mitsunobu, o con heterociclos seleccionados en condiciones de SNAr para dar ejemplos de la presente invención. Alternativamente, las 2,5-dialkil-4 hidroxipiperidinas protegidas con N-boc se pueden hacer reaccionar primero en condiciones de Mitsunobu con fenoles apropiadamente funcionalizados, o con heterociclos seleccionados en condiciones de SNAr para dar intermedios adicionales del tipo representado anteriormente. La reacción posterior con pirido [3,2-d] pirimidin-2 (1H) -onas o piridin-2 (1H) -onas funcionalizadas adecuadas puede proporcionar acceso a ejemplos adicionales. En algunos casos, las 2,5-dialkil-4-hidroxipiperidinas o sus éteres relacionados se pueden hacer reaccionar con 4,6-dicloro-1-

alkillpirido [3,2-d] pirimidin-2 (1H) -onas o 4,6 -dicloro-1-alquil-1,5-naftiridin-2 (1H) -onas para acceder a los derivados de 4-N-piperidinilo relacionados, facilitando así la introducción de funcionalidad adicional en la posición 6 del heterocilo bicíclico, por ejemplo un grupo nitrilo, que son modalidades adicionales de la presente invención.

EJEMPLOS

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

adyacentes a la frecuencia de supresión del agua de 3.35 ppm muestran una intensidad de señal disminuida.

En los ejemplos, el uso de enlaces de cuña y líneas punteadas implica una estereoquímica relativa. La designación “(+/-)” que precede al nombre de un compuesto indica una mezcla racémica. La designación “(rel)” indica que todas las designaciones estereoquímicas del compuesto son relativas y no absolutas. El uso de un enlace sin líneas punteadas en un centro quiral implica una estereoquímica relativa desconocida. En las tablas siguientes, la estereoquímica del ejemplo se muestra en la columna denominada “Estéreo. Quím. " en donde la designación "A" representa "aquiral", la designación "R" representa una mezcla racémica y la designación "H" representa un material homoquiral.

ABREVIATURAS

Ac	acetilo
anhid.	anhidro
aq.	acuoso
BOP	hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris(dimetilamino)fosfonio
Bu	butilo
DCM	diclorometano
DEA	dietilamina
DIEA o DIPEA	diisopropiletilamina
DMF	dimetilformamida
DMSO	sulfóxido de dimetilo
dppf	1,1’-bis(difenilfosfino)ferroceno
Et	etilo
EtOAc	acetato de etilo
EtOH	etanol
h, horas o hrs	hora(s)
HCl	ácico clorhidrico
HPLC	cromatografía líquida de alta presión
LC	cromatografía líquida

LCMS	espectrometría de masas por cromatografía líquida
M	molar
mM	millimolar
Me	metilo
MeOH	metanol
Mesyl-Cl	cloruro de metanosulfonilo
MHz	megahertz
mins	minutos(s)
M^{+1}	$(M+H)^+$
MS	espectrometria de masas
n o N	normal
NH_4OAc	acetato de amonio
nM	nanomolar
NMP	*N*-metilpyrrolidinona
$Pd_2(dba)_3$	tris-(dibencilidenoacetona)dipaladio
pet ether	éter de petróleo
Ph	fenilo
$POCl_3$	oxicloruro de fósforo
rt o Ret time	tiempo de retención
sat.	saturado
TEA	trietilamina
TFA	ácido trifluoroacético
THF	tetrahidrofurano

Las metodologías que pueden emplearse en la síntesis de intermedios útiles en la preparación de ejemplos de la presente invención se muestran en el siguiente esquema.

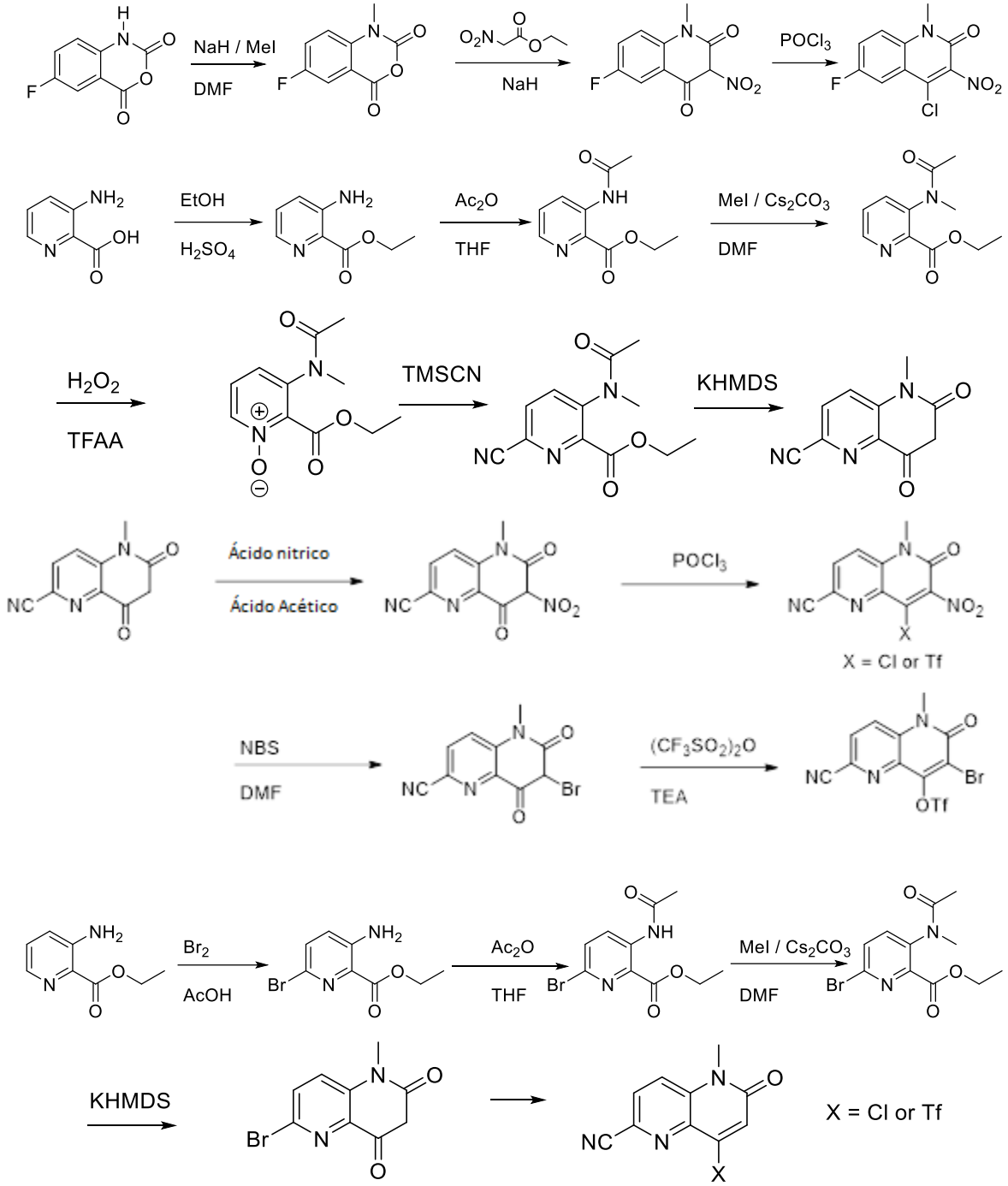
Las benzoxazina-2,4(1H)-dionas del tipo mostrado se pueden tratar con una base fuerte y un reactivo de metilación tal como yoduro de metilo para producir 1-metil-2H-benzo[d][1,3]oxazina-2,4 (1H)-dionas. Estos pueden tratarse, por ejemplo, con nitro-acetato para generar 1-metil-3-nitroquinolina-2,4(1H,3H)-dionas. Tales compuestos, a su vez,

pueden convertirse en los derivados 4-cloro relacionados que pueden reaccionar con una diversidad de piperidinas funcionalizadas para proporcionar ejemplos de la presente invención.

En otras metodologías, los ácidos picolínicos pueden esterificarse en condiciones estándar y luego tratarse con, por ejemplo, anhídrido acético para proporcionar 3-acetamidopicolinatos de etilo. Estos pueden alquilarse en condiciones estándar y posteriormente tratarse con una mezcla de peróxido de hidrógeno y anhídrido trifluoroacético para acceder a los N-óxidos relacionados, por ejemplo, 2-(etoxicarbonil)-3-(N-metilacetamido)piridina 1-óxido. En condiciones conocidas en la técnica, estos intermedios se pueden convertir en 6-ciano-3-(N-metilacetamido)picolinatos que en el tratamiento con base pueden ciclar para proporcionar 1,5-naftiridina-2,4 (1H, 3H)-dionas. Los compuestos de este tipo se pueden derivar de una pluralidad de formas para acceder a varios intermedios útiles. Por ejemplo, el tratamiento en condiciones estándar de nitración puede generar las 1-metil-3-nitro-1,5-naftiridina-2,4(1H, 3H)-dionas relacionadas que se pueden convertir en condiciones estándar en intermedios 4-cloro- o de 4-trifluorometanosulfonato que se pueden hacer reaccionar con una variedad de piperidinas funcionalizadas para proporcionar ejemplos adicionales de la presente invención. Alternativamente, el tratamiento en condiciones de bromación, por ejemplo, N-bromosuccinimida en DMF, puede dar los derivados 3-bromo relacionados, que cuando se derivatizan como se describe anteriormente permiten tanto la introducción de una diversidad de piperidinas en la posición 4 del heterociclo, así como una derivatización adicional en la posición 3 de la naftiridina. Por ejemplo, se pueden introducir fracciones aromáticas y heteroaromáticas en este vector mediante químicas de acoplamiento conocidas en la técnica.

En una metodología adicional, 3-amino-6-bromopicolinatos de etilo generados a partir de los 3-amino-picolinatos de etilo relacionados se pueden tratar como se describe anteriormente para proporcionar 6-bromo-1-metil-1,5-naftiridina-2,4 (1H, 3H)-dionas que permiten la introducción de una diversidad de fracciones en la posición 6 del heterociclo de naftiridina, siendo un ejemplo la introducción de la función ciano en esta posición como se muestra en el Esquema 1.

ESQUEMA 1

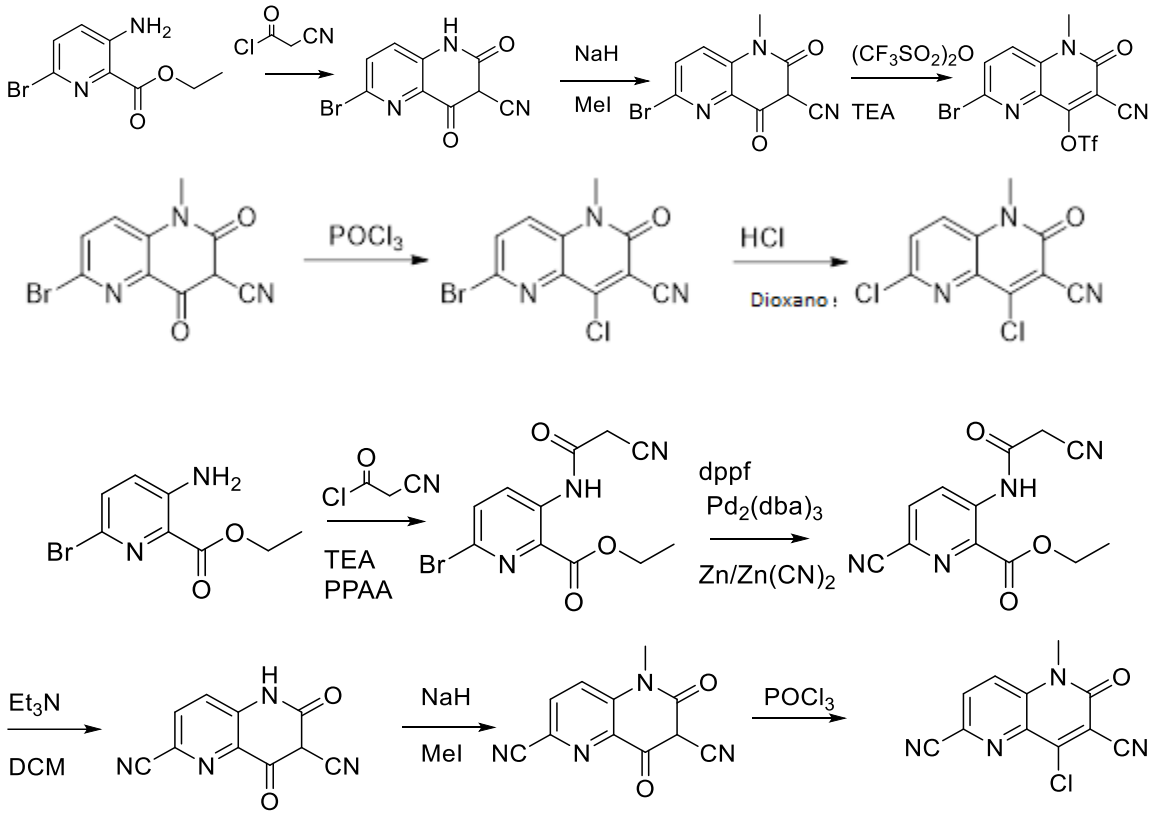


En el siguiente esquema se muestran metodologías adicionales que pueden ser útiles en la síntesis de intermedios de la presente invención.

Los 3-amino-6-bromopicolinatos de etilo en tratamiento con cloruro de 2-cianoacetil se pueden hacer ciclar para generar 6-bromo-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrilos. Estos pueden alquilarse en N1 en condiciones estándar y posteriormente

convertirse en los sulfonatos de 6-bromo-3-ciano-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-4-il relacionados que son útil en la preparación de otros ejemplos. Alternativamente, los tratamientos secuenciales con $POCl_3$ y HCl en dioxano dan acceso a 4,6-dicloro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carbonitrilos que también son intermedios útiles.

ESQUEMA 2

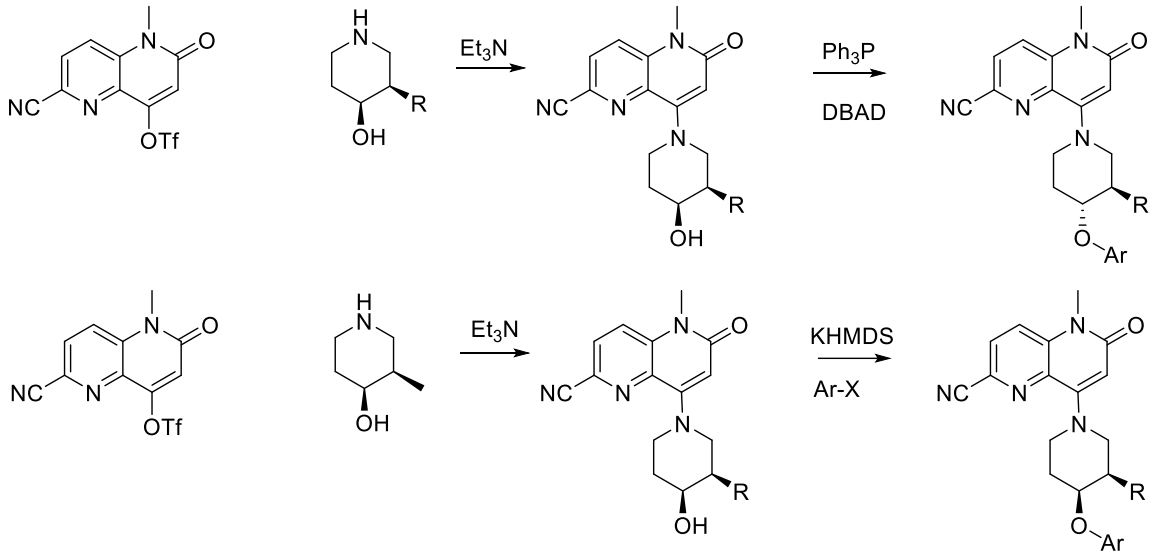


Otros métodos sintéticos que pueden ser útiles para la introducción de un motivo ciano en la posición 6 de los ejemplos de la presente invención pueden implicar el tratamiento de intermedios de 6-bromo-3- (2-cianoacetamido) picolinato de etilo con zinc y cianuro de zinc bajo condiciones catalizadas de paladio para generar 3- (2-cianoacetamido)-6-cianopicolinatos de etilo. Estos se pueden derivatizar mediate el uso de metodologías como se describió anteriormente para acceder a 4-cloro-6-isociano-1-metil-2-oxo-1, 2-dihidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrilos que pueden reaccionar con piperidinas funcionalizadas diversamente para generar varios ejemplos de la presente invención.

Pueden prepararse intermedios útiles adicionales condensando heterociclos de naftiridinona y quinolona adecuadamente funcionalizados con piperidinas funcionalizadas de

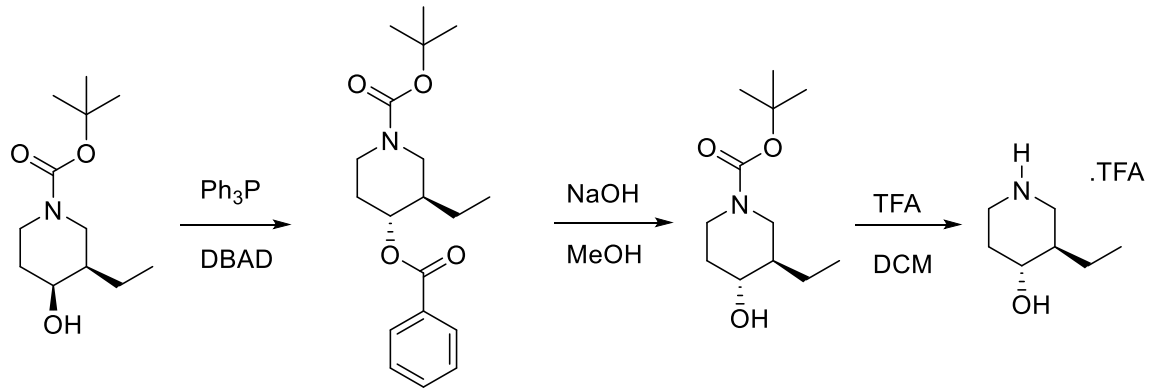
diversas formas como se indica en el siguiente esquema. Tales intermedios pueden convertirse en ejemplos de la presente invención mediante elaboración adicional usando, por ejemplo, reacciones de Mitsunobu o SN_{Ar} con compañeros de acoplamiento aromáticos o heteroaromáticos apropiadamente funcionalizados.

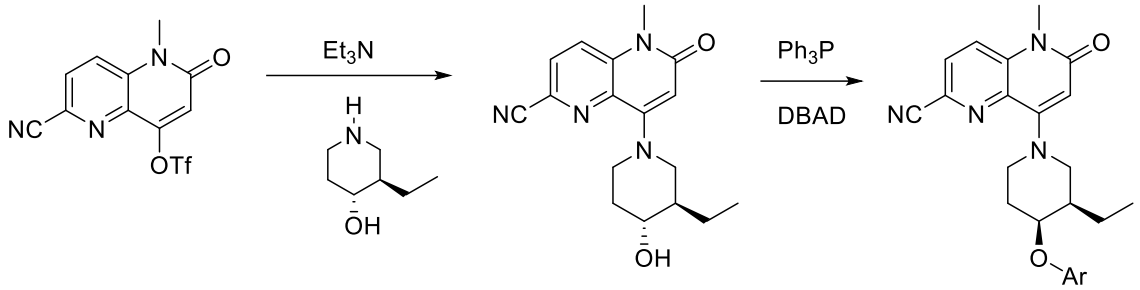
ESQUEMA 3



La metodología para la preparación de intermedios de piperidina útiles y ejemplos adicionales se muestra en el esquema siguiente.

ESQUEMA 4:

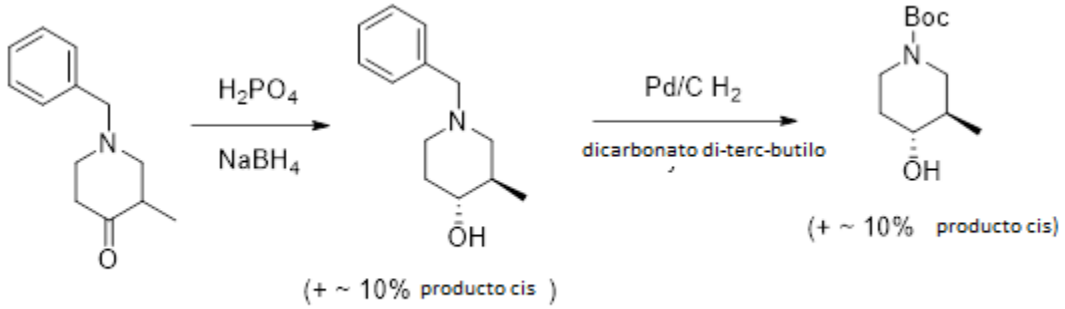


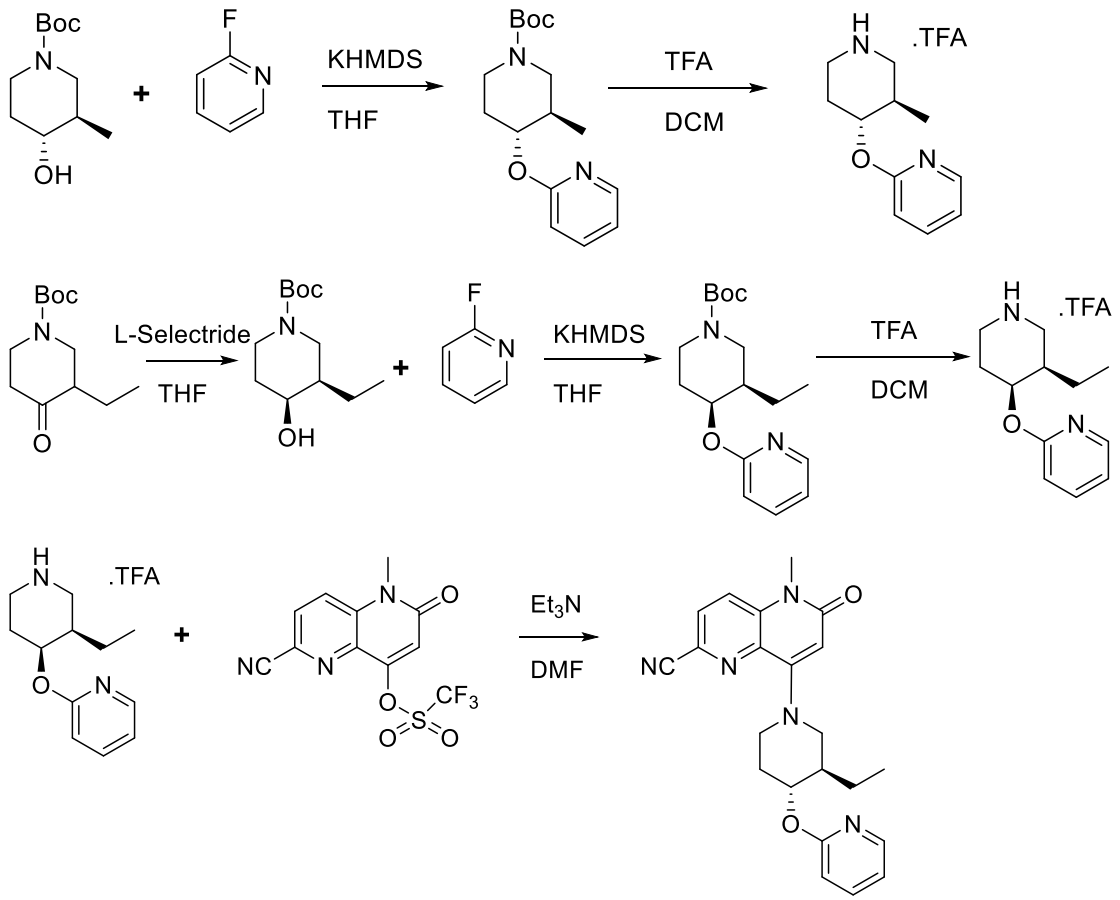


En estos casos, las cis-4-hidroxi-3-alquilpiperidinas N-protegidas se pueden tratar con ácidos carboxílicos, por ejemplo en condiciones de Mitsunobu, para proporcionar trans-4-benzoiloxi-3-alquilpiperidinas. Estos pueden hidrolizarse posteriormente para acceder a las trans-4-hidroxi-3-alquilpiperidinas relacionadas que se pueden utilizar en una metodología análoga a la discutida anteriormente, mediante la cual la posterior desprotección y condensación de las trans 4-hidroxi-3-alquilpiperidinas intermedias con naftiridinonas o quinolonas adecuadamente funcionalizadas genera trans-4-hidroxi-3-alquilpiperidin-1-il) -5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina o intermedios de quinolona relacionados que pueden reaccionar nuevamente bajo condiciones de Mitsunobu o SN_{Ar} para proporcionar ejemplos adicionales de la presente invención.

En otros casos, puede ser preferible preparar éteres de piperidina intermedios que posteriormente se puedan hacer reaccionar con naftiridinonas y quinolonas funcionalizadas apropiadamente para proporcionar ejemplos adicionales. En los siguientes esquemas se muestran algunos ejemplos ilustrativos. En esta metodología, las alquilpiperidin-4-onas N-protegidas del tipo mostrado pueden reducirse mediante métodos conocidos en la técnica para proporcionar acceso a 3-alquilpiperidin-4-oles N-protegidos.

ESQUEMA 5

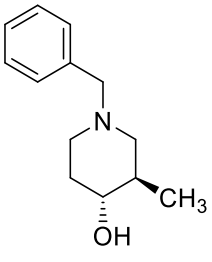




La estereoquímica relativa de los sustituyentes alquilo e hidroxilo puede controlarse mediante numerosos métodos, siendo algunos ejemplos tratamiento concurrente con ácido fosfórico y borohidruro de sodio para dar predominantemente el producto trans, o el uso de L-selectruro en THF para dar predominantemente el cis- producto como se muestra. El tratamiento adicional de estos intermedios con una base fuerte y heterociclos apropiadamente funcionalizados en condiciones SN_{AR} puede dar como resultado la síntesis de cis- o trans-3-alquil-4-(heteroariloxi)piperidinas N-protegidas. Estos intermedios en la desprotección se pueden hacer reaccionar con naftiridinonas o quinolonas adecuadamente funcionalizadas para proporcionar una diversidad de ejemplos de la presente invención.

INTERMEDIO 1

(+/-) trans-1-bencil-3-metilpiperidin-4-ol

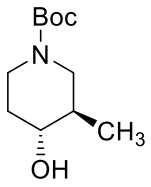


(I-1)

Se añadió por goteo ácido fosfórico (85%, 4.25 g, 36.9 mmol) a una solución demetanol (25 m 1-bencil-3-metilpiperidin-4-ona (7,5 g, 36,9 mmol) en agua (50 mL) y L) a -10 °C. A continuación, se añadió en porciones borohidruro de sodio (2.79 g, 73.8 mmol) y, tras la adición, la mezcla resultante se dejó calentar a temperatura ambiente y se continuó agitando durante la noche. El pH de la solución se ajustó a ~ 9 mediante la adición de una solución de hidróxido de sodio 5 M. La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (3 x 15 mL) y los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar el producto como un aceite amarillo viscoso (4.65 g, 22.65 mmol, Rendimiento del 61.4%). LCMS *(m/z)*: $(M+H)^+$ = 206.3, ^1H RMN (500 MHz, CLOROFORMO-d) δ 7.52-7.12 (m, 5H), 3.71-3.40 (m, 2H), 3.22-3.10 (m, 1H), 2.93-2.86 (m, 1H), 2.85-2.79 (m, 1H), 2.11-1.99 (m, 1H), 1.97-1.87 (m, 1H), 1.76-1.56 (m, 3H), 1.54-1.39 (m, 1H), 1.05-0.86 (m, 3H).

INTERMEDIO 2

(+/-) trans-4-hidroxi-3-metilpiperidina-1-carboxilato de terc-butilo



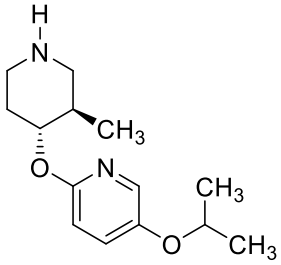
(I-2)

Se desgasificó una solución de (+/-) (trans) -1-bencil-3-metilpiperidin-4-ol (2.5 g, 12.18 mmol) y anhídrido de Boc (3.11 ml, 13.39 mmol) en metanol (50 mL) y lavado con nitrógeno (2 x). A continuación, se añadió Pd-C al 10% (1.2 g, 1.128 mmol) y la mezcla se evacuó de nuevo y se lavó abundantemente con nitrógeno (2 x) antes de evacuar y llenar con hidrógeno a 1 atmósfera (globo). La mezcla de reacción se agitó vigorosamente bajo atmósfera de hidrógeno durante 2 días. Luego se filtró a través de celite, y el filtrado se lavó

con metanol y los lavados se combinaron con el filtrado original. Las soluciones combinadas se concentraron al vacío para proporcionar el producto como un aceite viscoso de color amarillo (1.71 g, 7.94 mmol, rendimiento del 65.2%). LCMS:*(m/z)* $(M\text{-}tBu+ACN+H)^+$ = 201.2. ^{1}H RMN (500 MHz, CLOROFORMO-d) δ 4.10-3.85 (m, 2H), 3.40-3.24 (m, 1H), 2.93-2.71 (m, 1H), 2.62-2.34 (m, 1H), 1.99-1.87 (m, 1H), 1.50-1.46 (m, 11H), 1.57-1.40 (m, 12H), 1.06-0.99 (m, 3H).

INTERMEDIO 3

(+/-) 5-isopropoxi-2-((trans-3-metilpiperidin-4-il)oxi)piridina, TFA

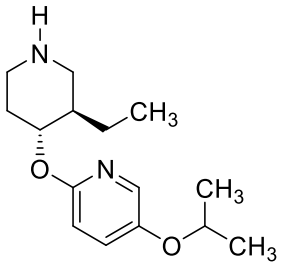


(I-3)

Se añadió por goteo una solución 1.0 M de bis(trimetilsilil)amida de potasio (1.393 ml, 1.393 mmol) en THF a una solución de trans-4-hidroxi-3-metilpiperidin-1-carboxilato de (+/-) terc-butilo (120 mg, 0.557 mmol) en THF (4 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min, luego se añadió 2-fluoro-5-isopropoxipiridina (0.100 ml, 0.836 mmol). A continuación, la mezcla de reacción se calentó a 60 ºC durante la noche. A continuación, la reacción se inactivó mediante la adición de agua y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se evaporó bajo presión reducida para proporcionar el producto crudo como un aceite de color amarillo. Este material se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa usando un sistema CN-H_2O-TFA como eluyente. Las fracciones homogéneas se combinaron y se concentraron bajo presión reducida. A continuación, el material residual se trató con una mezcla de TFA (0.5 mL) en DCM (2 mL) durante 3 horas temperatura ambiente. Después, la mezcla resultante se concentró al vacío para proporcionar el producto como un aceite de color marrón (40 mg, 0.110 mmol, rendimiento del 19.70%).

INTERMEDIO 4

(+/-) 2-((trans-3-etilpiperidin-4-il) oxi)-5-isopropoxipiridina

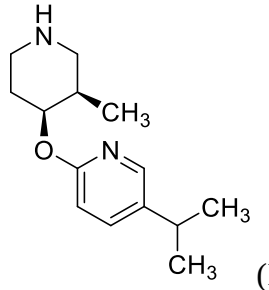


(I-4)

Se añadió por goteo una solución 1.0 M de bis(trimetilsilil)amida de potasio (1.090 ml, 1.090 mmol) en THF a una solución de trans-3-etil-4-hidroxipiperidin-1-carboxilato de (+/-) terc-butilo (100 mg, 0.436 mmol) en THF (2 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min, luego 2-fluoro-5-isopropoxipiridina (0.078 ml, 0.654 mmol) en THF (1 mL) y la mezcla de reacción se calentó a 60 ºC durante 5 horas bajo nitrógeno. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se añadió agua y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (3 x). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera y luego se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se evaporaron bajo presión reducida para proporcionar el producto crudo como un aceite viscoso de color amarillo. Este material se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice usando acetato de etilo al 20% en hexanos como eluyente. Las fracciones homogéneas se combinaron y se evaporaron al vacío para proporcionar el producto como un aceite viscoso e incoloro. Este se trató directamente con TFA (1 mL) en DCM (3 mL) a temperatura ambiente durante la noche. Después, la mezcla resultante se concentró al vacío para proporcionar la sal de TFA del compuesto del título en forma de un aceite de color marrón (153 mg, 0.311 mmol, rendimiento del 71.3%). LCMS:*(m/z)* 265 :$(M+H)^+$ = 265.25.

INTERMEDIO 5

(+/-) 5-isopropil-2-((cis-3-metilpiperidin-4-il)oxi)piridina

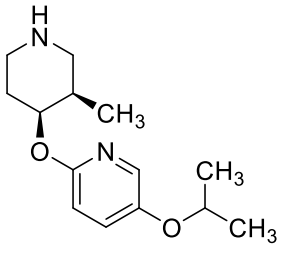


(I-5)

Se añadió hidruro de sodio (60% en aceite mineral) (69.7 mg, 1.742 mmol) en porciones a una solución de cis-4-hidroxi-3-metilpiperidina-1-carboxilato de (+/-) terc-butilo (150 mg, 0.697 mmol) en THF (2 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 10 min, luego se añadió 2-cloro-5-isopropilpiridina (163 mg, 1.045 mmol) en THF (1 mL). Luego, la mezcla de reacción se calentó a 60 ºC durante la noche. Después, la reacción se interrumpió mediante la adición de agua y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (3 x). Las capas orgánicas se recolectaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se evaporaron bajo presión reducida para proporcionar un aceite viscoso pardo. El producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa usando el sistema CH_3CN-H_2O-TFA. Las fracciones homogéneas se combinaron y se evaporaron al vacío y el residuo se trató con TFA (1 mL) en DCM (2 mL) durante 3 horas temperatura ambiente. La solución resultante se redujo al vacío para proporcionar la sal bis-TFA del compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo (58.3 mg, 0.126 mmol, rendimiento del 18.10%). LCMS: *(m/z):* 235.1:$(M+H)^+$.

INTERMEDIO 6

(+/-) 5-isopropoxi-2-((cis-3-metilpiperidin-4-il)oxi)piridina



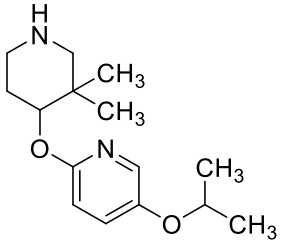
(I-6)

Se añadió por goteo una solución 1.0 M de bis(trimetilsilil)amida de potasio (1.393 ml, 1.393 mmol) en THF a una solución de una mezcla 9:1 de cis- y trans-terc-butil-4-

hidroxi-3-metilpiperidina-1-carboxilato (120 mg, 0.557 mmol) en THF (4 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min, luego se agregó 2-fluoro-5-isopropoxipiridina (0.100 ml, 0.836 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 60 ºC durante la noche. Después, la reacción se apagó mediante la adición de agua y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (3 x). Los extractos se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se evaporaron bajo presión reducida para proporcionar el producto crudo como un aceite amarillo. El producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa usando el sistema CH_3CN-H_2O-TFA. Las fracciones homogéneas se combinaron y se concentraron bajo presión reducida durante la noche. Después, el residuo se disolvió en diclorometano (2 mL) y se añadió TFA 0.5 mL. La solución se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Después, la mezcla se evaporó al vacío para proporcionar la sal de TFA del compuesto del título en forma de un aceite viscoso pardo (40 mg, 0.110 mmol, 19.70% de rendimiento). LCMS: *(m/z)*:$(M+H)^+$ = 251.3.

INTERMEDIO 7

(+/-) 2 - ((3,3-dimetilpiperidin-4-il) oxi)-5-isopropoxipiridina



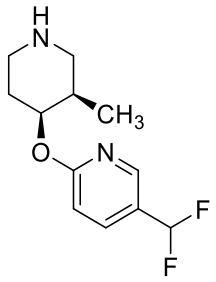
(I-7)

Se añadió por goteo una solución 1.0 M de bis(trimetilsilil)amida de potasio (0.872 ml, 0.872 mmol) en THF a una solución de 4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidina-1-carboxilato de terc-butilo (80 mg, 0,349 mmol) en THF (2 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min, luego se añadió 2-fluoro-5-isopropoxipiridina (0.062 mL, 0.523 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche y luego se apagó mediante la adición de agua. La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (3 x) y los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se evaporaron al vacío para proporcionar el producto crudo como un aceite de color marrón. El producto se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa usando el

sistema CN-H_2O-TFA. Se recolectaron fracciones homogéneas y se concentraron bajo presión reducida. Después, el residuo se disolvió en DCM (3 mL) y se trató con TFA (1 mL) a temperatura ambiente durante 4 horas. Después, la solución se concentró al vacío para proporcionar la sal de TFA del compuesto del título como un aceite viscoso de color marrón (24 mg, 0.063 mmol, rendimiento del 18.18%). *(m/z)*:$(M+H)^+$ = 251.3.

INTERMEDIO 8

(+/-) 5- (difluorometil)-2-((cis-3-metilpiperidin-4-il)oxi)piridina

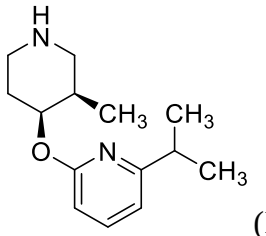


(I-8)

Se añadió por goteo una solución 1.0 M de bis(trimetilsilil)amida de potasio (1.393 mL, 1.393 mmol) en THF a una solución de cis-4-hidroxi-3-metilpiperidina-1-carboxilato de terc-butilo (120 mg, 0.557 mmol) en THF (2 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min, luego se añadió 2-cloro-5-(trifluorometil)piridina (137 mg, 0.836 mmol) en THF (1 mL) y la mezcla se calentó a 60 ºC durante la noche. La reacción se detuvo mediante la adición de agua y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar el producto crudo como un aceite de color amarillo. Después, el producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa usando el sistema CH_3CN-H_2O-TFA. Las fracciones homogéneas se combinaron y se concentraron bajo presión reducida. Después, el residuo se disolvió en diclorometano (1 mL) y se trató con TFA (0.5 mL) durante 3 horas temperatura ambiente. Después, la mezcla se evaporó al vacío para proporcionar la sal de TFA del compuesto del título como un aceite viscoso de color marrón (160 mg, 0.340 mmol, rendimiento del 61.0%). LCMS: *(m/z)*:$(M+H)^+$ = 243.3.

INTERMEDIO 9

(+/-) 2-isopropil-6-((cis-3-metilpiperidin-4-il)oxi)piridina

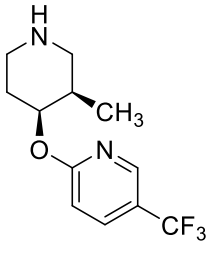


(I-9)

Se añadió hidruro de sodio (69.7 mg, 1.742 mmol) (60% en aceite mineral) en porciones a una solución de cis-4-hidroxi-3-metilpiperidina-1-carboxilato de (+/-) terc-butilo (150 mg, 0.697 mmol) en THF anhidro (2 mL). Tras la adición, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 10 min, luego se añadió 2-cloro-6-isopropilpiridina (163 mg, 1.045 mmol) en THF (1 ml) y la mezcla se calentó a 60 ºC bajo nitrógeno durante la noche. Después, la reacción se interrumpió mediante la adición de agua y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (3 x). Los extractos se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se evaporaron bajo presión reducida para proporcionar el producto crudo como un aceite viscoso marrón. El producto se purificó mediante fase inversa preparativa. HPLC usando el sistema CH_3CN-H_2O-TFA. Las fracciones homogéneas se combinaron y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se disolvió en DCM (2 mL) y se añadió TFA (1 mL) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas antes de concentrarse al vacío para proporcionar la sal de TFA del compuesto del título como un aceite viscoso de color amarillo, (53 mg, 0.115 mmol, rendimiento del 16.45%). LCMS: *(m/z)*:$(M+H)^{+\cdot}$= 235.1.

INTERMEDIO 10

(+/-) 2 -((cis-3-metilpiperidin-4-il)oxi)-5-(trifluorometil)piridina

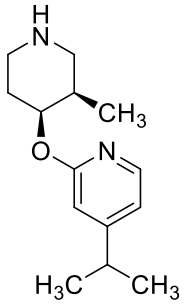


(I-10)

Se añadió hidruro de sodio (69.7 mg, 1.742 mmol) (60% en aceite mineral) a una solución de cis-4-hidroxi-3-metilpiperidina-1-carboxilato de (+/-) terc-butilo (150 mg, 0.697 mmol) en THF anhidro (2 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 min, luego se añadió 2-cloro-5-(trifluorometil)piridina (190 mg, 1.045 mmol) en THF (1 mL) y la mezcla de reacción se calentó a 60 °C durante 3 horas. antes de enfriarse mediante la adición de agua. Después, la mezcla se extrajo usando acetato de etilo (3 x), los extractos se combinaron y se lavaron con salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se evaporaron bajo presión reducida para proporcionar el producto crudo como un aceite marrón viscoso. El producto se purificó usando HPLC preparativa de fase inversa usando un sistema CH_3CN-H_2O-TFA. Las fracciones homogéneas se combinaron y se concentraron al vacío. Después, el residuo se disolvió en diclorometano (2 mL), se añadió TFA (1 mL) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas antes de concentrarse al vacío para proporcionar la sal de TFA del compuesto del título como un sólido blanco. (157 mg, 0.419 mmol, rendimiento del 60.2%). LCMS: *(m/z)*:$(M+H)^+$ = 260.9.

INTERMEDIO 11

(+/-) 4-isopropil-2-((cis-3-metilpiperidin-4-il)oxi)piridina



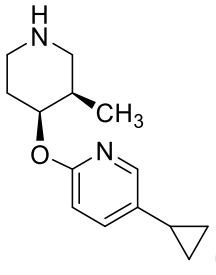
(I-11)

Se añadió por goteo una solución 1.0 M de bis(trimetilsilil)amida de potasio (1.742 mL, 1.742 mmol) en THF a una solución de cis-4-hidroxi-3-metilpiperidina-1-carboxilato de (+/-) terc-butilo (150 mg, 0.697 mmol) en THF (2 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min, luego se añadió 2-cloro-4-isopropilpiridina (163 mg, 1.045 mmol) en THF (1 mL) y la mezcla resultante se calentó a 60 ºC, bajo nitrógeno durante la noche. La reacción se detuvo luego mediante la adición de agua. Después, la mezcla se extrajo usando acetato de etilo (3 x), los extractos se combinaron y se lavaron con salmuera,

se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se evaporaron bajo presión reducida para proporcionar el producto crudo como un aceite marrón viscoso. El producto se purificó usando HPLC preparativa de fase inversa usando un sistema CH_3CN-H_2O-TFA. Las fracciones homogéneas se combinaron y se concentraron al vacío. A continuación, el residuo se disolvió en diclorometano (1 mL), se añadió TFA (0.5 mL) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas antes de concentrarse al vacío para proporcionar la sal de TFA del compuesto del título como un aceite viscoso de color amarillo, (42 mg, 0.091 mmol, rendimiento 13.04%). LCMS: *(m/z)*:$(M+H)^+$ = 235.0.

INTERMEDIO 12

(+/-) 5-ciclopropil-2-((cis-3-metilpiperidin-4-il)oxi)piridina



(I-12)

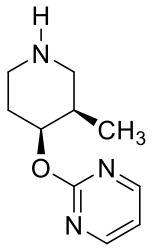
Se añadió por goteo una solución 1.0 M de bis(trimetilsilil)amida de potasio (1.161 mL, 1.161 mmol) en THF a una solución de cis-4-hidroxi-3-metilpiperidina-1-carboxilato de (+/-) terc-butilo (100 mg, 0.464 mmol) en THF anhidro (2 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. A continuación, se añadió 2-cloro-5-ciclopropilpiridina (107 mg, 0.697 mmol) en THF (1 mL) y la mezcla de reacción se calentó a 60 ºC durante la noche. La reacción se detuvo mediante la adición de agua. La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (3 x) y los extractos se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se evaporaron bajo presión reducida para proporcionar el producto crudo como un aceite amarillo viscoso. El producto se purificó usando HPLC preparativa de fase inversa usando un sistema CH_3CN-H_2O-TFA. Las fracciones homogéneas se combinaron y se concentraron al vacío. Luego, el residuo se disolvió en diclorometano (1 mL), se añadió TFA (0.5 mL) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas antes de concentrarse al vacío para proporcionar la sal TFA del compuesto del título como un aceite amarillo viscoso, (10 mg, 0.043 mmol,

rendimiento del 9.27%). LCMS: *(m/z)*:$(M+H)^+$= 232.55.

Otros intermedios relacionados podrían prepararse mediante la metodología que se muestra en el esquema siguiente, que implica la reacción de una sal de alcóxido de potasio de una hidroxipiperidina desprotegida con una cloropirimidina.

INTERMEDIO 13

(+/-) 2-((cis-3-metilpiperidin-4-il)oxi)pirimidina



(I-13)

Se añadió bis(trimetilsilil)amida de potasio (0.901 ml, 0.901 mmol) a una solución de (+/-) cis-3-metilpiperidin-4-ol (104 mg, 0.901 mmol) en THF (2 mL) y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 30 min. El aminoalcohol no se disolvió completamente en THF y siempre se observó una suspensión, incluso tras la adición de la base. Luego se añadió una solución de 2-cloropirimidina (86 mg, 0.751 mmol) en THF (1 mL) y la mezcla se dejó en agitación a 60 ºC durante la noche. A continuación, la mezcla de reacción se evaporó hasta sequedad y el residuo crudo se utilizó en experimentos posteriores. LCMS: Inicio% B: 0, Final % B: 100. Tiempo de Gradiente: 3.00 min. Tiempo de terminación: 3.50 min. Tasa de flujo: 1.0 mL/min. Longitud de onda 1: 220 nm. Par de solventes: AA S174/S175. Disolvente A: A1=10 mM NH_4OAc en CH_3CN: Agua (5:95) S174. Disolvente B: B1=10 mM NH_4OAc en CH_3CN:Agua (95:5) S175. Columna, Id: 3, nombre: 3 (AA SCP 3 min) Acquity BEH C18 1.7 µm 2.1 x 50 mm. Tiempo de retención = 1.213 min. *(m/z)*: $(M+H)^+$ = 194.2.

De manera similar, se prepararon los siguientes intermedios.

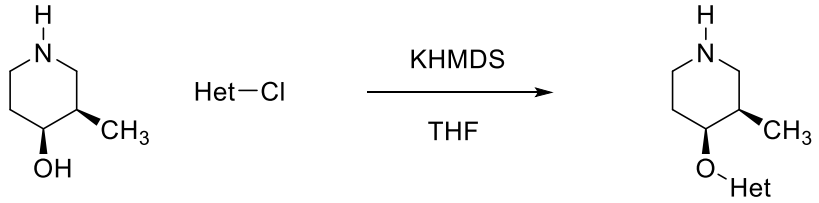
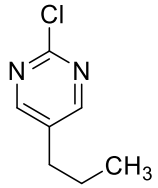
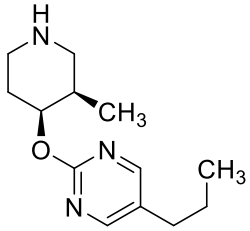
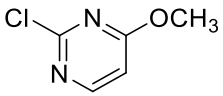
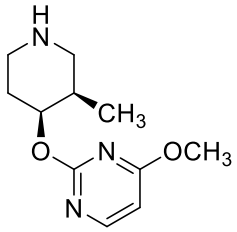
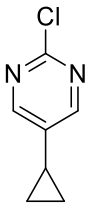
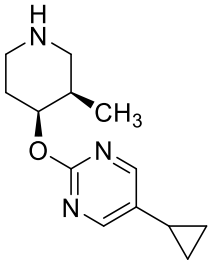
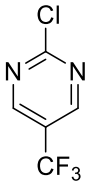
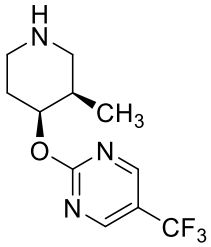
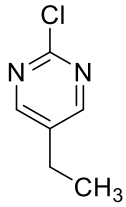
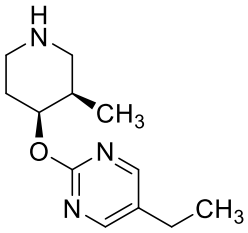
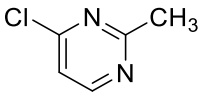
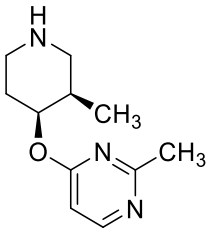


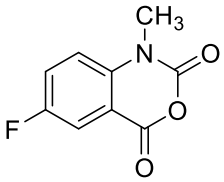
TABLA 1

Intermedio No.	Heterociclo	Intermediario	LCMS R_T (min.)	*(m/z)*: $(M+H)^+$
I-14			1.63	236,3
I-15			0,92	224,0
I-16			1,02	234,0
I-17			1,08	302,9 [+ACN]

Intermedio No.	Heterociclo	Intermediario	LCMS R_T (min.)	*(m/z)*: $(M+H)^+$
I-18			0,98	222,0
I-19			0,88	208,0

INTERMEDIO 20

6-fluoro-1-metil-2H-benzo[d][1,3]oxazina-2,4(1H)-diona

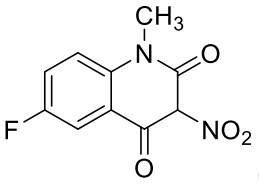


(I-20)

Se añadió en porciones una dispersión al 60% de hidruro de sodio (0.530 g, 13.25 mmol) en aceite mineral a una solución de 6-fluoro-1H-benzo[d][1,3]oxazina-2,4-diona (2 g , 11.04 mmol) en DMF (10 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min, luego se agregó 2-fluoro-5-isopropoxipiridina (0.829 mL, 13.25 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se detuvo mediante la adición de agua y se separó un sólido amarillo que se recolectó mediante filtración. El sólido se suspendió en acetato de etilo, la mezcla resultante se filtró y el filtrado se concentró al vacío para propocionar el producto como un sólido de color amarillo (395 mg, 2.024 mmol, rendimiento del 18.33%). LCMS: *(m/z)*:$(M+H)^+$= 196. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.83-7.74 (m, 2H), 7.55-7.46 (m, 1H).

INTERMEDIO 21

6-fluoro-1-metil-3-nitroquinolina-2,4(1H,3H)-diona

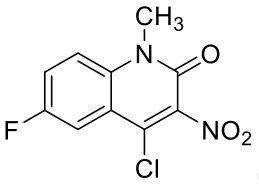


(I-21)

A una solución de 2-nitroacetato de etilo (293 mg, 2.198 mmol) en NMP (5 mL) en un matraz de fondo redondo a 0 °C, se añadió en porciones una dispersión al 60% de hidruro de sodio (96 mg, 2.398 mmol) en aceite mineral. La mezcla de reacción se agitó durante 5 minutos a 0 ºC y luego durante 15 minutos a temperatura ambiente. Luego se añadió 6-fluoro-1-metil-1H-benzo[d][1,3]oxazina-2,4-diona (390 mg, 1.998 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 120 ºC durante 2 horas. LC/MS mostró la finalización de la reacción. La reacción se detuvo con la adición de agua helada. La mezcla se acidificó con una solución 1 N de HCl. Se añadió éter etílico y 6-fluoro-1-metil-3-nitroquinolina-2,4(1H,3H)-diona (140 mg, 0.588 mmol, rendimiento del 29.4%) como un sólido de color amarillo. LCMS: *(m/z)*:$(M+H)^+$ = 239.

INTERMEDIO 22

4-cloro-6-fluoro-1-metil-3-nitroquinolin-2(1H)-ona

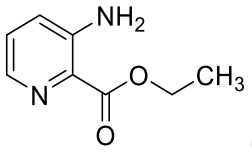


(I-22)

En un tubo sellado, se añadió 6-fluoro-1-metil-3-nitroquinolina-2,4(1H, 3H)-diona (140 mg, 0.588 mmol) y oxicloruro de fósforo (3 ml, 32.2 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 95 °C durante 4 horas. La mezcla se vertió en agua helada, se neutralizó con una solución saturada de $NaHCO_3$ y se extrajo con diclorometano (2 x 20 mL). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron ($MgSO_4$) y se concentraron para proporcionar 4-cloro-6-fluoro-1-metil-3-nitroquinolin-2(1H)-ona (140 mg, 0.546 mmol, rendimiento del 93%) como un sólido de color naranja. LCMS:*(m/z)* 257 (MH^+).

INTERMEDIO 23

3-Aminopicolinato de etilo

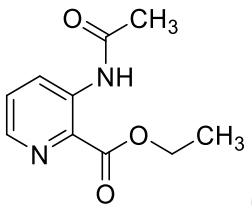


(I-23)

A una suspensión agitada de ácido 3-aminopicolínico (150 g, 1086 mmol) en etanol (1500 mL) a 0-5 °C se añadió H_2SO_4 (463 mL, 8688 mmol) a través de un embudo de adición de 1 L durante 60 min. Una vez completada la adición, la solución de color marrón claro se calentó a reflujo a 90 °C durante 24 horas. Después, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente antes de verterse sobre pellets de hielo en un vaso de precipitados de 10 L con agitación superior. La mezcla se basificó usando una solución de NH_4OH (se requieren ~ 2 L) a pH ~ 9 y se agitó a temperatura ambiente durante 60 min más. Se observó material sólido en el vaso de precipitados que se filtró a través de un embudo Buchner, se lavó con agua (1 L) y se secó al vacío para producir 60 g de producto como un sólido de color amarillo. El filtrado se extrajo usando DCM (3 x 1000 mL) y los extractos combinados se lavaron con salmuera (1 x 1.5 L), se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida para producir 3-aminopicolinato de etilo (116 g, 691 mmol , rendimiento del 63.6%). LCMS: *m/z* = 167.2 *(m/z)*:(M+H); RT 0.78 min; Método: Columna-KINETEX-XB-C18 (75 X 3 mm-2.6 μm); Fase móvil A: Formiato de amonio 10 mM en agua: acetonitrilo (98: 2); Fase móvil B: Formiato de amonio 10 mM en agua: acetonitrilo (2:98); Gradiente: 20-100% de B durante 4 minutos, tasa de flujo de 1.0 ml/min, luego una retención de 0.6 minutos a 100% de tasa de flujo de 1.5 ml/min; luego Gradiente: 100-20% de B durante 0.1 minutos, tasa de flujo de 1.5 mL/min.

INTERMEDIO 24

3-Acetamidopicolinato de etilo

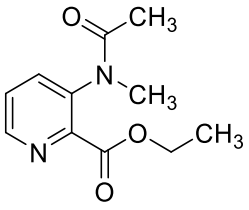


(I-24)

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

INTERMEDIO 25

3-(N-metilacetamido)picolinato de etilo



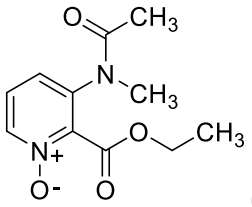
(I-25)

A una suspensión agitada de color marrón claro de 3-acetamidopicolinato de etilo (75 g, 360 mmol) y carbonato de cesio (176 g, 540 mmol) en DMF (750 ml) se añadió yoduro de metilo (36.0 ml, 576 mmol) a temperatura ambiente (se obsevó exotermia ligera). La mezcla marrón parcial resultante se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 8 horas. La reacción se detuvo con agua (1500 mL) [se observó exotermia ligera] y se extrajo con DCM (3 x 1000 mL). Los extractos combinados se lavaron con agua (2 x 1000 ml) y la capa acuosa se volvió a extraer con DCM (2 x 500 mL). Las soluciones orgánicas combinadas se

lavaron con salmuera (2 x 1000 mL), se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a ~50 °C, y luego se secaron al vacío a ~ 60 °C para proporcionar una solución de color marrón (contiene algo de DMF). El material se secó a alto vacío para eliminar el DMF a 58 °C durante 25 minutos para producir un sólido marrón que se disolvió en éter de petróleo (1000 mL), se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente, se filtró a través de un embudo Buchner y se lavó con éter de petróleo (500 mL) después de la filtración, se secó al vacío durante 8 horaa para proporcionar 3-(N-metilacetamido)picolinato de etilo (70 g, 302 mmol, 84% de rendimiento) como un sólido marrón; LCMS: *m/z* = 223.2 *(m/z)*: (M+H); rt 0.64 min; LC-MS Método: Columna-KINETEX-XB-C18 (75 X 3 mm-2.6 μm); Fase móvil A: Formiato de amonio 10 mM en agua: acetonitrilo (98: 2); Fase móvil B: Formiato de amonio 10 mM en agua: acetonitrilo (2:98); Gradiente: 20-100% de B durante 4 minutos, tasa de flujo de 1.0 ml/min, luego una retención de 0.6 minutos a 100% de tasa de flujo de 1.5 ml/min; luego Gradiente: 100-20% de B durante 0.1 minutos, tasa de flujo de 1.5 mL/min.

INTERMEDIO 26

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



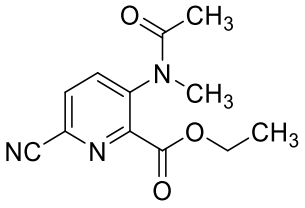
(I-26)

A una solución clara marrón agitada de 3-(N-metilacetamido)picolinato de etilo (70 g, 315 mmol) en DCM (700 ml) a 0-5 °C se añadió peróxido de hidrógeno de urea (44.4 g, 472 mmol), seguido de Anhídrido trifluoroacético (66.7 ml, 472 mmol) lentamente durante 40 minutos a través de un embudo de adición de 100 mL. La mezcla de reacción se solidificó durante la adición de anhídrido trifluoroacético. Una vez completada la adición, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 2 horas. La reacción se detuvo con una solución de $NaHCO_3$ al 10% (700 mL). La mezcla de reacción se extrajo con DCM (3 x 500 mL). La capa orgánica combinada se lavó con solución de salmuera (2 x 500 mL), se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró para proporcionar 2-(etoxicarbonil)-3- (N-

metilacetamido)piridina de 2- óxido (70 g, 285 mmol, 90% de rendimiento)) como un sólido amarillo claro; LCMS *m/z* = 239.0 *(m/z)*: (M+H); rt 0.48 min; LC-MS Método: Columna-KINETEX-XB-C18 (75 X 3 mm-2.6 µm); Fase móvil A: Formiato de amonio 10 mM en agua: acetonitrilo (98: 2); Fase móvil B: Formiato de amonio 10 mM en agua: acetonitrilo (2:98); Gradiente: 20-100% de B durante 4 minutos, tasa de flujo de 1.0 ml/min, luego una retención de 0.6 minutos a 100% de tasa de flujo de 1.5 ml/min; luego Gradiente: 100-20% de B durante 0.1 minutos, tasa de flujo de 1.5 mL/min.

INTERMEDIO 27

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



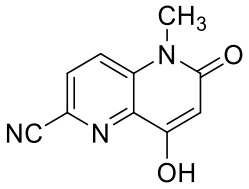
(I-27)

A una solución de color amarillo pálido agitada de 1-óxido de 2-(etoxicarbonil)-3-(N-metilacetamido)piridina (50 g, 210 mmol) en DCM (500 mL) a temperatura ambiente se añadió cianuro de trimetilsililo (39.4 ml, 294 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 10 min y luego se enfrió a -10 °C. Se añadió cloruro de benzoilo (34.1 ml, 294 mmol) a través de un embudo de adición de 50 mL durante 15 minutos, seguido de TEA (41.0 ml, 294 mmol) a través de un embudo de adición de 50 mL lentamente durante 20 minutos. Se observó una reacción exotérmica durante la adición de TEA. La mezcla de reacción se volvió turbia (sal de TEA) y se continuó agitando durante 2.5 horas a la misma temperatura. La reacción se detuvo con la adición de una solución de $NaHCO_3$ al 10% (500 mL). La mezcla se extrajo con DCM (3 x 300 mL). La solución orgánica combinada se lavó con salmuera (2 x 250 mL), luego se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró para producir un material crudo amarillo claro. El material crudo se purificó a través de una columna de sílice RediSep de fase normal en ISCO® utilizando EA/éter de petróleo como eluyente. El producto se aisló con EA al 65-70% /éter de petróleo, las fracciones se concentraron para proporcionar 6-ciano-3-(N-metilacetamido)picolinato de etilo (43 g, rendimiento del 83%) como un líquido marrón claro; LCMS: *m/z* = 248.0 *(m/z)*:(M+H); rt 1.26 min. Método LC-MS: Columna-

KINETEX-XB-C18 (75 X 3 mm-2.6 μm); Fase móvil A: Formiato de amonio 10 mM en agua: acetonitrilo (98: 2); Fase móvil B: Formiato de amonio 10 mM en agua: acetonitrilo (2:98); Gradiente: 20-100% de B durante 4 minutos, tasa de flujo de 1.0 ml/min, luego una retención de 0.6 minutos a 100% de tasa de flujo de 1.5 ml/min; luego Gradiente: 100-20% de B durante 0.1 minutos, tasa de flujo de 1.5 mL/min.

INTERMEDIO 28

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

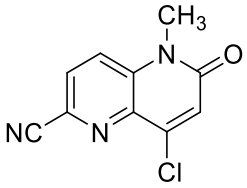


(I-28)

A una solución agitada de 6-ciano-3-(N-metilacetamido)picolinato de etilo (0.9 g, 3.64 mmol) en tetrahidrofurano (10 mL) se añadió KHMDS (4.80 ml, 4.37 mmol) a -78 °C durante 10 minutos. La mezcla de reacción se agitó durante 15 minutos. La mezcla de reacción se calentó lentamente a temperatura ambiente durante 30 minutos y luego se agitó durante otros 90 minutos. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C. La reacción se apagó con la adición de una solución saturada de bicarbonato de sodio (70 mL). La mezcla se diluyó con acetato de etilo (2 x100 mL). La capa acuosa se recolectó y se acidificó con HCl 1.5 N para ajustar el pH a ~ 3.0. La mezcla se agitó durante 15 minutos para formar una masa sólida, que se filtró a través de un embudo Buchner para proporcionar 8-hidroxi-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo 550. mg, 75% de rendimiento) como un sólido marrón. LCMS: *m/z* = 202.0 *(m/z)*:(M+H); rt 0.36 min. Método LC-MS: Columna-KINETEX-XB-C18 (75 X 3 mm-2.6 μm); Fase móvil A: Formiato de amonio 10 mM en agua: acetonitrilo (98: 2); Fase móvil B: Formiato de amonio 10 mM en agua: acetonitrilo (2:98); Gradiente: 20-100% de B durante 4 minutos, tasa de flujo de 1.0 ml/min, luego una retención de 0.6 minutos a 100% de tasa de flujo de 1.5 ml/min; luego Gradiente: 100-20% de B durante 0.1 minutos, tasa de flujo de 1.5 mL/min.

INTERMEDIO 29

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

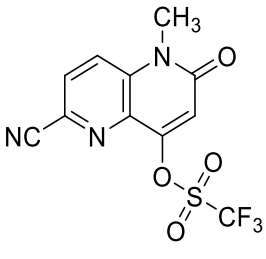


(I-29)

A una solución agitada de 8-hidroxi-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo (0.55 g, 2.73 mmol) en acetonitrilo (10 mL) se añadió $POCl_3$ (1.53). mL, 16.4 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 85 °C durante 5 min y luego se agitó durante 16 horas. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida para producir el producto crudo. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C. La reacción se apagó mediante la adición de una solución saturada de bicarbonato de sodio (50 ml). La mezcla resultante se extrajo con DCM (3 x 100 mL) y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se evaporó bajo presión reducida para proporcionar 8-cloro-5-metil-6-oxo-5,6 dihidro-1,5 naftiridina-2-carbonitrilo (0.25 g , rendimiento del 29.1%) como un sólido marrón. LCMS: *m/z* = 220.2 *(m/z)*:(M+H); rt 1.53 min. Método LC-MS: Columna-KINETEX-XB-C18 (75 X 3 mm - 2.6 μm); Fase móvil A: Formiato de amonio 10 mM en agua: acetonitrilo (98: 2); Fase móvil B: Formiato de amonio 10 mM en agua: acetonitrilo (2:98); Gradiente: 20-100% de B durante 4 minutos, tasa de flujo de 1.0 ml/min, luego una retención de 0.6 minutos a 100% de tasa de flujo de 1.5 ml/min; luego Gradiente: 100-20% de B durante 0.1 minutos, tasa de flujo de 1.5 mL/min.

INTERMEDIO 30

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



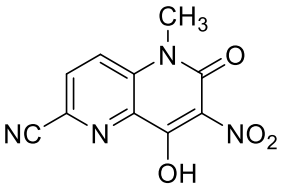
(I-30)

A una mezcla de 8-hidroxi-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo (0.3 g, 1.49 mmol), DMAP (0.018 g, 0.15 mmol) y TEA (0.312 ml, 2.24 mmol) en DCM (30

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

INTERMEDIO 31

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

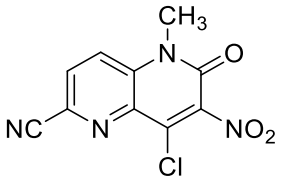


(I-31)

A una solución agitada de 8-hidroxi-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo (1 g, 4.97 mmol) en ácido acético (10 mL) se añadió ácido nítrico (0.666 mL, 14.91 mmol). La mezcla se calentó a 80 °Cdurante 1 hora. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con agua, se agitó durante 10 minutos y el sólido resultante se filtró para proporcionar 8-hidroxi-5-metil-7-nitro-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo (0.805 g, 65.1% de rendimiento) como un sólido de color amarillo pálido; LCMS: m /z = 247.2 (M+H); rt 1.19 min.LC-MS Método: Columna-KINETEX-XB-C18 (75 x 3 mm- 2.6 μm); Fase móvil A: Formiato de amonio 10 mM en agua: acetonitrilo (98: 2); Fase móvil B: formiato de amonio 10 mM en agua: acetonitrilo (2:98); Gradiente: 20-100% de B durante 4 minutos, tasa de flujo de 1.0 ml/min, luego una retención de 0.6 minutos a 100% de tasa de flujo de 1.5 ml/min; luego Gradiente: 100-20% de B durante 0.1 minutos, tasa de flujo de 1.5 mL/min.

INTERMEDIO 32

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

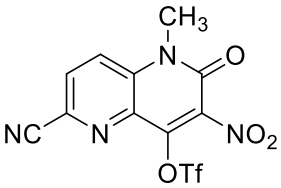


(I-32)

Se disolvió 8-hidroxi-5-metil-7-nitro-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridin-2-carbonitrilo (192 mg, 0.780 mmol) en una mezcla de acetonitrilo (3.1 mL) y DIEA (0.272 ml, 1.560 mmol) para proporcionar una solución de color amarillo. Luego se añadió $POCl_3$ (0.131 ml, 1.404 mmol) y la mezcla se agitó bajo nitrógeno a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió cloruro de benciltrietilamonio (200 mg, 0.878 mmol) y la mezcla se calentó a 65 ºC durante 1 hora. La mezcla se concentró al vacío, el residuo se disolvió en acetato de etilo y la solución resultante se vertió sobre hielo. Esto se dejó durante aproximadamente 1 hora, antes de ser transferido a un embudo de decantación. Se recolectó la capa orgánica y se extrajo la solución acuosa con acetato de etilo adicional. Las capas orgánicas combinadas se lavaron secuencialmente con una solución de K_2HPO_4 1.5 M, una solución saturada de $NaHCO_3$ y luego con salmuera. Luego la mezcla se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y luego se evaporó al vacío para proporcionar un sólido cristalino marrón (204 mg, 90% de rendimiento). LCMS: *(m/z)*: $(M+H)^+$ = 264.9. ^{1}H RMN (CLOROFORMO-d) δ 8.03 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.89-7.97 (m, 1H), 3.82 (s, 3H).

INTERMEDIO 33

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



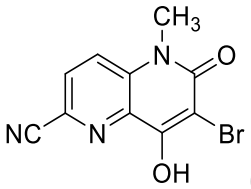
(I-33)

A una suspensión de 8-hidroxi-5-metil-7-nitro-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo (0.25 g, 1.016 mmol) en DCM seco (10 mL) se añadó TEA (0.212 mL, 1.523 mmol) seguido de anhídrido trifluorometanosulfónico (0.183 mL, 1.117 mmol) bajo

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

INTERMEDIO 34

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

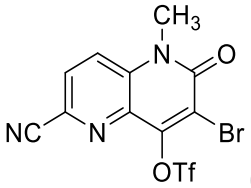


(I-34)

A una solución agitada de 8-hidroxi-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo (1000 mg, 4.97 mmol) en DMF seco (10 mL) se añadió NBS (973 mg, 5.47 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. El solvente se eliminó bajo presión reducida para proporcionar un residuo. El residuo se disolvió en agua y se agitó durante 10 min. El material sólido se filtró y se lavó con éter de petróleo para proporcionar 7-bromo-8-hidroxi-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo (0.8 g, 56.9% de rendimiento) como un sólido blancuzco; LCMS: *m/z* = 282 (M+H); rt 1.60 min. Método: Columna-KINETEX-XB-C18 (75 x 3 mm- 2.6 μm); Fase móvil A: Formiato de amonio 10 mM en agua: acetonitrilo (98: 2); Fase móvil B: formiato de amonio 10 mM en agua: acetonitrilo (2:98); Gradiente: 20-100% de B durante 4 minutos, tasa de flujo de 1.0 ml/min, luego una retención de 0.6 minutos a 100% de tasa de flujo de 1.5 ml/min; luego gradiente: 100-20% de B durante 0.1 minutos, tasa de flujo de 1.5 mL/min.

INTERMEDIO 35

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

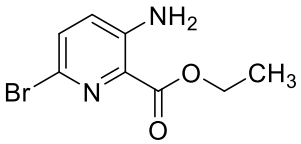


(I-35)

A una solución agitada de 7-bromo-8-hidroxi-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo (0.175 g, 0.625 mmol) y TEA (0.131 ml, 0.937 mmol) en DCM seco (10 ml) se añadió anhídrido trifluorometanosulfónico (0.137 ml, 0.812 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se diluyó con DCM y se lavó con agua, seguido de lavado con salmuera, la capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se evaporó bajo presión reducida para proporcionar trifluorometanosulfonato de 3-bromo-6-ciano-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-4-ilo (190 mg, 53.9% de rendimiento) como un sólido amarillo pálido; LCMS: *m/z* = 414 *(m/z)*:(M+H); RT 1.61 min; Método: Columna- AQUITY UPLC BEH C18 (3.0 x 50 mm) 1.7 µm; Fase móvil A: Tampón: acetonitrilo (95: 5); Fase móvil B: Tampón: acetonitrilo (5:95), Tampón: acetato de amonio 10 mM; Gradiente: 20-100% de B durante 2.0 minutos, luego una retención de 0.3 minutos a 100% de B, tasa de flujo 0.7 mL/min.

INTERMEDIO 36

3-amino-6-bromopicolinato de etilo



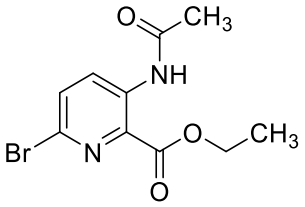
(I-36)

Se suspendió 3-aminopicolinato de etilo (8.0 g, 48.1 mmol) en agua (66 mL) en un matraz de fondo redondo de tres cuellos de 250 mL equipado con un agitador mecánico, un embudo de adición y una sonda de temperatura de termopar. Se añadió lentamente ácido sulfúrico (1.7 mL, 31.9 mmol) y ácido acético (3.31 mL, 57.8 mmol) mientras se sumergía el matraz en un baño de agua a temperatura ambiente para controlar la temperatura. A la mezcla de reacción, se añadió una solución de bromo (2.5 mL, 48.5 mmol) en ácido acético (17.5 mL, 306 mmol) durante 15 minutos a temperatura ambiente con agitación vigorosa

mientras se mantenía la temperatura interna de la mezcla de reacción por debajo de 23 °C. El baño de agua se retiró y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La suspensión de la reacción se filtró y se enjuagó con una pequeña cantidad de agua, y luego se secó al vacío a temperatura ambiente para proporcionar 3-amino-6-bromopicolinato de etilo (9.305 g) como un sólido de color amarillo. LCMS: Columna: Waters Acquity UPLC BEH C18, partículas de 2.1 x 50 mm, 1.7 µm; Fase móvil A: agua al 100% con 0.05% de ácido trifluoroacético; Fase móvil B: acetonitrilo al 100% con 0.05% de ácido trifluoroacético; Temperatura: 40 °C; Gradiente: 2-98 % de B durante 1,5 minutos, luego una retención de 0,5 minutos a 98% de B; Flujo: 0.8 mL/min; Detección: UV a 220 nm Tiempo de retención 0.94 min .; Obs. Aductos: [M+H]; Obs. Masas: 245,0. ^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ 7.44 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.21 (d, J=8.7 Hz, 1H), 6.88 (br. s., 2H), 4.29 (q, J=7.1 Hz, 2H), 1.31 (t, J=7.1 Hz, 3H).

INTERMEDIO 37

3-acetamido-6-bromopicolinato de etilo



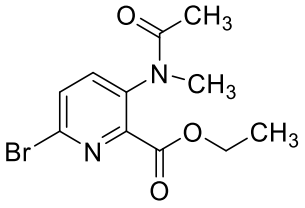
(I-37)

Se disolvió-amino-6-bromopicolinato de etilo (1.31 g, 5.35 mmol) en THF (6 ml) seguido de la adición de anhídrido acético (1.6 mL, 16.96 mmol). La mezcla de reacción fue una suspensión/solución parcial. La mezcla de reacción se colocó bajo una atmósfera de nitrógeno y se calentó a reflujo. La mezcla de reacción se volvió homogénea en 15 minutos. La mezcla de reacción se sometió a reflujo durante 4 horas. Los compuestos volátiles de reacción se eliminaron al vacío utilizando un evaporador rotatorio. Se añadió una pequeña cantidad de acetato de etilo al residuo de la reacción y se filtró un sólido casi incoloro y se secó al vacío para proporcionar 3-acetamido-6-bromopicolinato de etilo (787 mg). LCMS: Columna: Waters Acquity UPLC BEH C18, partículas de 2.1 x 50 mm, 1.7 µm; Fase móvil A: agua al 100% con 0.05% de ácido trifluoroacético; Fase móvil B: acetonitrilo al 100% con 0.05% de ácido trifluoroacético; Temperatura: 40 °C; Gradiente: 2-98 % de B durante 1,5

minutos, luego una retención de 0,5 minutos a 98% de B; Flujo: 0.8 mL/min; Detección: UV a 220 nm Tiempo de retención 0.98 min .; Obs. Aductos: [M+H]; Obs. Masas: 287,0. ^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ 10.40 (s, 1H), 8.32 (d, J=8.7 Hz, 1H), 7.83 (d, J=8.8 Hz, 1H), 4.33 (q, J=7.1 Hz, 2H), 2.12 (s, 3H), 1.32 (t, J=7.2 Hz, 3H). La eliminación del solvente del filtrado proporcionó 695 mg adicionales de producto (87% de pureza).

INTERMEDIO 38

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



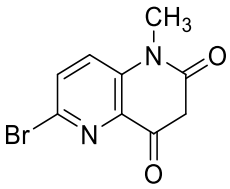
(I-38)

Se preparó una solución disolviendo 3-acetamido-6-bromopicolinato de etilo (5 g, 17.41 mmol) en DMF (100 mL). A continuación, se añadió carbonato de cesio (8.15 g, 25.01 mmol) y yoduro de metilo (1.75 mL, 28.0 mmol). La mezcla de reacción se colocó bajo una atmósfera de nitrógeno y se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y 40 minutos. El solvente se eliminó al vacío utilizando una combinación de evaporador rotatorio/bomba de vacío. Se añadió acetato de etilo y DCM al residuo de reacción junto con cloroformo y tolueno. La mezcla se filtró a través de una almohadilla de celite para eliminar las sales. Los solventes se eliminaron de nuevo al vacío utilizando un evaporador rotatorio. El residuo de la reacción se disolvió de nuevo en cloroformo y tolueno y se filtró a través de un lecho de celite para eliminar las partículas insolubles aún presentes. La eliminación de los solventes al vacío produjo 5.35 g del producto como un aceite de color naranja. LCMS; Columna: Waters Acquity BEH 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μm partículas; Fase móvil A: 10:90 acetonitrilo: agua con TFA al 0.1% ; Fase móvil B: 90:10 acetonitrilo:agua con TFA al 0.1%; Temperatura: 40 °C; Gradiente 0% B a 100% B durante 2 minutos, luego 1 minuto retención en 100% B; Flujo: 1 mL/min; Detección: MS y UV (220 nm). Volumen de inyección: 1 μL. Tiempo de retención 1.07 min .; Obs. Aductos: [M+H]; Obs. Masas: 301,1. Protón NMR muestra características de rotación restringida (rotámeros); ^{1}H RMN (500 MHz, CLOROFORMO-d) δ 7.72 (d, J=8.4 Hz, 0.8H), 7.66 (d, J=8.4 Hz, 0.2H), 7.51 (d, J=8.4 Hz,

0.8H), 7.45 (d, J=8.4 Hz, 0.2H), 4.50-4.36 (m, 2.0H), 3.37 (s, 0.6H), 3.19 (s, 2.4H), 2.24 (s, 0.6H), 1.82 (s, 2.5H), 1.43-1.36 (m, 3.1H).

INTERMEDIO 39

6-bromo-4-hidroxi-1-metil-1,5-naftiridin-2(1H)-ona

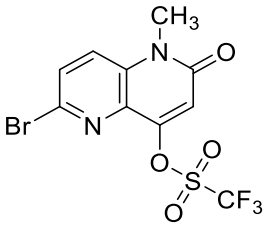


(I-39)

Un matraz de fondo redondo de 25 mL se cargó con KHMDS (4.3 mL, 2.150 mmol) (0.5 M en tolueno), se colocó bajo nitrógeno y se enfrió a -78 ºC. A la solución de KHMDS se añadió lentamente una solución de 6-bromo-3- (N-metilacetamido)picolinato de etilo (215 mg, 0.714 mmol) en THF (2.5 ml) durante aproximadamente 3 minutos. La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se añadió una mezcla 1:1 de acetato de etilo y agua para llenar el embudo de separación de 60 mL. Las fases se dejaron separar. La fase acuosa se acidificó con 2.5 mL de ácido clorhídrico 1 N y se concentró en el evaporador rotatorio utilizando una bomba de vacío. El residuo crudo se agitó en un matraz Erlenmeyer con 7 mL de agua. Se recolectó un sólido de color amarillo y se secó al vacío para proporcionar el compuesto del título (130.2 mg, 72%). LCMS; Columna: Waters Acquity UPLC BEH C18 2.1 mm x 50 mm, 1.7 □m partículas; Fase móvil A: agua al 100 con TFA al 0.05% ; Fase móvil B: 100 acetonitrilo TFA al 0,05%; Temperatura: 40 °C; Gradiente 2% B a 98% B durante 1.5 minutos, luego 1 minuto retención a 100% B; Flujo: 0.8 mL/min; Detección: MS y UV (220 nm). Volumen de inyección: 3 µL. Tiempo de retención 0.8 min .; Obs. Aductos: [M+H]; Obs. Masas: 254.9, 256.9.

INTERMEDIO 40

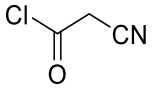
Trifluorometanosulfonato de 6-bromo-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-4-ilo


(I-40)

En un matraz de fondo redondo, se combinó 6-bromo-1-metil-1,5-naftiridina-2,4(1H,3H)-diona (200 mg, 0.784 mmol) con DMAP (9.58 mg, 0.078 mmol), DIPEA (0.205 mL, 1.176 mmol) y DCM (20 mL). A la suspensión resultante, se añadió por goteo una solución de anhídrido trifluorometanosulfónico (0.141 ml, 0.863 mmol) en diclorometano (2 mL) a 0 °C. La solución se agitó durante 3 horas. El análisis por LC/MS indicó que la reacción se había completado. El solvente se eliminó bajo presión reducida y el producto crudo se purificó mediante cromatografía con hexano:acetato de etilo 1:1 en una columna de gel de sílice de 24 g para proporcionar el producto como un sólido blanco (260 mg, 86%). Condiciones analíticas de LC\MS: Inyección Vol = 1 μL, Inicio% B 0,% final B 100, Tiempo de gradiente 2 minutos, Tasa de flujo 1 mL/min, Longitud de onda 220 nm, Par de solvente acetonitrilo/agua /TFA, Solvente A 10% Acetonitrilo/90% Agua / 0.1% TFA, Solvente B 90% de acetonitrilo/10% de agua/0.1% de TFA, Columna Acquity BEH C18 21. X 50 mm 1.7 μm, Temperatura del horno = 40 °C. Resultados de LC\MS; tiempo de retención de 1.5 minutos, masa observada 386.7.388.7 (M +).

INTERMEDIO 41

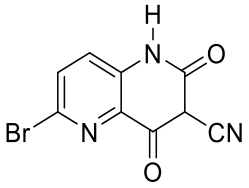
Cloruro de 2-cianoacetilo


(I-41)

Se añadieron unas gotas de DMF a una solución de ácido 2-cianoacético (500 mg, 5.88 mmol) en CH_2Cl_2 (5 mL). Luego se añadió por goteo una solución de cloruro de oxalilo 2 M (3.23 ml, 6.47 mmol) en cloruro de metileno. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y se concentró.

INTERMEDIO 42

6-bromo-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrilo

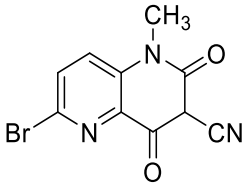


(I-42)

A una solución de 3-amino-6-bromopicolinato de etilo (1.3 g, 5.0 mmol) en DCM (10 mL), se añadió DIPEA (2.8 ml, 15.1 mmol). Luego se añadió lentamente cloruro de 2-cianoacetilo (0.09 g, 5.8 mmol) en DCM (10 mL. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 10 min. La LC/MS mostró la formación de 6-bromo-3-(2-cianoacetamido)picolinato de etilo (MS a 312). La reacción se detuvo con agua y la mezcla resultante se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó ($MgSO_4$) y se concentró para proporcionar un aceite espeso pardusco como producto crudo. El producto crudo se trituró con acetato de etilo/hexanos para proporcionar un sólido de color amarillo. ^{1}HRMN confirma su estructura como producto ciclado con DIPEA. El producto se lavó con una solución de HCl 1 N y 6-bromo-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-1,5-naftiridin-3-carbonitrilo (650 mg, 2.443 mmol, 46.1% de rendimiento) como un sólido blancuzco. ^{1}H RMN(DMSO-d_6). LCMS:*(m/z)* >90% puro, 266,.268 (MH^+).

INTERMEDIO 43

6-bromo-1-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrilo

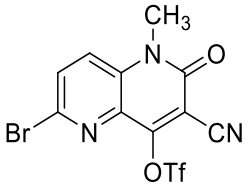


(I-43)

A una solución de 6-bromo-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-1,5-naftiridin-3-carbonitrilo (250 mg, 0.940 mmol) en DMF (5 mL), 60% de sodio se añadió en porciones hidruro (113 mg, 2.82 mmol) en aceite mineral. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min y se añadió yodometano (0.176 mL, 2.82 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche.

INTERMEDIO 44

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

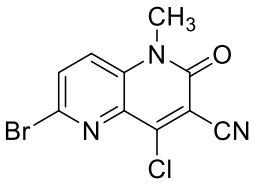


(I-44)

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

INTERMEDIO 45

6-bromo-4-cloro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrilo



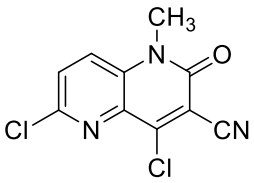
(I-45)

A un matraz de fondo redondo de 500 mL cargado con 6-bromo-1-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-1,5-naftiridin-3-carbonitrilo (2.50 g, 8.93 mmol) en acetonitrilo (89 mL),

se añadió DIEA (9.4 ml, 53.8 mmol) y la mezcla se agitó durante 2 min, tiempo durante el cual se volvió homogénea. A continuación, se añadió $POCl_3$ (3.3 ml, 35.4 mmol), seguido de cloruro de benciltrietilamonio (2.68 g, 11.77 mmol) y la mezcla de reacción se agitó bajo nitrógeno a temperatura ambiente durante la noche. A continuación, la mezcla se concentró inicialmente en línea bajo vacío, luego a alto vacío. A continuación, se vertió el residuo sobre una mezcla de hielo y una solución 1.5 M de K_2HPO_4. Después de 30 min, la mezcla se extrajo usando cloroformo (3 x). Los extractos combinados se lavaron secuencialmente con una solución de K_2HPO_4, una solución de HCl 1 N y luego con salmuera. Después, la solución orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar el producto crudo como un sólido marrón (3.1 g). El producto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice usando acetato de etilo al 2% en DCM como eluyente. Las fracciones homogéneas se combinaron y se evaporaron bajo presión reducida para proporcionar el producto como un sólido de color amarillo, 1.922 g (rendimiento 72%). LCMS:*(m/z)*:$(M+H)^+$ = 298.05. ^{1}H RMN (500 MHz, CLOROFORMO-d) δ 7.83 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 7.68 (d, *J*=9.0 Hz, 1H).

INTERMEDIO 46

4,6-dicloro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrilo

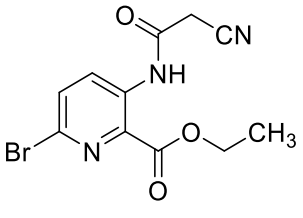


(I-46)

Se añadió una solución 4 M de HCl en dioxano (20 mL, 80 mmol) a 6-bromo-4-cloro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carbonitrilo (1 g, 3.35 mmol) en un tubo de presión de vidrio seco. La mezcla de reacción se selló y se calentó a 85 ºC durante 4 días. Después, la mezcla se enfrió y se concentró al vacío. El residuo se trituró con metanol y se recolectó un sólido mediante filtración y se secó al vacío para proporcionar la sal de hidrocloruro del compuesto del título como un sólido de color marrón (0.78 g, 2.68 mmol, rendimiento del 80%). (LCMS: *(m/z)*:$(M+H)^+$ = 254.15, ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.29 (d, *J*=9.0 Hz, 1H), 8.00 (d, *J*=9.0 Hz, 1H), 3.66 (s, 3H).

INTERMEDIO 47

6-bromo-3-(2-cianoacetamido)picolinato de etilo

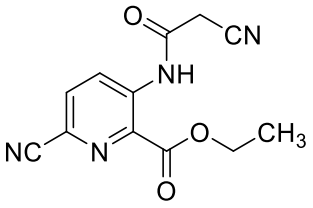


(I-47)

A una solución agitada de 3-amino-6-bromopicolinato de etilo (2.0 g, 8.16 mmol) en DMF (15 mL) se añadió ácido 2-cianoacético (1.388 g, 16.32 mmol) y TEA (2.84 mL, 20.40 mmol) seguido de Anhídrido 1-propanofosfónico (10.78 ml, 17.95 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas y luego se inactivó mediante la adición cuidadosa de agua (100 mL). La mezcla resultante se agitó durante 15 min, tiempo durante el cual se separó un sólido que se recolectó mediante filtración para proporcionar el orgulloso en forma de un sólido de color amarillo (2.45 g, 7.85 mmol, rendimiento del 96%).

INTERMEDIO 48

Picolinato de 6-ciano-3-(2-cianoacetamido) de etilo



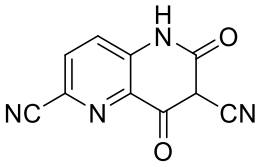
(I-48)

A una solucipon agitada de 6-bromo-3-(2-cianoacetamido)picolinato de etilo (200 mg, 0.641 mmol) en NMP (8 mL) se agregó zinc (8.38 mg, 0.128 mmol) y cianuro de zinc (150 mg, 1.282 mmol) bajo nitrógeno. La mezcla se purgó con nitrógeno durante 3 min, después de lo cual se añadió dppf (21.31 mg, 0.038 mmol) y $Pd_2(dba)_3$ (58.7 mg, 0.064 mmol) y se continuó la purga durante 3 min más. Después, la mezcla de reacción se calentó a 80 ºC durante 5 min y la mezcla se agitó durante una hora más antes de dejarla enfriar a temperatura ambiente. A continuación, la reacción se detuvo mediante la adición de agua y la mezcla resultante se filtró a través de un lecho de celite. El filtrado se extrajo usando acetato de etilo (3 x 100 mL) y los extractos combinados se lavaron con solución de salmuera

(50 mL), se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida para proporcionar un aceite marrón. El producto crudo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice usando acetato de etilo al 34% -39% / éter de petróleo como eluyente. Las fracciones homogéneas se combinaron y se evaporaron al vacío para proporcionar el producto como un sólido de color marrón, (70 mg, 0.271 mmol, 42.3% de rendimiento) Método LCMS; Buffer: Acetato de amonio 10 mM pH -5 ajustado con HCOOH Fase móvil A: Tampon: ACN (95: 5) Fase móvil B: búffer: ACN (5:95) Descripción: Método:% B: Omin-5%: 1.1 min -95%: 1.7 min-95% Nombre de columna: Acquity BEH C18 (2.1 x 50 mm) 1.7 um M{etodo:C:\MassLynx\BMS_2013. Flujo: 0.8 ml/min LCMS RT =1.10 min $(M-H)^-$ = 257.2).

INTERMEDIO 49

6,8-dioxo-5,6,7,8-tetrahidro-1,5-naftiridina-2,7-dicarbonitrilo

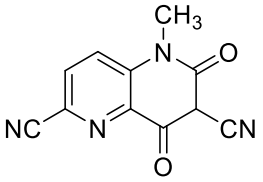


(I-49)

A una solución agitada de 6-ciano-3- (2-cianoacetamido)picolinato de etilo (70 mg, 0.271 mmol) en DCM (5 mL) se añadió trietilamina (0.113 mL, 0.813 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 45 ºC y luego se agitó durante 3 horas. La mezcla se concentró bajo presión reducida y el residuo se trituró con acetato de etilo durante 15 min. La suspensión resultante se filtró y el filtrado se secó a presión reducida para proporcionar el producto en forma de un sólido de color marrón (54 mg, 0.255 mmol, rendimiento del 94%). LCMS: *(m/z)*:$(M+H)^+$ = 213.2

INTERMEDIO 50

5-metil-6,8-dioxo-5,6,7,8-tetrahidro-1,5-naftiridina-2,7-dicarbonitrilo

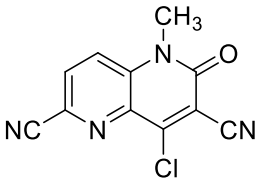


(I-50)

Se añadió NaH (28.3 mg, 0.707 mmol) a una solución agitada de 6,8-dioxo-5,6,7,8-tetrahidro-1,5-naftiridin-2,7-dicarbonitrilo (50 mg, 0.236 mmol) en DMF. (3 mL) a 0 ºC. Después, la mezcla agitada se dejó calentar a temperatura ambiente. Se añadió yoduro de metilo (0.044 ml, 0.707 mmol) y se continuó agitando en una atmósfera de nitrógeno durante 3 horas. La reacción se detuvo mediante la adición de agua (10 mL). El pH de la mezcla se ajustó a ~6 usando HCl 1.5 N. La mezcla resultante se agitó durante 15 min, tiempo durante el cual se separó un sólido que se recolectó mediante filtración y luego se secó bajo presión reducida para proporcionar el producto en forma de un sólido de color marrón (20 mg, 0,088 mmol, 37.5% de rendimiento). LC-MS: Información del método: Columna Ascentis Express C8 (50 X 2,1 mm-2,7 µm), Mfase A: (2%ACN-98 %H_2O-10 mM NH_4COOH),Mfase B: (98% ACN-2 % H_2O-10 mM NH_4COOH), Flujo= 1mL/min, Tiempo %B (0.0 0.0), (1.5 100.0), (3.2 100.0). LC-MS RT = 1.301 min *(m/z)*: $(M+H)^+$ = 225.0.

INTERMEDIO 51

8-cloro-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2,7-dicarbonitrilo



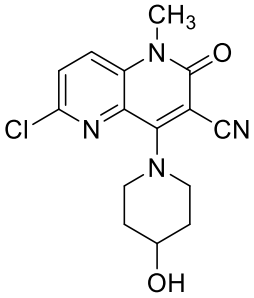
(I-51)

El material de partida, la sal hidrocloruro de 5-metil-6,8-dioxo-5,6,7,8-tetrahidro-1,5-naftiridin-2,7-dicarbonitrilo, se secó durante la noche a 90 °C al vacío antes de realizar la reacción. A una suspensión agitada de la sal hidrocloruro de 5-metil-6,8-dioxo-5,6,7,8-tetrahidro-1,5-naftiridin-2,7-dicarbonitrilo (10 g, 38.1 mmol) en acetonitrilo (100 mL) se añadió DIPEA (19.95 ml, 114 mmol). La solución marrón turbia resultante se enfrió a 0-5 ºC y se añadió lentamente $POCl_3$ (40.8 ml, 438 mmol) durante aproximadamente 20 min, después de lo cual la mezcla se calentó a 90 ºC durante aproximadamente 1 hora. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y luego se concentró a alto vacío para producir un residuo de color marrón pálido. Se añadieron pellets de hielo y la suspensión se agitó durante ~ 15 min, tiempo durante el cual se formó un sólido que fluía libremente. La mezcla se neutralizó mediante la adición de una solución saturada de $NaHCO_3$ y el producto se

extrajo usando DCM (4 x 500 mL). Los extractos combinados se lavaron con salmuera (1 x 500 mL), se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar el producto crudo como un sólido de color marrón. Este se trituró con acetona (50 mL) y el producto se recolectó por filtración y se secó al vacío para proporcionar 6 g de un sólido. El filtrado se concentró y el residuo se trituró de nuevo con acetona para proporcionar 2.4 g adicionales de un sólido. Los sólidos se combinaron para proporcionar el compuesto del título como un sólido de color marrón (8.4 g, 33.8 mmol, rendimiento del 89%).

INTERMEDIO 52

6-cloro-4-(4-hidroxipiperidin-1-il)-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrilo

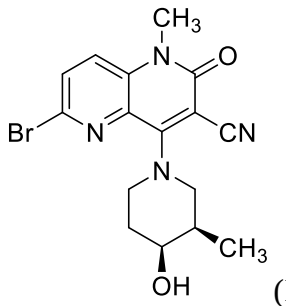


(I-52)

Se añadió piperidin-4-ol (110 mg, 1.084 mmol) a una solución de clorhidrato de 4,6-dicloro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carbonitrilo (300 mg, 1.033 mmol) y trietilamina (0.720 mL, 5.16 mmol) en DMF (5 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche antes de apagarse mediante la adición de agua. Al agitar, se separó un sólido de color amarillo y se recolectó mediante filtración y luego se secó al vacío para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo (325 mg, 1.020 mmol, rendimiento del 99%). LCMS: *(m/z)*: $(M+H)^+$ = 319.08, ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.04 (d, *J*=9.2 Hz, 1H), 7.77 (d, *J*=9.2 Hz, 1H), 4.72 (d, *J*=4.4 Hz, 1H), 4.14-3.99 (m, 2H), 3.87 (br dd, *J*=8.1, 4.0 Hz, 1H), 3.59 (ddd, *J*=13.0, 9.4, 3.3 Hz, 2H), 3.53 (s, 3H), 1.98 (ddd, *J*=9.4, 5.7, 2.9 Hz, 2H), 1.70 (td, *J*=8.4, 4.4 Hz, 2H).

INTERMEDIO 53

(+/-) 6-bromo-4-(cis-4-hidroxi-3-metilpiperidin-1-il)-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrilo

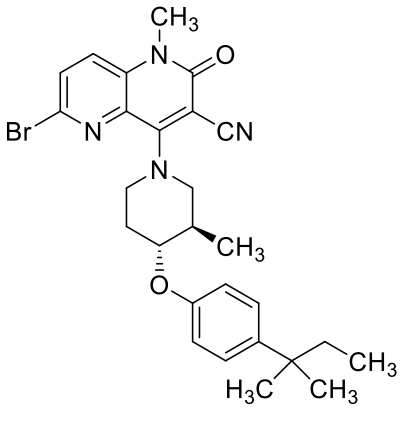


(I-53)

A una solución de 6-bromo-4-cloro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carbonitrilo (1.0 g, 3.35 mmol) en DMF (8 mL), (+/-) cis-3-metilpiperidin-4-ol (0.05 g, 3.2 mmol) y trietilamina (1.67 ml, 8.7 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas Luego se añadió agua y se separó un sólido de color naranja que se recolectó mediante filtración. El producto crudo se trituró con metanol/diclorometano y el producto final se obtuvo por filtración como un sólido de color amarillo (0.82 g, 2.174 mmol, rendimiento del 64.9%). LCMS: *(m/z)*: $(M+H)^+$ = 376.9. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.97-7.87 (m, 1H), 8.02-7.79 (m, 1H), 4.79-4.64 (m, 1H), 3.91-3.71 (m, 4H), 3.51 (s, 3H), 3.45 (br dd, *J*=12.3, 10.1 Hz, 1H), 2.06 (ddd, *J*=9.7, 6.5, 3.2 Hz, 1H), 1.87 (br d, *J*=3.9 Hz, 2H), 0.91 (d, *J*=6.8 Hz, 3H).

EJEMPLO 49

(+/-) 6-bromo-1-metil-4-(trans-3-metil-4-(4-(terc-pentil)fenoxi)piperidin-1-il)-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrilo



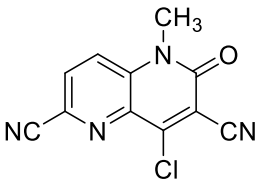
(49)

A una solución de 4-(terc-pentil)fenol (65.3 mg, 0.398 mmol) en THF (8 mL), se añadió trifenilfosfina (194 mg, 0.583 mmol) sobre un soporte sólido. La mezcla de reacción

se agitó a temperatura ambiente durante 5 min. Luego se añadió (E) -diazen-1,2-dicarboxilato de di-terc-butilo (98 mg, 0.424 mmol) y (+/-) 6-bromo-4- (cis-4-hidroxi-3-metilpiperidin-1-il) -1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carbonitrilo (100 mg, 0.265 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 6 dias. Después, la mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró al vacío para proporcionar un sólido de color amarillo. El producto se purificó usando una columna de HPLC preparativa de fase inversa usando un sistema disolvente CH_3CN-H_2O-TFA como eluyente. Se recolectaron fracciones homogéneas y se concentraron al vacío para proporcionar la sal de TFA del compuesto del título como un sólido de color amarillo claro (31 mg, 0.049 mmol, rendimiento del 18,34%). LCMS: *(m/z)*:$(M+H)^+$ = 523.0. ^{1}H RMN (400 MHz, Acetona) δ 7.98 (d, *J*=9.0 Hz, 1H), 7.86 (d, *J*=9.0 Hz, 1H), 7.30 (d, *J*=8.8 Hz, 2H), 7.01 (d, *J*=8.8 Hz, 2H), 4.40-4.32 (m, 2H), 4.31-4.23 (m, 1H), 3.77 (ddd, *J*=13.4, 10.9, 2.8 Hz, 1H), 3.63 (s, 3H), 3.35 (dd, *J*=13.2, 9.8 Hz, 1H), 2.54-2.42 (m, 1H), 2.37 (ddd, *J*=12.6, 6.2, 2.9 Hz, 1H), 1.97-1.78 (m, 1H), 1.15 (d, *J*=6.6 Hz, 3H), 0.69 (t, *J*=7.5 Hz, 3H). No se realizó una asignación completa debido a la ofuscación de ciertos picos asociados a compuestos por las impurezas de solventes.

INTERMEDIO 55

8-cloro-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2,7-dicarbonitrilo



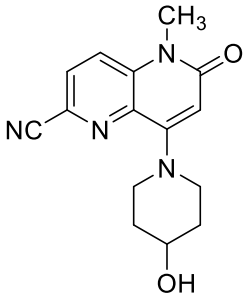
(I-55)

A una suspensión agitada de clorhidrato de 8-hidroxi-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridin-2,7-dicarbonitrilo (10 g, 38.1 mmol) en acetonitrilo (100 mL) se añadió DIPEA (19.95 ml, 114 mmol). La solución de color marrón turbio se enfrió a 0-5 °C. Luego se añadió lentamente $POCl_3$ (40.8 ml, 438 mmol) durante ~20 min a través de un embudo de goteo. La mezcla resultante se calentó a 90 ºC durante 1 min y luego se dejó enfriar a temperatura ambiente. La mezcla se concentró a alto vacío para proporcionar un residuo de color marrón pálido. Se añadieron gránulos de hielo y la mezcla resultante se agitó durante ~15 min, tiempo durante el cual se formó un sólido que fluía libremente. La mezcla se

neutralizó usando una solución saturada de $NaHCO_3$ y luego se extrajo con DCM (4 x 500 mL). Los extractos combinados se lavaron con solución de salmuera (1 x 500 mL), se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y luego se concentraron para proporcionar un material de color marrón. El producto se trituró con acetona (50 mL) y se recolectó un sólido mediante filtración que se secó al vacío para proporcionar el compuesto del título como un sólido de color marrón (6 g). Los filtrados se evaporaron y el residuo se trituró nuevamente con acetona y se obtuvo producto adicional. Los filtrados combinados se secaron al vacío para proporcionar el compuesto del título como un sólido de color marrón (8.4 g, 33.8 mmol, rendimiento del 89%). LCMS: $(M+H+ H_2O)^+$ = 262.0. ^{1}H RMN (300MHz, DMSO-d_6) δ 8.49-8.37 (m, 2H), 3.72-3.61 (m, 3H).

INTERMEDIO 56

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

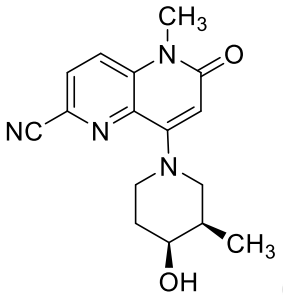


(I-56)

Se añadió trifluorometanosulfonato de 6-ciano-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-4-ilo (0.600 g, 1.800 mmol) y 4-hidroxipiperidina (0.266 g, 2.63 mmol) a la mezcla de acetonitrilo (18.00 mL) y N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (0.95 ml, 5.45 mmol) en un matraz de fondo redondo de 50 mL. La mezcla se calentó a 80 °C durante 1 hora. Luego la mezcla heterogénea se enfrió en un baño de hielo a 0 ºC, y el precipitado amarillo resultante se recolectó mediante filtración y luego se secó al vacío para proporcionar el producto como un sólido amarillo (473 mg, 92%). ^{1}H RMN (500 MHz, CLOROFORMO-d) δ 7.80 (d, J=8.7 Hz, 0.9H), 7.70 (d, J=8.7 Hz, 0.9H), 6.23 (s, 0.9H), 4.02 (br s, 1.0H), 3.94-3.85 (m, 2.0H), 3.64 (s, 3.0H), 3.27 (ddd, J=12.5, 9.1, 3.3 Hz, 2.0H), 2.15-2.07 (m, 1.9H), 1.87-1.76 (m, 2.0H).

INTERMEDIO 57

(+/-) 4-(cis-4-hidroxi-3-metilpiperidin-1-il)-6-ciano-1-metil-1,5-naftiridin-2(1H)-ona

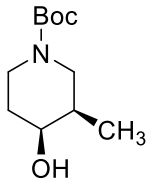


(I-57)

Se añadió cis-3-metilpiperidin-4-ol (34.6 mg, 0.300 mmol) a una solución de trifluorometanosulfonato de 6-ciano-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-4-ilo (100 mg, 0.300 mmol) y base de Hunig (0.105 mL, 0.600 mmol) en DMF (4 mL). La mezcla se calentó a 85 °C durante la noche. El disolvente se eliminó a alto vacío y el residuo se disolvió en EtOAc. La solución resultante se lavó con agua (2 x) y una vez con salmuera. Luego la mezcla se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar 89 mg de un sólido de color amarillo (100%). LCMS: R_T = 1.01 *(m/z)*: $(M+H)^+$ = 299.03. ^1H RMN (400 MHz,) δ 8.02 (d, *J*=7.8 Hz, 1H), 7.85 (d, *J*=7.8 Hz, 1H), 5.88 (s, 1H), 3.72 (dddd, *J*=4.5, 4.2, 3.5, 3.4 Hz, 1H), 3.65 (s, 3H), 3.36 (dd, *J*=3.1, -12.2 Hz, 1H), 3.35 (ddd, *J*=12.1, 3.1, -12.2 Hz, 1H), 2.88 (dd, *J*=12.2, 4.5 Hz, 1H), 2.88 (dd, *J*=12.2, 11.8 Hz, 1H), 2.12 (dqt, *J*=11.8, 6.6, 4.5 Hz, 1H), 1.78 (dddd, *J*=12.1, 3.4, 3.1, -13.5 Hz, 1H), 1.72 (ddd, *J*=3.5, 3.1, -13.5 Hz, 1H), 0.98 (d, *J*=6.6 Hz, 3H).

INTERMEDIO 58

Cis-4-hidroxi-3-metilpiperidina-1-carboxilato de (+/-) terc-butilo



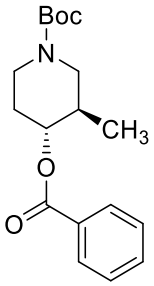
(I-58)

A una suspensión de (+/-)cis-3-metilpiperidin-4-ol (1 g, 8.68 mmol) y trietilamina (1.452 ml, 10.42 mmol) en DCM (15 mL), se añadió Boc-anhídrido (2.419 ml, 10.42 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche y luego se diluyó

con DCM y se acidificó con una solución de HCl 1 N a pH ~6. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se evaporó bajo presión reducida del disolvente para proporcionar un aceite amarillento. Luego el producto crudo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida usando acetato de etilo/hexanos hasta (10-40%) como eluyente. Se recolectaron fracciones homogéneas y se evaporaron bajo presión reducida para proporcionar el producto como un aceite viscoso incoloro (1.35 g, 6.27 mmol, rendimiento del 72.2%). LCMS: 216 *(m/z)*:$(M+H)^+$ = 216. ^{1}H RMN (500 MHz, CLOROFORMO-d) δ 3.98-3.81 (m, 1H), 3.69-3.52 (m, 2H), 3.42-3.25 (m, 1H), 3.16-2.96 (m, 1H), 1.86-1.64 (m, 3H), 1.48 (s, 9H), 0.96 (d, J=7.0 Hz, 3H).

INTERMEDIO 59

Trans-4-(benzoiloxi)-3-metilpiperidina-1-carboxilato de (+/-) terc-butilo

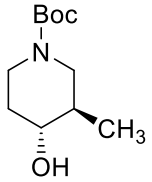


(I-59)

A una solución de cis-4-hidroxi-3-metilpiperidina-1-carboxilato de (+/-) terc-butilo (0.982 g, 4.56 mmol) en THF (8 mL), se añadió trifenilfosfina (1.675 g, 6.39 mmol) y ácido benzoico (0.780 g, 6.39 mmol). A continuación, se añadió por goteo a 0 ºC (E) -diazen-1,2-dicarboxilato de di-terc-butilo (1.470 g, 6.39 mmol) en THF y la mezcla se calentó y agitó a temperatura ambiente durante la noche. Luego la mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida usando acetato de etilo en hexanos (10-30%) como eluyente. Las fracciones homogéneas se combinaron y se evaporaron al vacío para proporcionar el producto como un aceite viscoso e incoloro (0,77 g, 2.411 mmol, rendimiento del 52.9%). ^{1}H RMN (500 MHz, CLOROFORMO-d) δ 8.07 (d, J=7.6 Hz, 2H), 7.66-7.53 (m, 1H), 7.51-7.40 (m, 2H), 4.94-4.73 (m, 1H), 4.10-3.94 (m, 2H), 3.21-2.99 (m, 1H), 2.89-2.58 (m, br, 1H), 2.22-2.03 (m, 1H), 1.99-1.86 (m, 1H), 1.69-1.60 (m, 1H), 1.50 (s, 9H), 1.01 (d, J=6.6 Hz, 3H).

INTERMEDIO 60

(+/-) trans-4-hidroxi-3-metilpiperidina-1-carboxilato de terc-butilo

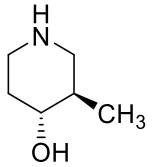


(I-60)

A una solución de trans-4- (benzoiloxi) -3-metilpiperidina-1-carboxilato de (+/-) terc-butilo (0.761 g, 2.383 mmol) en MeOH (10 mL), se añadió hidróxido de sodio (0.476 g, 11.91 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Luego la mezcla se concentró bajo presión reducida y el residuo se particionó entre acetato de etilo y agua. Luego la capa orgánica se separó, se lavó secuencialmente con agua y salmuera, luego se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se evaporó al vacío para proporcionar el producto como un aceite viscoso e incoloro (446 mg, 2.072 mmol, rendimiento del 87%). ^{1}H RMN (500 MHz, CLOROFORMO-d) δ 4.16-3.88 (m, 2H), 3.37-3.19 (m, 1H), 2.93-2.75 (m, 1H), 2.67-2.34 (m, br, 1H), 2.00-1.84 (m, 1H), 1.55-1.40 (m, 11H), 1.02 (d, J=6.6 Hz, 3H).

INTERMEDIO 61

(+/-) trans-3-metilpiperidin-4-ol

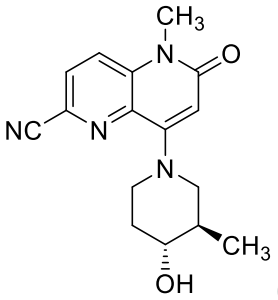


(I-61)

A una solución de trans-4-hidroxi-3-metilpiperidina-1-carboxilato de (+/-) terc-butilo (440 mg, 2.044 mmol) en DCM (3 mL), se añadió TFA (1 ml, 12.98 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se concentró al vacío para proporcionar la sal TFA del compuesto del título en forma de un aceite viscoso incoloro.

INTERMEDIO 62

(+/-) 8-(trans-4-hidroxi-3-metilpiperidin-1-il)-5-metil-6-oxo-5,6-dihiro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo

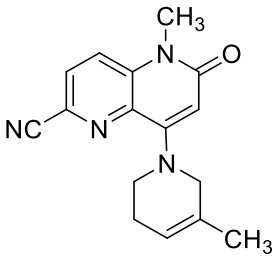


(I-62)

Se añadió (+/-) trans-3-metilpiperidin-4-ol, trifluoroacetato (468 mg, 2.044 mmol) a una solución de trifluorometanosulfonato de 6-ciano-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,5 -naftiridin-4-ilo (487 mg, 1.460 mmol) y base de Hunig (1.275 mL, 7.30 mmol) en DMF (5 mL). La mezcla de reacción se calentó a 85 °C durante la noche. La mezcla se diluyó con agua y se separó un sólido amarillo que se recolectó mediante filtración y se secó al vacío para proporcionar el producto como un sólido (385 mg, 1,290 mmol, 88% de rendimiento). LCMS: *(m/z)*:$(M+H)^+$ = 299. ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.16 (d, J=8.9 Hz, 1H), 8.07 (d, J=8.9 Hz, 1H), 6.07 (s, 1H), 4.72 (d, J=5.5 Hz, 1H),4.08-3.96 (m, 1H), 3.94-3.85 (m, 1H), 3.53 (s, 3H), 3.25-3.14 (m, 1H), 3.00-2.88 (m, 1H), 2.72-2.62 (m, 1H), 1.97-1.83 (m, 1H), 1.70-1.49 (m, 2H), 0.98 (d, J=6.6 Hz, 3H).

INTERMEDIO 63

6-ciano-1-metil-4-(5-metil-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il)-1,5-naftiridin-2(1H)-ona



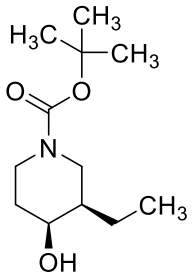
(I-63)

Un vial de centelleo seco de 20 ml equipado con un tabique se cargó con trifenilfosfano (soportado por polímero) 3 mmol/g (2.212 ml, 0.664 mmol) y luego se evacuó y se lavó abundantemente con nitrógeno. Luego se añadió THF (2 mL), seguido después de ~ 1 minuto por 4- (trifluorometoxi) fenol (0.039 ml, 0.302 mmol). La mezcla resultante se mezcló brevemente, después de lo cual se añadió una solución de (E)-diazeno-1,2-dicarboxilato de di-terc-butilo (111 mg, 0.483 mmol) en THF (1 mL) mediante una jeringa en

una sola porción. La mezcla se agitó en un agitador orbital durante 3 minutos, después de lo cual se añadió una solución de 8- (trans-4-hidroxi-3-metilpiperidin-1-il) -5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridin-2-carbonitrilo (90 mg, 0,302 mmol)) en THF (2 ml) en una sola porción. Luego se agitó el vial a temperatura ambiente durante la noche. Posteriormente, la mezcla de reacción se filtró y se evaporó hasta sequedad. El residuo se disolvió en 2 mL de DMF y la solución resultante se fraccionó mediante LC/MS preparativa con las siguientes condiciones: Columna: XBridge C18, 200 mm x 19 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95: 5 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Gradiente: una retención de 0 minutos al 31% B, 31-71% B durante 25 minutos, luego se mantuvo 5 minutos a 100% B; Tasa de flujo: 20 mL/min; Temperatura de columna: 25 °C. La recolección de fracciones fue activada por señales UV. Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga. El rendimiento del producto fue de 32.9 mg y su pureza estimada por análisis LCMS fue del 100%. Se utilizó LC/MS analítica para determinar la pureza. Condiciones de inyección 1: Columna: Waters XBridge C18, 2.1 mm x 50 mm, partículas de 1.7 µm; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95: 5 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0 % de B a 100 % de B durante 3 min, seguido de una retención de 0,50 min al 100 % de B; Flujo: 1 ml / min; Detección: MS y UV (220 nm). Resultados de la inyección 1: Pureza: 100,0 %; Masa observada: 281.11; Tiempo de retención: 1.86 min. Condiciones de inyección 2: Columna: Waters XBridge C18, 2.1 mm x 50 mm, partículas de 1.7 µm; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo: agua con ácido trifluoroacético al 0.1%; Fase móvil B: 95: 5 acetonitrilo: agua con 0.1% de ácido trifluoroacético; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0% B a 100% B durante 3 minutos, luego un retención de 0.50 minutos a 100% B; Fluido: 1 ml/min; Detección: MS y UV (220 nm). Resultados de la inyección 2: Pureza: 100,0 %; Masa observada: 281.11; Tiempo de retención: 1.69 min. ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.19-8.12 (m, 1H), 8.10-8.02 (m, 1H), 6.08-6.02 (m, 1H), 5.65-5.56 (m, 1H), 3.77-3.73 (m, 2H), 3.69-3.64 (m, 2H), 3.56-3.51 (m, 2H), 2.32-2.22 (m, 2H), 1.76-1.66 (m, 3H).

INTERMEDIO 64

Cis-3-etil-4-hidroxipiperidina-1-carboxilato de (+/-) terc-butilo

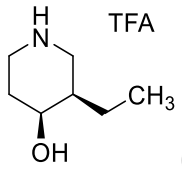


(I-64)

Se añadió por goteo una solución 1 M de L-Selectride (16.50 ml, 16.50 mmol) en THF a una solución de 3-etil-4-oxopiperidina-1-carboxilato de terc-butilo (2.5 g, 11.00 mmol) en THF (10 ml).) a -78 °C. La mezcla de reacción se agitó bajo nitrógeno durante 2 horas, seguido de la adición secuencial de EtOH (2 mL), agua (5 mL) y una solución de NaOH 1 M (5 mL) a la misma temperatura. Luego la mezcla de reacción se calentó a 0 ºC y se añadió una solución acuosa al 30%. Se añadió por goteo H_2O_2 (5 mL). Se retiró el baño frío y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 2 horas, después de lo cual se diluyó con EtOAc. Precipitó un sólido blanco insoluble que se eliminó mediante filtración. El filtrado se recolectó, se lavó secuencialmente con una solución saturada de $NaHCO_3$ y salmuera, y luego se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se evaporó bajo presión reducida para proporcionar un aceite viscoso incoloro. Esta mezcla se fraccionó usando cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice usando EtOAc al 10-30% en hexanos como eluyente. Se recolectaron fracciones homogéneas y se evaporaron al vacío para proporcionar el producto como un aceite incoloro (1.6 g, 6.98 mmol, rendimiento del 63,4%). LCMS: $(M-(t\text{-}Bu)+ACN+H)^+$ = 215.35. ^{1}H RMN (500 MHz, CLOROFORMO-d). Todas las señales fueron muy amplias.

INTERMEDIO 65

(+/-) cis-3-etilpiperidin-4-ol, sal de TFA.



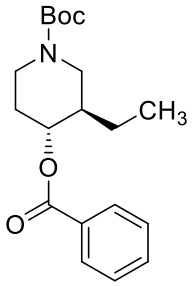
(I-65)

Se añadió TFA (2 ml, 26.0 mmol) a una solución de cis-3-etil-4-hidroxipiperidin-1-

carboxilato de terc-butilo (1.6 g, 6.98 mmol) en DCM (5 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche, después de lo cual se concentró bajo presión reducida para proporcionar el producto como un aceite viscoso de color amarillo pálido, sal de TFA (1.65 g, 6.78 mmol, rendimiento del 97%). ^{1}H RMN (500 MHz, CLOROFORMO-d) δ 9.03-8.82 (m, 1H), 8.82-8.60 (m, 1H), 4.19-4.02 (m, 1H), 3.38-3.20 (m, 2H), 3.17-2.99 (m, 2H), 2.08-1.97 (m, 2H), 1.90-1.80 (m, 1H), 1.52-1.40 (m, 1H), 1.40-1.29 (m, 1H), 1.02-0.94 (m, 3H).

INTERMEDIO 66

trans-4-(benzoiloxi)-3-etolpiperidina-1-carboxilato de (+/-) terc-butilo

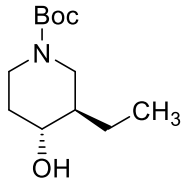


(I-66)

A una solución de cis-3-etil-4-hidroxipiperidin-1-carboxilato de (+/-) terc-butilo (1,5 g, 6.54 mmol) en THF (10 mL), se añadió trifenilfosfina (2.402 g, 9.16 mmol) y ácido benzoico (1.118 g, 9.16 mmol). Se añadió (E) -diazeno-1,2-dicarboxilato de di-terc-butilo (2.109 g, 9.16 mmol) en porciones a 0 ºC. La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó bajo nitrógeno durante la noche. Luego la mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida usando acetato de etilo en hexanos (0-20%) como eluyente. Las fracciones homogéneas se combinaron y se evaporaron al vacío para proporcionar el producto como un aceite viscoso e incoloro (1.70 g, 5.10 mmol, 78% de rendimiento).

INTERMEDIO 67

Trans-3-etil-4-hidroxipiperidina-1-carboxilato de (+/-) terc-butilo

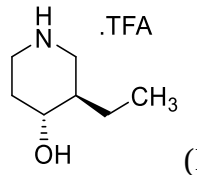


(I-67)

A una solución de trans-4- (benzoiloxi) -3-etilpiperidina-1-carboxilato de (+/-) terc-butilo (1.7 g, 5.10 mmol) en MeOH (15 mL), se añadio hidróxido de sodio (1.020 g, 25.5 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Luego la mezcla se concentró bajo presión reducida y el residuo se particionó entre acetato de etilo y agua. Luego la capa orgánica se separó, se lavó secuencialmente con agua y salmuera, luego se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se evaporó al vacío para proporcionar el producto crudo como un aceite viscoso. La mezcla se fraccionó usando cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice usando acetato de etilo al 10-30% en hexanos como eluyente. Las fracciones homogéneas se combinaron y se evaporaron bajo presión reducida para proporcionar trans-3-etil-4-hidroxipiperidin-1-carboxilato de terc-butilo (0.68 g, 2.97 mmol, rendimiento del 58.2%) como un aceite incoloro viscoso. ^{1}H RMN (500 MHz, CLOROFORMO-d) δ 3.95 (br d, *J*=12.6 Hz, 1H), 3.46 (br d, *J*=0.9 Hz, 1H), 3.05-2.87 (m, 1H), 1.97-1.87 (m, 1H), 1.75 (br d, *J*=1.6 Hz, 1H), 1.51-1.40 (m, 11H), 1.40-1.30 (m, 1H), 1.25-1.15 (m, 1H), 0.99 (t, *J*=7.4 Hz, 3H). El espectro era amplio y no podía asignarse por completo.

INTERMEDIO 68

(+/-) trans-3-etilpiperidin-4-ol, TFA



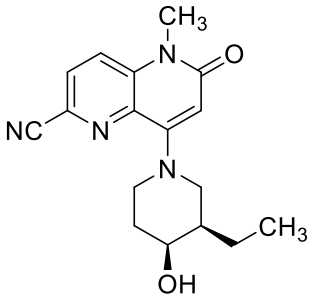
(I-68)

A una solución de trans-3-etil-4-hidroxipiperidin-1-carboxilato de (+/-) terc-butilo (0.3 g, 1.308 mmol) en diclorometano (3 mL), se añadió 1 mL de TFA. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla se concentró al vacío.

INTERMEDIO 69

(+/-) 8-(cis-3-etil-4-hidroxipiperidin-1-il)-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-

carbonitrilo



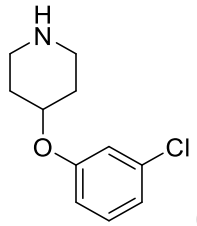
(I-69)

Se añadió sal TFA de (+/-) cis-3-etilpiperidin-4-ol (1.2 g, 4.93 mmol) a una solución de trifluorometanosulfonato de 6-ciano-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,5 -naftiridin-4-ilo (1.370 g, 4.11 mmol) y base de Hunig (2.87 ml, 16.45 mmol) en DMF (8 mL). La mezcla de reacción se calentó a 85 ºC durante la noche en nitrógeno. La mezcla resultante se diluyó con agua y luego se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera y luego se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se evaporaron bajo presión reducida para proporcionar el producto crudo como un sólido de color naranja. El producto se trituró con metanol y el sólido residual se recolectó mediante filtración y se secó al aire para proporcionar el producto como un sólido de color amarillo claro (520 mg, 1.665 mmol, rendimiento del 40.5%). Luego se purificó una parte del filtrado en las siguientes condiciones: Columna: XBridge C18, 200 mm x 19 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95: 5 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Gradiente: una retención de 0 minutos al 10% B, 10-50% B durante 22 minutos, luego se mantuvo 4 minutos a 100% B; Tasa de flujo: 20 mL/min; Temperatura de columna: 25 °C. La recolección de fracciones fue activada por señales de MS y UV. Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga. Se utilizó LC/MS analítica para determinar la pureza final. Condiciones de inyección 1: Columna: Waters XBridge C18, 2.1 mm x 50 mm, partículas de 1.7 µm; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95: 5 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0 % de B a 100 % de B durante 3 min, seguido de una retención de 0,50 min al 100 % de B; Flujo: 1 ml / min; Detección: MS y UV (220 nm). Resultados de la inyección 1: Pureza: 98,5 %; Masa observada: 313.15; Tiempo de retención: 1.17 min. Condiciones de inyección 2:

Columna: Waters XBridge C18, 2.1 mm x 50 mm, partículas de 1.7 µm; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo: agua con ácido trifluoroacético al 0.1%; Fase móvil B: 95: 5 acetonitrilo: agua con 0.1% de ácido trifluoroacético; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0 % de B a 100 % de B durante 3 min, seguido de una retención de 0,50 min al 100 % de B; Flujo: 1 ml / min; Detección: MS y UV (220 nm). Resultados de la inyección 2: Pureza: 99,3 %; Masa observada: 313.13; Tiempo de retención: 1.22 min. ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.17-8.10 (m, 1H), 8.10-8.02 (m, 1H), 6.11-6.01 (m, 1H), 4.70-4.62 (m, 1H), 3.91-3.84 (m, 1H), 3.75-3.66 (m, 1H), 3.31-3.22 (m, 1H), 3.14-3.05 (m, 1H), 1.87-1.71 (m, 2H), 1.71-1.60 (m, 1H), 1.49-1.36 (m, 1H), 1.34-1.21 (m, 1H), 1.00-0.86 (m, 3H). El espectro completo no se asignó por completo debido a la técnica de supresión de agua utilizada.

INTERMEDIO 70

4-(3-clorofenoxi)piperidina.



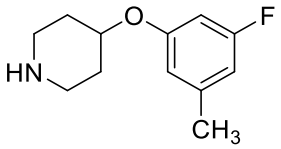
(70)

Se añadió trifenilfosfina (156 mg, 0.596 mmol) a una solución de 4-hidroxipiperidina-1-carboxilato de terc-butilo (100 mg, 0.497 mmol) y 3-clorofenol (63.9 mg, 0.497 mmol) en THF (5 mL). La mezcla de reacción se agitó a 0 ºC durante 15 min, después de lo cual se añadió por goteo DIAD (0.116 ml, 0.596 mmol). Luego la mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó bajo nitrógeno durante la noche. La reacción se apagó mediante la adición de agua y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (2 x 20 mL). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar el producto crudo como un sólido amarillo. Este material se disolvió en DCM (5 mL) y se añadió 3 mL de TFA. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y luego se concentró para proorcionar un aceite viscoso amarillo. La mezcla se purificó usando HPLC preparativa de fase inversa usando un sistema de tampón CH3OH-H_2O-TFA. Las fracciones homogéneas se combinaron y se

evaporaron a presión reducida para proporcionar la sal de TFA del compuesto del título como un sólido blanco (101.5 mg, 0.312 mmol, rendimiento del 62.7%). LCMS: *(m/z)*:$(M+H)^+$ = 212.0. ^{1}H RMN (400 MHz, METANOL-d_4) δ 7.30 (t, J=8.2 Hz, 1H), 7.08-7.06 (m, 1H), 7.03-6.99 (m, 1H), 6.98-6.94 (m, 1H), 4.96-4.87 (m, 1H), 4.79-4.66 (m, 1H), 3.48-3.37 (m, 2H), 3.28-3.15 (m, 2H), 2.25-2.11 (m, 2H), 2.11-1.96 (m, 2H).

INTERMEDIO 71

4-(3-fluoro-5-metilfenoxi)piperidina

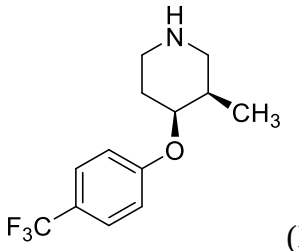


(I-71)

Se añadió trifenilfosfina sobre soporte sólido (3 mmol /g) (289 mg, 1.1 mmol) a un vial de centelleo seco de 20 mL que luego se tapó y se lavó abundantemente con nitrógeno. La resina se suspendió en DCM (3 mL) y el vial de reacción se colocó en un agitador orbital durante 2 min. Luego se añadió 3-fluoro-5-metilfenol (0.081 ml, 0.745 mmol) en una sola porción y la mezcla se agitó adicionalmente brevemente, después de lo cual se añadió (E) -diazeno-1,2-dicarboxilato de di-terc-butilo (183 mg, 0.795 mmol). Luego la mezcla se agitó durante 3 min más, y luego se agitó 4-hidroxipiperidin-1-carboxilato de terc-butilo (100 mg, 0.497 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La suspensión se filtró y la resina se lavó con DCM. Los lavados y los filtrados se combinaron y se evaporaron bajo presión reducida. El residuo se trató con 6 mL de una mezcla de DCM y TFA, 1:1 durante 30 min, y la mezcla resultante se evaporó hasta sequedad. El residuo se disolvió en DCM y se añadió una solución de NaOH 5 N. La mezcla se extrajo usando DCM. Los extractos se combinaron, se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar el producto como un aceite incoloro (63 mg, 61%). LCMS: *(m/z)*:$(M+H)^+$ = 210.10.

INTERMEDIO 72

(+/-) cis-3-metil-4-(4-(trifluorometil)fenoxi)piperidina, TFA.



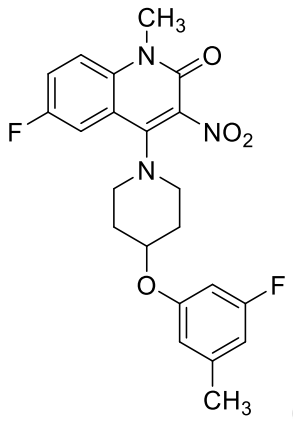
(I-72)

A una solución de cis-4-hidroxi-3-metilpiperidina-1-carboxilato de terc-butilo (100 mg, 0.464 mmol) en THF (2 ml), solución 1.0 M de bis (trimetilsilil)amida de potasio (1.161 ml, 1.161 mmol)) en THF. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min, luego se añadió 1-fluoro-4- (trifluorometil)benceno (114 mg, 0.697 mmol) en THF (1 mL). Luego la mezcla de reacción se calentó a 60 ºC durante 4 horas. Luego la reacción se apagó con agua. La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se evaporó bajo presión reducida para proporcionar un aceite. El producto se fraccionó usando HPLC preparativa usando un sistema CH_3CN-H_2O-TFA como eluyente. Las fracciones homogéneas se combinaron y se concentraron bajo presión reducida durante 24 horas. El residuo se disolvió en DCM (3 mL) y se añadió 1 mL de TFA. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche y luego se concentró al vacío para proporcionar la sal TFA del compuesto del título en forma de un sólido blanco (120 mg, 0.321 mmol, rendimiento del 69,2%). LCMS: *(m/z)*:$(M+H)^+$ =260. ^{1}H RMN (CD_3OD): ^{1}H RMN (500 MHz, METHANOL-d_4) δ 7.63 (br d, J=8.5 Hz, 2H), 7.19 (d, J=8.5 Hz, 2H), 4.77-4.73 (m, 1H), 3.28-3.12 (m, 4H), 2.33-2.18 (m, 2H), 2.08-1.93 (m, 1H), 1.11 (d, J=6.9 Hz, 3H).

Se utilizó el siguiente método (Método A) para preparar varios de los siguientes ejemplos de la presente invención.

EJEMPLO 1

6-fluoro-4-(4-(3-fluoro-5-metilfenoxi)piperidin-1-il)-1-metil-3-nitroquinolin-2(1H)-ona



(1)

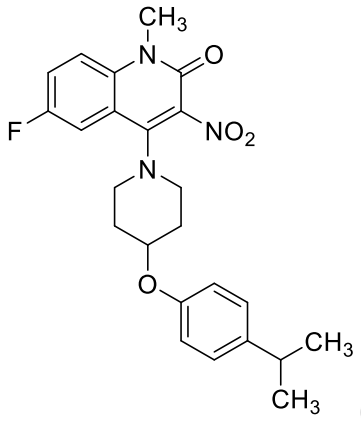
Se añadió 4- (3-fluoro-5-metilfenoxi)piperidina (20 mg, 0.096 mmol) a una solución de 4-cloro-6-fluoro-1-metil-3-nitroquinolin-2(1H)-ona (20.44 mg , 0.080 mmol) y base de Hunig (0.028 ml, 0.159 mmol) en DMF y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Luego mezcla de reacción cruda se filtró, posteriormente se purificó mediante LC/MS preparativa con las siguientes condiciones: Columna: XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95:5 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Gradiente: 41-81% B durante 25 minutos, luego se mantuvo 6 minutos a 100% B; Fluido: 20 mL\min. Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga. El rendimiento del producto fue de 22.1 mg y su pureza estimada por análisis LCMS fue del 100%. Se utilizó LC/MS analítica para determinar la pureza final. Condiciones de inyección 1: Columna: Waters XBridge C18, 2.1 mm x 50 mm, partículas de 1.7 µm; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95: 5 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiante: 0 % de B a 100 % de B durante 3 min, seguido de una retención de 0,75 min al 100 % de B; Flujo: 1 ml / min; Detección: MS y UV (220 nm). Resultados de la inyección 1: Pureza: 100,0 %; Masa observada: 429.94; Tiempo de retención: 2.34 min. Condiciones de inyección 2: Columna: Waters XBridge C18, 2.1 mm x 50 mm, partículas de 1.7 µm; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo: agua con ácido trifluoroacético al 0.1%; Fase móvil B: 95: 5 acetonitrilo: agua con 0.1% de ácido trifluoroacético; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0% B a 100% B durante 3 minutos, luego se mantuvo 0.75 minutos a 100% B; Fluido: 1 ml/min; Detección: MS y UV (220 nm). Resultados de la inyección 2: Pureza: 100,0 %; Masa observada:

429.95; Tiempo de retención: 2.33 min. ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.76-7.57 (m, 3H), 6.75-6.62 (m, 2H), 6.64-6.55 (m, 1H), 4.68 (dt, J=7.7, 3.9 Hz, 1H), 3.66 (s, 3H), 3.45-3.31 (m, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.22-2.10 (m, 2H), 1.97-1.81 (m, 2H). No se logró una asignación completa de todos los picos en el espectro debido a la técnica de supresión de agua empleada en el experimento de RMN.

Los siguientes ejemplos se prepararon de acuerdo con el Método B.

EJEMPLO 2

6-fluoro-4-(4-(4-isopropilpfenoxi)piperidin-1-il)-1-metil-3-nitroquinolin-2(1H)-ona



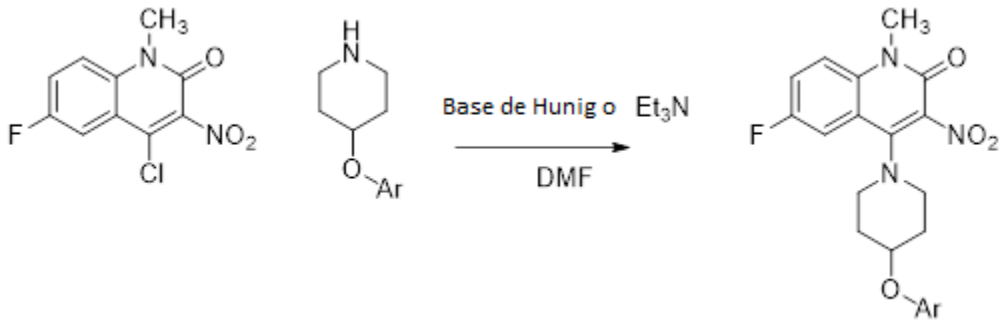
(2)

Se añadió trifenilfosfano sobre soporte sólido 3 mmol/g (82.0 mg, 0.313 mmol) a un vial de centelleo seco de 20 mL. La resina se suspendió en DCM anhidro (3 mL) durante un período de 2 min bajo nitrógeno. Se añadió 4-isopropilfenol (12.72 mg, 0.093 mmol), seguido después de 5 min por la adición de (E) -diazeno-1,2-dicarboxilato de di-terc-butilo (22.93 mg, 0.100 mmol). La suspensión resultante se agitó en un agitador orbital durante 3 minutos, y se añadió 6-fluoro-4- (4-hidroxipiperidin-1-il)-1-metil-3-nitroquinolin-2(1H)-ona (20 mg, 0.062 mmol) en una sola porción. Se continuó agitando a temperatura ambiente durante la noche. Luego la mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se trituró con 2 mL de DMF. Luego se filtró la suspensión y se fraccionó el producto crudo usando LC/MS preparativa con las siguientes condiciones: Columna: XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95:5 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Gradiente: 53-93% B

durante 20 minutos, luego se mantuvo 6 minutos a 100% B; Fluido: 20 mL\min. Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga. El rendimiento del producto fue de 8.8 mg y su pureza estimada por análisis LCMS fue del 100%. Se utilizó LC/MS analítica para determinar la pureza final. Condiciones de inyección 1: Columna: Waters XBridge C18, 2.1 mm x 50 mm, partículas de 1.7 µm; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo: agua con ácido trifluoroacético al 0.1%; Fase móvil B: 95: 5 acetonitrilo: agua con 0.1% de ácido trifluoroacético; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0 % de B a 100 % de B durante 3 min, seguido de una retención de 0,75 min al 100 % de B; Flujo: 1 ml / min; Detección: MS y UV (220 nm). Resultados de la inyección 1: Pureza: 100,0 %; Masa observada: 440.16; Tiempo de retención: 2.56 min. Condiciones de inyección 2: Columna: Waters XBridge C18, 2.1 mm x 50 mm, partículas de 1.7 µm; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95: 5 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0 % de B a 100 % de B durante 3 min, seguido de una retención de 0,75 min al 100 % de B; Flujo: 1 ml / min; Detección: MS y UV (220 nm). Resultados de la inyección 2: Pureza: 100,0 %; Masa observada: 440.18; Tiempo de retención: 2.54 min. ^{1}H RMN (600 MHz, DMSO-d_6) δ 7.74-7.67 (m, 2H), 7.63 (dd, J=9.4, 2.0 Hz, 1H), 7.16 (br d, J=8.4 Hz, 2H), 6.93 (br d, J=8.8 Hz, 2H), 4.62 (br s, 1H), 3.64 (s, 3H), 3.14-3.07 (m, 1H), 2.87-2.77 (m, 1H), 2.19-2.07 (m, 2H), 1.93-1.83 (m, 2H), 1.17 (d, J=7.0 Hz, 6H). Algunos picos asociados con el anillo de piperazina fueron oscurecidos por las técnicas de supresión de agua utilizadas en la adquisición del espectro.

De manera similar, se prepararon los siguientes ejemplos.

Método A



Método B:

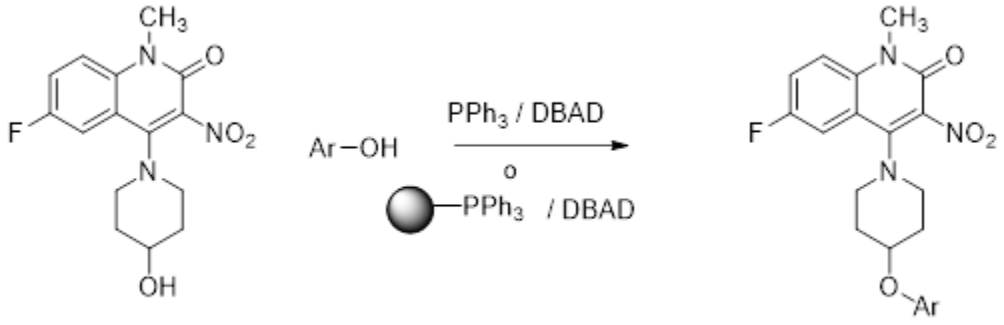
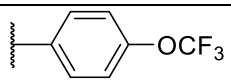
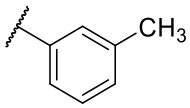
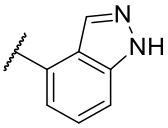
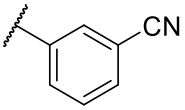
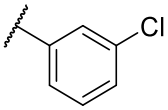
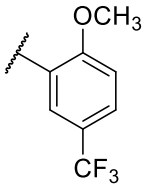
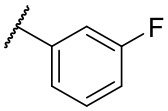


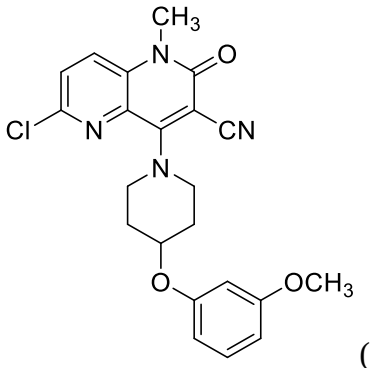
TABLA 2

Ej. No.	Estructura Ar	Estéreo. Química	Método LCMS	LCMS RT	*(m/z)*: $(M+H)^+$	Synth. Método:
3		A	1	2,40	482,0	B
4		A	1	2,34	412,1	B
5		A	1	1,76	438,1	B
6		A	1	2,10	423,1	B
7		A	1	2,39	432,1	B
8		A	1	2,32	496,1	B
9		A	1	2,26	416,1	B

Se utilizó el Método A para preparar varios de los siguientes ejemplos.

EJEMPLO 10

6-cloro-4-(4-(3-metoxifenoxi)piperidin-1-il)-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrilo



(10)

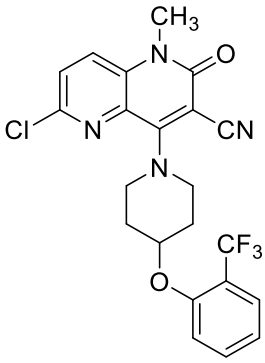
A una solución de clorhidrato de 4,6-dicloro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carbonitrilo (15 mg, 0.052 mmol) en DMF (1.5 mL), se añadió clorhidrato de 4- (3-metoxifenoxi)piperidina (13.84 mg, 0.057 mmol) y trietilamina (0.036 ml, 0.258 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Luego se diluyó con metanol (2 mL), se filtró y la mezcla cruda se purificó mediante LC/MS preparativa con las siguientes condiciones: Columna: XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95:5 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Gradiente: 38-78% B durante 20 minutos, luego se mantuvo 4 minutos a 100% B; Fluido: 20 mL\min. Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga. El rendimiento del producto fue de 16.5 mg y su pureza estimada por análisis LCMS fue del 100%. Se utilizó LC/MS analítica para determinar la pureza final. Condiciones de inyección 1: Columna: Waters XBridge C18, 2.1 mm x 50 mm, partículas de 1.7 µm; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95: 5 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0 % de B a 100 % de B durante 3 min, seguido de una retención de 0,75 min al 100 % de B; Flujo: 1 ml / min; Detección: MS y UV (220 nm). Resultados de la inyección 1: Pureza: 100,0 %; Masa observada: 425.06; Tiempo de retención: 2.05 min. Condiciones de inyección 2: Columna: Waters XBridge C18,

2.1 mm x 50 mm, partículas de 1.7 µm; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo: agua con ácido trifluoroacético al 0.1%; Fase móvil B: 95: 5 acetonitrilo: agua con 0.1% de ácido trifluoroacético; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0% B a 100% B durante 3 minutos, luego se mantuvo 0.75 minutos a 100% B; Fluido: 1 ml/min; Detección: MS y UV (220 nm). Resultados de la inyección 2: Pureza: 100,0 %; Masa observada: 425.1; Tiempo de retención: 2.09 min. ^{1}H RMN (600 MHz, DMSO-d_6) δ 8.07 (br d, *J*=8.8 Hz, 1H), 7.81 (br d, *J*=8.8 Hz, 1H), 7.20 (t, *J*=8.3 Hz, 1H), 6.65-6.49 (m, 3H), 4.78 (dt, *J*=7.4, 3.8 Hz, 1H), 4.09-3.97 (m, 2H), 3.77-3.69 (m, 4H), 2.19 (td, *J*=6.1, 2.9 Hz, 2H), 1.99-1.79 (m, 2H). No se asignó el espectro completo debido a la técnica de supresión de agua utilizada en la adquisición del espectro.

Se utilizó el siguiente método (Método B) para preparar varios de los siguientes ejemplos de la presente invención.

EJEMPLO 11

6-cloro-1-metil-2-oxo-4-(4-(2-(trifluorometil)fenoxi)piperidin-1-il)-1,2-dihidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrilo



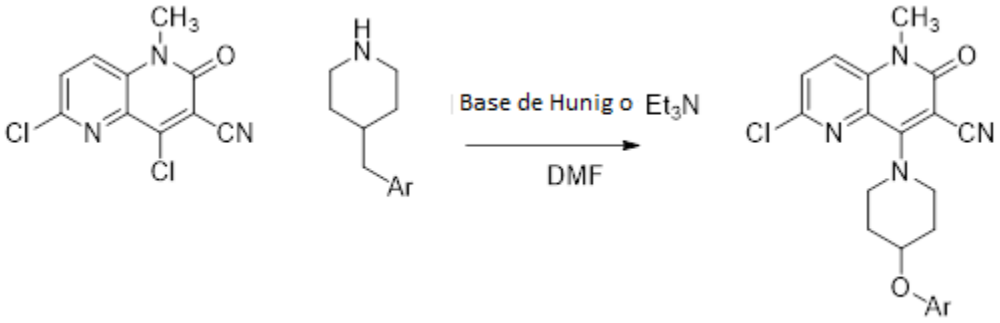
(11)

A una solución de 2-(trifluorometil)fenol (30.5 mg, 0.188 mmol) en DCM (2 mL), se añadió trifenilfosfano (49.4 mg, 0.188 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 min, luego se añadió 6-cloro-4- (4-hidroxipiperidin-1-il)-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3- carbonitrilo (15 mg, 0.047 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 15 min antes de añadir DIAD (0.037 ml, 0.188 mmol) en una sola porción. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente bajo nitrógeno durante la noche. Luego se

concentró al vacío y el residuo se disolvió en una mezcla 1:1 de CAN y DMF (1.8 mL). Luego esta mezcla cruda se purificó mediante LC/MS preparativa con las siguientes condiciones: Columna: XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95:5 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Gradiente: 41-81% B durante 20 minutos, luego se mantuvo 5 minutos a 100% B; Fluido: 20 mL\min. Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga. El rendimiento del producto fue de 8.0 mg y su pureza estimada por análisis LCMS fue del 100%. Se utilizó LC/MS analítica para determinar la pureza final. Condiciones de inyección 1: Columna: Waters XBridge C18, 2.1 mm x 50 mm, partículas de 1.7 µm; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95: 5 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0 % de B a 100 % de B durante 3 min, seguido de una retención de 0,75 min al 100 % de B; Flujo: 1 ml / min; Detección: MS y UV (220 nm). Resultados de la inyección 1: Pureza: 100,0 %; Masa observada: 463.02; Tiempo de retención: 2.20 min. Condiciones de inyección 2: Columna: Waters XBridge C18, 2.1 mm x 50 mm, partículas de 1.7 µm; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo: agua con ácido trifluoroacético al 0.1%; Fase móvil B: 95: 5 acetonitrilo: agua con 0.1% de ácido trifluoroacético; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0 % de B a 100 % de B durante 3 min, seguido de una retención de 0,75 min al 100 % de B; Flujo: 1 ml / min; Detección: MS y UV (220 nm). Resultados de la inyección 2: Pureza: 100,0 %; Masa observada: 463.01; Tiempo de retención: 2.24 min. ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.08 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 7.82 (d, *J*=8.9 Hz, 1H), 7.65 (br d, *J*=7.0 Hz, 2H), 7.42 (br d, *J*=8.5 Hz, 1H), 7.11 (t, *J*=7.6 Hz, 1H), 5.03 (br s, 1H), 4.01-3.94 (m, 2H), 3.86-3.79 (m, 2H), 3.54 (s, 3H), 2.24 (br d, *J*=12.2 Hz, 2H), 1.96 (br d, *J*=6.4 Hz, 2H).

De manera similar a los dos métodos anteriores, se pueden preparar los siguientes ejemplos.

Método C:



Método D:

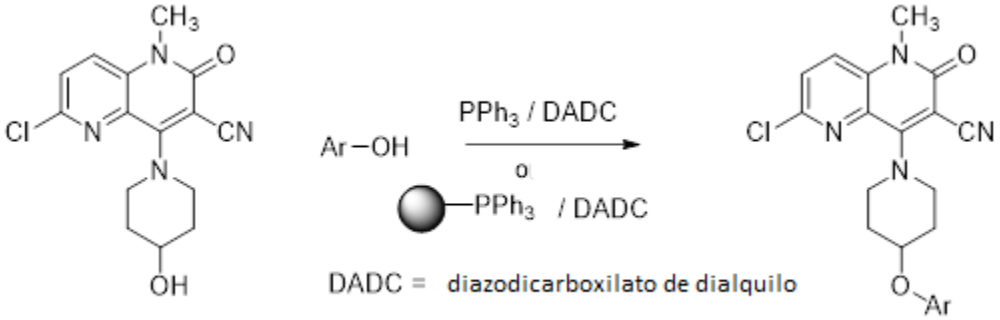
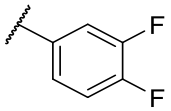
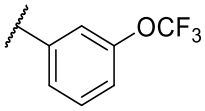
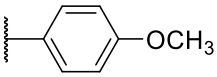
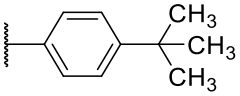
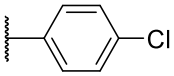
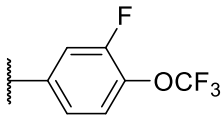
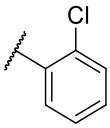
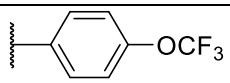
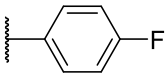
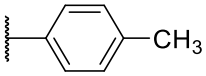
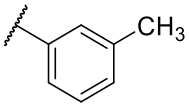
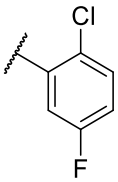
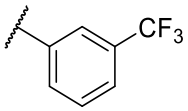
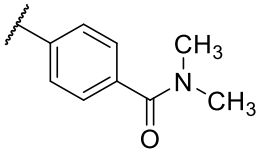
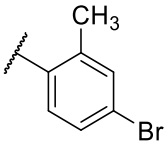
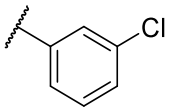
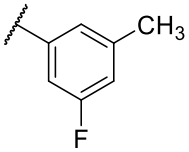
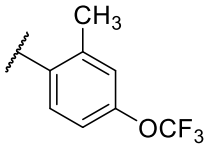
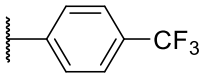
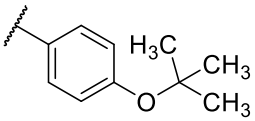
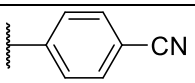
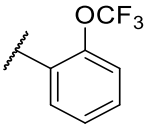
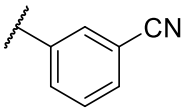
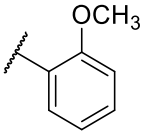
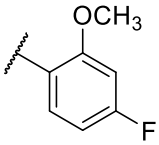
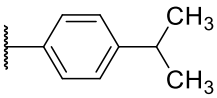
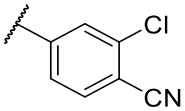
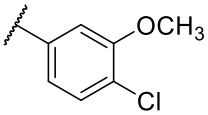
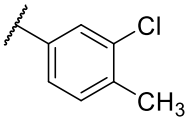
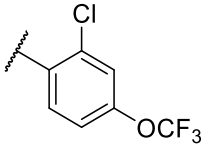
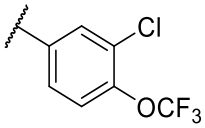
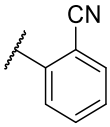
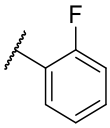
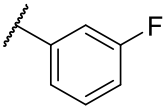
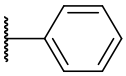


TABLA 3

Ej. No.	Estructura Ar	Estéreo. Química	Método LCMS	LCMS RT	*(m/z)*: $(M+H)^+$	Método :
12		A	1	2,14	431,1	B
13		A	1	2,31	479,0	B
14		A	1	2,00	425,1	B
15		A	1	2,53	451,0	A
16		A	2	4,22	428,9	A

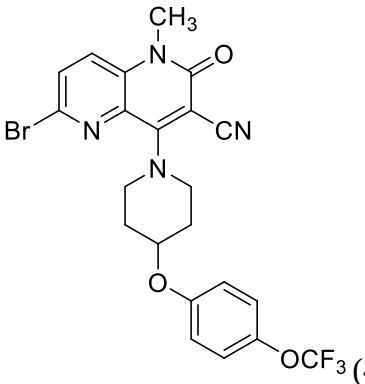
Ej. No.	Estructura Ar	Estéreo. Química	Método LCMS	LCMS RT	*(m/z)*: $(M+H)^+$	Método :
17		A	1	2,38	497,1	B
18		A	1	2,16	429,1	A
19		A	1	2,30	478,9	A
20		A	1	2,10	413,1	B
21		A	2	4,11	408,9	A
22		A	1	2,21	409,1	B
23		A	2	4,12	446,9	A
24		A	1	2,30	463,1	B
25		A	1	1,65	466,1	B
26		A	1	2,43	487,0	A
27		A	1	2,26	428,9	A

Ej. No.	Estructura Ar	Estéreo. Química	Método LCMS	LCMS RT	*(m/z)*: $(M+H)^+$	Método :
28		A	2	4,17	426,9	A
29		A	1	2,47	493,1	B
30		A	1	2,32	463,1	B
31		A	1	2,31	467,1	B
32		A	1	1,93	420,1	B
33		A	1	2,27	479,1	B
34		A	1	1,97	420,1	B
35		A	1	1,98	425,1	B
36		A	1	1,95	443,0	B
37		A	1	2,47	437,1	B
38		A	1	2,16	454,0	B

Ej. No.	Estructura Ar	Estéreo. Química	Método LCMS	LCMS RT	*(m/z)*: $(M+H)^+$	Método :
39		A	1	2,27	459,1	B
40		A	1	2,49	443,1	B
41		A	1	2,46	513,1	B
42		A	1	2,49	513,0	B
43		A	1	1,86	420,0	B
44		A	1	2,07	413,1	B
45		A	1	2,08	413,1	B
46		A	1	2,07	395,1	B

EJEMPLO 47

6-bromo-1-metil-2-oxo-4-(4-(4-(trifluorometoxi)fenoxi)piperidin-1-il)-1,2-dihidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrilo



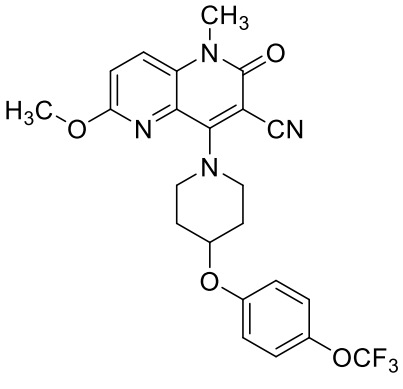
(47)

A una solución de 6-bromo-4-cloro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carbonitrilo (50 mg, 0.167 mmol) en DMF (4 mL), se añadió 4 -4-(trifluorometoxi)fenoxi)piperidina (48.1 mg, 0.184 mmol) y trietilamina (0,093 ml, 0.670 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y luego se inactivó mediante la adición de agua. Se separó un sólido de color blanco y se recolectó mediante filtración, 85 mg. Se disolvieron 20 mg de este material en una mezcla 1:1 de DMF y metanol, y esta solución se purificó mediante LC/MS preparativa con las siguientes condiciones: Columna: XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95:5 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Gradiente: 41-81% B durante 15 minutos, luego se mantuvo 5 minutos a 100% B; Fluido: 20 mL\min. Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga. El rendimiento del producto fue de 9.5 mg y su pureza estimada por análisis LCMS fue del 99%. Se utilizó LC/MS analítica para determinar la pureza final. Condiciones de inyección 1: Columna: Waters XBridge C18, 2.1 mm x 50 mm, partículas de 1.7 µm; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95: 5 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0 % de B a 100 % de B durante 3 min, seguido de una retención de 0,75 min al 100 % de B; Flujo: 1 ml / min; Detección: MS y UV (220 nm). Resultados de la inyección 1: Pureza: 98,7 %; Masa observada: 523.02; Tiempo de retención: 2.34 min. Condiciones de inyección 2: Columna: Waters XBridge C18, 2.1 mm x 50 mm, partículas de 1.7 µm; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo: agua con ácido trifluoroacético al 0.1%; Fase móvil B: 95: 5 acetonitrilo: agua con 0.1% de ácido trifluoroacético; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0 % de B a 100 % de B durante 3 min, seguido de una

retención de 0,75 min al 100 % de B; Flujo: 1 ml / min; Detección: MS y UV (220 nm). Resultados de la inyección 2: Pureza: 98,8 %; Masa observada: 523.03; Tiempo de retención: 2.36 min. ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.97-7.92 (m, 1H), 7.91-7.87 (m, 1H), 7.30 (br d, *J*=8.5 Hz, 2H), 7.14 (br d, *J*=8.9 Hz, 2H), 4.80 (br d, *J*=3.4 Hz, 1H), 4.12-3.99 (m, 2H), 3.72 (br t, *J*=10.1 Hz, 1H), 2.19 (br s, 2H), 1.95-1.80 (m, 2H). No se asignó el espectro completo debido a la técnica de supresión de agua utilizada en la adquisición del espectro.

EJEMPLO 48

6-metoxi-1-metil-2-oxo-4-(4-(4-(trifluorometoxi)fenoxi)piperidin-1-il)-1,2-dihidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrilo



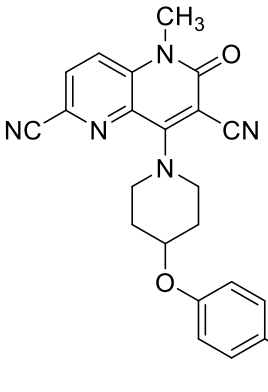
(48)

Se cargó 6-bromo-1-metil-2-oxo-4-(4- (4-(trifluorometoxi) fenoxi)piperidin-1-il) -1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carbonitrilo (30 mg , 0,057 mmol), 5-[di(1-adamantil)fosfino]-1', 3', 5'-trifenil-1'h- [1,4']bipirazol (3.80 mg, 5.73 µmol), carbonato de cesio (18.68 mg, 0.057 mmol) y $Pd(OAc)_2$ (0.644 mg, 2.87 µmol) en un vial seco que posteriormente se selló, se evacuó y se lavó abundantemente con nitrógeno. Luego se añadió acetonitrilo (2 ml) y metanol (0.1 ml) y la mezcla de reacción se calentó a 80 ºC durante la noche. El material crudo se purificó mediante LC/MS preparativa con las siguientes condiciones: Columna: XBridge C18, 200 mm x 19 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95: 5 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Gradiente: una retención de 0 minutos al 41% B, 41-81% B durante 25 minutos, luego se mantuvo 4 minutos a 100% B; Tasa de flujo: 20 mL/min; Temperatura de columna: 25 °C. La recolección de fracciones fue activada por señales de MS y UV. Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga. El

rendimiento del producto fue de 14.4 mg y su pureza estimada por análisis LCMS fue del 100%. Se utilizó LC/MS analítica para determinar la pureza final. Condiciones de inyección 1: Columna: Waters XBridge C18, 2.1 mm x 50 mm, partículas de 1.7 µm; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo: agua con ácido trifluoroacético al 0.1%; Fase móvil B: 95: 5 acetonitrilo: agua con 0.1% de ácido trifluoroacético; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0 % de B a 100 % de B durante 3 min, seguido de una retención de 0,75 min al 100 % de B; Flujo: 1 ml / min; Detección: MS y UV (220 nm). Resultados de la inyección 1: Pureza: 100,0 %; Masa observada: 475.04; Tiempo de retención: 2.24 min. Condiciones de inyección 2: Columna: Waters XBridge C18, 2.1 mm x 50 mm, partículas de 1.7 µm; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95: 5 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0 % de B a 100 % de B durante 3 min, seguido de una retención de 0,75 min al 100 % de B; Flujo: 1 ml / min; Detección: MS y UV (220 nm). Resultados de la inyección 2: Pureza: 100,0 %; Masa observada: 475.05; Tiempo de retención: 2.18 min. ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.02 (br d, *J*=9.2 Hz, 1H), 7.31 (br d, *J*=8.5 Hz, 2H), 7.25 (d, *J*=9.2 Hz, 1H), 7.15 (br d, *J*=8.9 Hz, 2H), 4.78 (br s, 1H), 4.14 (br d, *J*=12.5 Hz, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.79 (br t, *J*=9.6 Hz, 2H), 2.22 (br s, 2H), 1.91 (br d, *J*=8.2 Hz, 2H).

EJEMPLO 50

5-metil-6-oxo-8-(4-(4-(trifluorometoxi)fenoxi)piperidin-1-il)-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2,7-dicarbonitrilo



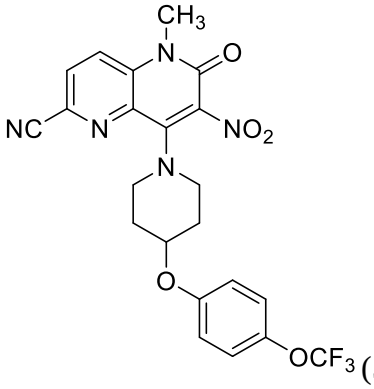
(50)

Se cargó 6-bromo-1-metil-2-oxo-4-(4- (4- (trifluorometoxi)fenoxi)piperidin-1-il)-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carbonitrilo (50 mg , 0.096 mmol), zinc (1.249 mg, 0.019 mmol),

cianuro de zinc (6.73 mg, 0.057 mmol) y complejo de diclorometano dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio (II) (7.80 mg, 9.55 µmol) en un vial de microondas seco que se selló, se evacuó y luego se lavó con nitrógeno. Se añadió NMP (4 mL) y la mezcla resultante se irradió en el microondas a 75 ºC durante 4.5 horas. Luego la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con acetonitrilo y se filtró. El filtrado se fraccionó usando HPLC preparativa de fase inversa usando un sistema CH_3CN-H_2O-TFA. Las fracciones homogéneas se combinaron, se neutralizaron con una solución saturada de $NaHCO_3$ y luego se concentraron al vacío. El producto se obtuvo en forma de un sólido amarillo (22.5 mg, 0.048 mmol, rendimiento del 50.2%). LCMS:*(m/z)* (método 2) RT = 4.39 min. *(m/z)*:$(M+H)^+$ = 470.1. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.28 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 8.17 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 7.31 (br d, *J*=8.8 Hz, 2H), 7.16 (d, *J*=9.0 Hz, 2H), 4.83 (dt, *J*=7.4, 4.0 Hz, 1H), 4.18-4.02 (m, 2H), 3.78 (br t, *J*=9.5 Hz, 2H), 3.55 (s, 3H), 2.29-2.16 (m, 2H), 2.02-1.84 (m, 2H).

EJEMPLO 51

5-metil-7-nitro-6-oxo-8-(4-(4-(trifluorometoxi)fenoxi)piperidin-1-il)-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo



(51)

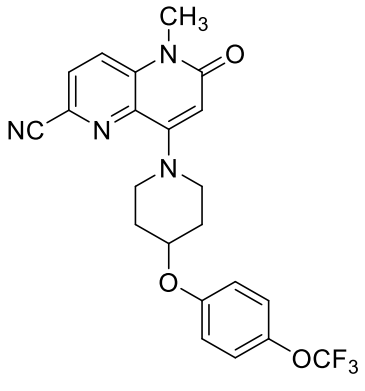
A una solución de 8-cloro-5-metil-7-nitro-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridin-2-carbonitrilo (15 mg, 0.057 mmol) en DMF (1.5 mL), se añadió 4 -(4(trifluorometoxi)fenoxi)piperidina (16.29 mg, 0.062 mmol) y trietilamina (0.024 ml, 0.170 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante el fin de semana. La solución resultante se purificó mediante HPLC preparativa con las siguientes condiciones: Columna: XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo:

agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95:5 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Gradiente: 38-78% B durante 20 minutos, luego se mantuvo 4 minutos a 100% B; Fluido: 20 mL\min. Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga. El rendimiento del producto fue de 19.1 mg y su pureza estimada por análisis LCMS fue del 99%. Se utilizó LC/MS analítica para determinar la pureza final. Condiciones de inyección 1: Columna: Waters XBridge C18, 2.1 mm x 50 mm, partículas de 1.7 µm; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo: agua con ácido trifluoroacético al 0.1%; Fase móvil B: 95: 5 acetonitrilo: agua con 0.1% de ácido trifluoroacético; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0 % de B a 100 % de B durante 3 min, seguido de una retención de 0,75 min al 100 % de B; Flujo: 1 ml / min; Detección: MS y UV (220 nm). Resultados de la inyección 1: Pureza: 100,0 %; Masa observada: 490.09; Tiempo de retención: 2.3 min. Condiciones de inyección 2: Columna: Waters XBridge C18, 2.1 mm x 50 mm, partículas de 1.7 µm; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95: 5 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0 % de B a 100 % de B durante 3 min, seguido de una retención de 0,75 min al 100 % de B; Flujo: 1 ml / min; Detección: MS y UV (220 nm). Resultados de la inyección 2: Pureza: 99,1 %; Masa observada: 490.1; Tiempo de retención: 2.25 min. ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.43-8.12 (m, 1H), 7.43-7.03 (m, 2H), 4.90-4.59 (m, 1H), 3.70-3.48 (m, 2H), 2.25-2.12 (m, 1H), 1.97-1.85 (m, 1H). No se asignó el espectro completo debido a la técnica de supresión de agua utilizada en la adquisición del espectro.

Se utilizó el siguiente método (Método A) para preparar varios de los siguientes ejemplos de la presente invención.

EJEMPLO 52

5-metil-6-oxo-8-(4-(4-(trifluorometoxi)fenoxi)piperidin-1-il)-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo



(52)

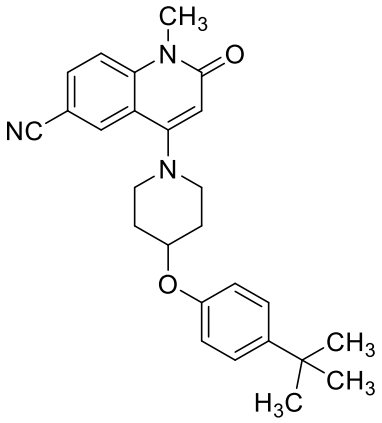
Se disolvió 8-cloro-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridin-2-carbonitrilo (22 mg, 0.100 mmol) en DMF (1 mL) contenido en un vial de presión de un dram. Se añadió 4-[4-trifluorometoxi)fenoxi]piperidina (32 mg, 0.122 mmol) junto con carbonato de potasio (40 mg, 0.289 mmol) y el recipiente de reacción se evacuó, se lavó abundantemente con nitrógeno, se selló y luego se calentó en un baño de aceite a 90 °C durante 5 horas. Se dejó enfriar la mezcla de reacción antes de diluirla hasta un volumen de 2 mlL mediante la adición de acetonitrilo y dos gotas de agua. Esta mezcla se filtró y la solución cruda se purificó mediante LC/MS preparativa con las siguientes condiciones: Columna: XBridge C18, 200 mm x 19 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95: 5 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Gradiente: una retención de 0 minutos al 33% B, 33-73% B durante 25 minutos, luego se mantuvo 4 minutos a 100% B; Tasa de flujo: 20 mL/min; Temperatura de columna: 25 °C. La recolección de fracciones fue activada por señales de MS y UV. Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga. El rendimiento del producto fue de 26.1 mg y su pureza estimada por análisis LCMS fue del 100%. Se utilizó LC/MS analítica para determinar la pureza final. Condiciones de inyección 1: Columna: Waters XBridge C18, 2.1 mm x 50 mm, partículas de 1.7 µm; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95: 5 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0 % de B a 100 % de B durante 3 min, seguido de una retención de 0,75 min al 100 % de B; Flujo: 1 ml / min; Detección: MS y UV (220 nm). Resultados de la inyección 1: Pureza: 100,0 %; Masa observada: 445.12; Tiempo de retención: 2.19 min. Condiciones de inyección 2: Columna: Waters XBridge C18, 2.1 mm x 50 mm, partículas de 1.7 µm; Fase móvil A: 5:95

acetonitrilo: agua con ácido trifluoroacético al 0.1%; Fase móvil B: 95: 5 acetonitrilo: agua con 0.1% de ácido trifluoroacético; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0% B a 100% B durante 3 minutos, luego se mantuvo 0.75 minutos a 100% B; Fluido: 1 ml/min; Detección: MS y UV (220 nm). Resultados de la inyección 2: Pureza: 100,0 %; Masa observada: 445.14; Tiempo de retención: 2.12 min. ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.10-7.96 (m, 1.9H), 7.25 (br d, J=8.2 Hz, 1.9H), 7.08 (br d, J=8.9 Hz, 2.0H), 6.12 (s, 0.9H), 4.65 (br s, 0.9H), 3.75 (br d, J=7.6 Hz, 1.2H), 3.51 (s, 2.6H), 3.33 (br t, J=9.2 Hz, 1.9H), 2.09 (br s, 2.1H), 1.83-1.68 (m, 2.0H). Los desplazamientos químicos reportados no están corregidos para los efectos de la supresión de agua.

Se utilizó el siguiente método (Método B) para preparar varios de los siguientes ejemplos de la presente invención.

EJEMPLO 53

4-(4-(4-(terc-butil)fenoxi)piperidin-1-il)-1-metil-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-6-carbonitrilo



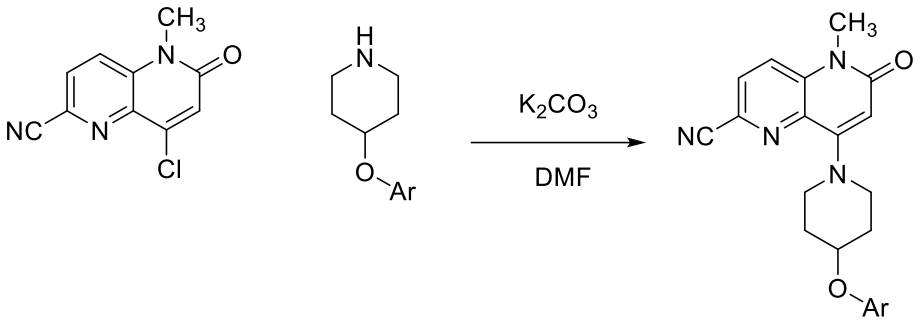
(53)

Se colocó resina de trifenilfosfina (56.6 mg, 0.217 mmol) (70 mg @ ~3mmol/g) en un horno, se secó en un frasco de 1 dram, se enfrió al vacío, carga) y se suspendió en NMP (0.5 mL) bajo nitrógeno, y la mezcla se dejó dejó reposar durante 2 min. Luego se añadió 4-terc-butilfenol (23.0 mg, 0.153 mmol) y azodicarboxilato de di-terc-butilo (43 mg, 0.187 mmol) y la mezcla se agitó durante 5 min más. Se añadió una solución de 8- (4-hidroxipiperidin-1-il) -5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridin-2-carbonitrilo en N-metil-2-pirrolidinona (1.0 ml, 28 mg, 0.098 mmol) y la suspensión resultante se mantuvo bajo nitrógeno y se agitó a

temperatura ambiente durante la noche. Luego la mezcla se filtró y el volumen de filtrado se ajustó a 2 mL mediante la adición de más NMP. El material crudo se purificó mediante LC/MS preparativa con las siguientes condiciones: Columna: XBridge C18, 200 mm x 19 mm, partículas de 5 μm; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95: 5 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Gradiente: una retención de 0 minutos al 42% B, 42-82% B durante 20 minutos, luego se mantuvo 7 minutos a 100% B; Tasa de flujo: 20 mL/min; Temperatura de columna: 25 °C. La recolección de fracciones fue activada por señales de MS y UV. Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga. El rendimiento del producto fue de 0.6 mg y su pureza estimada por análisis LCMS fue del 96%. Se utilizó LC/MS analítica para determinar la pureza final. Condiciones de inyección 1: Columna: Waters XBridge C18, 2.1 mm x 50 mm, partículas de 1.7 μm; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95: 5 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0 % de B a 100 % de B durante 3 min, seguido de una retención de 0,50 min al 100 % de B; Flujo: 1 ml / min; Detección: MS y UV (220 nm). Resultados de la inyección 1: Pureza: 100,0 %; Masa observada: 417.18; Tiempo de retención: 2.31 min. Condiciones de inyección 2: Columna: Waters XBridge C18, 2.1 mm x 50 mm, partículas de 1.7 μm; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo: agua con ácido trifluoroacético al 0.1%; Fase móvil B: 95: 5 acetonitrilo: agua con 0.1% de ácido trifluoroacético; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0% B a 100% B durante 3 minutos, luego un retención de 0.50 minutos a 100% B; Fluido: 1 ml/min; Detección: MS y UV (220 nm). Resultados de la inyección 2: Pureza: 96,4 %; Masa observada: 417.06; Tiempo de retención: 2.27 min. ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.16 (d, J=8.9 Hz, 1.0H), 8.08 (d, J=8.9 Hz, 1.0H), 7.29 (br d, J=8.5 Hz, 1.9H), 6.92 (br d, J=8.5 Hz, 1.9H), 6.14 (s, 1.0H), 4.66-4.55 (m, 1.0H), 3.82-3.71 (m, 2.0H), 3.54 (s, 1.8H), 2.16-2.02 (m, 2.0H), 1.88-1.73 (m, 1.9H), 1.25 (s, 9.0H).

De manera similar, se pueden preparar los siguientes ejemplos.

Método A



Método B:

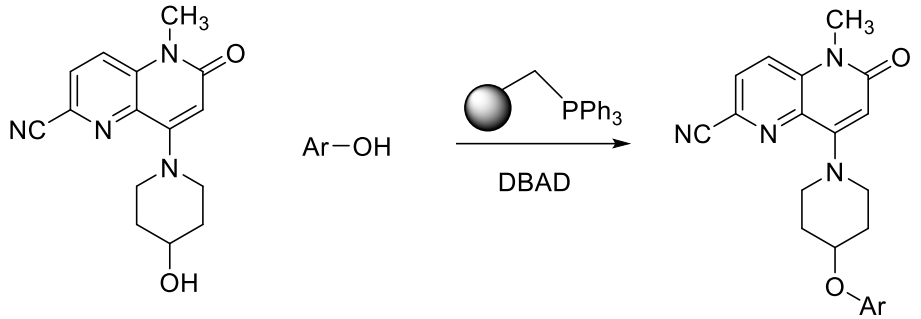
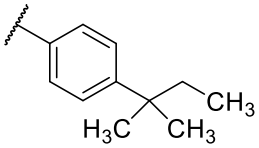
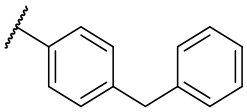
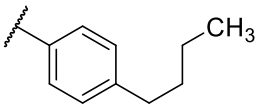
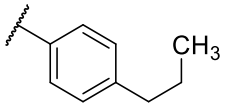
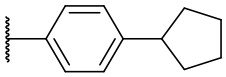
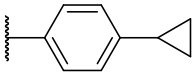
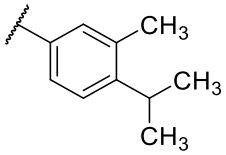
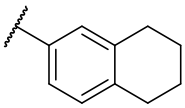
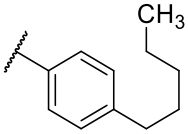
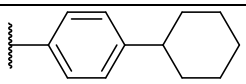
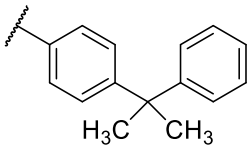
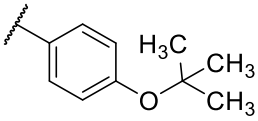


TABLA 4

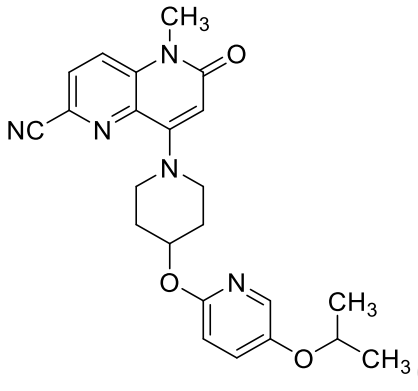
Ej. No.	Estructura Ar	Estéreo. Química	Método LCMS	LCMS RT	*(m/z)*: $(M+H)^+$	Método:
54		A	1	2,51	431,1	B
55		A	1	2,26	451,2	B
56		A	1	2,40	417,1	B
57		A	1	2,33	403,3	B

Ej. No.	Estructura Ar	Estéreo. Química	Método LCMS	LCMS RT	*(m/z)*: $(M+H)^+$	Método:
58		A	1	2,54	429,1	B
59		A	1	2,10	401,0	B
60		A	1	2,38	417,0	B
61		A	1	2,27	415,0	B
62		A	1	2,57	431,1	B
63		A	1	2,55	443,1	B
64		A	1	2,48	479,1	B
65		A	1	2,18	433,3	B

Se utilizó el siguiente método (Método A) para preparar varios de los siguientes ejemplos de la presente invención.

EJEMPLO 66

8-(4-((5-isopropoxipiridin-2-il)oxi)piperidin-1-il)-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo



(66)

En un vial de un dram seco, se disolvió 8- (4-hidroxipiperidin-1-il) -5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridin-2-carbonitrilo (29 mg, 0.102 mmol) en NMP (1.0 mL) bajo nitrógeno. Luego se añadió hidruro de sodio (10.6 mg, 0.265 mmol) y la mezcla se agitó durante 3 min, después de lo cual se añadió 2-fluoro-5-isopropoxipiridina (17 µL, 0.142 mmol). Se continuó agitando a temperatura ambiente durante la noche. Luego la reacción se interrumpió mediante la adición de ácido acético y el volumen se ajustó a 1.8 mL mediante la adición de NMP. Esta mezcla se filtró y luego se purificó mediante LC/MS preparativa con las siguientes condiciones: Columna: XBridge C18, 200 mm x 19 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95: 5 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Gradiente: una retención de 0 minutos al 30% B, 30-70% B durante 20 minutos, luego se mantuvo 4 minutos a 100% B; Tasa de flujo: 20 mL/min; Temperatura de columna: 25 °C. La recolección de fracciones fue activada por señales de MS. Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga. El rendimiento del producto fue de 9.3 mg y su pureza estimada por análisis LCMS fue del 97%. Se utilizó LC/MS analítica para determinar la pureza final. Condiciones de inyección 1: Columna: Waters XBridge C18, 2.1 mm x 50 mm, partículas de 1.7 µm; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95: 5 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0 % de B a 100 % de B durante 3 min, seguido de una retención de 0,50 min al 100 % de B; Flujo: 1 ml / min; Detección: MS y UV (220 nm). Resultados de la inyección 1: Pureza: 97,3 %; Masa observada: 420.07; Tiempo de retención: 1.95 min. Condiciones de inyección 2: Columna: Waters XBridge C18, 2.1 mm x 50 mm, partículas de 1.7 µm; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo: agua con ácido trifluoroacético al 0.1%; Fase móvil B: 95: 5

acetonitrilo: agua con 0.1% de ácido trifluoroacético; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0 % de B a 100 % de B durante 3 min, seguido de una retención de 0,50 min al 100 % de B; Flujo: 1 ml / min; Detección: MS y UV (220 nm). Resultados de la inyección 2: Pureza: 98,8 %; Masa observada: 420.32; Tiempo de retención: 1.85 min. ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.11 (s, 1.0H), 8.07-8.00 (m, 1.0H), 7.79 (d, J=3.1 Hz, 1.0H), 7.36 (dd, J=8.9, 3.1 Hz, 1.0H), 6.74 (d, J=9.2 Hz, 1.0H), 6.13 (s, 1.0H), 5.18-5.04 (m, 1.0H), 4.49 (dt, J=12.1, 6.0 Hz, 1.0H), 3.85-3.71 (m, 1.7H), 3.30 (br t, J=9.6 Hz, 1.8H), 2.18-2.04 (m, 2.0H), 1.87-1.71 (m, 2.0H), 1.23 (d, J=5.8 Hz, 6.0H). La supresión de agua a 3.57 ppm disminuye la intensidad de las señales adyacentes.

De manera similar, se pueden preparar los siguientes ejemplos.

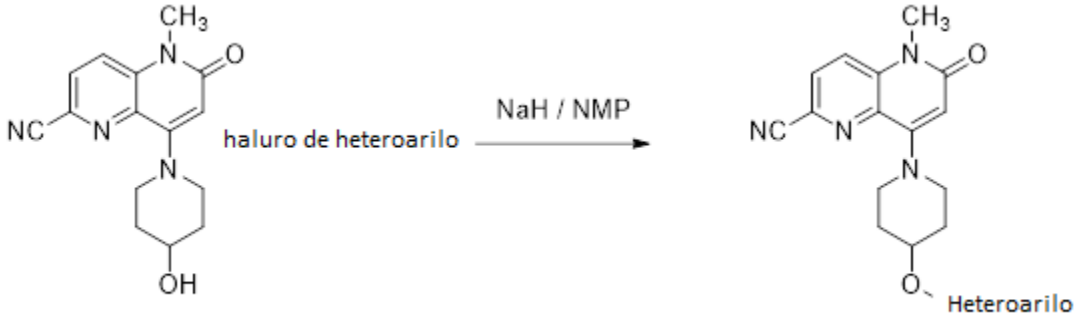
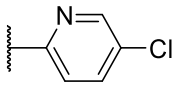
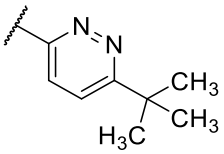
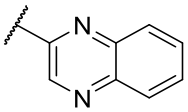
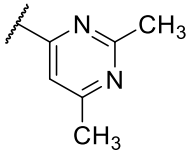
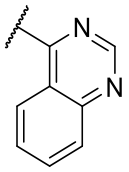
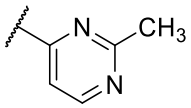
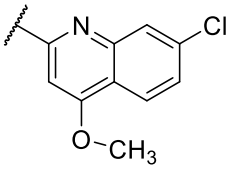
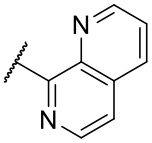
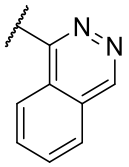
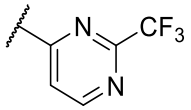
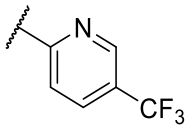
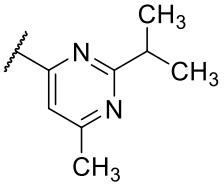


TABLA 5

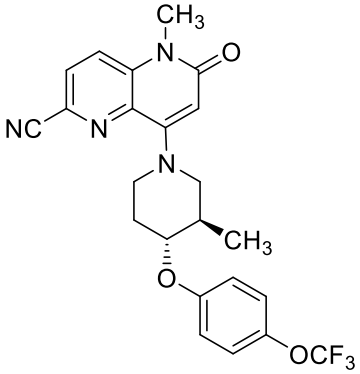
Ej. No.	Estructura heteroarilo	Estéreo Química	Método LCMS	LCMS RT	*(m/z)*: $(M+H)^+$	Método:
67		A	1	1,97	396,0	A
68		A	1	1,64	419,3	A
69		A	1	1,92	413,3	A

Ej. No.	Estructura heteroarilo	Estéreo Química	Método LCMS	LCMS RT	*(m/z)*: $(M+H)^+$	Método:
70		A	1	1,14	391,1	A
71		A	1	1,46	413,0	A
72		A	1	1,10	377,1	A
73		A	1	2,30	476,1	A
74		A	1	1,46	413,0	A
75		A	1	1,28	412,9	A
76		A	1	1,80	431,3	A
77		A	1	2,11	430,2	A

Ej. No.	Estructura heteroarilo	Estéreo Química	Método LCMS	LCMS RT	*(m/z)*: $(M+H)^+$	Método:
78		A	1	1,34	419,3	A

EJEMPLO 79

(+/-) 6-ciano-1-metil-4-(trans-3-metil-4-(4-(trifluorometoxi)fenoxi)piperidin-1-il)-1,5-naftiridin-2(1H)-ona



(79)

Un vial de centelleo seco de 20 ml equipado con un tabique se cargó con trifenilfosfano (soportado por polímero) 3 mmol/g (2.212 ml, 0.664 mmol) y luego se evacuó y se lavó abundantemente con nitrógeno. Luego se añadió THF (2 mL), seguido después de ~ 1 minuto por 4- (trifluorometoxi) fenol (0.039 ml, 0.302 mmol). La mezcla resultante se mezcló brevemente, después de lo cual se añadió una solución de (E)-diazeno-1,2-dicarboxilato de di-terc-butilo (111 mg, 0.483 mmol) en THF (1 mL) mediante una jeringa en una sola porción. La mezcla se agitó en un agitador orbital durante 3 minutos, Después de lo cual una solución de 8- (cis-4-hidroxi-3-metilpiperidin-1-il) -5-metil-6-oxo-5,6-dihidro- Se añadió 1,5-naftiridin-2-carbonitrilo (90 mg, 0.302 mmol)) en THF (2 mL) en una sola porción. Luego el frasco se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Posteriormente, la mezcla de reacción se filtró y se evaporó hasta sequedad. El residuo se disolvió en 2 mL de DMF y la solución resultante se fraccionó mediante LC/MS preparativa en las siguientes

condiciones: Columna: XBridge C18, 200 mm x 19 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95: 5 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Gradiente: una retención de 0 minutos al 31% B, 31-71% B durante 25 minutos, luego se mantuvo 5 minutos a 100% B; Tasa de flujo: 20 mL/min; Temperatura de columna: 25 °C. La recolección de fracciones fue activada por señales UV. Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga. El rendimiento del producto fue de 13.3 mg y su pureza estimada por análisis LCMS fue del 100%. Se utilizó LC/MS analítica para determinar la pureza. Condiciones de inyección 1: Columna: Waters XBridge C18, 2.1 mm x 50 mm, partículas de 1.7 µm; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95: 5 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0 % de B a 100 % de B durante 3 min, seguido de una retención de 0,50 min al 100 % de B; Flujo: 1 ml / min; Detección: MS y UV (220 nm). Resultados de la inyección 1: Pureza: 100,0 %; Masa observada: 459.09; Tiempo de retención: 2.44 min. Condiciones de inyección 2: Columna: Waters XBridge C18, 2.1 mm x 50 mm, partículas de 1.7 µm; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo: agua con ácido trifluoroacético al 0.1%; Fase móvil B: 95: 5 acetonitrilo: agua con 0.1% de ácido trifluoroacético; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0% B a 100% B durante 3 minutos, luego un retención de 0.50 minutos a 100% B; Fluido: 1 ml/min; Detección: MS y UV (220 nm). Resultados de la inyección 2: Pureza: 100,0 %; Masa observada: 459.08; Tiempo de retención: 2.28 min. ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.21-8.13 (m, 1H), 8.18-8.04 (m, 2H), 8.12-8.04 (m, 1H), 7.33-7.24 (m, 2H), 7.15-7.08 (m, 2H), 6.17-6.11 (m, 1H), 4.27 (br d, *J*=3.7 Hz, 1H), 4.04-3.87 (m, 2H), 3.59-3.51 (m, 3H), 3.39 (br d, *J*=4.9 Hz, 1H), 3.23-3.12 (m, 1H), 3.00 (br t, *J*=11.3 Hz, 1H), 2.24-1.99 (m, 2H), 1.73-1.58 (m, 1H), 1.07 (br d, *J*=6.4 Hz, 3H).

La mezcla racémica anterior se resolvió mediante un método de separación SFC quiral. Aproximadamente 10.1 mg de racemato se resolvieron en dos picos recolectados en IPA con 0.1% DEA. La pureza quiral de los aislados se estimó basándose en el cromatograma preparativo a continución.

Aislado	Pureza quiral
1er pico de elución	>95 %

2do pico de elución >95 %

Condiciones Cromatográficas Preparativas:

Instrumento: Waters 100 Prep SFC

Columna: Quiral AD, 30 x 250 mm. 5 micras

Fase móvil: 75% CO_2/ 25% IPA w/0.1%DEA

Condiciones de Flujo: 100 mL/min

Longitud de onda del detector: 220 nm

Detalles de Inyección: 1500 µL 10.1 mg disueltos en 4 mL de MeOH

Condiciones cromatográficas analíticas (antes de la preparación):

Instrumento: Shimadzu Nexera UC SFC

Columna: Chiralpak AD, 4.6 x 100 mm, 5 micron

Fase móvil: 75% CO_2/ 25% IPA w/0.1%DEA

Condiciones de Flujo: 2 mL/min

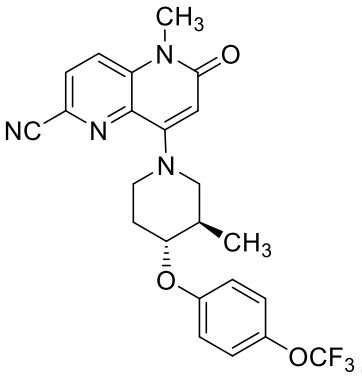
Longitud de onda del detector: 220 nm

Ejemplo 80: Aislado 1: Primer pico de elución

Ejemplo 81: Aislado 2: Segundo pico de elución

EJEMPLO 80

6-ciano-1-metil-4-(trans-3-metil-4-(4-(trifluorometoxi)fenoxi)piperidin-1-il)-1,5-naftiridin-2(1H)-ona (rel)



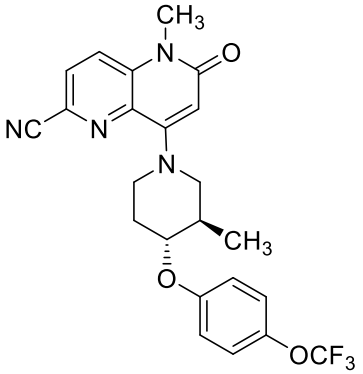
(80)

Se utilizó LC/MS analítica para determinar la pureza. Condiciones de inyección 1: Columna: Waters XBridge C18, 2.1 mm x 50 mm, partículas de 1.7 µm; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95: 5 acetonitrilo: agua con

acetato de amonio 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0% B a 100% B durante 3 min, luego una retención de 0.50 min al 100% B; Flujo: 1 ml/min; Detección: MS y UV (220 nm). Resultados de la inyección 1: Pureza: 98,7 %; Masa observada: 458.95; Tiempo de retención: 2.2 min. Condiciones de inyección 2: Columna: Waters XBridge C18, 2.1 mm x 50 mm, partículas de 1.7 µm; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo: agua con ácido trifluoroacético al 0.1%; Fase móvil B: 95: 5 acetonitrilo: agua con 0.1% de ácido trifluoroacético; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0 % de B a 100 % de B durante 3 min, seguido de una retención de 0,50 min al 100 % de B; Flujo: 1 ml / min; Detección: MS y UV (220 nm). Resultados de la inyección 2: Pureza: 96,3 %; Masa observada: 459.1; Tiempo de retención: 2.26 min. ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.32-7.90 (m, 2H), 7.33-7.02 (m, 4H), 6.13 (s, 1H), 4.31-4.18 (m, 1H), 4.03-3.88 (m, 2H), 3.57-3.51 (m, 3H), 3.21-3.12 (m, 1H), 3.04-2.93 (m, 1H), 2.24-2.15 (m, 1H), 2.11-2.00 (m, 1H), 1.74-1.55 (m, 1H), 1.10-1.02 (m, 3H).

EJEMPLO 81

6-ciano-1-metil-4-(trans-3-metil-4-(4-(trifluorometoxi)fenoxi)piperidin-1-il)-1,5-naftiridin-2(1H)-ona (rel)



(81)

Se utilizó LC/MS analítica para determinar la pureza. Condiciones de inyección 1: Columna: Waters XBridge C18, 2.1 mm x 50 mm, partículas de 1.7 µm; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95: 5 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0% B a 100% B durante 3 min, luego una retención de 0.50 min al 100% B; Flujo: 1 ml/min; Detección: MS y UV (220 nm). Resultados de la inyección 1: Pureza: 99,3 %; Masa observada: 459.08; Tiempo de retención: 2.2 min. Condiciones de inyección 2: Columna: Waters XBridge C18, 2.1 mm x 50 mm,

partículas de 1.7 μm; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo: agua con ácido trifluoroacético al 0.1%; Fase móvil B: 95: 5 acetonitrilo: agua con 0.1% de ácido trifluoroacético; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0 % de B a 100 % de B durante 3 min, seguido de una retención de 0,50 min al 100 % de B; Flujo: 1 ml / min; Detección: MS y UV (220 nm). Resultados de la inyección 2: Pureza: 97,8 %; Masa observada: 459.24; Tiempo de retención: 2.26 min. ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.19-8.00 (m, 2H), 7.32-7.05 (m, 4H), 6.13 (s, 1H), 4.32-4.20 (m, 1H), 4.02-3.88 (m, 2H), 3.57-3.52 (m, 3H), 3.21-3.10 (m, 1H), 3.05-2.90 (m, 1H), 2.24-2.14 (m, 1H), 2.11-2.00 (m, 1H), 1.72-1.57 (m, 1H), 1.09-1.02 (m, 3H).

Utilizando una metodología y técnicas de purificación similares, se prepararon los siguientes ejemplos.

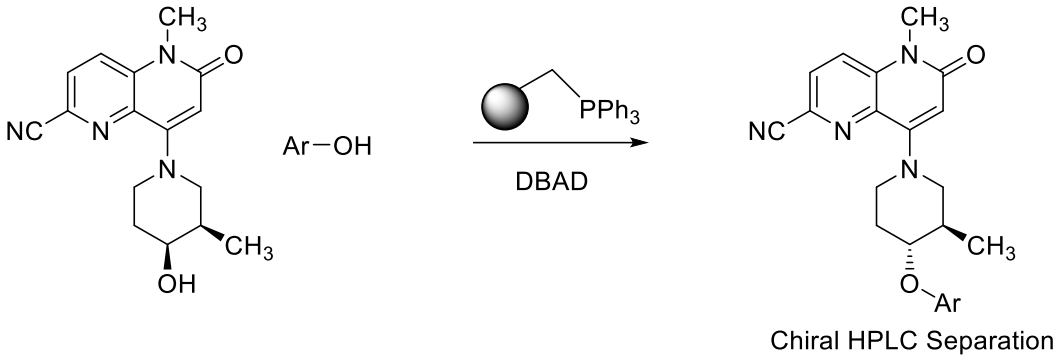
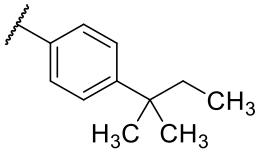
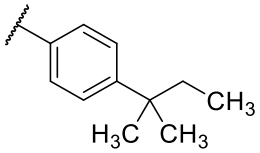
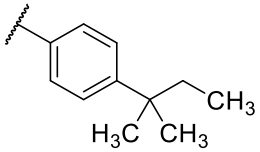
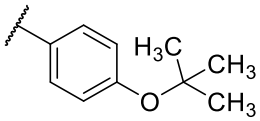
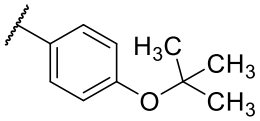
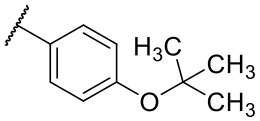
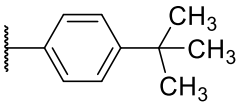
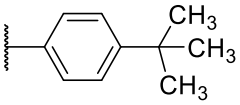
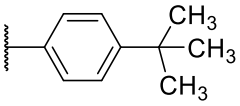
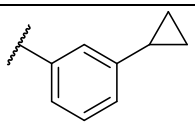
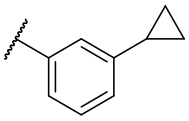
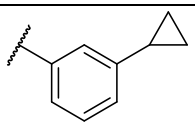
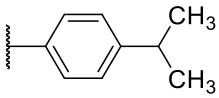
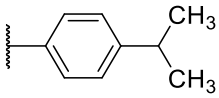
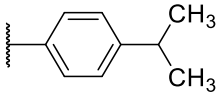
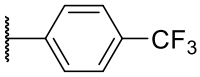
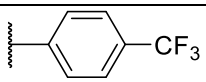
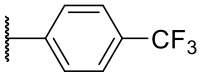
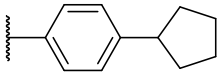
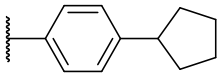
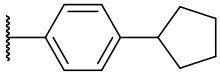
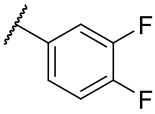
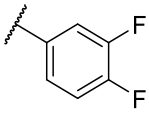
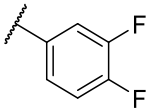
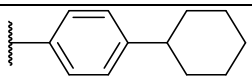
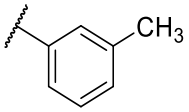
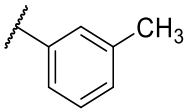
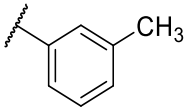
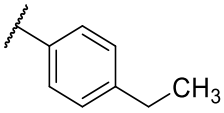
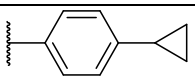
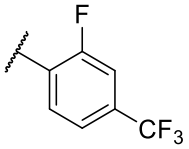
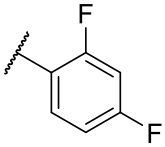
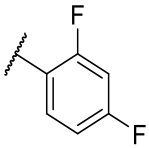
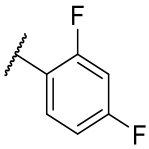


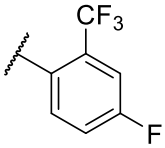
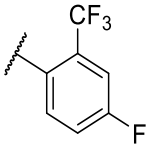
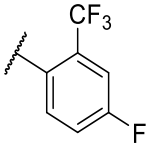
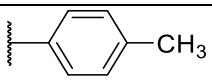
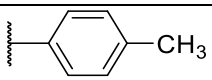
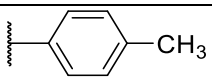
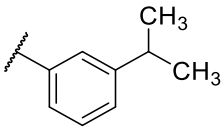
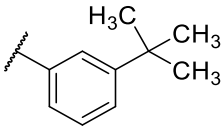
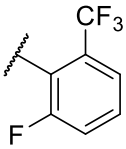
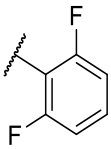
TABLA 6

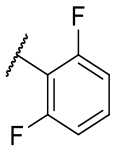
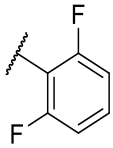
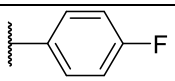
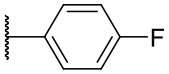
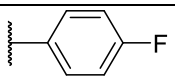
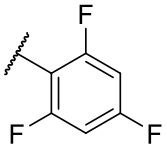
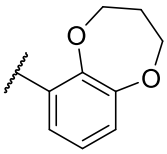
Ej. No.	Estructura arilo	Estéreo. Químic a	Método LCMS	LCMS RT	*(m/z)*: $(M+H)^+$	Método :
82		R	1	2,60	445,2	A
83		H	1	2,60	445,3	A

Ej. No.	Estructura arilo	Estéreo. Químic a	Método LCMS	LCMS RT	*(m/z)*: $(M+H)^+$	Método :
84		H	1	2,60	445,3	A
85		R	1	2,27	447,1	A
86		H	3	2,23	447,1	A
87		H	3	2,23	447,1	A
88		R	1	2,46	431,0	A
89		H	3	2,40	431,1	A
90		H	3	2,40	431,1	A
91		R	3	2,25	415,2	A
92		H	3	2,22	415,3	A
93		H	3	2,22	415,3	A

Ej. No.	Estructura arilo	Estéreo. Químic a	Método LCMS	LCMS RT	*(m/z)*: $(M+H)^+$	Método :
94		R	1	2,53	417,2	A
95		H	1	2,405	417,3	A
96		H	1	2,40	417,3	A
97		R	1	2,44	443,1	A
98		H	1	2,26	443,2	A
99		H	1	2,25	443,2	A
100		R	1	2,60	443,3	A
101		H	3	2,57	443,4	A
102		H	3	2,57	443,3	A
103		R	1	2,11	411,1	A
104		H	1	2,10	411,1	A
105		H	1	2,10	411,1	A
106		R	3	2,69	457,1	A

Ej. No.	Estructura arilo	Estéreo. Químic a	Método LCMS	LCMS RT	*(m/z)*: $(M+H)^+$	Método :
107		R	3	2,14	389,2	A
108		H	4	2,13	389,1	A
109		H	4	2,107	389,3	A
110		R	1	2,26	403,2	A
111		R	1	2,24	415,2	A
112		R	1	2,27	461,1	A
113		R	1	2,06	411,1	A
114		H	1	2,05	411,1	A
115		H	1	2,05	411,1	A

Ej. No.	Estructura arilo	Estéreo. Químic a	Método LCMS	LCMS RT	*(m/z)*: $(M+H)^+$	Método :
116		R	1	2,24	461,1	A
117		H	3	2,20	461,2	A
118		H	3	2,20	461,2	A
119		R	3	2,12	389,2	A
120		H	3	2,08	389,4	A
121		H	3	2,07	389,3	A
122		R	1	2,35	417,2	A
123		R	1	2,42	431,2	A
124		R	1	2,22	461,1	A
125		R	1	2,06	411,1	A

Ej. No.	Estructura arilo	Estéreo. Químic a	Método LCMS	LCMS RT	*(m/z)*: $(M+H)^+$	Método :
126		H	3	2,01	411,1	A
127		H	3	2,01	411,2	A
128		R	1	2,00	393,3	A
129		H	3	1,96	393,0	A
130		H	3	1,96	393,4	A
131		R	1	2,12	429,1	A
132		R	1	1,91	447,2	A

Utilizando una metodología relacionada con la presentada en el esquema y la tabla anteriores y que emplea (+/-) 8- (cis-4-hidroxi-3-metilpiperidin-1-il) -5-metil-6-oxo-5,6-dihidro -1,5-naftiridin-2,7-dicarbonitrilo como socio de acoplamiento con fenoles apropiadamente funcionalizados en la reacción de Mitsunobu, se pueden preparar los siguientes ejemplos. El aislamiento de enantiómeros específicos se puede lograr usando técnicas de HPLC preparativa como se describió anteriormente.

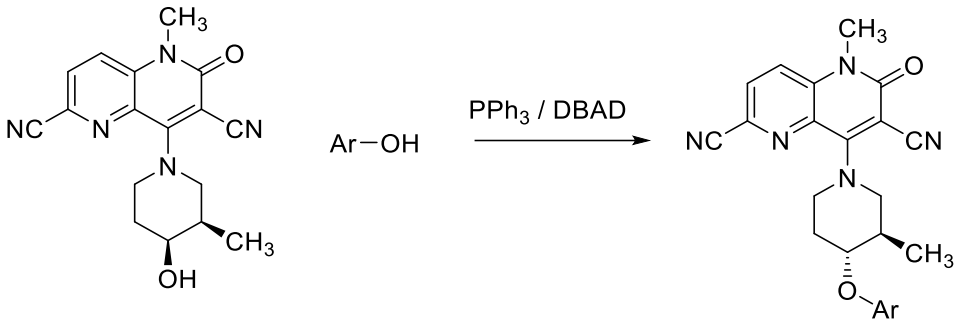
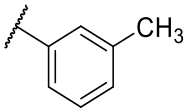


TABLA 7

Ej. No.	Estructura arilo	Estéreo. Química	Método LCMS	LCMS RT	*(m/z)*: $(M+H)^+$	Método:
136		R	1	2,12	414,2	A

Usando metodología relacionada y empleando (+/-)8- (cis-3-etil-4-hidroxipiperidin-1-il)-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo como socio de acoplamiento con fenoles apropiadamente funcionalizados en la reacción de Mitsunobu, se pueden preparar los siguientes ejemplos. El aislamiento de enantiómeros específicos se puede lograr usando técnicas de HPLC preparativa como se describió anteriormente.

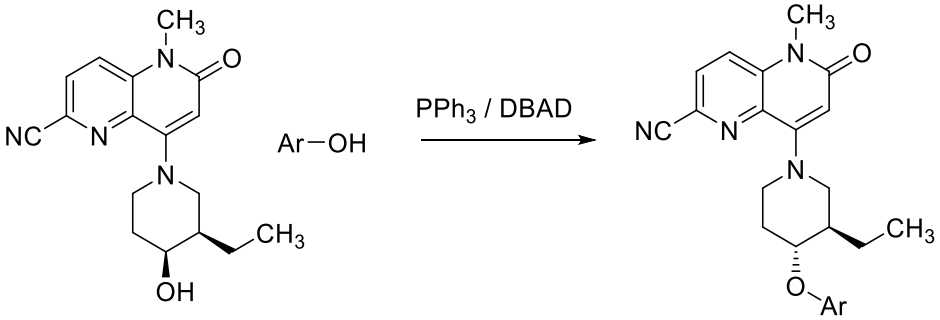
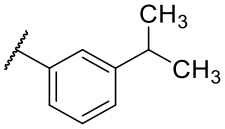
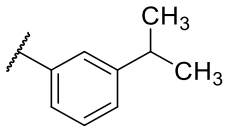
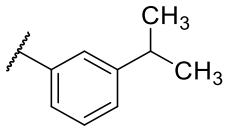
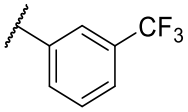
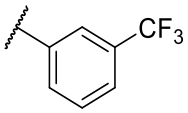
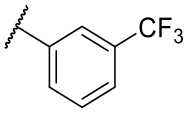
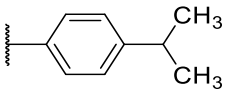
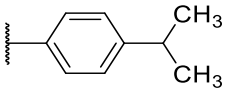
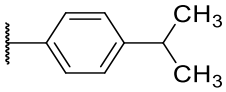
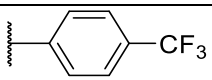
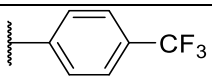
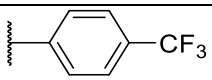
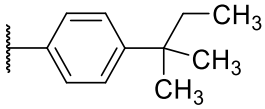
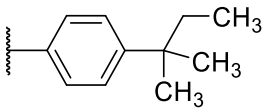
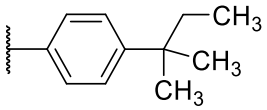
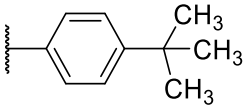
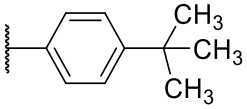
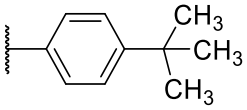
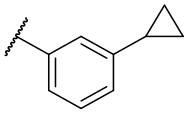
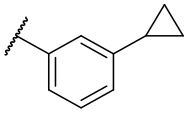
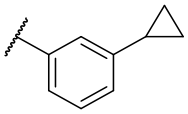
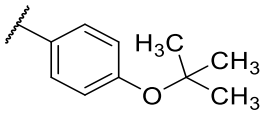
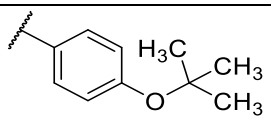
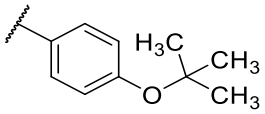
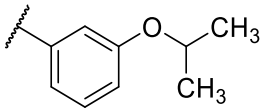
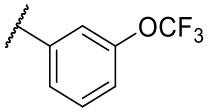
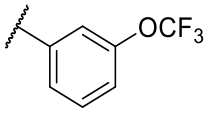


TABLA 8

Ej. No.	Estructura arilo	Estéreo. Química	Método LCMS	LCMS RT	*(m/z)*: $(M+H)^+$	Método:
137		R	3	2,44	431,2	A

Ej. No.	Estructura arilo	Estéreo. Química	Método LCMS	LCMS RT	*(m/z)*: $(M+H)^+$	Método:
138		H	5	2,48	431,1	A
139		H	5	2,48	431,1	A
140		R	3	2,41	457,1	A
141		H	3	2,31	457,3	A
142		H	3	2,30	457,2	A
143		R	1	2,53	431,1	A
144		H	3	2,48	431,0	A
145		H	3	2,48	431,4	A
146		R	1	2,38	457,0	A
147		H	3	2,39	457,3	A
148		H	3	2,39	457,3	A
149		R	1	2,73	459,1	A

Ej. No.	Estructura arilo	Estéreo. Química	Método LCMS	LCMS RT	*(m/z)*: $(M+H)^+$	Método:
150		H	3	2,73	459,1	A
151		H	3	2,74	459,1	A
152		R	3	2,54	445,1	A
153		H	3	2,61	445,1	A
154		H	3	2,62	445,1	A
155		R	3	2,32	429,2	A
156		H	1	2,35	429,2	A
157		H	1	2,35	428,9	A
158		R	1	2,36	460,9	A
159		H	3	2,40	461,1	A
160		H	3	2,39	461,2	A

Ej. No.	Estructura arilo	Estéreo. Química	Método LCMS	LCMS RT	*(m/z)*: $(M+H)^+$	Método:
161		R	3	2,38	447,1	A
162		H	3	2,35	472,9	A
163		H	3	2,35	473,3	A

Utilizando una metodología relacionada con la presentada en la tabla anterior y empleando (+/-) 8- (trans-3-etil-4-hidroxipiperidin-1-il) -5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1 , 5-naftiridin-2-carbonitrilo como socio de acoplamiento con fenoles apropiadamente funcionalizados en la reacción de Mitsunobu, se pueden preparar los siguientes ejemplos. El aislamiento de enantiómeros específicos se logró usando técnicas de HPLC preparativa como se describió anteriormente.

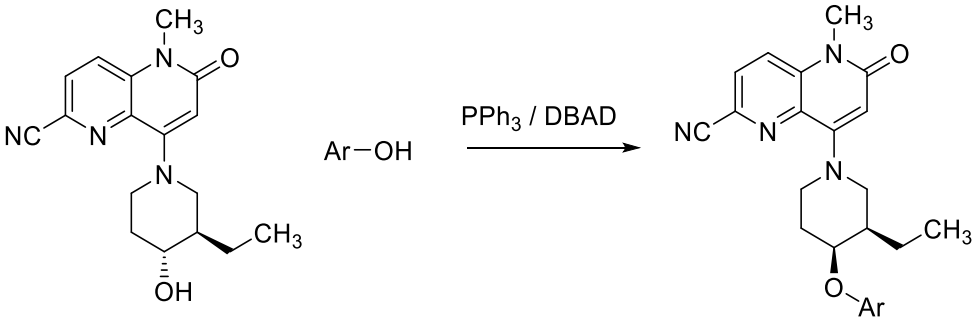
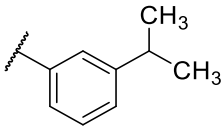
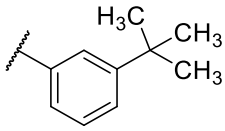
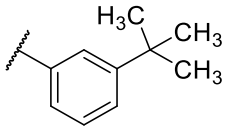
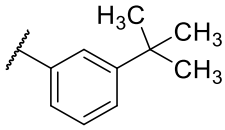
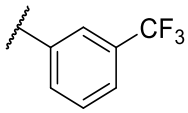


TABLA 9

Ej. No.	Estructura arilo	Estéreo. Química	Método LCMS	LCMS RT	*(m/z)*: $(M+H)^+$
164		R	3	2,58	431,1

Ej. No.	Estructura arilo	Estéreo. Química	Método LCMS	LCMS RT	*(m/z)*: $(M+H)^+$
165		R	3	2,54	445,3
166		H	3	2,54	445,0
167		H	3	2,66	445,1
168		R	1	2,37	457,1

Utilizando una metodología relacionada con la presentada en la tabla anterior y empleando (+/-) 8-(trans-4-hidroxi-3-metilpiperidin-1-il) -5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridin-2-carbonitrilo como socio de acoplamiento con fenoles apropiadamente funcionalizados en la reacción de Mitsunobu, se pueden preparar los siguientes ejemplos. El aislamiento de enantiómeros específicos se logró usando técnicas de HPLC preparativa como se describió anteriormente.

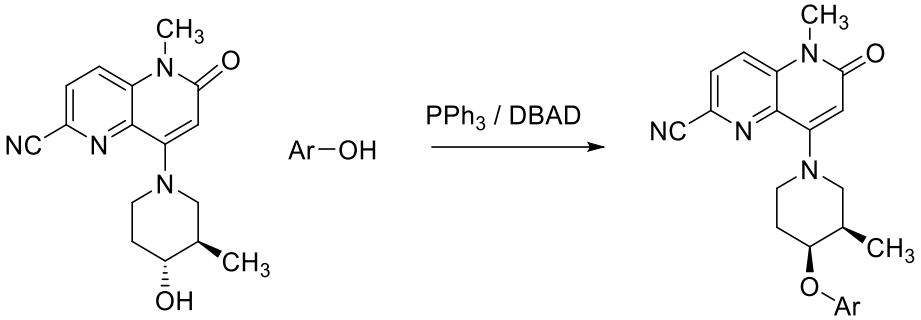
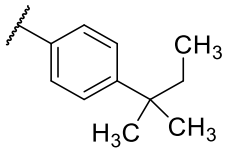
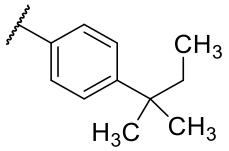
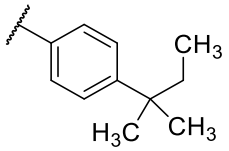
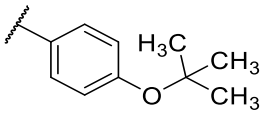
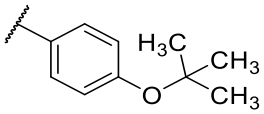
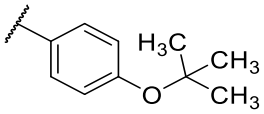
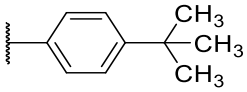
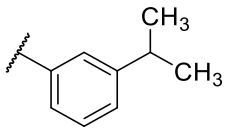
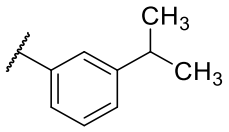
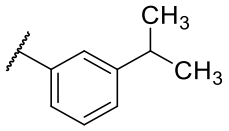
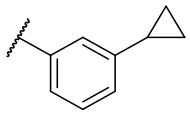
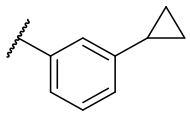
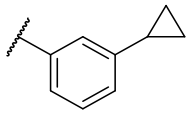
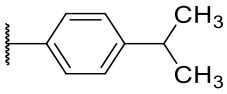
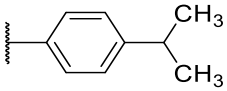
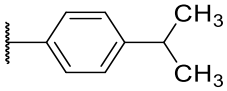


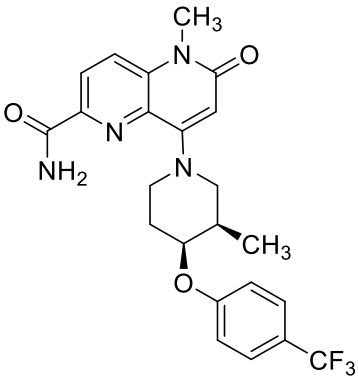
TABLA 10

Ej. No.	Estructura arilo	Estéreo. Química	Método LCMS	LCMS RT	*(m/z)*: $(M+H)^+$
169		R	1	2,64	444,9
170		H	3	2,62	445,0
171		H	3	2,62	445,2
172		R	1	2,28	446,9
173		H	3	2,31	447,1
174		H	3	2,32	447,1
175		R	1	2,52	431,0
176		R	1	2,40	417,3
177		H	3	2,43	417,0
178		H	3	2,43	417,3

Ej. No.	Estructura arilo	Estéreo. Química	Método LCMS	LCMS RT	*(m/z)*: $(M+H)^+$
179		R	3	2,24	415,0
180		H	1	2,26	415,3
181		H	1	2,26	415,3
182		R	1	2,43	417,3
183		H	3	2,46	417,1
184		H	3	2,46	417,3

EJEMPLO 185

(+/-) 5-metil-8-(cis-3-metil-4-(4-(trifluorometil)fenoxi)piperidin-1-il)-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carboxamida



(185)

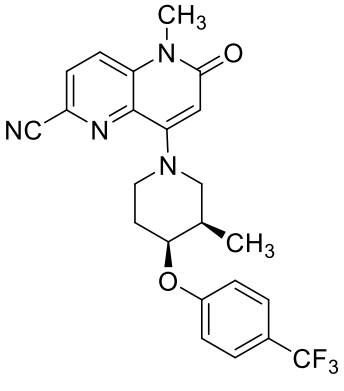
Una suspensión de hidruro de sodio (3.54 mg, 0.074 mmol) y (+/-) 8- (cis-4-hidroxi-3-metilpiperidin-1-il)-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro- 1,5-naftiridin-2-carbonitrilo (20 mg, 0.067 mmol) en DMF (2 mL) se calento a 80 °C bajo nitrógeno durante 15 minutos. Luego se

añadió 1-fluoro-4-(trifluorometil)benceno (9.36 µl, 0.074 mmol) en una sola porción y se continuó calentando durante la noche, y la mezcla de reacción se dejó a temperatura ambiente durante 48 horas. El material crudo se purificó mediante LC/MS preparativa con las siguientes condiciones: Columna: XBridge C18, 200 mm x 19 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95: 5 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Gradiente: una retención de 0 minutos al 24% B, 24-64% B durante 20 minutos, luego se mantuvo 5 minutos a 100% B; Tasa de flujo: 20 mL/min; Temperatura de columna: 25 °C. La recolección de fracciones fue activada por señales UV. Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga. El rendimiento del producto fue de 14.1 mg y su pureza estimada por análisis LCMS fue del 92%. Se utilizó LC/MS analítica para determinar la pureza final. Condiciones de inyección 1: Columna: Waters XBridge C18, 2.1 mm x 50 mm, partículas de 1.7 µm; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95: 5 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0 % de B a 100 % de B durante 3 min, seguido de una retención de 0,50 min al 100 % de B; Flujo: 1 ml / min; Detección: MS y UV (220 nm). Resultados de la inyección 1: Pureza: 98,2 %; Masa observada: 317.13; Tiempo de retención: 1.29 min. Condiciones de inyección 2: Columna: Waters XBridge C18, 2.1 mm x 50 mm, partículas de 1.7 µm; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo: agua con ácido trifluoroacético al 0.1%; Fase móvil B: 95: 5 acetonitrilo: agua con 0.1% de ácido trifluoroacético; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0 % de B a 100 % de B durante 3 min, seguido de una retención de 0,50 min al 100 % de B; Flujo: 1 ml / min; Detección: MS y UV (220 nm). Resultados de la inyección 2: Pureza: 91,8 %; Masa observada: 317.14; Tiempo de retención: 1.12 min. ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.21-8.14 (m, 1H), 8.08-8.01 (m, 1H), 7.82-7.74 (m, 1H), 7.51-7.46 (m, 1H), 6.07-6.02 (m, 1H), 3.84-3.75 (m, 1H), 3.57-3.50 (m, 1H), 3.19-3.07 (m, 1H), 2.06-1.95 (m, 1H), 1.90-1.71 (m, 2H), 0.97-0.85 (m, 3H). No todas las señales se asignaron debido a la supresión de agua. Racémica.

EJEMPLO 186

(+/-) 5-metil-8-(cis-3-metil-4-(4-(trifluorometil)fenoxi)piperidin-1-il)-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-

naftiridina-2-carbonitrilo



(186)

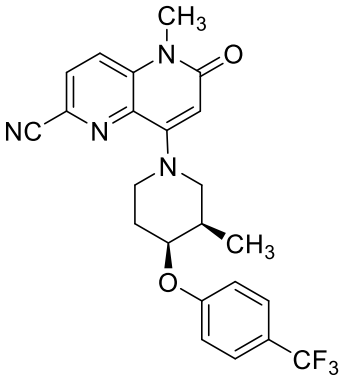
La sal de TFA de (+/-)cis-3-metil-4-(4- (trifluorometil)fenoxi)piperidina, (40.3 mg, 0.108 mmol) se añadió a una solución de trifluorometanosulfonato de 6-ciano-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-4-ilo (30 mg, 0.090 mmol) y base de Hunig (0.047 ml, 0.270 mmol) en DMF (1.5 mL) y la mezcla de reacción se calentó a 85 °C durante la noche. El material crudo se purificó mediante LC/MS preparativa con las siguientes condiciones: Columna: XBridge C18, 200 mm x 19 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo: agua con ácido trifluoroacético al 0.1%; Fase móvil B: 95:5 acetonitrilo: agua con ácido trifluoroacético al 0.1%; Gradiente: una retención de 0 minutos al 40% B, 40-80% B durante 20 minutos, luego se mantuvo 4 minutos a 100% B; Tasa de flujo: 20 mL/min; Temperatura de columna: 25 °C. La recolección de fracciones fue activada por señales de MS. Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga. Se utilizó LC/MS analítica para determinar la pureza final. Condiciones de inyección 1: Columna: Waters XBridge C18, 2.1 mm x 50 mm, partículas de 1.7 µm; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95: 5 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0 % de B a 100 % de B durante 3 min, seguido de una retención de 0,50 min al 100 % de B; Flujo: 1 ml / min; Detección: MS y UV (220 nm). Resultados de la inyección 1: Pureza: 99,3 %; Masa observada: 442.98; Tiempo de retención: 2.3 min. Condiciones de inyección 2: Columna: Waters XBridge C18, 2.1 mm x 50 mm, partículas de 1.7 µm; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo: agua con ácido trifluoroacético al 0.1%; Fase móvil B: 95: 5 acetonitrilo: agua con 0.1% de ácido trifluoroacético; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0 % de B a 100 % de B durante 3 min, seguido de una retención de 0,50 min al 100 % de B; Flujo: 1 ml / min;

Detección: MS y UV (220 nm). Resultados de la inyección 2: Pureza: 100,0 %; Masa observada: 443.21; Tiempo de retención: 2.33 min. ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.20-8.11 (m, 1H), 8.11-8.02 (m, 1H), 7.72-7.57 (m, 2H), 7.32-7.12 (m, 2H), 6.21-6.06 (m, 1H), 4.84-4.63 (m, 1H), 2.36-2.21 (m, 1H), 2.10-1.90 (m, 2H), 1.12-0.91 (m, 3H). No se asignó el espectro completo debido a la técnica de supresión de agua empleada.

El producto racémico se fraccionó adicionalmente usando cromatografía quiral SFC. Se obtuvieron y caracterizaron los dos enantiómeros siguientes.

EJEMPLO 187

5-metil-8-(cis-3-metil-4-(4-(trifluorometil)fenoxi)piperidin-1-il)-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo (*rel*)



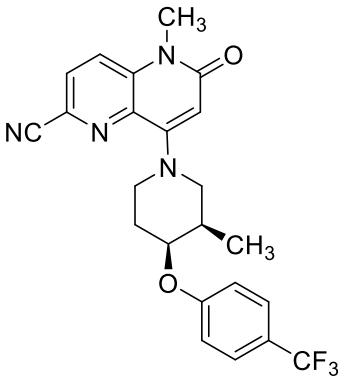
(187)

Se utilizó LC/MS analítica para determinar la pureza final. Condiciones de inyección 1: Columna: Waters XBridge C18, 2.1 mm x 50 mm, partículas de 1.7 µm; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95: 5 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0% B a 100% B durante 3 min, luego una retención de 0.50 min al 100% B; Flujo: 1 ml/min; Detección: MS y UV (220 nm). Resultados de la inyección 1: Pureza: 97,5 %; Masa observada: 442.84; Tiempo de retención: 2.25 min. Condiciones de inyección 2: Columna: Waters XBridge C18, 2.1 mm x 50 mm, partículas de 1.7 µm; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo: agua con ácido trifluoroacético al 0.1%; Fase móvil B: 95: 5 acetonitrilo: agua con 0.1% de ácido trifluoroacético; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0 % de B a 100 % de B durante 3 min, seguido de una retención de 0,50 min al 100 % de B; Flujo: 1 ml / min; Detección: MS y UV (220 nm). Resultados de la inyección 2: Pureza: 99,4 %; Masa observada: 443.07; Tiempo de retención:

2.25 min. ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.22-8.12 (m, 1H), 8.12-8.01 (m, 1H), 7.69-7.58 (m, 2H), 7.28-7.17 (m, 2H), 6.23-6.09 (m, 1H), 4.84-4.66 (m, 1H), 2.39-2.19 (m, 1H), 2.13-1.92 (m, 2H), 1.12-0.88 (m, 3H). No se asignó el espectro completo debido a la técnica de supresión de agua empleada.

EJEMPLO 188

5-metil-8-(cis-3-metil-4-(4-(trifluorometil)fenoxi)piperidin-1-il)-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo (*rel*)



(188)

Se utilizó LC/MS analítica para determinar la pureza final. Condiciones de inyección 1: Columna: Waters XBridge C18, 2.1 mm x 50 mm, partículas de 1.7 µm; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95: 5 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0% B a 100% B durante 3 min, luego una retención de 0.50 min al 100% B; Flujo: 1 ml/min; Detección: MS y UV (220 nm). Resultados de la inyección 1: Pureza: 96,4 %; Masa observada: 443.09; Tiempo de retención: 2.26 min. Condiciones de inyección 2: Columna: Waters XBridge C18, 2.1 mm x 50 mm, partículas de 1.7 µm; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo: agua con ácido trifluoroacético al 0.1%; Fase móvil B: 95: 5 acetonitrilo: agua con 0.1% de ácido trifluoroacético; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0 % de B a 100 % de B durante 3 min, seguido de una retención de 0,50 min al 100 % de B; Flujo: 1 ml / min; Detección: MS y UV (220 nm). Resultados de la inyección 2: Pureza: 98,6 %; Masa observada: 443.07; Tiempo de retención: 2.25 min. ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.23-8.11 (m, 1H), 8.11-8.02 (m, 1H), 7.78-7.55 (m, 2H), 7.31-7.15 (m, 2H), 6.21-6.05 (m, 1H), 4.82-4.62 (m, 1H), 2.37-2.12 (m, 1H), 2.06-

1.92 (m, 2H), 1.06-0.92 (m, 3H). No se asignó el espectro completo debido a la técnica de supresión de agua empleada.

Utilizando una metodología relacionada con la presentada en la tabla anterior y empleando trifluorometanosulfonato de 3,6-diciano-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-4-ilo como socio de acoplamiento con intermedios de (+/-) cis-3-metil-4-ariloxipiperidina apropiadamente funcionalizados, se prepararon los siguientes ejemplos. El aislamiento de enantiómeros específicos se logró usando técnicas de HPLC preparativa como se describió anteriormente.

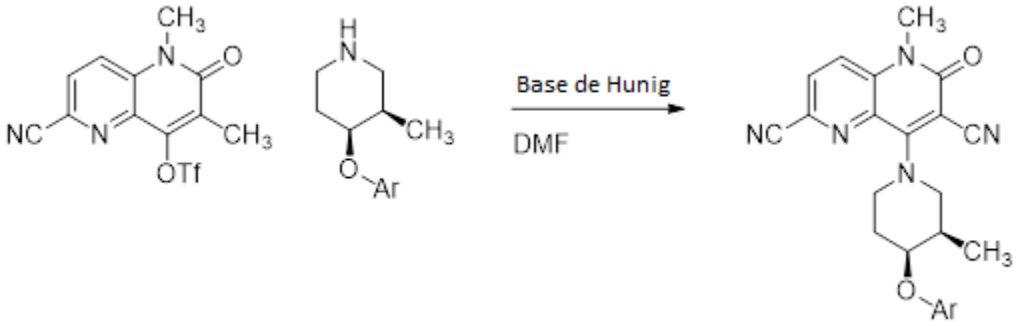
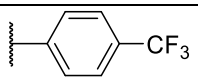
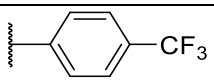
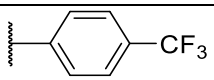


TABLA 11

Ej. No.	Arilo	Estéreo. Química	Método LCMS	LCMS RT	*(m/z)*: $(M+H)^+$
189		R	3	2,31	468,0
190		H	1	2,25	468,1
191		H	1	2,25	468,1

Utilizando una metodología relacionada con la presentada en la tabla anterior y empleando trifluorometanosulfonatode 6-ciano-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-4-ilo como socio de acoplamiento con (+/-) intermedios de trans-3-etil-4-ariloxipiperidina, se prepararon los siguientes ejemplos. El aislamiento de enantiómeros específicos se puede lograr usando técnicas de HPLC preparativa como se describió anteriormente.

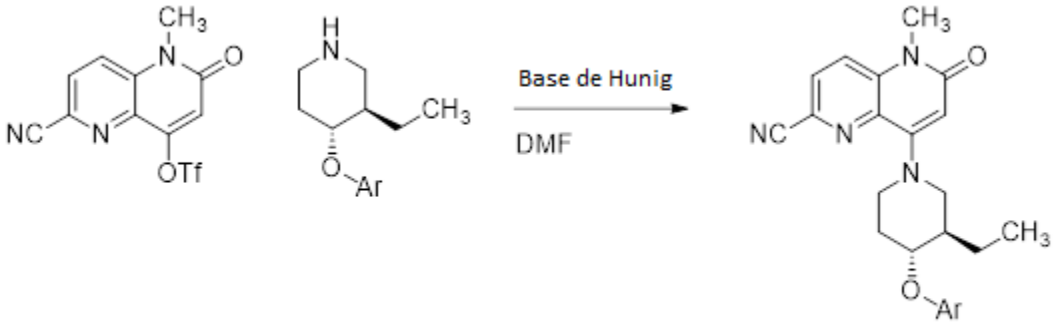
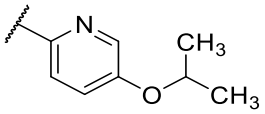
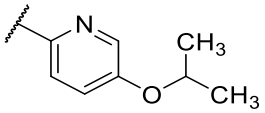
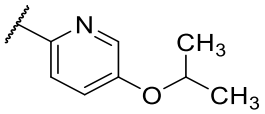
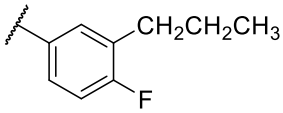
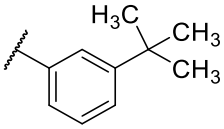
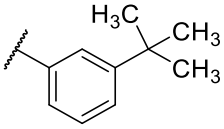
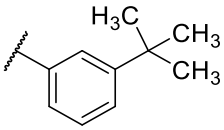


TABLA 12

Ej. No.	Estructura arilo	Estéreo. Química	Método LCMS	LCMS RT	*(m/z)*: $(M+H)^+$
192		R	1	2,17	447,9
193		H	1	2,13	448,3
194		H	1	2,13	448,1
195		R	1	2,50	449,2
196		R	3	2,62	445,3
197		H	3	2,62	445,2
198		H	3	2,62	445,2

Utilizando una metodología relacionada con la presentada en la tabla anterior y empleando trifluorometanosulfonato de 6-ciano-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-4-ilo como socio de acoplamiento con intermedios de (+/-) trans-3-metil-4-ariloxipiperidina apropiadamente funcionalizados, se prepararon los siguientes ejemplos. El aislamiento de enantiómeros específicos se puede lograr usando técnicas de HPLC preparativa como se describió anteriormente.

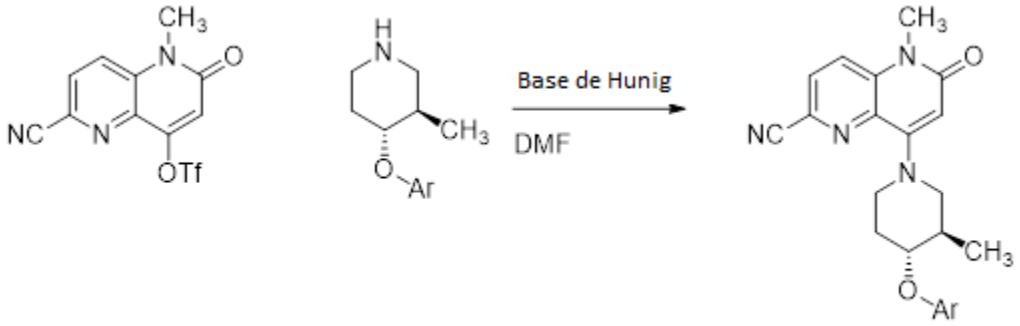
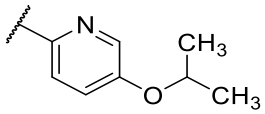
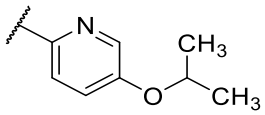
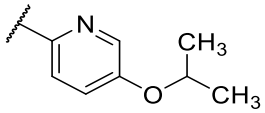


TABLA 13

Ej. No.	Estructura arilo	Estéreo. Química	Método LCMS	LCMS RT	*(m/z)*: $(M+H)^+$
199		Mezcla diastereomérica	3	2,00	434,1
200		H	1	2,12	434,3
201		H	1	2,12	434,3

Utilizando metodología relacionada con la presentada en la tabla anterior y trifluorometanosulfonato de 6-ciano-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-4-ilo como socio de acoplamiento con intermedios de cis-3-etil-4-ariloxipiperidina apropiadamente funcionalizados en una reacción de SNAr, se pueden preparar los siguientes ejemplos. El aislamiento de enantiómeros específicos se puede lograr usando técnicas de HPLC preparativa como se describió anteriormente.

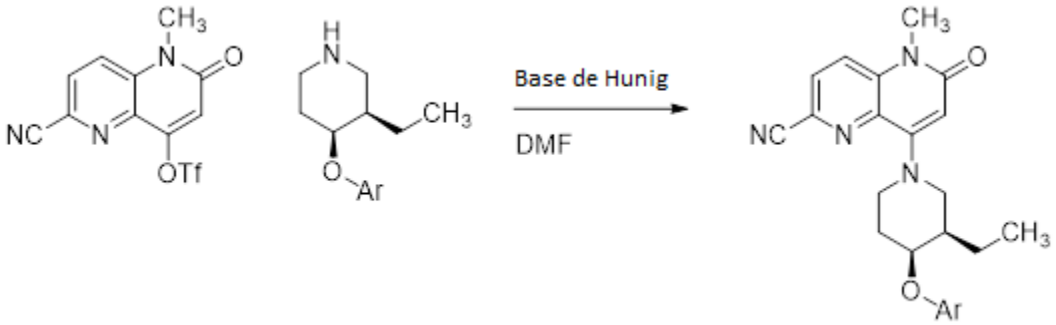
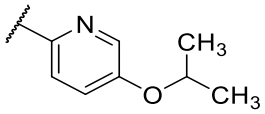
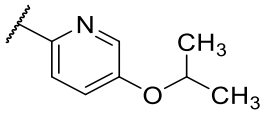
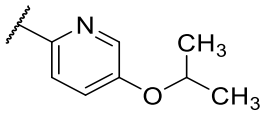


TABLA 14

Ej. No.	Arilo	Estéreo. Química	Método LCMS	LCMS RT	*(m/z)*: $(M+H)^+$
202		R	3	2,18	448,1
203		H	3	2,04	448,2
204		H	3	2,04	448,4

Utilizando metodología relacionada con la presentada en la tabla anterior y trifluorometanosulfonato de 6-ciano-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-4-ilo como socio de acoplamiento con intermedios de (+/-) cis-3-metil-4-ariloxipiperidina, se prepararon los siguientes ejemplos. El aislamiento de enantiómeros específicos se puede lograr usando técnicas de HPLC preparativa como se describió anteriormente.

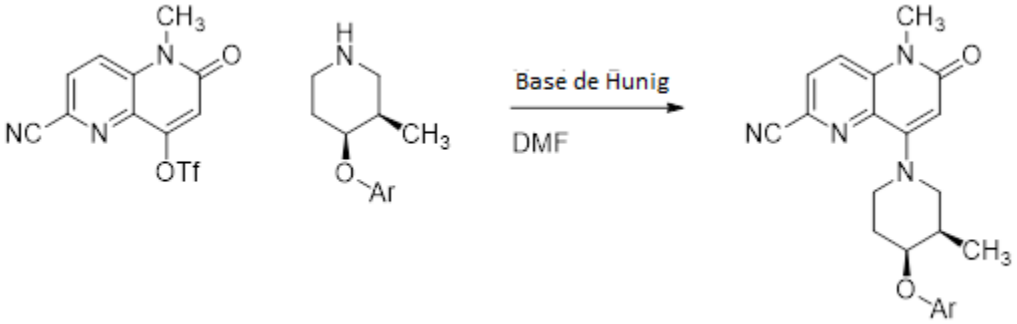
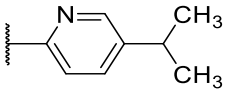
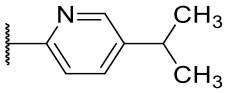
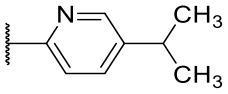
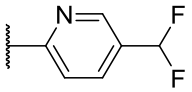
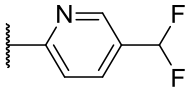
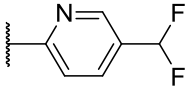
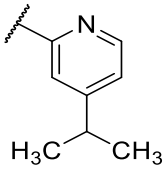
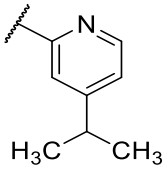
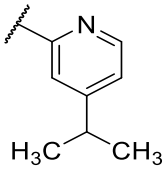
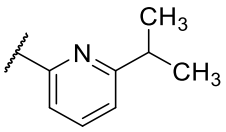
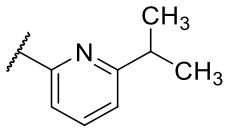
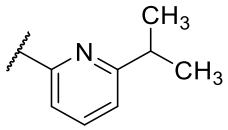
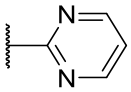
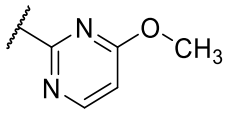
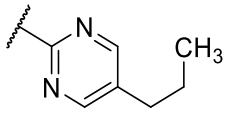
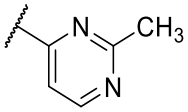
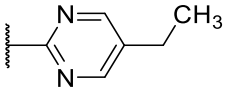
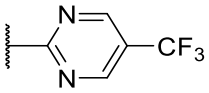
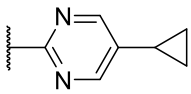
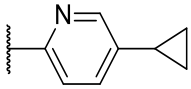
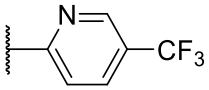
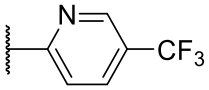
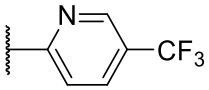


TABLA 15

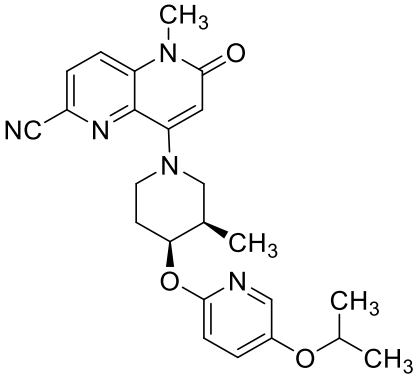
Ej. No.	Estructura arilo	Estéreo. Química	Método LCMS	LCMS RT	*(m/z)*: $(M+H)^+$
205		R	3	1,88	418,1
206		H	3	1,78	418,2
207		H	3	1,79	418,2
208		R	3	2,01	426,3
209		H	1	1,99	426,1
210		H	1	1,99	426,0
211		R	1	1,74	418,3
212		H	3	1,73	418,1
213		H	3	1,73	418,1
214		R	3	2,12	418,1

Ej. No.	Estructura arilo	Estéreo. Química	Método LCMS	LCMS RT	*(m/z)*: $(M+H)^+$
215		H	3	1,92	418,1
216		H	3	1,92	418,1
217		R	1	1,46	377,1
218		R	3	1,39	407,1
219		R	1	1,86	419,1
220		R	1	1,18	391,1
221		R	1	1,71	405,1
222		R	1	1,88	445,1
223		R	1	1,81	417,0
224		R	3	1,84	416,1
225		R	3	2,23	444,0
226		H	3	2,17	443,9

Ej. No.	Estructura arilo	Estéreo. Química	Método LCMS	LCMS RT	*(m/z)*: $(M+H)^+$
227		H	3	2,17	444,2

EJEMPLO 228

(+/-) 8-(cis-4-((5-isopropoxipiridin-2-il)oxi)-3-metilpiperidin-1-il)-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo



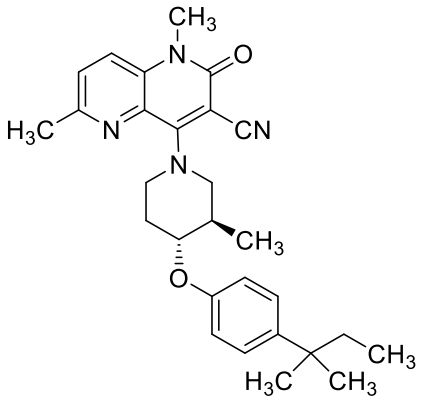
(228)

Se añadió hidruro de sodio (60% en aceite mineral, 10.05 mg, 0.251 mmol) a una solución de (+/-) 8- (cis-4-hidroxi-3-metilpiperidin-1-il) -5-metil-6- oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridin-2-carbonitrilo (30 mg, 0.101 mmol) en N-metil-2-pirrolidinona anhidra (1.0 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos y luego se añadió 2-fluoro-5-isopropoxipiridina (0.018 ml, 0.151 mmol) y se continuó agitando a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se apagó mediante la adición de ácido acético (0.014 ml, 0.251 mmol), se diluyó con acetonitrilo y luego se filtró. El filtrado se purificó mediante LC/MS preparativa con las siguientes condiciones: Columna: XBridge C18, 200 mm x 19 mm, partículas de 5 μm; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo: agua con acetato de amonio; Fase móvil B: 95: 5 acetonitrilo: agua con acetato de amonio; Gradiente: se mantuvo 0 minutos al 26% B, 26-66% B durante 30 minutos, luego se mantuvo 0 minutos al 100% B; Tasa de flujo: 20 mL/min; Temperatura de columna: 25 °C. La recolección de fracciones fue activada por señales de MS y UV. Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga. El rendimiento del producto fue de 6.8 mg y su pureza estimada por análisis LCMS fue del 100%. Se utilizó LC/MS analítica para

determinar la pureza. Condiciones de inyección 1: Columna: Waters XBridge C18, 2.1 mm x 50 mm, partículas de 1.7 µm; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95: 5 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0 % de B a 100 % de B durante 3 min, seguido de una retención de 0,50 min al 100 % de B; Flujo: 1 ml / min; Detección: MS y UV (220 nm). Resultados de la inyección 1: Pureza: 100 %; Masa observada: 434.20; Tiempo de retención: 2.08 min. Condiciones de inyección 2: Columna: Waters XBridge C18, 2.1 mm x 50 mm, partículas de 1.7 µm; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo: agua con ácido trifluoroacético al 0.1%; Fase móvil B: 95: 5 acetonitrilo: agua con 0.1% de ácido trifluoroacético; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0 % de B a 100 % de B durante 3 min, seguido de una retención de 0,50 min al 100 % de B; Flujo: 1 ml / min; Detección: MS y UV (220 nm). Resultados de la inyección 2: Pureza: 100 %; Masa observada: 434.13; Tiempo de retención: 2.04 min. ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.23-8.15 (m, 1H), 8.14-8.03 (m, 1H), 7.88-7.78 (m, 1H), 7.46-7.35 (m, 1H), 6.88-6.70 (m, 1H), 6.19-6.08 (m, 1H), 5.28-5.18 (m, 1H), 4.60-4.47 (m, 1H), 3.64-3.45 (m, 3H), 2.40-2.28 (m, 1H), 2.11-2.01 (m, 1H), 2.01-1.89 (m, 1H), 1.35-1.23 (m, 6H), 1.10-0.94 (m, 3H). Racémica. El espectro no se asignó completamente debido a la técnica de supresión de agua empleada.

EJEMPLO 229

(+/-) 5-metil-8-(trans-3-metil-4-(4-(terc-pentil)fenoxi)piperidin-1-il)-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2,7-dicarbonitrilo



(229)

En un tubo de microondas, la sal TFA de (+/-)6-bromo-1-metil-4- (trans-3-metil-4-(4-

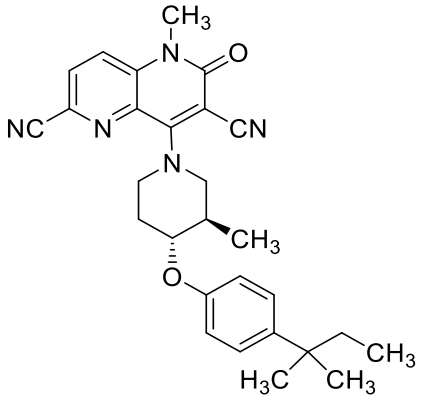
(terc-pentil)fenoxi)piperidin-1-il)-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carbonitrilo (31 mg, 0.049 mmol), zinc (0.636 mg, 9.73 µmol), cianuro de zinc (3,43 mg, 0,029 mmol) y« complejo diclorometano de 1,1'-bis (difenilfosfino) ferroceno-paladio (Ii)dicloruro (3.97 mg, 4.86 µmol). El tubo se selló, se evacuó y luego se lavó abundantemente con nitrógeno. Luego se añadió NMP (1.5 mL) y la mezcla de reacción se calentó a 80 ºC durante 4 horas. Luego se dejó enfriar la mezcla antes de diluirla hasta un volumen de 2 mL mediante la adición de acetonitrilo. La mezcla resultante se filtró y la solución cruda se purificó mediante LC/MS preparativa con las siguientes condiciones: Columna: XBridge C18, 200 mm x 19 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95: 5 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10-Mm; Gradiente: una retención de 0 minutos al 52% B, 52-92% B durante 20 minutos, luego se mantuvo 4 minutos a 100% B; Tasa de flujo: 20 mL/min; Temperatura de columna: 25 °C. La recolección de fracciones fue activada por señales de MS y UV. Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga. El rendimiento del producto fue de 10.2 mg y su pureza estimada por análisis LCMS fue del 98%. Se utilizó LC/MS analítica para determinar la pureza final. Condiciones de inyección 1: Columna: Waters XBridge C18, 2.1 mm x 50 mm, partículas de 1.7 µm; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95: 5 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0 % de B a 100 % de B durante 3 min, seguido de una retención de 0,50 min al 100 % de B; Flujo: 1 ml / min; Detección: MS y UV (220 nm). Resultados de la inyección 1: Pureza: 98,5 %; Masa observada: 469.88; Tiempo de retención: 2.62 min. Condiciones de inyección 2: Columna: Waters XBridge C18, 2.1 mm x 50 mm, partículas de 1.7 µm; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo: agua con ácido trifluoroacético al 0.1%; Fase móvil B: 95: 5 acetonitrilo: agua con 0.1% de ácido trifluoroacético; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0 % de B a 100 % de B durante 3 min, seguido de una retención de 0,50 min al 100 % de B; Flujo: 1 ml / min; Detección: MS y UV (220 nm). Resultados de la inyección 2: Pureza: 98,8 %; Masa observada: 470.17; Tiempo de retención: 2.61 min. ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.26 (d, *J*=8.9 Hz, 1H), 8.15 (d, *J*=9.2 Hz, 1H), 7.24 (br d, *J*=8.5 Hz, 2H), 6.96 (br d, *J*=8.5 Hz, 2H), 4.32 (br dd, *J*=7.5, 4.4 Hz, 1H), 4.26-4.14 (m, 1H), 4.26-4.11 (m, 1H), 3.77-3.60 (m,

1H), 2.36-2.25 (m, 1H), 2.23-2.11 (m, 1H), 1.78-1.63 (m, 1H), 1.62-1.53 (m, 2H), 1.22 (s, 6H), 1.04 (br d, *J*=6.7 Hz, 3H), 0.64 (br t, *J*=7.2 Hz, 3H). Racémica. No se asignaron todas las señales debido a las técnicas de supresión de agua utilizadas.

El material racémico se purificó adicionalmente usando cromatografía SFC quiral. Se obtuvieron dos enantiómeros.

EJEMPLO 230

5-metil-8-(trans-3-metil-4-(4-(terc-pentil)fenoxi)piperidin-1-il)-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2,7-dicarbonitrilo *(rel)*



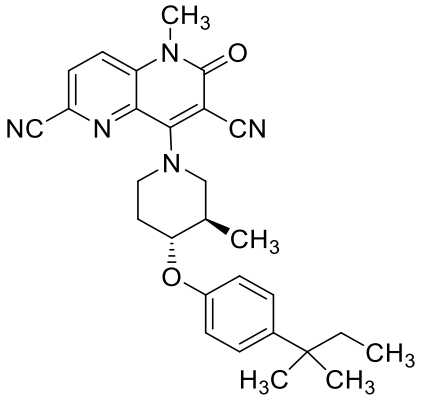
(230)

Se utilizó LC/MS analítica para determinar la pureza final. Condiciones de inyección 1: Columna: Waters XBridge C18, 2.1 mm x 50 mm, partículas de 1.7 µm; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95: 5 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0% B a 100% B durante 3 min, luego una retención de 0.50 min al 100% B; Flujo: 1 ml/min; Detección: MS y UV (220 nm). Resultados de la inyección 1: Pureza: 96,6 %; Masa observada: 470.36; Tiempo de retención: 2.61 min. Condiciones de inyección 2: Columna: Waters XBridge C18, 2.1 mm x 50 mm, partículas de 1.7 µm; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo: agua con ácido trifluoroacético al 0.1%; Fase móvil B: 95: 5 acetonitrilo: agua con 0.1% de ácido trifluoroacético; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0 % de B a 100 % de B durante 3 min, seguido de una retención de 0,50 min al 100 % de B; Flujo: 1 ml / min; Detección: MS y UV (220 nm). Resultados de la inyección 2: Pureza: 95,8 %; Masa observada: 470.33; Tiempo de retención: 2.60 min. ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.26 (d, *J*=8.9 Hz, 1H), 8.15 (d, *J*=9.2 Hz, 1H),

7.24 (br d, *J*=8.9 Hz, 2H), 6.96 (br d, *J*=8.5 Hz, 2H), 4.32 (td, *J*=8.7, 4.0 Hz, 1H), 4.25-4.12 (m, 2H), 3.78-3.62 (m, 1H), 2.31 (br dd, *J*=12.5, 2.7 Hz, 1H), 2.20 (br d, *J*=5.5 Hz, 1H), 1.76-1.66 (m, 1H), 1.58 (q, *J*=7.3 Hz, 2H), 1.22 (s, 6H), 1.03 (br d, *J*=6.4 Hz, 3H), 0.63 (t, *J*=7.3 Hz, 3H. No se realizó una asignación espectral completa debido a la técnica de supresión de agua empleada.

EJEMPLO 231

5-metil-8-(trans-3-metil-4-(4-(terc-pentil)fenoxi)piperidin-1-il)-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2,7-dicarbonitrilo (*rel*)



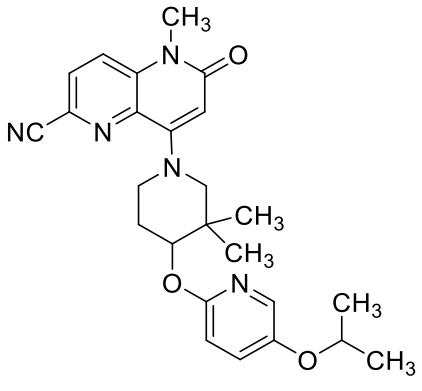
(231)

Se utilizó LC/MS analítica para determinar la pureza final. Condiciones de inyección 1: Columna: Waters XBridge C18, 2.1 mm x 50 mm, partículas de 1.7 µm; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95: 5 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0% B a 100% B durante 3 min, luego una retención de 0.50 min al 100% B; Flujo: 1 ml/min; Detección: MS y UV (220 nm). Resultados de la inyección 1: Pureza: 98,2 %; Masa observada: 470.34; Tiempo de retención: 2.61 min. Condiciones de inyección 2: Columna: Waters XBridge C18, 2.1 mm x 50 mm, partículas de 1.7 µm; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo: agua con ácido trifluoroacético al 0.1%; Fase móvil B: 95: 5 acetonitrilo: agua con 0.1% de ácido trifluoroacético; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0 % de B a 100 % de B durante 3 min, seguido de una retención de 0,50 min al 100 % de B; Flujo: 1 ml / min; Detección: MS y UV (220 nm). Resultados de la inyección 2: Pureza: 95,6 %; Masa observada: 470.32; Tiempo de retención: 2.6 min. ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.25 (d, *J*=8.9 Hz, 1H), 8.14 (d, *J*=9.2 Hz, 1H),

7.23 (br d, *J*=8.5 Hz, 2H), 6.96 (br d, *J*=8.5 Hz, 2H), 4.32 (dt, *J*=9.3, 4.5 Hz, 1H), 4.25-4.11 (m, 2H), 3.77-3.61 (m, 1H), 2.31 (br d, *J*=9.8 Hz, 1H), 2.22-2.08 (m, 1H), 1.76-1.64 (m, 1H), 1.58 (br d, *J*=7.3 Hz, 2H), 1.21 (s, 6H), 1.03 (br d, *J*=6.4 Hz, 3H), 0.63 (t, *J*=7.3 Hz, 3H). No se realizó una asignación espectral completa debido a la técnica de supresión de agua empleada.

EJEMPLO 232

(+/-) 8-(4-((5-isopropoxipiridin-2-il)oxi)-3,3-dimetilpiperidin-1-il)-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo



(232)

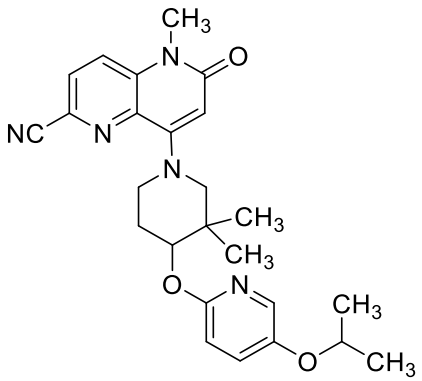
Se añadió trifluorometanosulfonato de 6-ciano-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-4-ilo (19.21 mg, 0.058 mmol) a una solución de la sal de TFA de (+/-) 2 - ((3,3-dimetilpiperidin-4-il) oxi)-5-isopropoxipiridina (24 mg, 0.063 mmol) y N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (0.040 ml, 0.231 mmol) en DMF (1.5 mL) y la mezcla de reacción se calentó a 70 °C durante la noche. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente y luego se diluyó con acetonitrilo hasta un volumen de 2 mL. Esta solución se filtró y luego se fraccionó usando LC/MS preparativa con las siguientes condiciones: Columna: XBridge C18, 200 mm x 19 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95: 5 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Gradiente: una retención de 0 minutos al 40% B, 40-80% B durante 20 minutos, luego se mantuvo 0 minutos a 100% B; Tasa de flujo: 20 mL/min; Temperatura de columna: 25 °C. La recolección de fracciones fue activada por señales de MS. Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga. El rendimiento del producto fue de 16.4 mg y su pureza estimada por análisis LCMS fue del 100%. Se utilizó

LC/MS analítica para determinar la pureza final. Condiciones de inyección 1: Columna: Waters XBridge C18, 2.1 mm x 50 mm, partículas de 1.7 µm; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95: 5 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0 % de B a 100 % de B durante 3 min, seguido de una retención de 0,50 min al 100 % de B; Flujo: 1 ml / min; Detección: MS y UV (220 nm). Resultados de la inyección 1: Pureza: 100 %; Masa observada: 448.32; Tiempo de retención: 2.33 min. Condiciones de inyección 2: Columna: Waters XBridge C18, 2.1 mm x 50 mm, partículas de 1.7 µm; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo: agua con ácido trifluoroacético al 0.1%; Fase móvil B: 95: 5 acetonitrilo: agua con 0.1% de ácido trifluoroacético; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0 % de B a 100 % de B durante 3 min, seguido de una retención de 0,50 min al 100 % de B; Flujo: 1 ml / min; Detección: MS y UV (220 nm). Resultados de la inyección 2: Pureza: 100 %; Masa observada: 448.17; Tiempo de retención: 2.17 min. ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.20-8.13 (m, 1H), 8.08 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 7.82 (d, *J*=3.1 Hz, 1H), 7.39 (dd, *J*=9.0, 2.9 Hz, 1H), 6.79 (d, *J*=8.9 Hz, 1H), 6.14 (s, 1H), 4.90 (br dd, *J*=9.2, 3.7 Hz, 1H), 4.52 (dt, *J*=12.0, 6.1 Hz, 1H), 3.80 (br d, *J*=12.5 Hz, 1H), 3.23-3.15 (m, 1H), 3.05 (br d, *J*=13.1 Hz, 1H), 2.16-2.06 (m, 1H), 1.86 (br dd, *J*=9.0, 4.1 Hz, 1H), 1.26 (d, *J*=5.8 Hz, 5H), 1.16 (s, 3H), 1.03 (s, 3H). No se realizó una asignación espectral completa debido a la técnica de supresión de agua empleada.

El material racémico se purificó adicionalmente mediante SCP usando cromatografía SFC quiral. Se obtuvieron dos enantiómeros. El ejemplo 232 fue el primer isómero que eluyó.

EJEMPLO 233

8-(4-((5-isopropoxipiridin-2-il)oxi)-3,3-dimetilpiperidin-1-il)-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo *(rel)*



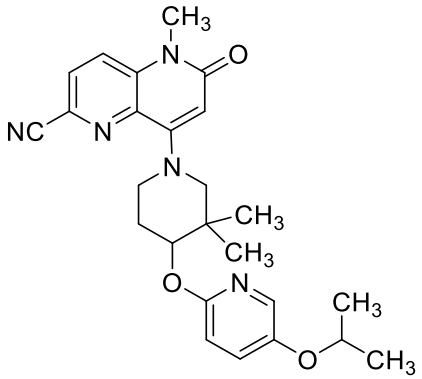
(233)

El rendimiento del producto fue de 4.2 mg y su pureza fue del 96%. Se utilizó LC/MS analítica para determinar la pureza final. Condiciones de inyección 1: Columna: Waters XBridge C18, 2.1 mm x 50 mm, partículas de 1.7 µm; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95: 5 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0% B a 100% B durante 3 min, luego una retención de 0.50 min al 100% B; Flujo: 1 ml/min; Detección: MS y UV (220 nm). Resultados de la inyección 1: Pureza: 99,3 %; Masa observada: 448.36; Tiempo de retención: 2.19 min. Condiciones de inyección 2: Columna: Waters XBridge C18, 2.1 mm x 50 mm, partículas de 1.7 µm; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo: agua con ácido trifluoroacético al 0.1%; Fase móvil B: 95: 5 acetonitrilo: agua con 0.1% de ácido trifluoroacético; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0 % de B a 100 % de B durante 3 min, seguido de una retención de 0,50 min al 100 % de B; Flujo: 1 ml / min; Detección: MS y UV (220 nm). Resultados de la inyección 2: Pureza: 96,4 %; Masa observada: 447.92; Tiempo de retención: 2.04 min. ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.18-8.14 (m, 1H), 8.08 (d, *J*=8.9 Hz, 1H), 7.82 (d, *J*=3.1 Hz, 1H), 7.39 (dd, *J*=9.2, 3.1 Hz, 1H), 6.79 (d, *J*=8.9 Hz, 1H), 6.14 (s, 1H), 4.90 (dd, *J*=8.7, 3.8 Hz, 1H), 4.52 (dt, *J*=12.0, 6.1 Hz, 1H), 3.80 (br d, *J*=11.9 Hz, 1H), 3.55 (s, 1H), 3.23-3.12 (m, 1H), 3.05 (br d, *J*=12.2 Hz, 1H), 2.17-2.09 (m, 1H), 1.85 (br dd, *J*=9.0, 4.1 Hz, 1H), 1.26 (d, *J*=6.1 Hz, 6H), 1.16 (s, 3H), 1.03 (s, 3H). No se realizó una asignación espectral completa debido a la técnica de supresión de agua empleada. El ejemplo 233 fue el segundo isómero que eluyó.

EJEMPLO 234

8-(4-((5-isopropoxipiridin-2-il)oxi)-3,3-dimetilpiperidin-1-il)-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-

naftiridina-2-carbonitrilo *(rel)*



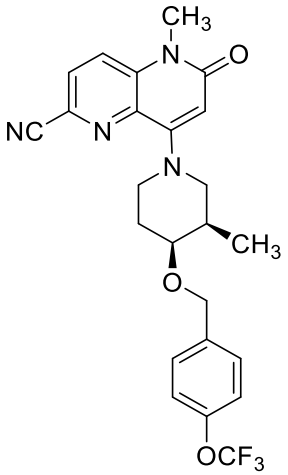
(234)

El rendimiento del producto fue de 3.6 mg y su pureza fue del 98%. Se utilizó LC/MS analítica para determinar la pureza final. Condiciones de inyección 1: Columna: Waters XBridge C18, 2.1 mm x 50 mm, partículas de 1.7 µm; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95: 5 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0% B a 100% B durante 3 min, luego una retención de 0.50 min al 100% B; Flujo: 1 ml/min; Detección: MS y UV (220 nm). Resultados de la inyección 1: Pureza: 100 %; Masa observada: 448.38; Tiempo de retención: 2.19 min. Condiciones de inyección 2: Columna: Waters XBridge C18, 2.1 mm x 50 mm, partículas de 1.7 µm; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo: agua con ácido trifluoroacético al 0.1%; Fase móvil B: 95: 5 acetonitrilo: agua con 0.1% de ácido trifluoroacético; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0 % de B a 100 % de B durante 3 min, seguido de una retención de 0,50 min al 100 % de B; Flujo: 1 ml / min; Detección: MS y UV (220 nm). Resultados de la inyección 2: Pureza: 97,5 %; Masa observada: 447.90; Tiempo de retención: 2.04 min. ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.21-8.13 (m, 1H), 8.08 (d, *J*=8.9 Hz, 1H), 7.82 (d, *J*=2.7 Hz, 1H), 7.39 (dd, *J*=8.9, 3.1 Hz, 1H), 6.78 (d, *J*=9.2 Hz, 1H), 6.14 (s, 1H), 4.90 (dd, *J*=8.9, 4.0 Hz, 1H), 4.52 (dt, *J*=12.1, 6.0 Hz, 1H), 3.80 (br d, *J*=12.2 Hz, 1H), 3.55 (s, 1H), 3.25-3.13 (m, 1H), 3.05 (br d, *J*=12.2 Hz, 1H), 2.15-2.09 (m, 1H), 1.90-1.80 (m, 1H), 1.26 (d, *J*=5.8 Hz, 6H), 1.16 (s, 3H), 1.03 (s, 3H). No se realizó una asignación espectral completa debido a la técnica de supresión de agua empleada.

EJEMPLO 235

(+/-) 5-metil-8-(cis-3-metil-4-((4-(trifluorometoxi)bencil)oxi)piperidin-1-il)-6-oxo-5,6-

dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo



(235)

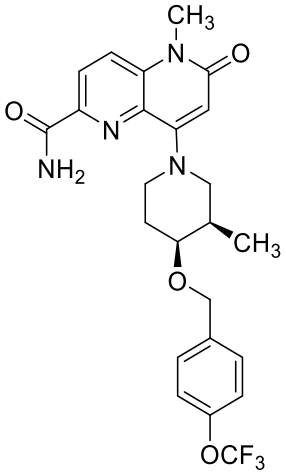
Se añadió hidruro de sodio (4.02 mg, 0.084 mmol) a una suspensión de (+/-) 8-(cis-4-hidroxi-3-metilpiperidin-1-il)-5-metil-6-oxo-5,6- dihidro-1,5-naftiridin-2-carbonitrilo (25 mg, 0.084 mmol) en THF (5 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente bajo nitrógeno durante 10 min. Se añadió 1- (bromometil)-4-(trifluorometoxi)benceno (0.013 ml, 0.084 mmol) en una sola porción y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadieron dos gotas de ácido acético glacial y la mezcla se filtró y luego se purificó usando LC/MS preparativa con las siguientes condiciones: Columna: XBridge C18, 200 mm x 19 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95: 5 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Gradiente: una retención de 0 minutos al 40% B, 40-80% B durante 20 minutos, luego se mantuvo 5 minutos a 100% B; Tasa de flujo: 20 mL/min; Temperatura de columna: 25 °C. La recolección de fracciones fue activada por señales UV. Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga. El rendimiento del producto fue de 1.8 mg y su pureza estimada por análisis LCMS fue del 99%. Se utilizó LC/MS analítica para determinar la pureza final. Condiciones de inyección 1: Columna: Waters XBridge C18, 2.1 mm x 50 mm, partículas de 1.7 µm; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95: 5 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0 % de B a 100 % de B durante 3 min, seguido de una retención de 0,50 min al 100 % de B; Flujo: 1 ml / min; Detección: MS y UV (220 nm). Resultados de la inyección 1: Pureza: 99,3 %; Masa

observada: 473.15; Tiempo de retención: 2.49 min. Condiciones de inyección 2: Columna: Waters XBridge C18, 2.1 mm x 50 mm, partículas de 1.7 µm; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo: agua con ácido trifluoroacético al 0.1%; Fase móvil B: 95: 5 acetonitrilo: agua con 0.1% de ácido trifluoroacético; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0 % de B a 100 % de B durante 3 min, seguido de una retención de 0,50 min al 100 % de B; Flujo: 1 ml / min; Detección: MS y UV (220 nm). Resultados de la inyección 2: Pureza: 99,1 %; Masa observada: 473.09; Tiempo de retención: 2.38 min. ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.16-8.11 (m, 1H), 8.08-8.03 (m, 1H), 7.51 (br d, J=8.2 Hz, 2H), 7.38-7.32 (m, 2H), 6.10-6.07 (m, 1H), 4.64 (br d, J=12.2 Hz, 1H), 4.52 (br d, J=12.5 Hz, 1H), 3.71-3.64 (m, 1H), 2.17 (br s, 1H), 1.99 (br s, 1H), 1.86-1.74 (m, 2H), 1.03 (br d, J=6.7 Hz, 3H). No se asignaron todos los protones de la piperidina debido a la técnica de supresión de agua utilizada en la adquisición de los espectros.

Se aisló un componente adicional, Ejemplo 236, a partir del mismo material crudo.

EJEMPLO 236

(+/-) 5-metil-8-(cis-3-metil-4-((4-(trifluorometoxi)bencil)oxi)piperidin-1-il)-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carboxamida



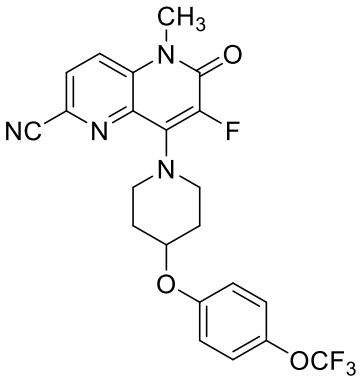
(236)

El material crudo del Ejemplo 235 se purificó mediante LC/MS preparativa con las siguientes condiciones: Columna: XBridge C18, 200 mm x 19 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95: 5 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Gradiente: una retención de 0 minutos al

40% B, 40-80% B durante 20 minutos, luego se mantuvo 5 minutos a 100% B; Tasa de flujo: 20 mL/min; Temperatura de columna: 25 °C. La recolección de fracciones fue activada por señales UV. Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga. El rendimiento del producto fue de 6.9 mg y su pureza estimada por análisis LCMS fue del 94%. Se utilizó LC/MS analítica para determinar la pureza final. Condiciones de inyección 1: Columna: Waters XBridge C18, 2.1 mm x 50 mm, partículas de 1.7 µm; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo: agua con ácido trifluoroacético al 0.1%; Fase móvil B: 95: 5 acetonitrilo: agua con 0.1% de ácido trifluoroacético; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0 % de B a 100 % de B durante 3 min, seguido de una retención de 0,50 min al 100 % de B; Flujo: 1 ml / min; Detección: MS y UV (220 nm). Resultados de la inyección 1: Pureza: 96,2 %; Masa observada: 491.12; Tiempo de retención: 2.03 min. Condiciones de inyección 2: Columna: Waters XBridge C18, 2.1 mm x 50 mm, partículas de 1.7 µm; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95: 5 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0 % de B a 100 % de B durante 3 min, seguido de una retención de 0,50 min al 100 % de B; Flujo: 1 ml / min; Detección: MS y UV (220 nm). Resultados de la inyección 2: Pureza: 93,9 %; Masa observada: 491.15; Tiempo de retención: 2.12 min. ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.22-8.14 (m, 1H), 8.09-8.01 (m, 1H), 7.83-7.74 (m, 1H), 7.55-7.47 (m, 3H), 7.41-7.30 (m, 2H), 6.11-6.03 (m, 1H), 4.73-4.62 (m, 1H), 4.53-4.47 (m, 1H), 3.73-3.64 (m, 1H), 3.59-3.50 (m, 1H), 3.43-3.32 (m, 1H), 3.32-3.22 (m, 1H), 2.27-2.15 (m, 1H), 2.11-2.00 (m, 1H), 1.03-0.93 (m, 3H). No se asignaron todos los protones de la piperidina debido a la técnica de supresión de agua utilizada en la adquisición de los espectros.

EJEMPLO 237

7-fluoro-5-metil-6-oxo-8-(4-(4-(trifluorometoxi)fenoxi)piperidin-1-il)-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo



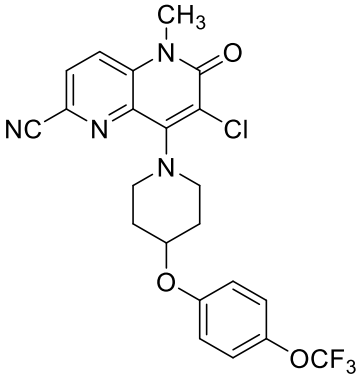
(237)

Se disolvió 5-metil-6-oxo-8- (4-(4- (trifluorometoxi)fenoxi)piperidin-1-il) -5,6-dihidro-1,5-naftiridin-2-carbonitrilo, (25 mg, 0.56 mmol) en una mezcla de acetonitrilo (0.4 mL) y THF (0.2 mL) y la mezcla resultante se enfrió a 0 ºC en una atmósfera de nitrógeno. Se añadió bis(tetrafluoroborato) de 1-clorometil-4-fluoro-1,4-diazoniabiciclo[2.2.2]octano (22.4 mg, 0.063 mmol) disuelto en una mezcla 1:1 de agua y THF (0.3 mL) y la mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente y se continuó agitando durante 2 horas. La mezcla se diluyó hasta un volumen de 1.8 mL mediante la adición de DMF y la solución cruda se purificó mediante LC/MS preparativa con las siguientes condiciones: Columna: XBridge C18, 200 mm x 19 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95: 5 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Gradiente: una retención de 0 minutos al 40% B, 40-80% B durante 20 minutos, luego se mantuvo 5 minutos a 100% B; Tasa de flujo: 20 mL/min; Temperatura de columna: 25 °C. La recolección de fracciones fue activada por señales de MS y UV. Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga. El rendimiento del producto fue de 12.6 mg y su pureza estimada por análisis LCMS fue del 100%. Se utilizó LC/MS analítica para determinar la pureza final. Condiciones de inyección 1: Columna: Waters XBridge C18, 2.1 mm x 50 mm, partículas de 1.7 µm; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95: 5 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0 % de B a 100 % de B durante 3 min, seguido de una retención de 0,75 min al 100 % de B; Flujo: 1 ml / min; Detección: MS y UV (220 nm). Resultados de la inyección 1: Pureza: 100,0 %; Masa observada: 463.11; Tiempo de retención: 2.26 min. Condiciones de inyección 2: Columna: Waters XBridge C18, 2.1 mm x 50 mm, partículas de 1.7 µm; Fase móvil A: 5:95

acetonitrilo: agua con ácido trifluoroacético al 0.1%; Fase móvil B: 95: 5 acetonitrilo: agua con 0.1% de ácido trifluoroacético; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0% B a 100% B durante 3 minutos, luego se mantuvo 0.75 minutos a 100% B; Fluido: 1 ml/min; Detección: MS y UV (220 nm). Resultados de la inyección 2: Pureza: 100,0 %; Masa observada: 463.11; Tiempo de retención: 2.25 min. ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.18-8.13 (m, 1.0H), 8.12-8.08 (m, 1.0H), 7.28 (br d, J=8.2 Hz, 2.0H), 7.11 (br d, J=8.9 Hz, 2.0H), 4.69 (dt, J=7.6, 3.5 Hz, 1.0H), 3.71 (br d, J=13.7 Hz, 1.3H), 3.60 (s, 0.5H), 3.42 (br J=9.9 Hz, 1.1H), 2.18-2.07 (m, 2.0H), 1.87-1.75 (m, 1.9H). Las señales adyacentes a la frecuencia de supresión de agua presentan una intensidad reducida. Los valores del informe no están corregidos por los efectos de la supresión de agua: Señales de ^{19}F observadas en espectros desacoplados de protones: ^{19}F NMR (471 MHz, DMSO-d_6) δ -57.23, -140.76 ppm.

EJEMPLO 238

7-cloro-5-metil-6-oxo-8-(4-(4-(trifluorometoxifenoxipiperidin-1-i)-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo



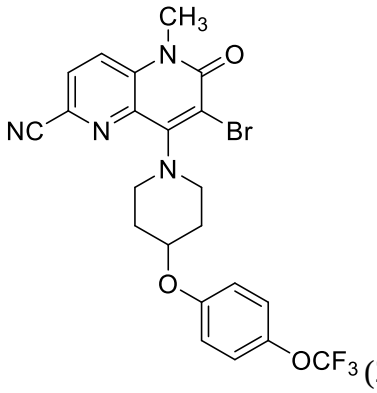
(238)

5-metil-6-oxo-8- (4- (4- (trifluorometoxi) fenoxi)piperidin-1-il) -5,6-dihidro-1,5-naftiridin-2-carbonitrilo (20 mg, 0.045 mmol) se disolvió en DMF anhidra (0.4 mL) y la solución se enfrió a 0 ºC bajo nitrógeno. Luego se añadió NCS (9.4 mg, 0.070 mmol) y la mezcla se agitó durante 5 min y luego se calentó a 50 ºC durante 2 horas. La solución cruda se purificó mediante LC/MS preparativa con las siguientes condiciones: Columna: XBridge C18, 200 mm x 19 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95: 5 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Gradiente: una retención de 0 minutos al 41% B, 41-81% B durante 25 minutos, luego se

mantuvo 4 minutos a 100% B; Tasa de flujo: 20 mL/min; Temperatura de columna: 25 °C. La recolección de fracciones fue activada por señales de MS y UV. Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga. El rendimiento del producto fue de 11.8 mg y su pureza estimada por análisis LCMS fue del 100%. Se utilizó LC/MS analítica para determinar la pureza final. Condiciones de inyección 1: Columna: Waters XBridge C18, 2.1 mm x 50 mm, partículas de 1.7 µm; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo: agua con ácido trifluoroacético al 0.1%; Fase móvil B: 95: 5 acetonitrilo: agua con 0.1% de ácido trifluoroacético; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0 % de B a 100 % de B durante 3 min, seguido de una retención de 0,75 min al 100 % de B; Flujo: 1 ml / min; Detección: MS y UV (220 nm). Resultados de la inyección 1: Pureza: 100,0 %; Masa observada: 479.08; Tiempo de retención: 2.35 min. Condiciones de inyección 2: Columna: Waters XBridge C18, 2.1 mm x 50 mm, partículas de 1.7 µm; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95: 5 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0 % de B a 100 % de B durante 3 min, seguido de una retención de 0,75 min al 100 % de B; Flujo: 1 ml / min; Detección: MS y UV (220 nm). Resultados de la inyección 2: Pureza: 100,0 %; Masa observada: 479.09; Tiempo de retención: 2.39 min. ^{1}H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 7.86-7.78 (m, 1.0H), 7.76-7.70 (m, 1.0H), 7.22-7.13 (m, 2.0H), 7.03-6.93 (m, 2.0H), 4.61 (tt, J=7.2, 3.6 Hz, 1.0H), 3.90-3.78 (m, 2.1H), 3.74 (s, 3.0H), 3.57 (ddd, J=13.1, 7.7, 3.4 Hz, 2.1H), 2.28-2.18 (m, 2.0H), 2.11-1.99 (m, 2.0H).

EJEMPLO 239

7-bromo-5-metil-6-oxo-8-(4-(4-(trifluorometoxi)fenoxi)piperidin-1-il)-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo



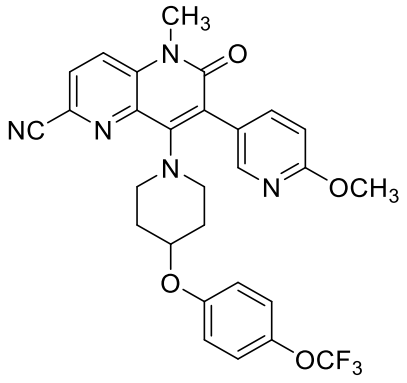
(239)

Se disolvió 5-metil-6-oxo-8- (4- (4- (trifluorometoxi) fenoxi) piperidin-1-il) -5,6-dihidro-1,5-naftiridin-2-carbonitrilo (20 mg, 0,045 mmol) en DMF (0.5 mL en un vial seco de un dram. Se añadió NBS (9. mg, 0.51 mmol) y la mezcla se agitó bajo nitrógeno a temperatura ambiente durante 4 horas. Luego se añadió una gota de agua y la mezcla de reacción se diluyó a 1.8 mL mediante la adición de acetonitrilo. Esta solución cruda se purificó mediante LC/MS preparativa con las siguientes condiciones: Columna: XBridge C18, 200 mm x 19 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95: 5 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Gradiente: una retención de 0 minutos al 45% B, 45-85% B durante 20 minutos, luego se mantuvo 5 minutos a 100% B; Tasa de flujo: 20 mL/min; Temperatura de columna: 25 °C. La recolección de fracciones fue activada por señales de MS y UV. Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga. El rendimiento del producto fue de 14.3 mg y su pureza estimada por análisis LCMS fue del 95%. Se utilizó LC/MS analítica para determinar la pureza final. Condiciones de inyección 1: Columna: Waters XBridge C18, 2.1 mm x 50 mm, partículas de 1.7 µm; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95: 5 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0 % de B a 100 % de B durante 3 min, seguido de una retención de 0,75 min al 100 % de B; Flujo: 1 ml / min; Detección: MS y UV (220 nm). Resultados de la inyección 1: Pureza: 95,1 %; Masa observada: 523.03; Tiempo de retención: 2.4 min. Condiciones de inyección 2: Columna: Waters XBridge C18, 2.1 mm x 50 mm, partículas de 1.7 µm; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo: agua con ácido trifluoroacético al 0.1%; Fase móvil B: 95: 5 acetonitrilo: agua con 0.1% de ácido trifluoroacético; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0 % de B a 100 % de B

durante 3 min, seguido de una retención de 0,75 min al 100 % de B; Flujo: 1 ml / min; Detección: MS y UV (220 nm). Resultados de la inyección 2: Pureza: 96,2 %; Masa observada: 523.01; Tiempo de retención: 2.4 min. ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.20-8.15 (m, 1.0H), 8.15-8.09 (m, 1.0H), 7.28 (br d, J=8.5 Hz, 2.0H), 7.13 (br d, J=8.9 Hz, 2.0H), 4.72 (dt, J=7.8, 4.0 Hz, 1.0H), 3.72-3.60 (m, 1.6H), 3.53-3.43 (m, 0.4H), 2.14 (br d, J=10.1 Hz, 2.0H), 1.92-1.78 (m, 2.0H). Las señales adyacentes a la frecuencia de supresión de agua de 3.57 ppm mostraron intensidades reducidas.

EJEMPLO 240

7-(6-metoxipiridin-3-il)-5-metil-6-oxo-8-(4-(4-(trifluorometoxi)fenoxi)piperidin-1-il)-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo



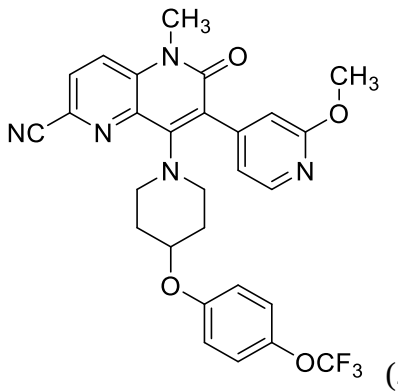
(240)

En un vial seco de un dram se colocó dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(ii) (3.9 mg, 5.56 µmol), cloruro de cobre(I) (19.1 mg, 0.193 mmol), cloruro de litio (13 mg, 0.307 mmol) y 7-bromo-5-metil-6-oxo-8-(4-(4-(trifluorometoxi)fenoxi)piperidin-1-il)-5,6-dihidro-1,5-naftiridin-2-carbonitrilo (25 mg, 0.048 mmol) y 2-metoxi-5-(tributilestanil)piridina (34 mg, 0.085 mmol). Se añadió DMSO anhidro (0.48 ml) y el vial se selló, se evacuó y luego se lavó abundantemente con nitrógeno. Luego, la mezcla de reacción se calentó a 100 ºC durante la noche. Luego se enfrió y filtró y el volumen se ajustó a 1.8 mL mediante la adición de DMF. La solución cruda se purificó mediante LC/MS preparativa con las siguientes condiciones: Columna: XBridge C18, 200 mm x 19 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95: 5 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Gradiente: una retención de 0 minutos al 45% B, 45-85% B durante 20 minutos, luego se mantuvo 4 minutos a 100% B; Tasa de flujo:

20 mL/min; Temperatura de columna: 25 °C. La recolección de fracciones fue activada por señales de MS y UV. Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga. El rendimiento del producto fue de 15.1 mg y su pureza estimada por análisis LCMS fue del 96%. Se utilizó LC/MS analítica para determinar la pureza final. Condiciones de inyección 1: Columna: Waters XBridge C18, 2.1 mm x 50 mm, partículas de 1.7 µm; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95: 5 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0 % de B a 100 % de B durante 3 min, seguido de una retención de 0,75 min al 100 % de B; Flujo: 1 ml / min; Detección: MS y UV (220 nm). Resultados de la inyección 1: Pureza: 97,1%; Masa observada: 552.13; Tiempo de retención: 2.4 min. Condiciones de inyección 2: Columna: Waters XBridge C18, 2.1 mm x 50 mm, partículas de 1.7 µm; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo: agua con ácido trifluoroacético al 0.1%; Fase móvil B: 95: 5 acetonitrilo: agua con 0.1% de ácido trifluoroacético; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0 % de B a 100 % de B durante 3 min, seguido de una retención de 0,75 min al 100 % de B; Flujo: 1 ml / min; Detección: MS y UV (220 nm). Resultados de la inyección 2: Pureza: 96,0 %; Masa observada: 552.15; Tiempo de retención: 2.28 min. ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.19-8.13 (m, 1.1H), 8.12-8.07 (m, 1.0H), 8.05 (s, 1.0H), 7.65 (br d, J=9.2 Hz, 1.1H), 7.23 (br d, J=8.2 Hz, 2.1H), 7.04 (br d, J=8.9 Hz, 2.1H), 6.91 (d, J=8.5 Hz, 1.0H), 4.53 (br s, 1.0H), 3.89 (s, 2.9H), 3.59 (s, 0.3H), 3.23 (br d, J=12.8 Hz, 1.5H), 2.82 (br t, J=10.2 Hz, 1.9H), 1.96 (br d, J=11.3 Hz, 2.0H), 1.76-1.64 (m, 2.1H). Los valores reportados no están corregidos por los efectos de la supresión de agua.

EJEMPLO 241

7-(2-metoxipiridin-4-il)-5-metil-6-oxo-8-(4-(4-(trifluorometoxi)fenoxi)piperidin-1-il)-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo



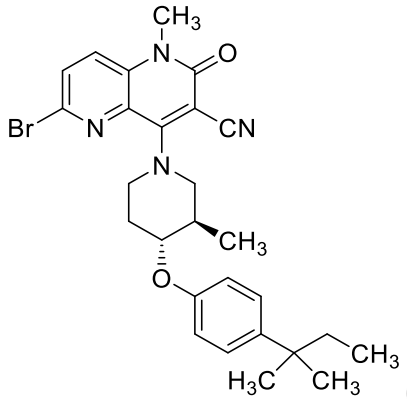
(241)

En un vial seco de un dram se cargó dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(ii) (3.7 mg, 5.27 µmol), cloruro de cobre(I) (19.0 mg, 0.192 mmol), cloruro de litio (13.2 mg, 0.311 mmol), 3-bromo-1-metil-2-oxo-4-(4-(4-(trifluorometoxi)fenoxi)piperidin-1-il)-1,2-dihidroquinolina-6-carbonitrilo (25 mg, 0.048 mmol) y 2-metoxi-4-(tributilestannil)piridina (32 mg, 0.080 mmol). Se añadió DMSO anhidro (0.48 mL) y el vial se selló, se evacuó y luego se lavó abundantemente con nitrógeno. Luego, la mezcla de reacción se calentó a 100 ºC durante la noche. Luego se enfrió y filtró y el volumen se ajustó a 1.8 mL mediante la adición de DMF. La solución cruda se purificó mediante LC/MS preparativa con las siguientes condiciones: Columna: XBridge C18, 200 mm x 19 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95: 5 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Gradiente: una retención de 0 minutos al 44% B, 44-84% B durante 20 minutos, luego se mantuvo 4 minutos a 100% B; Tasa de flujo: 20 mL/min; Temperatura de columna: 25 °C. La recolección de fracciones fue activada por señales de MS y UV. Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga. El rendimiento del producto fue de 12.7 mg y su pureza estimada por análisis LCMS fue del 97%. Se utilizó LC/MS analítica para determinar la pureza final. Condiciones de inyección 1: Columna: Waters XBridge C18, 2.1 mm x 50 mm, partículas de 1.7 µm; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95: 5 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0 % de B a 100 % de B durante 3 min, seguido de una retención de 0,75 min al 100 % de B; Flujo: 1 ml / min; Detección: MS y UV (220 nm). Resultados de la inyección 1: Pureza: 97,8 %; Masa observada: 552.14; Tiempo de retención: 2.37 min. Condiciones de inyección 2: Columna: Waters XBridge C18, 2.1 mm x 50 mm, partículas de 1.7 µm; Fase

móvil A: 5:95 acetonitrilo: agua con ácido trifluoroacético al 0.1%; Fase móvil B: 95: 5 acetonitrilo: agua con 0.1% de ácido trifluoroacético; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0 % de B a 100 % de B durante 3 min, seguido de una retención de 0,75 min al 100 % de B; Flujo: 1 ml / min; Detección: MS y UV (220 nm). Resultados de la inyección 2: Pureza: 96,6 %; Masa observada: 552.15; Tiempo de retención: 2.14 min. ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.24-8.15 (m, 2.0H), 8.13-8.07 (m, 1.0H), 7.23 (br d, J=8.5 Hz, 2.0H), 7.04 (br d, J=8.9 Hz, 2.1H), 6.88 (br d, J=4.9 Hz, 1.0H), 6.74 (s, 1.0H), 4.62-4.50 (m, 1.0H), 3.88 (s, 2.7H), 3.59-3.56 (m, 0.3H), 3.25 (br d, J=13.7 Hz, 1.3H), 2.84 (br t, J=10.1 Hz, 1.8H), 1.97 (br d, J=10.7 Hz, 2.0H), 1.77-1.65 (m, 2.0H). Los valores informados no se corrigieron por los efectos de la supresión de agua.

EJEMPLO 242

(+/-) 6-bromo-1-metil-4-(trans-3-metil-4-(4-(terc-pentil)fenoxi)piperidin-1-il)-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrilo



(242)

A una solución de 4-(terc-pentil)fenol (65.3 mg, 0.398 mmol) en THF (8 mL), se añadió trifenilfosfina (194 mg, 0.583 mmol) sobre un soporte sólido. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 min. Luego se añadió (E) -diazen-1,2-dicarboxilato de di-terc-butilo (98 mg, 0.424 mmol) y (+/-) 6-bromo-4- (cis-4-hidroxi-3-metilpiperidin-1-il) -1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carbonitrilo (100 mg, 0.265 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 6 dias. Después, la mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró al vacío para proporcionar un sólido de color amarillo. El producto se purificó usando una columna de HPLC preparativa de fase inversa usando un

sistema disolvente CH_3CN-H_2O-TFA como eluyente. Se recolectaron fracciones homogéneas y se concentraron al vacío para proporcionar la sal de TFA del compuesto del título como un sólido de color amarillo claro (31 mg, 0.049 mmol, rendimiento del 18,34%). LCMS: *(m/z)*: $(M+H)^+$ = 523.0. ^{1}H RMN (400 MHz, acetona) δ 7.98 (d, *J*=9.0 Hz, 1H), 7.86 (d, *J*=9.0 Hz, 1H), 7.30 (d, *J*=8.8 Hz, 2H), 7.01 (d, *J*=8.8 Hz, 2H), 4.40-4.32 (m, 2H), 4.31-4.23 (m, 1H), 3.77 (ddd, *J*=13.4, 10.9, 2.8 Hz, 1H), 3.63 (s, 3H), 3.35 (dd, *J*=13.2, 9.8 Hz, 1H), 2.54-2.42 (m, 1H), 2.37 (ddd, *J*=12.6, 6.2, 2.9 Hz, 1H), 1.97-1.78 (m, 1H), 1.15 (d, *J*=6.6 Hz, 3H), 0.69 (t, *J*=7.5 Hz, 3H). No se realizó una asignación completa debido a la ofuscación de ciertos picos asociados a compuestos por las impurezas de solventes.

Métodos LCMS Empleados en las Tablas anteriores:

Método 1: Columna: Waters XBridge C18, 2.1 mm x 50 mm, partículas de 1.7 µm; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo: agua con ácido trifluoroacético al 0.1%; Fase móvil B: 95: 5 acetonitrilo: agua con 0.1% de ácido trifluoroacético; Temperatura: 50°C; Gradiente: 0 % de B a 100 % de B durante 3 min, seguido de una retención de 0,75 min al 100 % de B; Flujo: 1 ml / min; Detección: MS y UV (220 nm).

Método 2: % B inicial = 0,% B Final = 100, Tiempo de Gradiente = 4 min, Tasa de Flujo = 0.8 ml / min, longitud de onda = 220, par de disolventes = agua-metanol-0.1% TFA, disolvente A = 90% agua -10 % Metanol-0.1% TFA, solvente B = 10% agua -90% metanol-0.1% TFA, columna 2 = (2) PHENOMENEX-LUNA 2.0 X 50mm 3um,

Método 3: Columna: Waters XBridge C18, 2.1 mm x 50 mm, partículas de 1.7 µm; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo: agua con ácido trifluoroacético al 0.1%; Fase móvil B: 95: 5 acetonitrilo: agua con 0.1% de ácido trifluoroacético; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0 % de B a 100 % de B durante 3 min, seguido de una retención de 0,50 min al 100 % de B; Flujo: 1 ml / min; Detección: MS y UV (220 nm).

Método 4: Columna: Waters Acquity UPLC BEH C18, partículas de 2.1 x 50 mm, 1.7 µm; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo: agua con ácido trifluoroacético al 0.1%; Fase móvil B: 95: 5 acetonitrilo: agua con 0.1% de ácido trifluoroacético; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0-100% B durante 3 minutos, luego se mantuvo 0.75 minutos a 100% B; Fluido: 1.0 ml/min;

Detección: UV a 220 nm.

Método 5: Columna: Waters XBridge C18, 2.1 mm x 50 mm, partículas de 1.7 µm; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95: 5 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0 % de B a 100 % de B durante 3 min, seguido de una retención de 0,50 min al 100 % de B; Flujo: 1 ml / min; Detección: MS y UV (220 nm).

Condiciones LCMS:

Método A: Columna: Waters Acquity UPLC BEH C18 (2.1 x 50 mm) 1.7 µm, Fse móvil A: NH_4OAc 10 mM: acetonitrilo (95:5); Fase móvil B: 10 mM NH_4OAc: acetonitrilo (5:95), Gradiente = 20-90 % de B durante 1,1 minutos, luego una retención de 0.6 minutos a 90 % de B; Temperatura: 50 °C; Tasa de flujo: 0.7 mL/min; Detección: UV a 220 nm

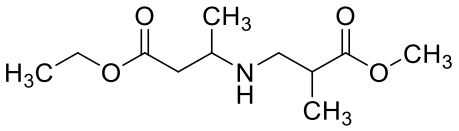
Método B Columna: Ascentis Express C18 (2,1 x 50 mm), 2.7 µm; Fase Móvil A: 10 mM NH_4OAc: acetonitrilo (95:5); Fase móvil B: NH_4OAc 10 mM: acetonitrilo (5:95), gradiente = 0-100% de B durante 3 minutos; Temperatura: 50 °C; Tasa de flujo: 1.1 mL/min; Detección: UV a 220 nm

Método C: Columna: XBridge BEH XP C18 (50 x 2,1 mm), 2.5 µm; Fase móvil A: agua al 95%: acetonitrilo al 5%; acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: agual al 5% : acetonitrilo al 95%; acetato de amonio 10 mM; Flujo: 1.1 mL/min; Temperatura: 50° C; Tiempo (min): 0-3; %B: 0-100 %)

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

INTERMEDIO 73

3-((3-Metoxi-2-metil-3-oxopropil)amino)butanoato de etilo

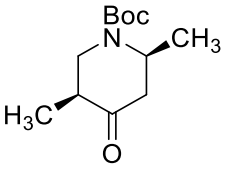


(I-73)

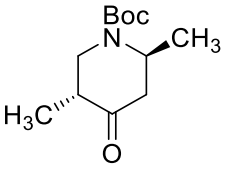
Una mezcla de 3-aminobutanoato de etilo (25 g, 191 mmol), metacrilato de metilo (50 mL, 191 mmol), ácido acético (1.5 mL, 26.2 mmol y etanol (40 mL) se calentó a reflujo durante 16 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se vertió en un vaso de precipitados que contenía éter (300 mL). El sólido se separó y se lavó con éter (50 mL). La fase orgánica se lavó con una solución saturada de $NaHCO_3$ (2 x 50 ml), salmuera (30 mL), se secó sobre Na_2SO_4 y se evaporó bajo presión reducida para proporcionar 3 -((3-metoxi-2-metil-3-oxopropil)amino)butanoato de etilo como un líquido de color amarillo. LCMS: m/z, 232.2 (M+H); rt 1.42 min; LCMS Método: Column-Kinetex XB-C18 (75 X 3 mm-2.6 μm); Fase móvil A: NH_4COOH 10 mM en agua: acetonitrilo (98:2), Fase móvil B: NH_4COOH 10 mM en agua: acetonitrilo (2:98), Gradiente = 20-100% B durante 4.0 minutos, Tasa de flujo: 1.0 mL; luego 0.6 minutos sostenidos al 100% B, Tasa de Flujo: 1.5 ml; luego 100-20% B durante 0.1 min, Tasa de Flujo: 1.5 mL; luego 0.3 minutos sostenidos al 20 % B, Tasa de Flujo: 1.5 ml; Detección: ELSD.

INTERMEDIOS 73A Y 73B

(±)-Cis terc-butil-2,5-dimetil-4-oxopiperidina-1-carboxilato y (±)-Trans terc-butil-2,5-dimetil-4-oxopiperidina-1-carboxilato



(I-73A)



(I-73B)

Se tomó sodio metálico (2.98 g, 130 mmol) en xileno (100 mL) y se calentó a 100 °C y una mezcla de 3-aminobutirato de etilo y 3-((3-metoxi-2-metil-3-oxopropilo)amino)butanoato de etilo se añadió lentamente a la solución (30 g, 130 mmol) en xileno (30 mL). Se continuó el calentamiento a 140 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y los xilenos se eliminaron a presión reducida para producir la 3-(etoxicarbonil)-2,5-dimetil-4-piperidona cruda como un sólido de color marrón. A esta mezcla cruda se añadió HCl al 20% (100 mL) lentamente a 0 ºC en 2 horas. La

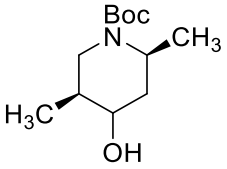
mezcla de reacción se agitó durante 2 horas temperatura ambiente y se mantuvo a reflujo a 100 ºC durante 16 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se evaporó a presión reducida para producir el crudo como un sólido de color marrón. El residuo se disolvió en metanol (450 mL) y se añadió TEA (50 mL, 359 mmol) y Boc-anhídrido (50 mL, 215 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 2 horas, se enfrió a temperatura ambiente y los disolventes se evaporaron bajo presión reducida. El residuo se disolvió en éter (400 mL), se lavó con agua (2 x 50 mL), salmuera (2 x 50 mL), se secó y se evaporó bajo presión reducida para producir un líquido de color marrón, se purificó mediante cromatografía (método ELSD). sobre gel de sílice usando hexanos/acetato de etilo (80:20) como eluyentes para producir cis-piperidona y trans-piperidona.

Intermedio 73A; Isómero de (±)-Cis piperidona (sólido): LCMS: m/z, [(M- Boc)+H] 172.2; rt 2.29 min; Método LCMS: Column-Kinetex XB-C18 (75 X 3 mm-2.6 μm); Fase móvil A: NH_4COOH 10 mM en agua: acetonitrilo (98:2), Fase móvil B: NH_4COOH 10 mM en agua: acetonitrilo (02:98), Gradiente = 20 -100% B durante 4.0 minutos, Tasa de Flujo: 1.0 mL; luego 0.6 minutos sostenidos al 100% B, Tasa de Flujo: 1.5 ml; luego 100-20% B durante 0.1 min, Tasa de Flujo: 1.5 mL; luego 0.3 minutos sostenidos al 20 % B, Tasa de Flujo: 1.5 ml; Detección: ELSD. ^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ ppm 4.87- 4.52 (m, 1H), 4.38-4.15 (m, 1H), 2.84 – 2.82 (m, 1H), 2.68 (dd, *J* = 6.8 Hz, *J* = 13.6 Hz, 1H), 2.54-2.52 (m, 1H), 2.25 (dd, *J* = 2.0 Hz, *J* = 13.6 Hz, 1H), 1.51 (s, 9H), 1.15 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.02 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H).

Intermedio 73B: Isómero (±)-Trans piperidona (líquido amarillo): LCMS: m/z, [[(M-Boc)+H] 172.2; rt 2.19 min. Método LCMS: Column-Kinetex XB-C18 (75 X 3 mm-2.6 μm); Fase móvil A: NH_4COOH 10 mM en agua: acetonitrilo (98:02), Fase móvil B: NH_4COOH 10 mM en agua: acetonitrilo (2:98), Gradiente = 20 -100% B durante 4.0 minutos, Tasa de Flujo: 1.0 mL; luego 0.6 minutos sostenidos al 100% B, Tasa de Flujo: 1.5 ml; luego 100-20% B durante 0.1 min, Tasa de Flujo: 1.5 mL; luego 0.3 minutos sostenidos al 20 % B, Tasa de Flujo: 1.5 ml; Detección: ELSD. ^{1}H RMNCDCl_3) δ ppm 4.60-4.56 (m, 1H), 3.77 (dd, J = 4.6 Hz, J= 13.8 Hz, 1H), 3.64 (dd, J= 4.4 Hz, J = 13.8 Hz, 1H), 2.64 (dd, J = 6.8 Hz, J= 15.2 Hz, 1H), 2.53-2.48 (m, 1H), 2.09 (dd, J = 3.6 Hz, J = 15.2 Hz, 1H), 1.47 (s, 9H), 1.14 (d, J= 7.2 Hz, 3H), 1.05 (d, J = 6.4 Hz, 3H).

INTERMEDIO 74

(±)-Cis-tercbutil-4-hidroxi-2,5-dimetilpiperidina-1-carboxilato

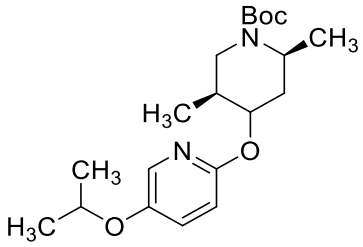


(I-74)

A una solución agitada de (±)-cis-terc-butil-2,5-dimetil-4-oxopiperidina-1-carboxilato (800 mg, 3.2 mmol) en MeOH seco (6.0 mL) a 0 °C, se añadió sodio borohidruro (333 mg, 8.80 mmol) y se agitó durante 2 horas temperatura ambiente. La reacción se detuvo con una solución saturada de bicarbonato de sodio. Se añadió acetato de etilo a la mezcla y la mezcla se agitó durante 10 minutos. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 mL). La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó bajo presión reducida para producir una mezcla diastereomérica de (±)-cis-terc-butil-4-hidroxi-2,5-dimetilpiperidin-1-carboxilato. LCMS: m/z, 230.2 [M+ H]; rt 2.0 min. Método LCMS: Column-Kinetex XB-C18 (75 X 3 mm-2.6 μm); Fase móvil A: NH_4COOH 10 mM en agua: acetonitrilo (98:02), Fase móvil B: NH_4COOH 10 mM en agua: acetonitrilo (02:98), Gradiente = 20 -100% B durante 4.0 minutos, Tasa de Flujo: 1.0 mL; luego 0.6 minutos sostenidos al 100% B, Tasa de Flujo: 1.5 ml; luego 100-20% B durante 0.1 min, Tasa de Flujo: 1.5 mL; luego 0.3 minutos sostenidos al 20 % B, Tasa de Flujo: 1.5 ml; Detección: ELSD.

INTERMEDIO 75

(±)-Cis-terc-butil-4-((5-isopropoxipiridin-2-il)oxi)-2,5-dimetilpiperidina-1-carboxilato



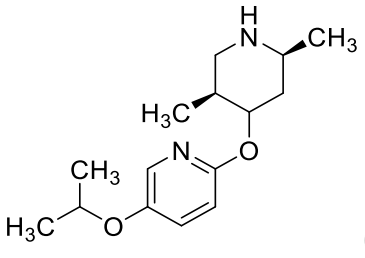
(I-75)

A una mezcla de (±)-cis-terc-butil-4-((5-isopropoxipiridin-2-il)oxi)-2,5-

dimetilpiperidin-1-carboxilato (500 mg, 2.18 mmol) y 2-fluoro-5-isopropoxipiridina (338 mg, 2,18 mmol) en DMSO (15 mL), se añadió terc-butóxido de potasio (294 mg, 2.62 mmol) en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó durante 16 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con éter, se lavó con agua, se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó bajo presión reducida para proporcionar un producto crudo que se purificó mediante cromatografía (método ELSD) en gel de sílice usando hexanos/acetato de etilo (80:20) como eluyentes para producir (2S,5S)-4-((5-isopropoxipiridin-2-il)oxi)-2,5-dimetilpiperidina-1-carboxilato de (±)-cis-terc-butilo. LCMS: m/z, 365.2 [M+ H]; rt 4.0 min. Método LCMS: Column-Kinetex XB-C18 (75 X 3 mm-2.6 μm); Fase móvil A: NH_4COOH 10 mM en agua: acetonitrilo (98:02), Fase móvil B: NH_4COOH 10 mM en agua: acetonitrilo (2:98), Gradiente = 20-100% B durante 4.0 minutos, Tasa de flujo: 1.0 mL; luego 0.6 minutos sostenidos al 100% B, Tasa de Flujo: 1.5 ml; luego 100-20% B durante 0.1 min, Tasa de Flujo: 1.5 mL; luego 0.3 minutos sostenidos al 20 % B, Tasa de Flujo: 1.5 ml; Detección: ELSD.

INTERMEDIO 76

(±)-cis-2-(2,5)-dimetilpiperidin-4-il)oxi)-5-isopropoxipiridina



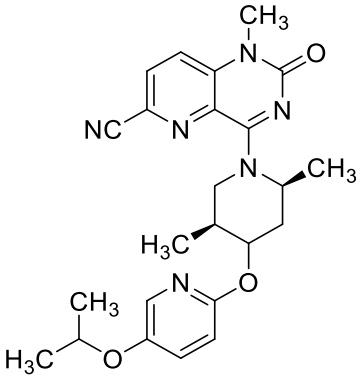
(I-76)

A una solución de (±)-cis-terc-butil-4-((5-isopropoxipiridin-2-il)oxi)-2,5-dimetilpiperidina-1-carboxilato (350 mg, 0.96 mmol) en DCM (5.0 mL), se añadió TFA (0.370 ml, 4.80 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 4 horas. La mezcla de reacción se evaporó a presión reducida para producir el líquido amarillo claro de (±)-cis-2-(2,5)-dimetilpiperidin-4-il)oxi)-5-isopropoxipiridina. LCMS: m/z, 265.2 [M+ H]; rt 1.58 min. Método LCMS: Column-Kinetex XB-C18 (75 X 3 mm-2.6 μm); Fase móvil A: NH_4COOH 10 mM en agua: acetonitrilo (98:2), Fase móvil B: NH_4COOH 10 mM en agua: acetonitrilo (2:98), Gradiente = 20-100% B durante 4.0 minutos, Tasa de flujo: 1.0

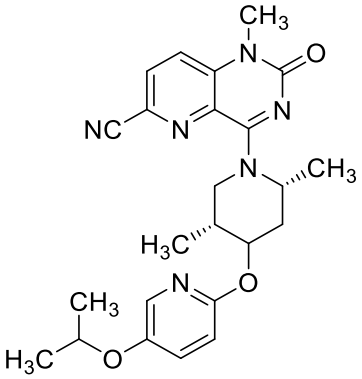
mL; luego 0.6 minutos sostenidos al 100% B, Tasa de Flujo: 1.5 ml; luego 100-20% B durante 0.1 min, Tasa de Flujo: 1.5 mL; luego 0.3 minutos sostenidos al 20 % B, Tasa de Flujo: 1.5 ml; Detección: ELSD.

EJEMPLOS 243 A 246

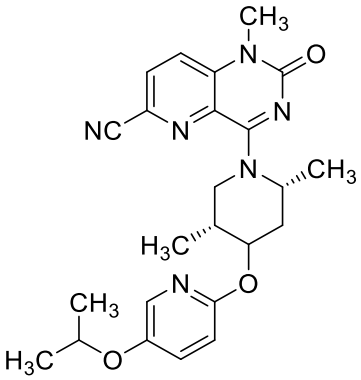
(±)-Cis-(-4-((5-isopropoxipiridin-2-il)oxi)-2,5-dimetilpiperidin-1-il)-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropirido[3,2-d]pirimidina-6-carbonitrilo



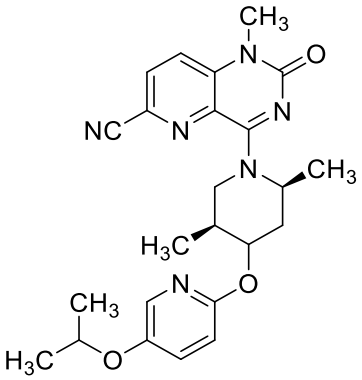
(243)



(244)



(245)



(246)

A una solución agitada de (±)-Cis- 6-cloro-4-(-4-((5-isopropoxipiridin-2-il)oxi)-2,5-dimetilpiperidin-1-il)-1-metilpirido [3,2-d]pirimidin-2(1H)-ona (50 mg, 0.11 mmol) en THF (2.0 mL) y agua (1.0 mL), se añadió cianuro de zinc (25.6 mg, 0.22 mmol). La mezcla se purgó con argón durante 5 minutos y se añadió cloruro de cloro[2-(di-terc-butilfosfino)-2', 4', 6'-triisopropil-1,1'-bifenil][2-(2-aminoetil)fenil)]paladio(II), [2-(di-terc-butilfosfino)-2′, 4′, 6′-triisopropil-1,1′-bifenil][2-(2-aminoetil)fenil)]paladio(II) (tBuXPhos-Pd-G1) (0.750 mg, 1.09 µmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó a 40 °C durante 24 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se concentró a presión reducida, se

diluyó con diclorometano, se lavó con agua, se secó sobre sulfato de sodio, se evaporó bajo presión reducida para producir el producto crudo que se purificó mediante HPLC preparativa para producir la mezcla de racemato 1 y la mezcla de racemato 2. Método de preparación-HPLC: Columna: Sunfire C-18 (150 mm x 21.2 mm DI, 5 µm), Fase móvil A = acetato de amonio 10 mM en agua, Fase móvil B = acetonitrilo: Gradiente de MeOH (1:1): una retención de 0 minutos al 60% B, 72% B durante 25 minutos, Tasa de Flujo: 20 mL/min.

La separación quiral de la mezcla de racemato 1 proporcionó el Ejemplo 243 (rt = 8.24 min) y el Ejemplo 244 (rt = 9.22 min). Método de HPLC quiral: Celulosa-5 (250 x 21,2) mm-5 µm, Fase móvil A: DEA al 0.1% en acetonitrilo: MeOH (90:10), fase móvil B: Flujo: 22 mL/min.

La separación quiral de la Mezcla de racemato 2 anterior proporcionó el Ejemplo 245 (rt = 16.2 min) y el Ejemplo 246 (rt = 20.0 min). Método de HPLC quiral: Celulosa-5 (250 x 21,2) mm-5 µm, Fase móvil A: DEA al 0.1% en acetonitrilo: MeOH (90:10), fase móvil B: Flujo: 22 mL/min.

Ejemplo 243: LCMS: m/z, 449.2 [M+H]; rt 2.86 min. Método LCMS: Columna: Kinetex XB-C18 (3 x 75 mm) 2.6 µm; Fase móvil A: Formiato de amonio 10 mM: acetonitrilo (98:2), fase móvil B: Formiato de amonio 10 mM: acetonitrilo (2:98), gradiente = 20-100% de B durante 4 minutos, luego una retención de 0.6 minutos a 100% de B; Temperatura: 27 °C; Tasa de flujo: 1.0 mL/min; Detección: UV a 220 nm

Ejemplo 244: LCMS: m/z, 449.2 [M+H]; rt 2.85 min. Método LCMS: Columna: Kinetex XB-C18 (3 x 75 mm) 2.6 µm; Fase móvil A: Formiato de amonio 10 mM: acetonitrilo (98:2), fase móvil B: Formiato de amonio 10 mM: acetonitrilo (2:98), gradiente = 20-100% de B durante 4 minutos, luego una retención de 0.6 minutos a 100% de B; Temperatura: 27 °C; Tasa de flujo: 1.0 mL/min; Detección: UV a 220 nm

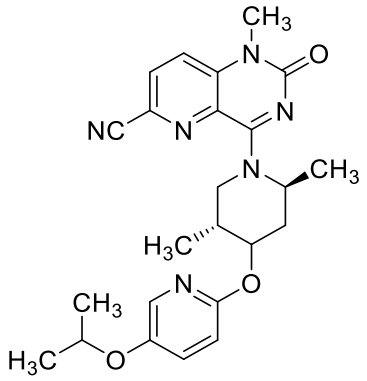
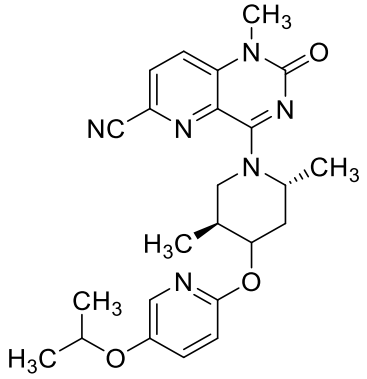
Ejemplo 245: LCMS: m/z, 449.2 [M+H]; rt 2.91 min. Método LCMS: Columna: Kinetex XB-C18 (3 x 75 mm) 2.6 µm; Fase móvil A: Formiato de amonio 10 mM: acetonitrilo (98:2), fase móvil B: Formiato de amonio 10 mM: acetonitrilo (2:98), gradiente = 20-100% de B durante 4 minutos, luego una retención de 0.6 minutos a 100% de B; Temperatura: 27 °C; Tasa de flujo: 1.0 mL/min; Detección: UV a 220 nm

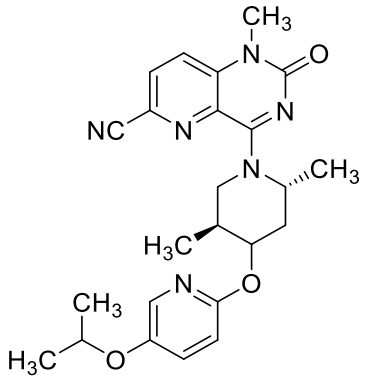
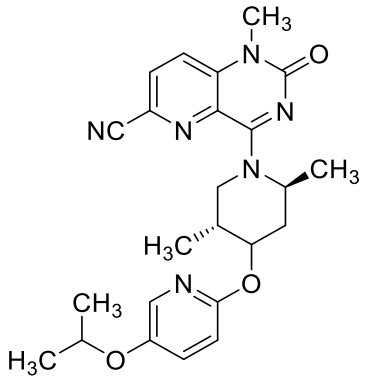
Ejemplo 246: LCMS: m/z, 449.2 [M+H]; rt 2.91 min. Método LCMS: Columna:

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

Los ejemplos de la Tabla 16 se prepararon de acuerdo con el mismo procedimiento general para los Ejemplos 243 a 246 sustituyendo (±)-cis-terc-butil-4-hidroxi-2,5-dimetilpiperidin-1-carboxilato con el isómero de piperidina apropiado. Cuando la reacción proporcionó una mezcla de diastereoisómeros, la mezcla se separó en la etapa final usando cromatografía quiral preparativa. La estereoquímica absoluta no se asignó en el enlace carbono-oxígeno recién formado.

TABLA 16

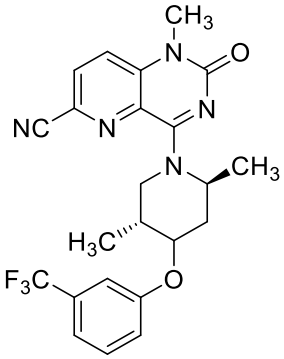
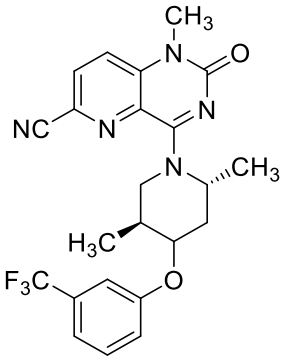
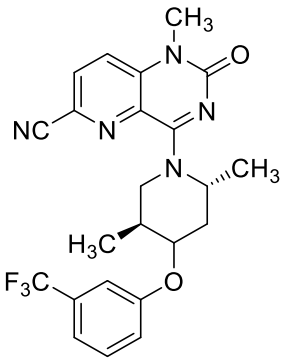
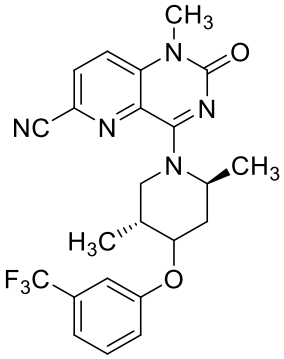
Ej. No.	Estructura	Estéreo-Química	LCMS Método:	LCMS RT	M+H
247		H	D	2.85	449,3
248		H	D	2.87	449,3

249		H	D	2.90	449,3
250		H	D	2.90	449,3

Los ejemplos de la Tabla 17 se prepararon de acuerdo con el procedimiento general de los Ejemplos 243-246 sustituyendo 2-fluoro-5-isopropoxipiridina con 1-fluoro-3-(trifluorometil)benceno y la piperidina apropiada. Cuando la reacción proporcionó una mezcla de diastereoisómeros, la mezcla se separó en la etapa final usando cromatografía quiral preparativa. La estereoquímica absoluta no se asignó en el enlace carbono-oxígeno recién formado.

TABLA 17

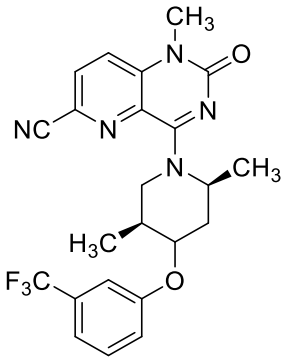
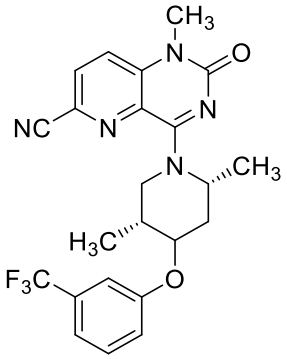
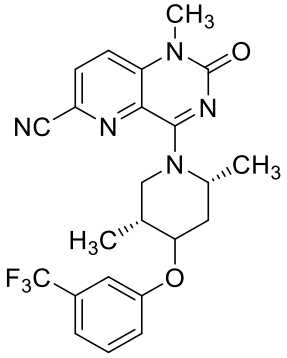
Ej. No.	Estructura	Estéreo. chem.	Método LCMS	LCMS RT	M+H

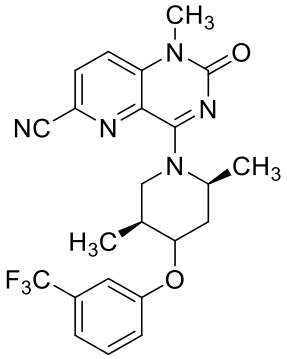
251		H	D	3.07	458,3
252		H	D	3.07	458,3
253		H	D	3.12	458,3
254		H	D	3.12	458,3

Los ejemplos de la Tabla 18 se prepararon de acuerdo con el procedimiento general

de los Ejemplos 243-246 sustituyendo 2-fluoro-5-isopropil piridina con 1-fluoro-3-(trifluorometil)benceno. Cuando la reacción proporcionó una mezcla de diastereoisómeros, la mezcla se separó en la etapa final usando cromatografía quiral preparativa. La estereoquímica absoluta no se asignó en el enlace carbono-oxígeno recién formado.

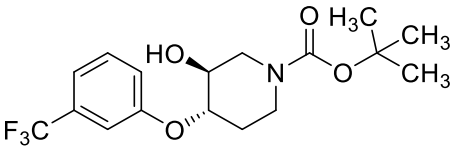
TABLA 18

Ej. No.	Estructura	Estéreo. chem.	LCMS Método:	LCMS RT	M+H
255		H	D	3.09	458,3
256		H	D	3.09	458,3
257		H	D	3.18	458,3

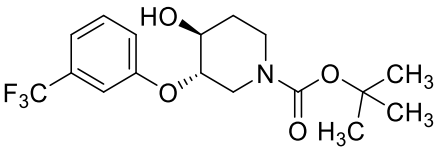
258		H	D	3.18	458,3

INTERMEDIOS 77 Y 78

(±)-trans-terc-butil-3-hidroxi-4-(3-(trifluorometil)fenoxi)piperidina-1-carboxilato (I-78) y (±)-trans-terc-butil-4-hidroxi-3-(3-(trifluorometil)fenoxi)piperidina1-carboxiato(I-79)



(I-77)



(I-78)

A una solución agitada de terc-butil-7-oxa-3-azabiciclo[4.1.0]heptano-3-carboxilato (1. g, 7.3 mmol) en etanol (15 mL) se añadió K_2CO_3 (1.04 g, 7.3 mmol) y 3-(trifluorometil)fenol (1.2 g, 7.3 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 3 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se filtró a través de un lecho de Celite, se lavó con EtOH en exceso y el filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar un producto crudo. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida usando una columna de gel de sílice de 24 g y se eluyó con EtOAc al 30% en éter de petróleo para producir (±)-trans-terc-butil-4-hidroxi-3-(3-(trifluorometil)fenoxi)piperidina-1-carboxilato y (±)-trans-terc-butil-3-hidroxi-4-(3-(trifluorometil)fenoxi) piperidina-1-carboxilato.

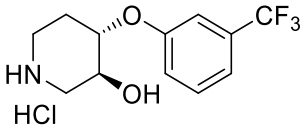
Intermedio 77: LCMS: m/z, 262.2 (M-100); rt 1.76 min. (Método LCMS: Columna: Waters Acquity UPLC BEH C18 (2.1 x 50 mm) 1.7 µm, Fse móvil A: NH_4OAc 10 mM: acetonitrilo (95:5); Fase móvil B: 10 mM NH_4OAc: acetonitrilo (5:95), Gradiente = 20-100

% de B durante 2 minutos, luego una retención de 0.3 minutos a 100 % de B; Temperatura: 50 °C; Tasa de flujo: 0.7 mL/min; Detección: UV a 220 nm).

Intermedio 78: LCMS: m/z, 262.2 (M-100); rt 1.82 min. (Método LCMS: Columna: Waters Acquity UPLC BEH C18 (2.1 x 50 mm) 1.7 µm, Fse móvil A: NH_4OAc 10 mM: acetonitrilo (95:5); Fase móvil B: 10 mM NH_4OAc: acetonitrilo (5:95), Gradiente = 20-100 % de B durante 2 minutos, luego una retención de 0.3 minutos a 100 % de B; Temperatura: 50 °C; Tasa de flujo: 0.7 mL/min; Detección: UV a 220 nm).

INTERMEDIO 79

(±)-trans-4-(3-(trifluorometil)fenoxi)piperidin-3-ol, HCl

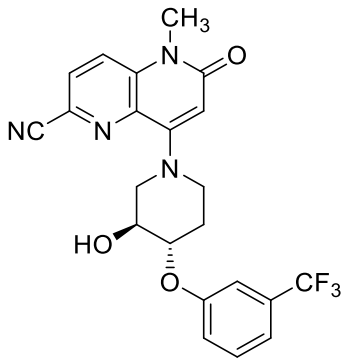


(I-79)

A una solución agitada de (±)-trans-terc-butil-3-hidroxi-4-(3-(trifluorometil)fenoxi)piperidina-1-carboxilato (170 mg, 0.47 mmol) en DCM (5 mL) se añadió HCl (4 M en dioxano) (0.6 ml, 2.36 mmol) a 0 ºC. La mezcla de reacción se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente. El disolvente se evaporó a presión reducida para producir (±)-trans-4- (3- (trifluorometil)fenoxi)piperidin-3-ol, HCl. LCMS: m/z, 262.2 (M+1); rt 1.01 min. (Método LCMS: Columna: Waters Acquity UPLC BEH C18 (2.1 x 50 mm) 1.7 µm, Fse móvil A: NH_4OAc 10 mM: acetonitrilo (95:5); Fase móvil B: 10 mM NH_4OAc: acetonitrilo (5:95), Gradiente = 20-100 % de B durante 2 minutos, luego una retención de 0.3 minutos a 100 % de B; Temperatura: 50 °C; Tasa de flujo: 0.7 mL/min; Detección: UV a 220 nm).

EJEMPLOS 259 Y 260

(+/-)-trans-8-(3-hidroxi-4-(3-(trifluorometil)fenoxi)piperidin-1-il)-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo



(259-260)

A una solución agitada de (±)-trans-4-(3-(trifluorometil)fenoxi)piperidin-3-ol, HCl (140 mg, 0.47 mmol) en acetonitrilo (5 mL se añadió DIPEA (0.4 mL, 2.35 mmol).), seguido de la adición de trifluorometanosulfonato de 6-ciano-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-4-ilo (188 mg, 0.56 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 85 °C durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y el solvente se eliminó bajo presión reducida para producir el producto crudo, que se purificó mediante HPLC preparativa (Columna: DAD-1-Celulosa-5 (250 X 4.6 mm), 5 µm Fase móvil: Acetato de amonio 10 mM en MeOH, Tasa de Flujo: 1.5 ml min Vol. de inyección: 8.0 µL, tiempo de ejecución: 25 min).

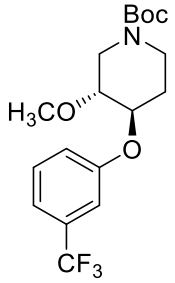
Ejemplo 259: LCMS: *m/z* = 445.2 (M+H); rt 1.75 min; (LCMS método: Waters XBridge C18, 19 x 150 mm, Partículas de 5 µm; Fase móvil A: Acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: acetonitrilo; Gradiente: 20-65% B durante 20 minutos, luego se mantuvo 5 minutos a 100% B; Fluido: 15 mL/min). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.22-8.13 (m, 1H), 8.11-7.98 (m, 1H), 7.59-7.47 (m, 1H), 7.36 (br d, *J* = 4.9 Hz, 2H), 7.28 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 6.16 (s,1H), 4.50-4.46 (m, 2H), 4.08 (br dd, *J* = 3.8, 12.8 Hz, 1H), 3.94-3.87 (m, 1H), 3.81 (dt, *J* = 4.4, 8.3 Hz, 1H), 3.54 (s, 3H), 3.34-3.22 (m, 1H), 3.12 (dd, *J* =9.0, 12.7 Hz, 1H), 2.26-2.17 (m, 1H).

Ejemplo 260: LCMS: *m/z* = 445.2 (M+H); rt 1.75 min; (LCMS método: Waters XBridge C18, 19 x 150 mm, Partículas de 5 µm; Fase móvil A: Acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: acetonitrilo; Gradiente: 20-65% B durante 20 minutos, luego se mantuvo 5 minutos a 100% B; Fluido: 15 mL/min). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.22-8.14 (m, 1H), 8.12-8.03 (m, 1H), 7.58-7.47 (m, 1H), 7.42-7.32 (m, 2H), 7.28 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.16 (s, 1H),5.60-5.34 (m, 1H), 4.53-4.42 (m, 1H), 4.15-4.05 (m, 1H), 3.96-3.86 (m, 1H), 3.84-

3.77 (m, 1H), 3.54 (s, 3H), 3.28 (br s, 1H), 3.12 (dd, J = 9.4, 12.6 Hz,1H), 2.26-2.18 (m, 1H).

INTERMEDIO 80

(±)-trans-terc-butil-3-metoxi-4-(3-(trifluorometil)fenoxi)piperidina-1-carboxilato

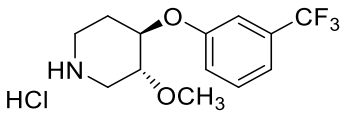


(I-80)

A una solución agitada de (±)-trans-terc-butil-3-hidroxi-4- (3-(trifluorometil)fenoxi)piperidina-1-carboxilato (100 mg, 0.28 mmol) en THF (5 mL) se añadió NaH (60% en aceite mineral) (44.3 mg, 1.11 mmol, 60% p/p) a 0 °C. Después de 5 minutos, se añadió una solución de yodometano (0.04 mL, 0.55 mmol) en THF (2 mL) y la mezcla de reacción se agitó durante 2 horas temperatura ambiente. La mezcla de reacción se enfrió a 0 ºC. La reacción se apagó con agua helada. La mezcla se extrajo con EtOAc (2 X 50 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron para producir (±)-trans-terc-butil-3-metoxi-4-(3-(trifluorometil)fenoxi)piperidina-1-carboxilato. LCMS: m/z, 276.1 (M-100); rt 2.24 min. (Método LCMS: Columna: Waters Acquity UPLC BEH C18 (2.1 x 50 mm) 1.7 µm, Fse móvil A: 10 mM NH_4OAc: acetonitrilo (95:5); Fase móvil B: 10 mM NH_4OAc: acetonitrilo (5:95), Gradiente = 20-100 % de B durante 2 minutos, luego una retención de 0.3 minutos a 100 % de B; Temperatura: 50 °C; Tasa de flujo: 0.7 mL/min; Detección: UV a 220 nm).

INTERMEDIO 81

Clorhidrato de (±)-trans-3-metoxi-4-(3-(trifluorometil)fenoxi)piperidina



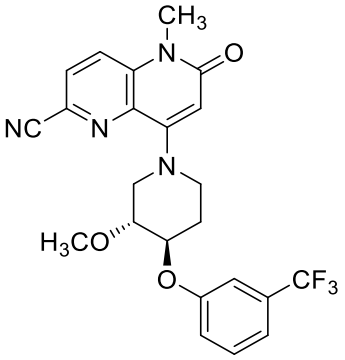
(I-81)

A una solución agitada de (±)-trans-terc-butil-3-metoxi-4-(3-(trifluorometil)fenoxi)piperidina-1-carboxilato (100 mg, 0.27 mmol) en DCM (5 mL) se

añadió HCl (4 M en dioxano) (0.6 mL, 2.6 mmol) a 0 ºC. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. El disolvente se evaporó a presión reducida para producir (±)-trans-3-metoxi-4-(3- (trifluorometil)fenoxi)piperidina, HCl. LCMS: m/z, 276.1 (M+1); rt 1.16 min. (Método LCMS: Columna: Waters Acquity UPLC BEH C18 (2.1 x 50 mm) 1.7 µ, Fase móvil A: NH_4OAc 10 mM: acetonitrilo (95:5); Fase móvil B: 10 mM NH_4OAc: acetonitrilo (5:95), Gradiente = 20-100 % de B durante 2 minutos, luego una retención de 0.3 minutos a 100 % de B; Temperatura: 50 °C; Tasa de flujo: 0.7 mL/min; Detección: UV a 220 nm).

EJEMPLOS 261 Y 262

(±)-trans-8-(3-metoxi-4-(3-(trifluorometil)fenoxi)piperidin-1-il)-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo



(261-262)

A una solución agitada de (±)-trans-3-metoxi-4-(3- (trifluorometil)fenoxi)piperidina, HCl (80 mg, 0.26 mmol) en acetonitrilo (5 mL) se añadió DIPEA (0.23 mL, 1.28 mmol)). La mezcla de reacción se agitó durante 5 min a temperatura ambiente. A continuación, se añadió trifluorometanosulfonato de 6-ciano-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-4-ilo (103 mg, 0.31 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 85 °C durante 4 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y el disolvente se eliminó a presión reducida para producir el producto crudo, que se purificó mediante HPLC preparativa [Método: Columna: DAD-1-Celulosa-5 (250 X 4.6 mm), Fase móvil de 5 micrones: Acetato de amonio 10 mM en MeOH, caudal: 1.5 ml/min, Volumen de inyección: 4.0 µL, tiempo de ejecución: 20 min).

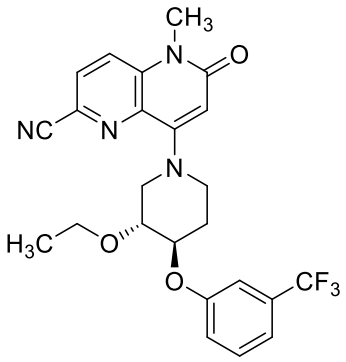
Ejemplo 261: LCMS: m/z, 459.2 (M+H); rt 2.04 min; Método LC/MS: Columna:

Waters XBridge C18, 19 x 150 mm, Partículas de 5 μm; Fase móvil A: Acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: acetonitrilo; Gradiente: 20-65% B durante 20 minutos, luego se mantuvo 5 minutos a 100% B; Fluido: 15 mL/min. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 8.23-8.16 (m, 1H), 8.13-8.07 (m, 1H), 7.59-7.47 (m, 1H), 7.44-7.34 (m, 2H), 7.30 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 6.17 (s, 1H),4.71-4.58 (m, 1H), 4.32-4.22 (m, 1H), 3.75-3.65 (m, 1H), 3.62-3.53 (m, 4H), 3.41 (s, 3H), 3.27-3.19 (m, 2H), 2.27-2.16 (m, 1H), 1.82-1.66 (m, 1H).

Ejemplo 262: LCMS: m/z, 459.2 (M+H); rt 2.04 min; Método LC/MS: Columna: Waters XBridge C18, 19 x 150 mm, Partículas de 5 μm; Fase móvil A: Acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: acetonitrilo; Gradiente: 20-65% B durante 20 minutos, luego se mantuvo 5 minutos a 100% B; Fluido: 15 mL/min. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm 8.23-8.15 (m, 1H), 8.14-8.07 (m, 1H), 7.60-7.48 (m, 1H), 7.46-7.34 (m, 2H), 7.30 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 6.17 (s, 1H),4.72-4.60 (m, 1H), 4.32-4.20 (m, 1H), 3.74-3.65 (m, 1H), 3.64-3.55 (m, 1H), 3.54 (s, 3H), 3.41 (s, 3H), 3.27-3.16 (m, 2H), 2.27-2.16 (m, 1H), 1.80 -1.69 (m, 1H).

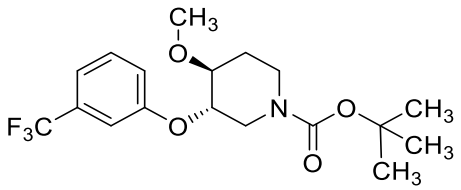
Los Ejemplos de la Tabla 19 se prepararon a partir del haluro de alquilo apropiado de acuerdo con los procedimientos generales descritos en los Ejemplos 259 y 260.

TABLA 19

Ej. No.	Estructura	Estereoquímica	Método LCMS	LCMS RT	M+H
263		H	C	2,15	473,3
264		H	C	2,15	473,3

INTERMEDIO 82

(±)-trans-terc-butil-4-metoxi-3-(3-(trifluorometil)fenoxi)piperidina-1-carboxilato

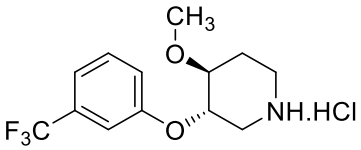


(I-82)

A una solución agitada de (±)-trans-terc-butil-4-hidroxi-3- (3-(trifluorometil)fenoxi)piperidina-1-carboxilato (75 mg, 0.21 mmol) en THF (3 mL) se añadió NaH (60% en aceite mineral) (34 mg, 0.83 mmol) a 0 °C. Después de 5 minutos, se añadió una solución de yodometano (0.03 mL, 0.41 mmol) en THF (1 mL) y la mezcla de reacción se agitó durante 2 horas temperatura ambiente. La mezcla de reacción se enfrió a 0 ºC. La reacción se interrumpió con agua helada y la mezcla de reacción se extrajo con EtOAc (2 x 50 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron para proporcionar (±) -trans-terc-butil-4-metoxi-3-(3-(trifluorometil)fenoxi)piperidina-1-carboxilato. LCMS: m/z, 276.1 (M-100); rt 2.10 min. (Método LCMS: Columna: Waters Acquity UPLC BEH C18 (2.1 x 50 mm) 1.7 µm, Fse móvil A: NH_4OAc 10 mM: acetonitrilo (95:5); Fase móvil B: 10 mM NH_4OAc: acetonitrilo (5:95), Gradiente = 20-100 % de B durante 2 minutos, luego una retención de 0.3 minutos a 100 % de B; Temperatura: 50 °C; Tasa de flujo: 0.7 mL/min; Detección: UV a 220 nm).

INTERMEDIO 83

(±)-trans-4-metoxi-3-(3-(trifluorometil)fenoxi)piperidina, HCl



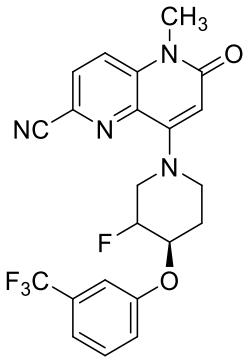
(I-83)

A una solución agitada de (±)-trans-terc-butil-4-metoxi-3-(3-(trifluorometil)fenoxi)piperidina-1-carboxilato (75 mg, 0.20 mmol) en DCM (5 mL) se añadió HCl (4 M en dioxano) (0.25 mL, 1.00 mmol) a 0 ºC. La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 3 horas. El disolvente se evaporó a presión reducida para producir (±)-trans-4-metoxi-3-(3-(trifluorometil)fenoxi)piperidina, HCl. LCMS: m/z, 276.1 (M+1); rt 1.13 min. (Método LCMS: Columna: Waters Acquity UPLC BEH C18 (2.1 x 50 mm) 1.7 µm, Fse móvil A: 10 mM NH_4OAc: acetonitrilo (95:5); Fase

móvil B: 10 mM NH_4OAc: acetonitrilo (5:95), Gradiente = 20-100 % de B durante 2 minutos, luego una retención de 0.3 minutos a 100 % de B; Temperatura: 50 °C; Tasa de flujo: 0.7 mL/min; Detección: UV a 220 nm).

EJEMPLOS 265 Y 266

(±)-cis-8-(3-fluoro-4-(3-(trifluorometil)fenoxi)piperidin-1-il)-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo



(265-266)

A una solución agitada de (±)-trans-8-(3-hidroxi-4-(3-(trifluorometil)fenoxi)piperidin-1-il)-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridin-2-carbonitrilo (130 mg, 0.29 mmol) en DCM (2 mL) se añadió ml, 0.35 mmol) a -78 ºC. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La reacción se apagó con una solución saturada de $NaHCO_3$. La mezcla de reacción se extrajo con DCM (2 x 50 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua, salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron para proporcionar un producto crudo que se purificó mediante HPLC preparativa [Método: Columna: Waters XBridge C18, 19 x 150 mm, Partículas de 5 µm; Fase móvil A: Acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: acetonitrilo; Gradiente: 17-52% B durante 19 minutos, luego se mantuvo 5 minutos a 20% B; Fluido: 20 mL/min].

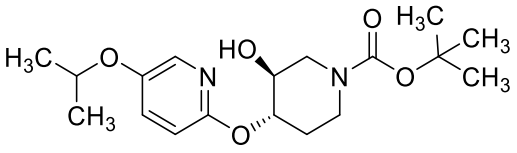
Ejemplo 265: LCMS: m/z, 447.2 (M+H); rt 1.92 min; Método LC/MS: Columna: Waters XBridge C18, 19 x 150 mm, Partículas de 5 µm; Fase móvil A: Acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: acetonitrilo; Gradiente: 20-65% B durante 20 minutos, luego se mantuvo 5 minutos a 100% B; Fluido: 15 mL/min. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 8.21-8.11 (m, 1H), 8.05 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.62-7.46 (m, 1H), 7.37-7.19 (m, 3H), 5.83 (s, 1H), 5.53-5.42 (m, 1H),5.30 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 4.95-4.72 (m, 1H), 4.66-4.45 (m, 1H), 3.79-3.68 (m, 1H),

3.64-3.54 (m, 1H), 3.52 (s, 3H), 2.55-2.45 (m, 1H) 2.26-2.12 (m, 1H).

Ejemplo 266: LCMS: m/z, 447.2 (M+H); rt 2.01 min ;Método LC/MS: Columna: Waters XBridge C18, 19 x 150 mm, Partículas de 5 µm; Fase móvil A: Acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: acetonitrilo; Gradiente: 20-65% B durante 20 minutos, luego se mantuvo 5 minutos a 100% B; Fluido: 15 mL/min. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.24-8.17 (m, 1H), 8.14-8.07 (m, 1H), 7.61-7.50 (m, 1H), 7.46-7.37 (m, 2H), 7.33 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.25 (s, 1H),4.99-4.77 (m, 1H), 4.32-4.19 (m, 1H), 3.83-3.70 (m, 1H), 3.55 (s, 3H), 3.48 (br dd, *J* = 5.1, 13.4 Hz, 1H), 3.40-3.27 (m, 2H), 2.35-2.19 (m, 1H), 1.86 -1.72 (m, 1H).

INTERMEDIO 84

(±)-trans-terc-butil-3-hidroxi-4-((5-isopropoxipiridin-2-il)oxi)piperidina-1-carboxilato

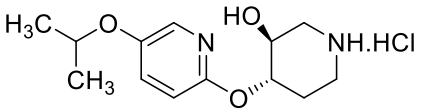


(I-84)

A una solución agitada de 7-oxa-3-azabiciclo[4.1.0] heptano-3-carboxilato de terc-butilo (250 mg, 1.25 mmol) en EtOH (3 ml) se añadió K_2CO_3 (173 mg, 1.25 mmol) y 5 -isopropoxipiridin-2-ol (192 mg, 1.25 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se filtró a través de un lecho de Celite, se lavó con EtOH en exceso y el filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar un producto crudo. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna de gel de sílice de 24 g y se eluyó con EtOAc al 30% en éter de petróleo para producir (±)-trans-terc-butil-3-hidroxi-4- ((5-isopropoxipiridin-2-ilo)oxi) piperidin-1-carboxilato. LCMS: m/z, 353.2 (M+1); rt 1.71 min. (Método LCMS: Columna: Waters Acquity UPLC BEH C18 (2.1 x 50 mm) 1.7 µm, Fse móvil A: NH_4OAc 10 mM: acetonitrilo (95:5); Fase móvil B: 10 mM NH_4OAc: acetonitrilo (5:95), Gradiente = 20-100 % de B durante 2 minutos, luego una retención de 0.3 minutos a 100 % de B; Temperatura: 50 °C; Tasa de flujo: 0.7 mL/min; Detección: UV a 220 nm).

INTERMEDIO 85

(±)-trans-4-((5-isopropoxipiridin-2-il)oxi)piperidin-3-ol, HCl

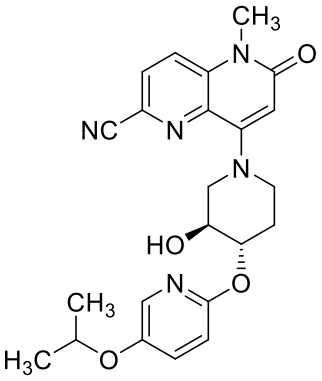


(I-85)

A una solución agitada de (±)-trans-terc-butil-3-hidroxi-4-((5-isopropoxipiridin-2-il)oxi)piperidina-1-carboxilato (100 mg, 0.28 mmol) en DCM (5 mL)) se añadió HCl (4 M en dioxano) (0.35 ml, 1.42 mmol) a 0 ºC. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. El disolvente se evaporó a presión reducida para producir (±)-trans-4-((5-isopropoxipiridin-2-il)oxi) piperidin-3-ol, HCl. LCMS: m/z, 253.2 (M+1); rt 0.76 min. (Método LCMS: Columna: Waters Acquity UPLC BEH C18 (2.1 x 50 mm) 1.7 µm, Fse móvil A: 10 mM NH_4OAc: acetonitrilo (95:5); Fase móvil B: 10 mM NH_4OAc: acetonitrilo (5:95), Gradiente = 20-100 % de B durante 2 minutos, luego una retención de 0.3 minutos a 100 % de B; Temperatura: 50 °C; Tasa de flujo: 0.7 mL/min; Detección: UV a 220 nm).

EJEMPLOS 267 Y 268

(±)-trans-8-(3-hidroxi-4-((5-isopropoxipiridin-2-il)oxi)piperidin-1-il)-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo



(267-268)

A una solución agitada de (±)-trans-4-((5-isopropoxipiridin-2-il)oxi) piperidin-3-ol, HCl (80 mg, 0.77 mmol) en acetonitrilo (5 mL) se añadió DIPEA (0.25 mL, 1.38 mmol) seguido de la adición de trifluorometanosulfonato de 6-ciano-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-4-ilo (111 mg, 0.33 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 85 °C durante 3 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y el solvente se eliminó bajo presión reducida para proporcionar el producto crudo, que se purificó mediante HPLC

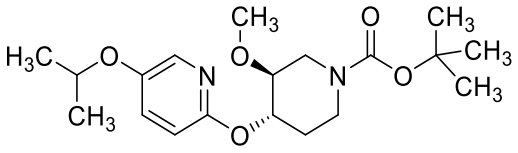
preparativa [Columna: DAD-1-Celulosa-5 (250 X 4.6 mm), Fase móvil de 5 micrones: Acetato de amonio 10 mM en MeOH, flujo: 1.5 ml/min, volumen de inyección: 2.0 µL, tiempo de ejecución: 30 min].

Ejemplo 267: LCMS: *m/z* = 436.3 (M+H); rt 1.57 min; (LCMS método: Waters XBridge C18, 19 x 150 mm, Partículas de 5 µm; Fase móvil A: Acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: acetonitrilo; Gradiente: 20-65% B durante 20 minutos, luego se mantuvo 5 minutos a 100% B; Fluido: 15 mL/min). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 8.22-8.15 (m, 1H), 8.12-8.03 (m, 1H), 7.82 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.39 (dd, *J* = 3.1, 8.9 Hz, 1H), 6.77 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H),6.15 (s, 1H), 5.41-5.19 (m, 1H), 4.93 (dt, *J* = 4.5, 8.4 Hz, 1H), 4.52 (td, *J* = 6.0, 12.2 Hz, 1H), 4.12-3.99 (m, 1H), 3.90-3.76 (m, 2H), 3.54 (s, 3H), 3.23 (brs, 1H), 3.11 (dd, *J* = 8.9, 12.6 Hz, 1H), 2.31-2.22 (m, 1H), 1.70-1.54 (m, 1H), 1.24 (d, *J* = 6.1 Hz, 6H).

Ejemplo 268: LCMS: *m/z* = 436.2 (M+H); rt 1.57 min; (LCMS método: Waters XBridge C18, 19 x 150 mm, Partículas de 5 µm; Fase móvil A: Acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: acetonitrilo; Gradiente: 20-65% B durante 20 minutos, luego se mantuvo 5 minutos a 100% B; Fluido: 15 mL/min). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm 8.22-8.14 (m, 1H), 8.12-8.02 (m, 1H), 7.82 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.39 (dd, J = 3.1, 8.9 Hz, 1H), 6.77 (d, J = 9.0 Hz, 1H),6.15 (s, 1H), 5.38-5.23 (m, 1H), 4.98-4.86 (m, 1H), 4.52 (td, J = 6.0, 12.2 Hz, 1H), 4.12-4.00 (m, 1H), 3.90-3.74 (m, 2H), 3.54 (s, 3H), 3.23 (br s, 1H),3.11 (dd, J = 8.9, 12.6 Hz, 1H), 2.32-2.21 (m, 1H), 1.70-1.56 (m, 1H), 1.24 (d, J = 6.1 Hz, 6H).

INTERMEDIO 86

(±)-trans-terc-butil-4-((5-isopropoxipiridin-2-il)oxi)-3-metoxipiperidina-1-carboxilato



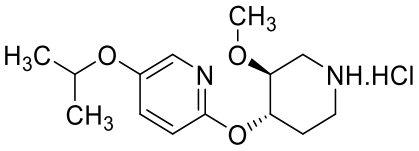
(I-86)

A una solución agitada de (±)-trans-terc-butil-3-hidroxi-4- ((5-isopropoxipiridin-2-il)oxi)piperidina-1-carboxilato (100 mg, 0.28 mmol) en THF (3 mL) se añadió NaH (60% en aceite mineral) (45.4 mg, 1.14 mmol) a 0 ºC. Después de 5 minutos, se añadió una solución de yodometano (0.035 mL, 0.57 mmol) en THF (1 mL) y la mezcla de reacción se agitó durante 3 hora a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se enfrió a 0 ºC. La reacción

se interrumpió con agua helada y la mezcla de reacción se extrajo con EtOAc (2 x 50 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron para proporcionar (±)-trans-terc-butil-4-((5-isopropoxipiridin-2-il)oxi)-3-metoxipiperidin-1-carboxilato. LCMS: m/z, 367.3 (M+1); rt 2.08 min. (Método LCMS: Columna: Waters Acquity UPLC BEH C18 (2.1 x 50 mm) 1.7 µm, Fse móvil A: 10 mM NH_4OAc: acetonitrilo (95:5); Fase móvil B: 10 mM NH_4OAc: acetonitrilo (5:95), Gradiente = 20-100 % de B durante 2 minutos, luego una retención de 0.3 minutos a 100 % de B; Temperatura: 50 °C; Tasa de flujo: 0.7 mL/min; Detección: UV a 220 nm).

INTERMEDIO 87

(±)-trans-5-isopropoxi-2-((3-metoxipiperidin-4-il)oxi)piridina, HCl

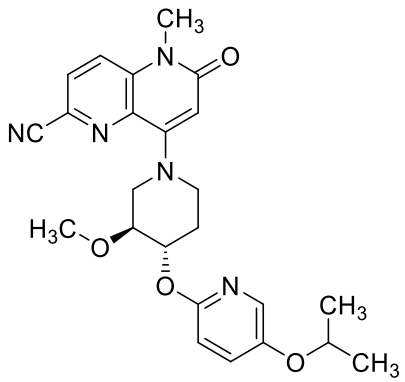


(I-87)

A una solución agitada de (±)-trans-terc-butil-4 - ((5-isopropoxipiridin-2-il)oxi)-3-metoxipiperidina-1-carboxilato (100 mg, 0.273 mmol) en DCM (15 mL) se añadió HCl (4 M en dioxano) (0.35 ml, 1.364 mmol) a 0 ºC. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. El disolvente se evaporó a presión reducida para producir (±)-trans-5-isopropoxi-2 - ((3-metoxipiperidin-4-il)oxi)piridina, HCl. LCMS: *m/z*, 267.2 (M+1); rt 0.86 min. (Método LCMS: Columna: Waters Acquity UPLC BEH C18 (2.1 x 50 mm) 1.7 µm, Fse móvil A: 10 mM NH_4OAc: acetonitrilo (95:5); Fase móvil B: 10 mM NH_4OAc: acetonitrilo (5:95), Gradiente = 20-100 % de B durante 2 minutos, luego una retención de 0.3 minutos a 100 % de B; Temperatura: 50 °C; Tasa de flujo: 0.7 mL/min; Detección: UV a 220 nm).

EJEMPLOS 269 Y 270

(±)-trans-8-(4-((5-isopropoxipiridin-2-il)oxi)-3-metoxipiperidin-1-il)-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo



(269-270)

A una solución agitada de (±)-trans-5-isopropoxi-2 - ((3-metoxipiperidin-4-il)oxi)piridina, HCl (80 mg, 0.26 mmol) en acetonitrilo (5 mL) se añadió DIPEA (0.23 ml, 1.32 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 5 min a temperatura ambiente y luego se añadió trifluorometanosulfonato de 6-ciano-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-4-ilo (106 mg, 0.31 mmol) . La mezcla de reacción se calentó a 85 °C durante 4 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y el solvente se eliminó bajo presión reducida para proporcionar el producto crudo, que se purificó mediante HPLC preparativa (Método: Columna: DAD-1: Celulosa-2 (250 X 4.6 mm), 5 micrones de DAD-2: Celulosa-4 (250 X 4.6 mm), Fase móvil de 5 micrones: Acetato de amonio 10 mM en MeOH, FLUJO: 2.0 mL\ min, Vol. de inyección: 6.0 µL, tiempo de ejecución: 20 min).

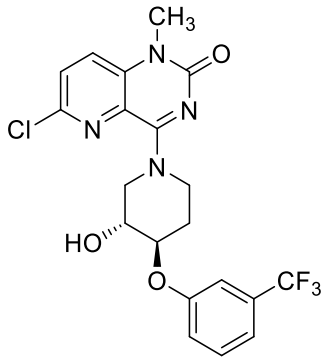
Ejemplo 269: LCMS: m/z, 450.2 (M+H); rt 1.82; Método LC/MS: Columna: Waters XBridge C18, 19 x 150 mm, Partículas de 5 µm; Fase móvil A: Acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: acetonitrilo; Gradiente: 20-65% B durante 20 minutos, luego se mantuvo 5 minutos a 100% B; Fluido: 15 mL/min. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 8.22-8.16 (m, 1H), 8.13-8.05 (m, 1H), 7.83 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 7.39 (dd, J = 3.1, 8.9 Hz, 1H), 6.79 (d, J = 8.8 Hz, 1H),6.16 (s, 1H), 5.12-5.04 (m, 1H), 4.53 (quin, J = 6.0 Hz, 1H), 4.21-4.11 (m, 1H), 3.58 (br d, J = 3.2 Hz, 1H), 3.54 (s, 3H), 3.41 (s, 3H), 3.33-3.27 (m, 3H), 2.31 -2.22 (m, 1H), 1.72 (br dd, J = 4.3, 8.4 Hz, 1H), 1.25 (d, J = 6.1 Hz, 6H).

Ejemplo 270: LCMS 450.3 (M+H); rt 1.82 min; Método LC/MS: Columna: Waters XBridge C18, 19 x 150 mm, Partículas de 5 µm; Fase móvil A: Acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: acetonitrilo; Gradiente: 20-65% B durante 20 minutos, luego se mantuvo 5 minutos a 100% B; Fluido: 15 mL/min. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm 8.23-8.15 (m, 1H), 8.14-8.06 (m, 1H), 7.83 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 7.39 (dd, J = 3.1, 8.9 Hz, 1H), 6.79 (d, J

= 8.8 Hz, 1H),6.16 (s, 1H), 5.14-5.01 (m, 1H), 4.52 (td, J = 6.1, 12.0 Hz, 1H), 4.24-4.08 (m, 1H), 3.70-3.51 (m, 4H), 3.41 (s, 3H), 3.26 (br dd, J = 5.4, 13.2 Hz, 3H), 2.31-2.18 (m, 1H), 1.76-1.65 (m, 1H), 1.25 (d, J = 5.9 Hz, 6H).

EJEMPLOS 271 Y 272

(+/-)-trans-6-cloro-4-(3-hidroxi-4-(3-(trifluorometil)fenoxi)piperidin-1-il)-1-metilpirido[3,2-d]pirimidin-2(1H)-ona



(271-272)

A una solución agitada de (±)-trans-4-(3-(trifluorometil)fenoxi)piperidin-3-ol, HCl (600 mg, 2.02 mmol) en acetonitrilo (15 mL) se añadió DIPEA (1.8 mL, 10.08 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 5 min a temperatura ambiente. A continuación, se añadió 4,6-dicloro-1-metilpirido[3,2-d]pirimidin-2 (1H)-ona (556 mg, 2.42 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 85 °C durante 4 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y el disolvente se eliminó a presión reducida para producir el producto crudo, que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en una columna de gel de sílice de 24 g y se eluyó con MeOH al 3% en DCM para producir (±)-trans-6 -cloro-4-(3-hidroxi-4-(3-(trifluorometil) fenoxi) piperidin-1-il)-1-metilpirido[3,2-d]pirimidin-2(1H)-ona. El producto se purificó mediante HPLC preparativa [Método: Columna: DAD-1: Celulosa-2 (250 X 4.6 mm), 5 micrones de DAD-2: Celulosa-4 (250 X 4.6 mm), Fase móvil de 5 micrones: Acetato de amonio 10 mM en MeOH, Flujo: 2.0 mL\min Vol. de inyección: 6.0 µL, tiempo de ejecución: 20 min.

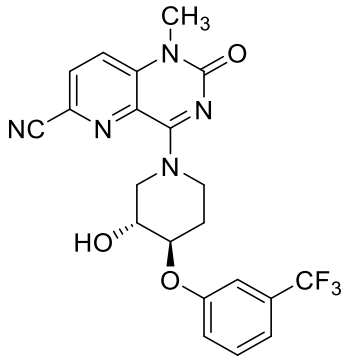
Ejemplo 271: LCMS: m/z, 455.1 (M+H); rt 1.82 min; Método LC/MS: Columna: Waters XBridge C18, 19 x 150 mm, Partículas de 5 µm; Fase móvil A: Acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: acetonitrilo; Gradiente: 20-65% B durante 20 minutos, luego se mantuvo

5 minutos a 100% B; Fluido: 15 mL/min. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 7.95 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.38-7.32 (m, 2H), 7.29 (d, J = 7.8 Hz, 1H),5.53-5.44 (m, 1H), 4.85-4.72 (m, 1H), 4.57-4.48 (m, 1H), 3.87-3.76 (m, 1H), 3.76-3.65 (m, 1H), 3.45 (s, 3H), 2.27-2.17 (m, 1H), 1.68-1.56 (m, 1H),

Ejemplo 272: LCMS: m/z,: 455.1 (M+H); rt 1.82 min; Método LC/MS: Columna: Waters XBridge C18, 19 x 150 mm, Partículas de 5 μm; Fase móvil A: Acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: acetonitrilo; Gradiente: 20-65% B durante 20 minutos, luego se mantuvo 5 minutos a 100% B; Fluido: 15 mL/min. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm 7.95 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.57-7.43 (m, 1H), 7.40-7.32 (m, 2H), 7.32-7.23 (m, 1H), 5.54 -5.45 (m, 1H), 4.85-4.70 (m, 1H), 4.57-4.48 (m, 1H), 3.85-3.76 (m, 1H), 3.74-3.69 (m, 1H), 3.45 (s, 3H), 2.27-2.18 (m, 1H), 1.68-1.57 (m, 1H).

EJEMPLOS 273 Y 274

(+/-)-trans-4-(3-hidroxi-4-(3-(trifluorometil)fenoxi)piperidin-1-il)-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropirido[3,2-d]pirimidina-6-carbonitrilo



(273-274)

A una solución agitada de (±)-trans-6-cloro-4-(3-hidroxi-4-(3-(trifluorometil)fenoxi)piperidin-1-il)-1-metilpirido[3,2-d]pirimidin -2 (1H)-ona (100 mg, 0.2 mmol) en DMF (5 mL) se añadió zinc (22 mg, 0.33 mmol), cianuro de zinc (77 mg, 0.66 mmol) y TEA (0.12 ml, 0.88 mmol). La mezcla de reacción se desgasificó durante 5 min y se añadió dicloro [9,9-dimetil-4,5-bis(difenilfosfino)xanteno]paladio(II) (33.2 mg, 0.04 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 90 °C durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo y se filtró a través de una almohadilla de Celite. El filtrado se lavó con agua, salmuera y la capa orgánica se secó sobre

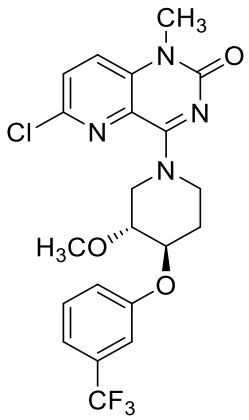
Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se evaporó a presión reducida para obtener el compuesto crudo. El producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa [Método: Columna: DAD-1: Celulosa-2 (250 X 4.6mm), 5 micrones de DAD-2: Celulosa-4 (250 X 4.6 mm), Fase móvil de 5 micrones: 10 mM acetato de amonio en MeOH, Flujo: 2.0 mL\min, Volumen de inyección: 6.0 µL, tiempo de ejecución: 20 min.

Ejemplo 273: LCMS: m/z, 446.2 (M+H); rt 1.65 min; Método LC/MS: Columna: Waters XBridge C18, 19 x 150 mm, Partículas de 5 µm; Fase móvil A: Acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: acetonitrilo; Gradiente: 20-65% B durante 20 minutos, luego se mantuvo 5 minutos a 100% B; Fluido: 15 mL/min. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 8.26 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 8.01 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.58-7.49 (m, 1H), 7.40-7.32 (m, 2H), 7.29 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 5.61- 5.43 (m, 1H), 4.94-4.66 (m, 1H), 4.61-4.10 (m, 2H), 3.97-3.81 (m, 1H), 3.78-3.66 (m, 1H), 3.46 (s, 3H), 2.30-2.19 (m, 1H), 1.79-1.48 (m, 1H).

Ejemplo 274: LCMS: m/z,: 446.2 (M+H); rt 1.66 min; Método LC/MS: Columna: Waters XBridge C18, 19 x 150 mm, Partículas de 5 µm; Fase móvil A: Acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: acetonitrilo; Gradiente: 20-65% B durante 20 minutos, luego se mantuvo 5 minutos a 100% B; Fluido: 15 mL/min. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm 8.26 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.01 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.58-7.49 (m, 1H), 7.40-7.32 (m, 2H), 7.29 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 5.61- 5.43 (m, 1H), 4.94-4.66 (m, 1H), 4.61-4.10 (m, 2H), 3.97-3.81 (m, 1H), 3.78-3.66 (m, 1H), 3.46 (s, 3H), 2.30-2.19 (m, 1H), 1.79-1.48 (m, 1H).

EJEMPLO 275

6-cloro-4-((3R,4R)-3-metoxi-4-(3-(trifluorometil)fenoxi)piperidin-1-il)-1-metipirido[3,2-d]pirimidin-2(1H)-ona

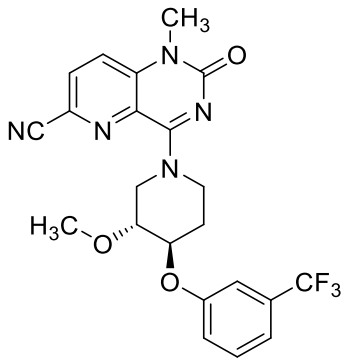


(275)

A una solución agitada de (±)-trans-6-cloro-4- (3-hidroxi-4- (3-(trifluorometil)fenoxi)piperidin-1-il)-1-metilpirido[3,2-d]pirimidina-2 (1H)-ona (125 mg, 0.275 mmol) en DMF (3mL) se añadió NaH (al 60% en aceite mineral) (44.0 mg, 1.10 mmol) a 0 ºC. La mezcla de reacción se agitó durante 5 minutos. Se añadió yodometano (0.04 ml, 0.55 mmol). La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 3 horas temperatura ambiente. La mezcla de reacción se enfrió a 0 ºC. La reacción se apagó con agua helada. La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc (2 X 50 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron para proporcionar un producto crudo que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida usando una columna de gel de sílice de 12 g y se eluyó con MeOH al 5%\$CHCl_3$ para producir (±)-trans-6-cloro- 4-(3-metoxi-4-(3-(trifluorometil)fenoxi)piperidin-1-il)-1-metilpirido[3,2-d]pirimidin-2 (1H)-ona. LCMS: m/z, 469.2 (M+1); rt 1.84 min. (Método LCMS: Columna: Waters Acquity UPLC BEH C18 (2.1 x 50 mm) 1.7 µm, Fse móvil A: NH_4OAc 10 mM: acetonitrilo (95:5); Fase móvil B: 10 mM NH_4OAc: acetonitrilo (5:95), Gradiente = 20-100 % de B durante 2 minutos, luego una retención de 0.3 minutos a 100 % de B; Temperatura: 50 °C; Tasa de flujo: 0.7 mL/min; Detección: UV a 220 nm).

EJEMPLOS 276 Y 277

(±)-trans-4-(3-hidroxi-4-(3-(trifluorometil)fenoxi)piperidin-1-il)-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropirido[3,2-d]pirimidina-6-carbonitrilo



(276-277)

A una solución agitada de (±)-trans-6-cloro-4-(3-metoxi-4-(3-(trifluorometil)fenoxi)piperidin-1-il)-1-metilpirido[3,2-d]pirimidina-2 (1H)-ona (70 mg, 0.5 mmol) en DMF (5 mL) se añadió zinc (15 mg, 0.22 mmol), cianuro de zinc (53 mg, 0.45 mmol) y TEA (0.08 mL, 0.60 mmol). La mezcla de reacción se desgasificó con argón durante 5 min y se añadió dicloro[9,9-dimetil-4,5-bis(difenilfosfino)xanteno]paladio (II) (23 mg, 0.03 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 90 °C durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo y se filtró a través de una almohadilla de Celite. El filtrado se lavó con agua, salmuera y la capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se evaporó a presión reducida para producir el compuesto crudo. El producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa (Método: Columna: DAD-1-Celulosa-5 (250 X 4.6 mm), 5 micrones Fase móvil: 10 mM acetato de amonio en MeOH, Flujo: 1.5 mL\min, Volumen de inyección: 2.0 µL, tiempo de ejecución: 20 min].

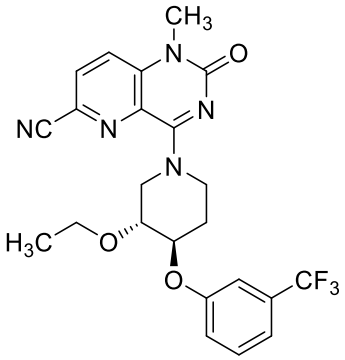
Ejemplo 276: LCMS: m/z, 460.2 (M+1); rt 2.71 min. Columna: Kinetex XB-C18 (3 x 75 mm) 2.6 µm; Fase móvil A: Formiato de amonio 10 mM: acetonitrilo (98:2), fase móvil B: Formiato de amonio 10 mM: acetonitrilo (2:98), gradiente = 20-100% de B durante 4 minutos, luego una retención de 0.6 minutos a 100% de B; Temperatura: 27 °C; Tasa de flujo: 1.0 mL/min; Detección: UV a 220 nm ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 8.28 (d, *J*=9.0 Hz, 1H), 8.04 (d, *J*=9.0 Hz, 1H), 7.61-7.46 (m, 1H), 7.40-7.29 (m, 3H), 5.24-4.87 (m, 1H), 4.78-4.50 (m, 1H), 4.26 (br s, 1H), 3.60-3.50 (m, 3H), 3.47 (s, 3H), 3.39-3.35 (m, 3H), 2.32-2.12 (m, 1H), 1.73-1.60 (m, 1H).

Ejemplo 277: LCMS: m/z,: 460.2 (M+1); rt 2.71 min. Columna: Kinetex XB-C18 (3 x 75 mm) 2.6 µm; Fase móvil A: Formiato de amonio 10 mM: acetonitrilo (98:2), fase móvil B: Formiato de amonio 10 mM: acetonitrilo (2:98), gradiente = 20-100% de B durante 4

minutos, luego una retención de 0.6 minutos a 100% de B; Temperatura: 27 °C; Tasa de flujo: 1.0 mL/min; Detección: UV a 220 nm ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm 8.27 (d, J=8.8 Hz, 1H), 8.03 (d, J=9.0 Hz, 1H), 7.58-7.45 (m, 1H), 7.40-7.35 (m, 2H), 7.31 (br d, J=8.1 Hz, 1H), 5.24-4.87 (m, 1H), 4.78-4.69 (m, 1H), 4.26 (br s, 3H), 3.64-3.51 (m, 1H), 3.46 (s, 3H), 3.39-3.35 (m, 3H), 2.32-2.06 (m, 1H), 1.74 (br d, J=13.4 Hz, 1H).

Los Ejemplos de la Tabla 20 se prepararon a partir del haluro de alquilo apropiado de acuerdo con el procedimiento general descrito en los Ejemplos 276 y 277.

TABLA 20

Ej. No.	Estructura	Estereoquímica	Método LCMS	LCMS RT	M+H
278		H	D	2.91	474,2
279		H	D	2.91	474,2

Métodos LCMS empleados en las tablas:

Método 1: Columna: Waters XBridge C18, 2.1 mm x 50 mm, partículas de 1.7 µm; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo: agua con ácido trifluoroacético al 0.1%; Fase móvil B: 95: 5 acetonitrilo: agua con 0.1% de ácido trifluoroacético; Temperatura: 50°C; Gradiente: 0 % de B a 100 % de B durante 3 min, seguido de una retención de 0,75 min al 100 % de B; Flujo: 1 mL/min; Detección: MS y UV (220 nm).

Método 2: % B inicial = 0,% B final = 100, tiempo de gradiente = 4 min, Tasa de Flujo = 0.8 ml/min, longitud de onda = 220 nm, par de disolventes = agua-metanol-0.1% TFA, disolvente A = 90% agua - 10% metanol-0.1% TFA, disolvente B = 10% agua -90% metanol-0.1% TFA, columna 2 = (2) PHENOMENEX-LUNA 2.0 X 50 mm 3 µm,

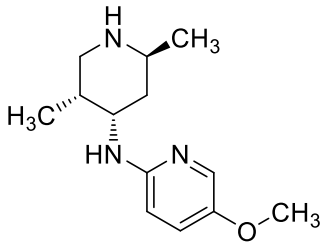
Método 3: Columna: Waters XBridge C18, 2.1 mm x 50 mm, partículas de 1.7 µm; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo: agua con ácido trifluoroacético al 0.1%; Fase móvil B: 95: 5 acetonitrilo: agua con 0.1% de ácido trifluoroacético; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0 % de B a 100 % de B durante 3 min, seguido de una retención de 0,50 min al 100 % de B; Flujo: 1 mL/min; Detección: MS y UV (220 nm).

Método 4: Columna: Waters Acquity UPLC BEH C18, partículas de 2.1 x 50 mm, 1.7 µm; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo: agua con ácido trifluoroacético al 0.1%; Fase móvil B: 95: 5 acetonitrilo: agua con 0.1% de ácido trifluoroacético; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0-100% B durante 3 minutos, luego se mantuvo 0.75 minutos a 100% B; Fluido: 1.0 ml/min; Detección: UV a 220 nm.

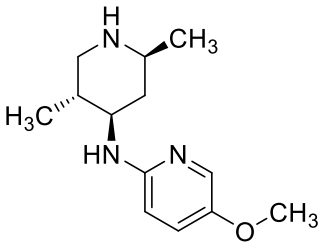
Método 5: Columna: Waters XBridge C18, 2.1 mm x 50 mm, partículas de 1.7 µm; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95: 5 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0 % de B a 100 % de B durante 3 min, seguido de una retención de 0,50 min al 100 % de B; Flujo: 1 mL/min; Detección: MS y UV (220 nm).

INTERMEDIOS 88 Y 89

N-(2,5-dimetilpiperidin-4-il)-5-metoxipiridin-2-amina (88) y N-(2,5-dimetilpiperidin-4-il)-5-metoxipiridin-2-amina (89)



(I-88)



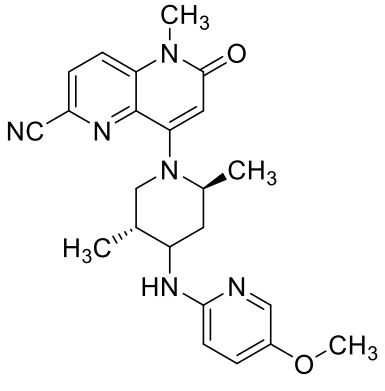
(I-89)

A una solución de (2,5-trans)-2,5-dimetil-4-oxopiperidina-1-carboxilato de (+/-)terc-butilo (100 mg, 0.440 mmol) en 1,2-dicloroetano (5 mL), se añadió 5-metoxipiridin-2-amina (54.6 mg, 0.440 mmol) y ácido acético (0.025 ml, 0.440 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 min, después de lo cual se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (112 mg, 0.528 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 7 dias. La reacción se inactivó con una solución saturada de

$NaHCO_3$. La mezcla se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se evaporaron a presión reducida para proporcionar el producto crudo como un aceite viscoso de color amarillo. El producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa usando un sistema CH_3CN-H_2O-acetato de amonio como eluyente. Las fracciones homogéneas se combinaron y liofilizaron a presión reducida para proporcionar una mezcla de dos materiales diastereoisómeros. La mezcla se disolvió en diclorometano (2 mL) y se trató con TFA (1 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla se concentró a presión reducida para proporcionar las sales de bis-TFA de los dos compuestos del título como aceites viscosos de color amarillo (25 mg, 0.054 mmol, rendimiento del 12.26%). No se determinó la estereoquímica absoluta de los intermedios 88 y 89. Las estructuras representan las orientaciones relativas de los sustituyentes unidos a los anillos de piperidinilo.

EJEMPLOS 280 Y 281

8-((2S,5R)-4-((5-metoxipiridin-2-il)amino)-2,5-dimetilpiperidin-1-il)-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo (rel)



(280-281)

Se añadió trifluorometanosulfonato de 6-ciano-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-4-ilo (14.98 mg, 0.045 mmol) a una solución de N- ((2,5-trans)-2,5-dimetilpiperidin-4-il) -5-metoxipiridin-2-amina, bis-trifluoroacetato (25 mg, 0.054 mmol) y base de Hunig (0.039 ml, 0.225 mmol) en acetonitrilo (1.5 mL). La mezcla de reacción se calentó a 60 ºC. Después, la mezcla de reacción cruda se fraccionó usando LC/MS preparativa con las siguientes condiciones: Columna: XBridge C18, 200 mm x 19 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM;

Fase móvil B: 95: 5 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Gradiente: una retención de 0 minutos al 19% B, 19-59% B durante 20 minutos, luego se mantuvo 5 minutos a 100% B; Tasa de flujo: 20 mL/min; Temperatura de columna: 25 °C. La recolección de fracciones fue activada por señales MS y UV. Las fracciones que contenían los productos se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga.

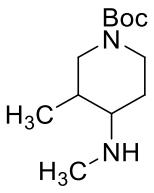
Ejemplo 280 (primer producto de elución): El rendimiento del producto fue de 1.4 mg y su pureza estimada por análisis LCMS fue del 100%. Se utilizó LC/MS analítica para determinar la pureza final. Condiciones de inyección 1: Columna: Waters XBridge C18, 2.1 mm x 50 mm, partículas de 1.7 µm; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95: 5 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0 % de B a 100 % de B durante 3 min, seguido de una retención de 0,50 min al 100 % de B; Flujo: 1 ml / min; Detección: MS y UV (220 nm). Resultados de la inyección 1: Pureza: 100 %; Masa observada: 419.05; Tiempo de retención: 1.7 min. Inyección 2 condiciones: Columna: Waters XBridge C18, 2.1 mm x 50 mm, partículas de 1.7 µm; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo: agua con ácido trifluoroacético al 0.1%; Fase móvil B: 95: 5 acetonitrilo: agua con 0.1% de ácido trifluoroacético; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0 % de B a 100 % de B durante 3 min, seguido de una retención de 0,50 min al 100 % de B; Flujo: 1 mL/min; Detección: MS y UV (220 nm). Resultados de la inyección 2: Pureza: 100 %; Masa observada: 419.07; Tiempo de retención: 1.13 min. ^{1}H RMN (600 MHz, DMSO-d_6) δ 7.98-7.94 (m, 1H), 7.91-7.87 (m, 1H), 7.50 (d, *J*=2.9 Hz, 1H), 6.91 (dd, *J*=8.8, 2.9 Hz, 1H), 6.25 (d, *J*=9.2 Hz, 1H), 6.10 (s, 1H), 5.86 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 3.56 (dd, *J*=12.5, 4.0 Hz, 1H), 3.47 (s, 3H), 3.35 (s, 1H), 3.34-3.32 (m, 1H), 3.39-3.25 (m, 1H), 2.33 (br dd, *J*=12.1, 10.3 Hz, 1H), 1.95 (dt, *J*=12.8, 3.7 Hz, 1H), 1.73 (br dd, *J*=6.2, 3.7 Hz, 1H), 1.56 (s, 1H), 1.23-1.11 (m, 1H), 0.86 (d, *J*=5.9 Hz, 3H), 0.67 (d, *J*=6.6 Hz, 3H). Algunos picos se oscurecen debido a la técnica de supresión de agua empleada.

Ejemplo 281 (segundo producto de elución): El rendimiento del producto fue de 3.2 mg y su pureza estimada por análisis LCMS fue del 98%. Se utilizó LC/MS analítica para determinar la pureza final. Condiciones de inyección 1: Columna: Waters XBridge C18, 2.1 mm x 50 mm, partículas de 1.7 µm; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo: agua con acetato de

amonio 10 mM; Fase móvil B: 95: 5 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0 % de B a 100 % de B durante 3 min, seguido de una retención de 0,50 min al 100 % de B; Flujo: 1 ml / min; Detección: MS y UV (220 nm). Resultados de la inyección 1: Pureza: 99,1 %; Masa observada: 419.06; Tiempo de retención: 1.74 min. Condiciones de inyección 2: columna: Waters XBridge C18, 2.1 mm x 50 mm, partículas de 1.7 µm; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo: agua con ácido trifluoroacético al 0.1%; Fase móvil B: 95: 5 acetonitrilo: agua con 0.1% de ácido trifluoroacético; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0 % de B a 100 % de B durante 3 min, seguido de una retención de 0,50 min al 100 % de B; Flujo: 1 mL/min; Detección: MS y UV (220 nm). Resultados de la inyección 2: Pureza: 98,3 %; Masa observada: 419.05; Tiempo de retención: 1.16 min. ^{1}H RMN (600 MHz, DMSO-d_6) δ 8.17 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 8.07 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 7.73 (d, *J*=3.3 Hz, 1H), 7.13 (dd, *J*=8.8, 2.9 Hz, 1H), 6.53 (d, *J*=9.2 Hz, 1H), 6.10 (d, *J*=7.7 Hz, 1H), 6.07 (s, 1H), 4.81 (br s, 1H), 4.27 (ddt, *J*=12.4, 8.2, 4.2 Hz, 1H), 3.69 (s, 2H), 3.53 (s, 2H), 2.55 (s, 6H), 2.39 (br d, *J*=1.5 Hz, 1H), 2.18-2.07 (m, 1H), 1.54 (br d, *J*=12.8 Hz, 1H), 1.18 (d, *J*=6.6 Hz, 4H), 0.96 (d, *J*=7.0 Hz, 3H). Algunos picos se oscurecen debido a la técnica de supresión de agua empleada.

INTERMEDIO 90

3-metil-4-(metilamino)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo



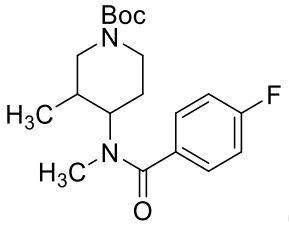
(I-90)

A una solución de 3-metil-4-oxopiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (1 g, 4.69 mmol) en metanol (10 mL) se añadió metanamina (0.88 ml, 9.38 mmol, solución al 33% en peso en MeOH). La mezcla de reacción se calentó a 65 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente. Se añadió borohidruro de sodio (0.36 g, 9.38 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 12 horas. La reacción se apagó con NH_4Cl saturado. La mezcla de reacción se disolvió en EtOAc (100 mL), se lavó con saturación. $NaHCO_3$ (20 mL), agua (20 mL), salmuera (20 mL), se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró a

presión reducida para producir 3-metil-4-(metilamino)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (0.95 g, 89 % rendimiento). LCMS: m/z = 229.3 (M+H); tiempo de retención 0.64 y 0.92 min. LC-MS Método: Column- Aquity UPLC BEH C18 (3.0 x 50 mm) 1.7 μm); Fase móvil A: Tampón: acetonitrilo (95: 5); Fase móvil B: Tampón: acetonitrilo (5:95), Tampón: acetato de amonio 10 mM; Gradiente: 20-100% de B durante 2.0 minutos, luego una retención de 0.2 minutos a 100% de B, tasa de flujo 0.7 mL/min.

INTERMEDIO 91

4-(4-fluoro-N-metilbenzamido)-3-metilpiperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo

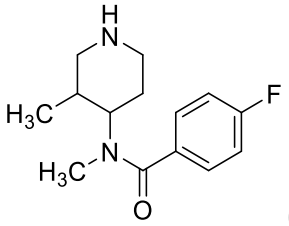


(I-92)

A una solución de ácido 4-fluorobenzoico (295 mg, 2.1 mmol) y 3-metil-4-(metilamino)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (400 mg, 1.75 mmol) en DMF (5 mL) se añadió HATU (799 mg, 2.1 mmol), seguido de la adición de DIPEA (0.92 ml, 5.26 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. La reacción se apagó con NH_4Cl saturado. La mezcla de reacción se disolvió en EtOAc (100 mL), se lavó con $NaHCO_3$ saturado (20 mL), agua (20 mL), salmuera (20 mL), se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró a presión reducida para proporcionar el producto crudo que se purificó mediante cromatografía en gel de sílice utilizando MeOH/$CHCl_3$ al 0-10% como eluyente. Las fracciones puras se recolectaron y concentraron para obtener 4- (4-fluoro-N-metilbenzamido)-3-metilpiperidin-1-carboxilato de terc-butilo (500 mg, rendimiento del 81%) como un líquido amarillo. LCMS: m/z = 295.1 [(M-^{t}Bu) +H)]; tiempo de retención 1.54 min. LC-MS Método: Column- Aquity UPLC BEH C18 (3.0 x 50 mm) 1.7 μm); Fase móvil A: Tampón: acetonitrilo (95: 5); Fase móvil B: Tampón: acetonitrilo (5:95), Tampón: acetato de amonio 10 mM; Gradiente: 20-100% de B durante 2.0 minutos, luego una retención de 0.2 minutos a 100% de B, tasa de flujo 0.7 mL/min.

INTERMEDIO 93

4-Fluoro-*N*-metil-*N*-(3-metilpiperidin-4-il)benzamida, TFA

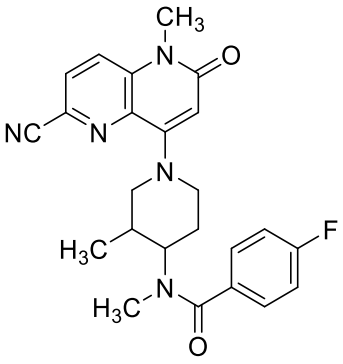


(I-94)

A una solución de 4-(4-fluoro-N-metilbenzamido)-3-metilpiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (200 mg, 0.57 mmol) en DCM (2 mL) se añadió TFA (0.44 ml, 5.71 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se co-destiló con DCM (2 X 5 mL) para producir 4-fluoro-N-metil-N-(3-metilpiperidin-4-il)benzamida, TFA (200 mg, 96% rendimiento). LCMS: m/z = 251.2 (M+H); tiempo de retención 0.56 y 0.58 min. LC-MS Método: Column- Aquity UPLC BEH C18 (3.0 x 50 mm) 1.7 µm); Fase móvil A: Tampón: acetonitrilo (95: 5); Fase móvil B: Tampón: acetonitrilo (5:95), Tampón: acetato de amonio 10 mM; Gradiente: 20-100% de B durante 2.0 minutos, luego una retención de 0.2 minutos a 100% de B, tasa de flujo 0.7 mL/min.

EJEMPLO 284-287:

N-(1-(6-ciano-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-4-il)-3-metilpiperidin-4-il)-4-fluoro-*N*-metilbenzamida



(284-287)

A una solución de 4-fluoro-N-metil-N- (3-metilpiperidin-4-il) benzamida, TFA (200 mg, 0.549 mmol) en acetonitrilo (3 mL) se añadió DIPEA (0.29 ml, 1.65 mmol) y

trifluorometanosulfonato de 6-ciano-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-4-ilo (220 mg, 0.66 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 85 ºC y se agitó durante 16 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se concentró a presión reducida y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice usando MeOH al 0-10%/$CHCl_3$ como eluyente. Las fracciones puras se recolectaron y concentraron para proporcionar un líquido amarillo que se separó por LC (columna LC: YMC EXRS (250 x 19 DI) 5 micrones; Fase móvil A: acetato de amonio 10 mM en agua - pH 4.5; Fase móvil B: Flujo de acetonitrilo: 18mL/min; Grad: 45 a 69.8% B durante 10 min, luego 100% B durante 0.01 min y mantener al 100% B durante 3 min. para obtener la mezcla diastereoisomérica 1 y la mezcla diastereoisomérica 2. Las mezclas diastereoméricas 1 y 2 se separaron usando SFC para obtener enantiómeros.

La mezcla diastereomérica 1 se separó mediante SFC quiral (Columna/dimensiones: ChiralCel OJ-H (250 X 21) mm, 5 µm; % CO_2: 90%; % codisolvente: 10% de metanol; Flujo total: 100. g/min; Contrapresión: 100 bar; Temperatura: 35 °C; UV: 220 nm) para obtener el Isómero 1: Ejemplo 284, tiempo de retención = 6. min; e Isómero 2: Ejemplo 285, tiempo de retención = 10.5 min.

La mezcla diastereomérica 2 se separó mediante SFC quiral (Columna/dimensiones: ChiralCel OJ-H (250 X 30) mm, 5 µm; % CO_2: 80%; % codisolvente: 20% de metanol; Flujo total: 100. g/min; Contrapresión: 100 bar; Temperatura: 35 °C; UV: 220 nm) para obtener el Isómero 3: Ejemplo 286, tiempo de retención = 9 min; e Isómero 4: Ejemplo 287, tiempo de retención = 11 min

Ejemplo 284: (3.7 mg, rendimiento del 1%); CLEM: m/z = 434.3 (M+H); tiempo de retención = 1.51 min. Método LCMS: XBridge BEH XP C18 (50 x 2.1) mm, 2.5 µm; Fase móvil A: acetato de amonio 10 mM: acetonitrilo (95:5); Fase móvil B: acetato de amonio 10 mM: acetonitrilo (5:95), gradiente = 0-100% de B durante 3 minutos; Temperatura: 50 °C; Tasa de flujo: 1.1 mL/min; Detección: UV a 220 nm ^{1}H RMN (400MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.23-8.12 (m, 1H), 8.12-7.98 (m, 1H), 7.55-7.38 (m, 2H), 7.34-7.19 (m, 2H), 6.21-5.99 (m, 1H), 4.39-3.96 (m, 3H), 3.53 (d, J = 9.3 Hz, 3H), 3.26-2.98 (m, 1H), 2.92-2.76 (m, 3H), 2.73-2.67 (m, 1H), 2.41-2.31 (m, 1H), 2.20-1.90 (m, 2H), 1.88-1.70 (m, 1H), 0.97-0.65 (m, 3H).

Ejemplo 285: (4.2 mg, rendimiento del 1%); CLEM: m/z = 434.2 (M+H); tiempo de retención = 1.51 min. Método LCMS: XBridge BEH XP C18 (50 x 2.1) mm, 2.5 µm; Fase

móvil A: acetato de amonio 10 mM: acetonitrilo (95:5); Fase móvil B: acetato de amonio 10 mM: acetonitrilo (5:95), gradiente = 0-100% de B durante 3 minutos; Temperatura: 50 °C; Tasa de flujo: 1.1 mL/min; Detección: UV a 220 nm ^{1}H RMN (400MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.22-8.13 (m, 1H), 8.12-7.99 (m, 1H), 7.55-7.38 (m, 2H), 7.35-7.17 (m, 2H), 6.20-6.02 (m, 1H), 4.40-4.11 (m, 2H), 4.08-3.95 (m, 1H), 3.53 (d, J = 9.0 Hz, 3H), 3.27-3.04 (m, 1H), 2.90-2.74 (m, 3H), 2.74-2.61 (m, 1H), 2.40-2.29 (m, 1H), 2.19-1.91 (m, 2H), 1.87-1.68 (m, 1H), 0.96-0.63 (m, 3H).

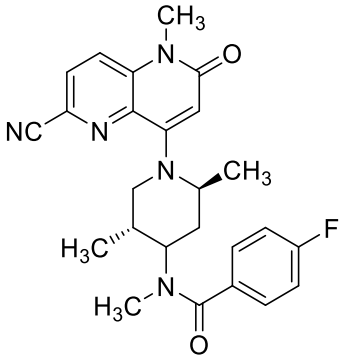
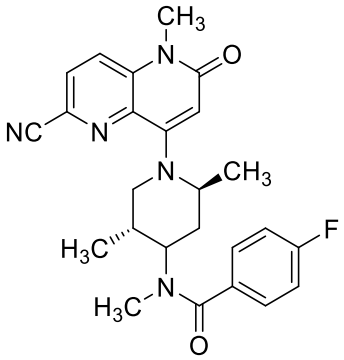
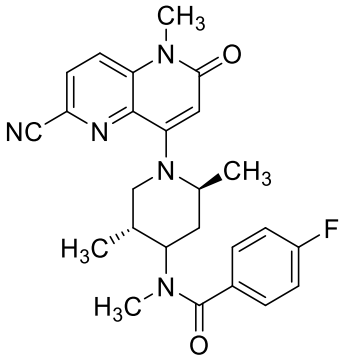
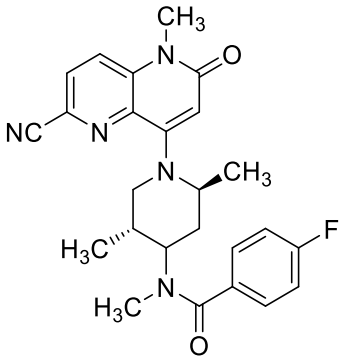
Ejemplo 286: (1.9 mg, rendimiento del 1%); CLEM: m/z = 434.2 (M+H); tiempo de retención = 1.58 min. Método LCMS: XBridge BEH XP C18 (50 x 2.1) mm, 2.5 µm; Fase móvil A: acetato de amonio 10 mM: acetonitrilo (95:5); Fase móvil B: acetato de amonio 10 mM: acetonitrilo (5:95), gradiente = 0-100% de B durante 3 minutos; Temperatura: 50 °C; Tasa de flujo: 1.1 mL/min; Detección: UV a 220 nm

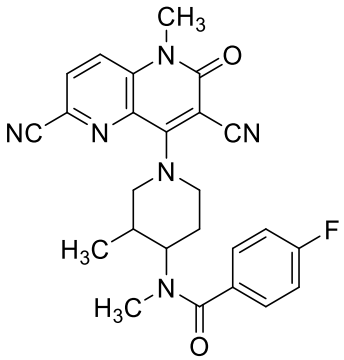
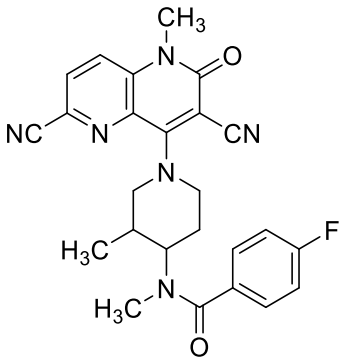
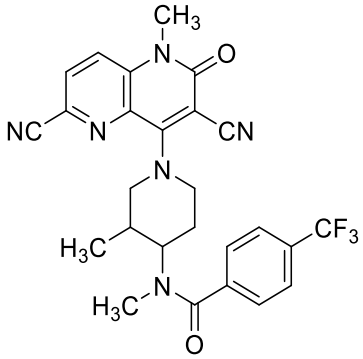
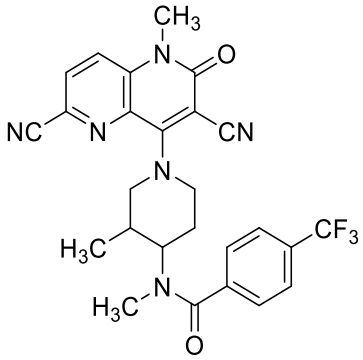
Ejemplo 287: (2.0 mg, rendimiento del 1%); CLEM: m/z = 434.2 (M+H); tiempo de retención = 1.55 min. Método LCMS: XBridge BEH XP C18 (50 x 2.1) mm, 2.5 µm; Fase móvil A: acetato de amonio 10 mM: acetonitrilo (95:5); Fase móvil B: acetato de amonio 10 mM: acetonitrilo (5:95), gradiente = 0-100% de B durante 3 minutos; Temperatura: 50 °C; Tasa de flujo: 1.1 mL/min; Detección: UV a 220 nm ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.21-8.14 (m, 1H), 8.11-8.04 (m, 1H), 7.53-7.43 (m, 2H), 7.33-7.20 (m, 2H), 6.12 (s, 1H), 4.47-4.26 (m, 1H), 4.16-4.07 (m, 1H), 3.93-3.83 (m, 1H), 3.53 (s, 3H), 2.93-2.90 (m, 5H), 2.39-2.26 (m, 2H), 1.88-1.77 (m, 1H), 1.58-1.56 (m, 1H), 1.24-1.21 (m, 4H).

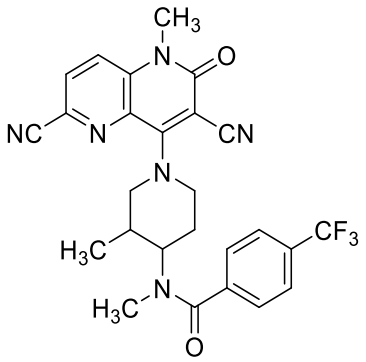
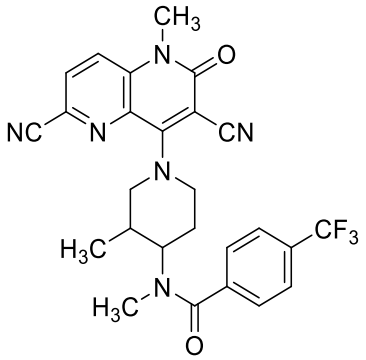
Los Ejemplos de la Tabla 21 se prepararon a partir de derivados apropiados de piperidina, ácido benzoico y naftiridina de acuerdo con los procedimientos generales descritos en los Ejemplos 284-287.

TABLA 21

Ej. No	Estructura	Estereoquímica	Método LCMS	LCMS RT	M+H

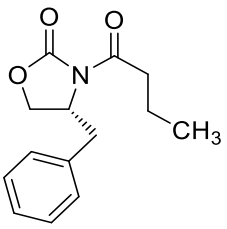
282		Homoquiral	C	2,32	448,2
283		Homoquiral	C	2,40	448,2
283A		Homoquiral	C	2,38	448,2
283B.		Homoquiral	C	2,30	448,2

288		Homoquiral	C	2,25	459,2
289		Homoquiral	C	2,28	459,2
290		Homoquiral	C	2,61	509,2
291		Homoquiral	C	2,61	509,2

292		Homoquiral	C	2,64	509,3
293		Homoquiral	C	2,64	509,3

INTERMEDIO 95

(R)-4-bencil-3-butiriloxazolidin-2-ona



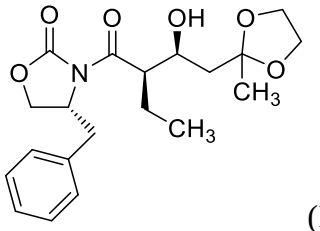
(I-95)

Se añadió por goteo n-butil litio (33.9 ml, 67.7 mmol) a una solución agitada de (R)-4-benciloxazolidin-2-ona (10 g, 56.4 mmol) en THF (120 mL) a -78 °C bajo nitrógeno . Se desarrolló un color naranja durante la adición de la base. Tras la adición, se mantuvo la agitación durante 30 min, después de lo cual se añadió por goteo cloruro de butirilo (8.76 mL, 85 mmol). Durante este proceso, el color cambió a amarillo pálido. Se dejó calentar la mezcla de reacción a temperatura ambiente y se continuó agitando durante la noche. Luego la reacción se apagó usando una solución saturada de NH_4Cl. La mezcla resultante se extrajo usando EtOAc (3 X). Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre

sulfato de sodio, se filtraron y se evaporaron para proporcionar un aceite de color amarillo muy pálido, 15 g. El producto crudo se fraccionó usando cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice usando acetato de etilo al 20% en hexanos como eluyente. Las fracciones homogéneas se combinaron y se evaporaron al vacío para proporcionar el producto como un aceite incoloro (12.9 g, 92%). ^{1}H RMN (500 MHz, CLOROFORMO-d) δ 7.43-7.12 (m, 5H), 4.75-4.64 (m, 1H), 4.26-4.12 (m, 2H), 3.32 (dd, J=13.4, 3.3 Hz, 1H), 3.05-2.84 (m, 2H), 2.79 (dd, J=13.4, 9.6 Hz, 1H), 1.76 (ddd, J=14.7, 7.4, 2.6 Hz, 2H), 1.04 (t, J=7.5 Hz, 3H).

INTERMEDIO 96

(R)-4-bencil-3-((2R,3S)-2-etil-3-hidroxi-4-(2-metil-1,3-dioxolan-2-il)butanoil) oxazolidin-2-ona



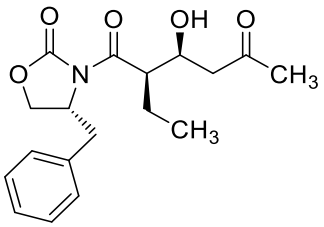
(I-96)

A una solución agitada de (R)-4-bencil-3-butiriloxazolidin-2-ona (4,95 g, 20 mmol) en DCM (40 ml) a -78 °C bajo argón se añadió lentamente dibutil(((trifluorometil)sulfonil)oxi)borano (26.0 ml, 26.0 mmol) seguido de trietilamina (3.90 mL, 28.0 mmol) y se continuó agitando durante 30 min. La mezcla de reacción se calentó a 0 °C durante 1 hora y luego se volvió a enfriar a -78 °C. Se añadió por goteo 2- (2-metil-1,3-dioxolan-2-il)acetaldehído (2.86 g, 22.00 mmol) en DCM (10 mL). Después de 30 min, la mezcla de reacción se calentó a 0 ºC y se agitó durante 3 horas. Luego se añadió solución tampón de pH 7 (100 mL), metanol (30 mL) y H_2O_2 (30 mL, acuoso al 30%) y la mezcla se agitó durante 1.5 hora temperatura ambiente. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con DCM, y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y el disolvente se evaporó al vacío para proporcinar 10.2 g de un aceite viscoso incoloro. Este producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna usando mezclas de EtOAc al 30-50%: hexano como eluyente. Las fracciones homogéneas se combinaron y se evaporaron al vacío para proporcionar el producto purificado como un aceite viscoso incoloro (5.97 g, 75%). LCMS

(Método A*): R_T = 1.321 min. $(M+Na)^+$ = 399.95. ^{1}H RMN (500 MHz, CLOROFORMO-d) δ 7.40-7.22 (m, 5H), 4.74 (ddt, J=10.3, 7.2, 3.1 Hz, 1H), 4.23-4.13 (m, 3H), 4.05-3.92 (m, 4H), 3.62 (d, J=1.5 Hz, 1H), 3.37 (dd, J=13.2, 3.3 Hz, 1H), 2.72 (dd, J=13.2, 10.1 Hz, 1H), 1.99-1.86 (m, 3H), 1.75 (ddd, J=13.7, 7.5, 4.5 Hz, 1H), 1.39 (s, 3H), 1.00 (t, J=7.5 Hz, 3H).

INTERMEDIO 97

(2R,3S)-1-((R)-4-bencil-2-oxooxazolidin-3-il)-2-etil-3-hidroxihexano-1,5-diona

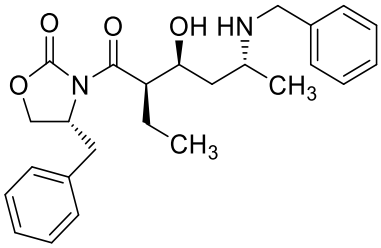


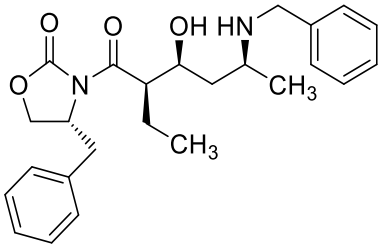
(I-97)

A una solución de (R)-4-bencil-3-((2R,3S)-2-etil-3-hidroxi-4-(2-metil-1,3-dioxolan-2-il)butanoil)oxazolidin- 2-ona (276 mg, 0.731 mmol) en acetona (14 mL) se añadió cloruro de hierro(III) al 5% en peso sobre sílice (60 mg, 0.018 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 25 ºC bajo nitrógeno durante 30 min y luego se filtró, se añadió a agua y el producto se extrajo con acetato de etilo. Los extractos combinados se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron *al vacío* para proporcionar el producto como un aceite incoloro (220 mg, 90%). LCMS: (Método A*) R_T = 1.242 min, 95%. $(M+Na)^+$ = 355.9. ^{1}H RMN (500 MHz, CLOROFORMO-d) δ 7.39-7.24 (m, 5H), 4.75 (ddt, J=10.3, 7.3, 3.1 Hz, 1H), 4.41 (ddt, J=9.5, 5.5, 2.8 Hz, 1H), 4.26-4.15 (m, 2H), 4.10 (dt, J=9.5, 4.8 Hz, 1H), 3.37 (dd, J=13.2, 3.3 Hz, 1H), 3.23 (d, J=3.0 Hz, 1H), 2.83-2.61 (m, 3H), 2.21 (s, 3H), 1.99-1.86 (m, 1H), 1.77-1.66 (m, 1H), 1.00 (t, J=7.5 Hz, 3H).

INTERMEDIOS 98A Y 98B

(R)-4-bencil-3-((2R,3S,5R)-5-(bencilamino)-2-etil-3-hiroxiexanoi)oxazolidin-2-ona y (R)-4-bencil-3-((2R,3S,5S)-5-(bencilamino)-2-etil-3-hidroxihexanoil)oxazolidin-2-ona

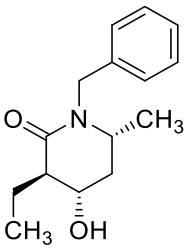

(98A)

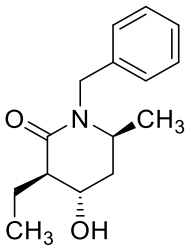

(98B)

Se añadió bencilamina (1.350 ml, 12.36 mmol) a una solución de (2R, 3S)-1- ((R)-4-bencil-2-oxooxazolidin-3-il) -2-etil-3-hidroxihexano-1,5-diona (4 g, 12.00 mmol) en DCE (40.0 mL) bajo nitrógeno a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 30 min. Luego se enfrió a 0 °C y se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (2.54 g, 12.00 mmol) en porciones durante ~ 10 min. Luego la mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente y se continuó agitando durante la noche. La reacción se detuvo mediante la adición de NaHCO3 acuoso saturado y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. Luego esta mezcla se extrajo con EtOAc (3 X) y los extractos combinados se lavaron sucesivamente con $NaHCO_3$ acuoso saturado y salmuera, y luego se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron *al vacío* para proporcionar el producto crudo como un aceite de color amarillo.

INTERMEDIOS 99A Y 99B

(3R,4S,6R)-1-bencil-3-etil-4-hidroxi-6-metilpiperidin-2-ona y (3R,4S,6S)-1-bencil-3-etil-4-hidroxi-6-metilpiperidin-2-ona


(99A)

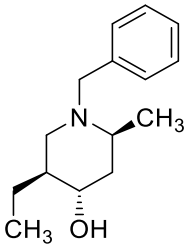

(99B)

Una mezcla de (R)-4-bencil-3-((2R,3S,5R)-5-(bencilamino)-2-etil-3-hidroxihexanoil) oxazolidin-2-ona y (R) -4-bencil- 3- ((2R,3S,5S)-5-(bencilamino)-2-etil-3-hidroxihexanoil)oxazolidin-2-ona (1 g) se disolvió en MeOH (18 mL) y se irradió a 90 °C durante 3 horas en un reactor de microondas. Luego la solución resultante se evaporó a presión reducida para proporcionar un aceite que se fraccionó usando cromatografía preparativa de fase inversa en las siguientes condiciones: Columna: Biotage Sfar C18 D 120

g. Eluyentes: A: 95% Agua+ 0.05% TFA, 5% ACN + 0.05% TFA; B: 5% Agua+ 0.05% TFA, 95% ACN + 0.05% TFA. Equilibrio: 0% B 3 CV, Gradiente: 0-80% B 10 CV, 80-100% 5CV, 100-100% 3 CV. Las fracciones que contenían los productos de piperidinona se combinaron y se concentraron al vacío para eliminar el ACN. La mezcla resultante se basificó mediante la adición de una solución saturada de $NaHCO_3$ y los productos se extrajeron usando DCM (3 X). Los extractos combinados se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar un aceite incoloro. Este material se fraccionó adicionalmente mediante cromatografía ultrarrápida usando acetona al 20-25% en hexanos como eluyente. Las fracciones homogéneas se combinaron y se evaporaron a presión reducida para proporcionar los siguientes productos. Mayor fracción Rf: LCMS (Método A); R_T = 1.380 min, m/z = 247.90 $(M+H)^+$. ^{1}H RMN (500 MHz, CLOROFORMO-d) δ 7.43-7.04 (m, 6H), 5.35 (d, *J*=15.3 Hz, 1H), 4.14 (d, *J*=15.3 Hz, 1H), 3.96-3.81 (m, 1H), 3.39 (dt, *J*=9.9, 5.8 Hz, 1H), 2.39 (dt, *J*=9.1, 4.6 Hz, 1H), 2.19 (dt, *J*=13.1, 4.4 Hz, 1H), 2.08 (td, *J*=6.9, 4.7 Hz, 1H), 1.95-1.85 (m, 1H), 1.69-1.62 (m, 1H), 1.26 (d, *J*=6.4 Hz, 3H), 1.01 (t, *J*=7.5 Hz, 3H). Menor Fracción Rf: LCMS (Método A); R_T = 1.326 min, m/z = 247.95 $(M+H)^+$. ^{1}H RMN (500 MHz, CLOROFORMO-d) δ 7.42-7.13 (m, 5H), 5.25 (d, *J*=15.3 Hz, 1H), 4.22-4.02 (m, 2H), 3.63-3.52 (m, 1H), 3.70-3.47 (m, 1H), 2.50-2.28 (m, 1H), 2.00-1.84 (m, 4H), 1.22 (d, *J*=6.6 Hz, 3H), 1.02 (t, *J*=7.4 Hz, 3H).

INTERMEDIO 100

(2S,4S,5S)-1-bencil-5-etil-2-metilpiperidin-4-ol



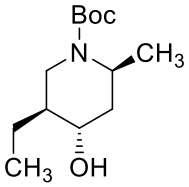
(I-100)

Se añadió BH3.THF (6.87 ml, 6.87 mmol) a una solución de (3R, 4S, 6S) -1-bencil-3-etil-4-hidroxi-6-metilpiperidin-2-ona (425 mg, 1.18 mmol) en THF (6 mL y la solución resultante se calentó a 66 °C en un vial sellado durante 3. Horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente. La reacción se apagó mediante la adición secuencial de agua

(5 mL) seguida de NaOH 1 M (9 mL). La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (3 x 5 mL) y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y luego se concentraron al vacío para proporcionar 273 mg del producto crudo. Este material se disolvió en MeOH y se calentó a reflujo durante 45 min. LCMS (método A); RT = 0.958 min, m/z = 233.95 $(M+H)^+$.

INTERMEDIO 101

(2S,4S,5S)-5-etil-4-hidroxi-2-metilpiperidina-1-carboxilato de terc-butilo

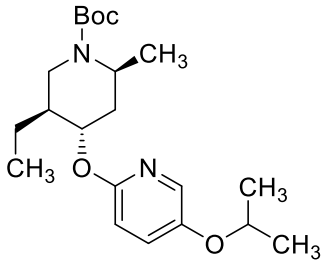


(I-101)

Se añadió Pd-C (100 mg, 0.094 mmol) a una solución de (2S,4S,5S)-1-bencil-5-etil-2-metilpiperidin-4-ol (400 mg, 1.714 mmol) y di-terc. -dicarbonato de butilo (0.438 ml, 1.886 mmol) en acetato de etilo (20 mL). La mezcla resultante se sometió secuencialmente a presión reducida y se lavó abundantemente con nitrógeno (3X). La mezcla se evacuó una vez más y luego se lavó abundantemente con hidrógeno. La suspensión resultante se agitó vigorosamente a temperatura ambiente durante la noche. Luego la mezcla de reacción se filtró bajo una capa de nitrógeno y el filtrado se concentró a presión reducida (temperatura del baño de agua 50 ºC) para proporcionar el producto crudo como un aceite incoloro. Este se adsorbió sobre gel de sílice y se fraccionó usando cromatografía ultrarrápida empleando EtOAc al 20-40% en hexanos y eluyente. Las fracciones homogéneas se combinaron y se evaporaron a presión reducida para proporcionar un aceite incoloro, 93 mg. LCMS (método A): RT = 1.668 min, m/z = 166.00, $(M-CO_2\text{-t-Bu}+Na)^+$.

INTERMEDIO 102

(2S,4S,5S)-5-etil-4-((5-isopropoxipiridin-2-il)oxi)-2-metilpiperidina-1-carboxilato de terc-butilo

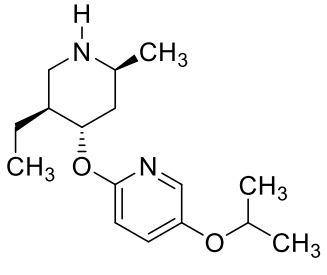


(I-102)

Se añadió hidruro de sodio (27.8 mg, 0.660 mmol) a una solución de (2S, 4S,5S)-5-etil-4-hidroxi-2-metilpiperidina-1-carboxilato de terc-butilo (146 mg, 0.600 mmol) en THF. (6 mL) y la suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente durante 10 min. Luego se añadió 2-fluoro-5-isopropoxipiridina (93 mg, 0.600 mmol) y la mezcla se agitó a 63 ºC durante la noche. El producto crudo se fraccionó usando HPLC preparativa de fase inversa. Las fracciones homogéneas se combinaron y se evaporaron al vacío para proporcionar el producto como un aceite incoloro, 21 mg. LCMS (método A): RT = 1.370 min, m/z = 279.20, $(M\text{-}CO2\text{-}t\text{-}Bu+H)^+$.

INTERMEDIO 103

2-(((2S,4S,5S)-5-etil-2-metilpiperidin-4-il)oxi)-5-isopropoxipiridina

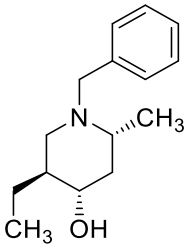


(I-103)

Se añadió ácido trifluoroacético (5 mL, 64.9 mmol) a una solución de (2S,4S,5S)-5-etil-4-((5-isopropoxipiridin-2-il)oxi)-2-metilpiperidina-1-carboxilato de terc-butilo (60 mg, 0.159 mmol) en DCM (5 mL) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Luego la solución se concentró al vacío.

INTERMEDIO 104

(2R,4S,5S)-1-bencil-5-etil-2-metilpiperidin-4-ol

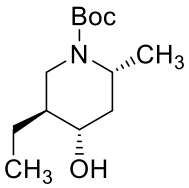


(I-104)

Se añadió BH_3.THF (4738 µl, 4.74 mmol) a una solución de (3R,4S,6R) -1-bencil-3-etil-4-hidroxi-6-metilpiperidin-2-ona (293 mg, 1.185 mmol) en THF (5.9 mL). La solución resultante se calentó a 66 °C en un vial sellado durante 3.5 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente. La reacción se detuvo mediante la adición secuencial de agua (1 mL) y NaOH 1 M (3 mL). La mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 5 mL) y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar 80 mg del producto crudo. Este se disolvió en MeOH y la solución resultante se calentó a reflujo durante 45 min. Luego se evaporó a presión reducida y el residuo se particionó entre agua y acetato de etilo. La capa orgánica se recolectó y la capa acuosa se basificó con una solución de NaOH 1 N y se extrajo (2 X) con acetato de etilo. Los extractos combinados se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se evaporaron al vacío para proporcionar el producto como un aceite incoloro, 71 mg. LCMS (método A): RT = 0.995 min, *m/e* = 234.00 $(M+H)^+$. ^{1}H RMN (500 MHz, CLOROFORMO-d) δ 7.74 (d, J=7.0 Hz, 4H), 7.49-7.22 (m, 11H), 3.99 (d, J=13.6 Hz, 1H), 3.38 (br dd, J=9.7, 5.5 Hz, 1H), 3.15 (br d, J=13.6 Hz, 1H), 2.86 (dd, J=11.0, 2.7 Hz, 1H), 2.17-2.00 (m, 1H), 1.91-1.77 (m, 1H), 1.69-1.46 (m, 4H), 1.11-1.03 (m, 11H), 1.02-0.86 (m, 4H), 0.73 (t, J=7.5 Hz, 3H).

INTERMEDIO 105

(2R,4S,5S)-5-etil-4-hidroxi-2-metilpiperidina-1-carboxilato de terc-butilo



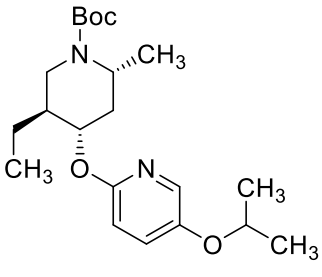
(I-105)

Se añadió Pd-C (113 mg, 1.058 mmol) a una solución de (2R,4S,5S)-1-bencil-5-etil-2-metilpiperidin-4-ol (247 mg, 1.058 mmol) y di-terc. -dicarbonato de butilo (0.270 mL,

1.164 mmol) en acetato de etilo (10 mL). La mezcla resultante se sometió secuencialmente a presión reducida y se lavó abundantemente con nitrógeno (3X). La mezcla se evacuó una vez más y luego se lavó abundantemente con hidrógeno y la suspensión resultante se agitó vigorosamente a temperatura ambiente durante la noche. Luego la mezcla de reacción se filtró bajo una capa de nitrógeno y el filtrado se concentró a presión reducida (temperatura del baño de agua 50 ºC) para proporcionar un producto crudo como un aceite incoloro.

INTERMEDIO 106

(2R,4S,5S)-5-etil-4-((5-isopropoxipiridin-2-il)oxi)-2-metilpiperidina-1-carboxilato de terc-butilo

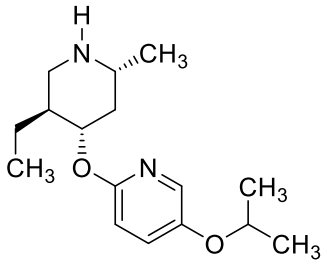


(I-106)

Se añadió hidruro de sodio (51.8 mg, 1.230 mmol) a una solución de (2R,4S,5S)-5-etil-4-((5-isopropoxipiridin-2-il)oxi)-2-metilpiperidina-1-carboxilato de terc-butilo (52mg, 0.137 mmol, rendimiento del 12.29%) en THF (10 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 min. Se añadió 2-fluoro-5-isopropoxipiridina (173 mg, 1.118 mmol) y la mezcla resultante se calentó a 63 ºC durante 24 horas. El producto crudo se fraccionó usando HPLC preparativa de fase inversa. Las fracciones homogéneas se combinaron y se evaporaron al vacío para proporcionar el producto como un aceite incoloro, 52 mg. LCMS (método A): RT = 1.364 min, m/z = 279.15, $(M-CO_2\text{-t-Bu}+H)^+$.

INTERMEDIO 107

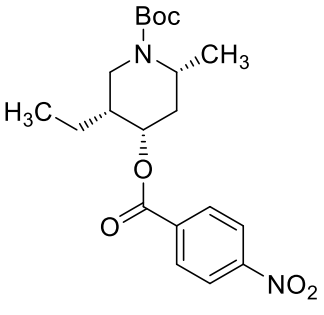
2-(((2R,4S,5S)-5-etil-2-metilpiperidin-4-il)oxi)-5-isopropoxipiridina


(I-107)

Se añadió hidruro de sodio (51.8 mg, 64.9 mmol) a una solución de (2R,4S,5S)-5-etil-4-((5-isopropoxipiridin-2-il)oxi)-2-metilpiperidina-1-carboxilato de terc-butilo (75 mg, 0.198 mmol) en DCM (5 mL). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Luego la solución se concentró al vacío.

INTERMEDIO 108

(2R,4S,5R)-5-ethil-2-metil-4-((4-nitrobenzoil)oxi)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo

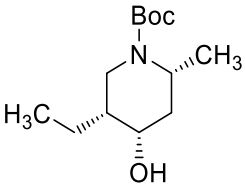

(I-108)

A una solución de (2R,4R,5R)-5-etil-4-hidroxi-2-metilpiperidina-1-carboxilato de terc-butilo (550 mg, 2.260 mmol) en THF (15 mL), se añadió trifenilfosfina (830 mg, 3.16 mmol) y ácido 4-nitrobenzoico (529 mg, 3.16 mmol). Luego se añadió en porciones a 0 ºC (E)-diazeno-1,2-dicarboxilato de di-terc-butilo (729 mg, 3.16 mmol), Después de lo cual la mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y luego se agitó durante 48 horas. Luego la mezcla resultante se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice usando acetato de etilo al 15% en hexanos como eluyente. Se recolectaron las fracciones homogéneas y se concentraron a presión reducida para proporcionar el producto en forma de un sólido blanco (450 mg, 1.147 mmol, 50,7% de rendimiento). LC/MS (Método A) 2.423 min, el ion molecular no estaba presente. ^{1}H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 8.38-8.29 (m, 2H), 8.27-8.16 (m, 2H), 5.54-5.32 (m, 1H), 4.64-4.32 (m, 1H), 4.16-3.84 (m, 1H), 3.13-2.85 (m, 1H), 2.10-1.89 (m, 2H), 1.78-1.61 (m,

1H), 1.50 (s, 9H), 1.44-1.30 (m, 2H), 1.23 (d, *J*=7.1 Hz, 3H), 0.97 (t, *J*=7.4 Hz, 3H).

INTERMEDIO 109

(2R,4S,5R)-5-etil-4-hidroxi-2-metilpiperidina-1-carboxilato de terc-butilo

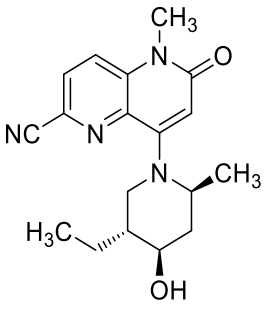


(I-109)

Se añadió ácido trifluoroacético (5 mL, 5.67 mmol) a una solución de (2S,4S,5S)-5-etil-2-((5-isopropoxipiridin4-il)oxi)-2-metilpiperidina-1-carboxilato de terc- butilo (445 mg, 1.134 mmol) en DCM (20 mL) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Luego la solución se concentró al vacío. Luego la mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se particionó entre acetato de etilo y agua. Luego se recolectó la capa orgánica, se lavó con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se evaporó hasta sequedad a presión reducida para proporcionar el producto crudo como un sólido blanco. Este se purificó usando cromatografía ultrarrápida en gel de sílice usando acetato de etilo al 5% -40% en hexanos como eluyente. Se recolectaron fracciones homogéneas y se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (225 mg, 0.925 mmol, rendimiento del 82%). LC/MS (Método B) 1.719 min, el ion molecular no estaba presente. ^{1}H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 4.44-4.26 (m, 1H), 4.10-4.01 (m, 1H), 3.89-3.74 (m, 1H), 2.97-2.80 (m, 1H), 1.89-1.72 (m, 2H), 1.51-1.25 (m, 16H), 0.99 (t, *J*=7.4 Hz, 3H).

INTERMEDIO 110

8-((2S,4R,5R)-5-etil-4-hidroxi-2-metilpiperidin-1-il)-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo

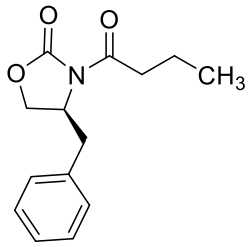
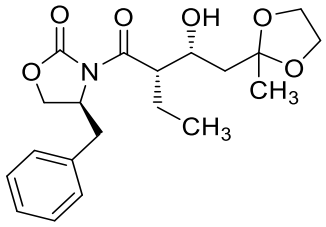
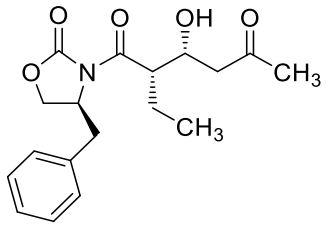
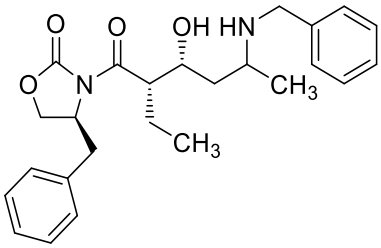
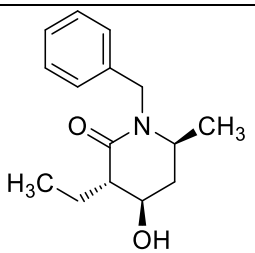


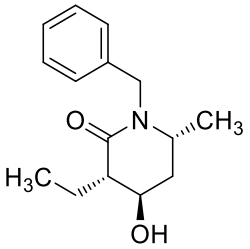
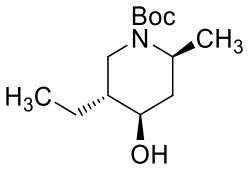
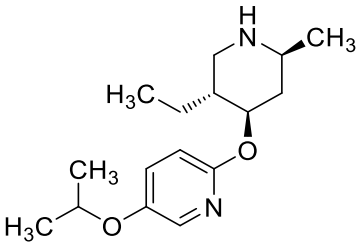
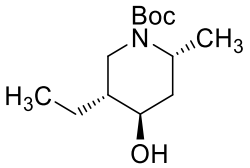
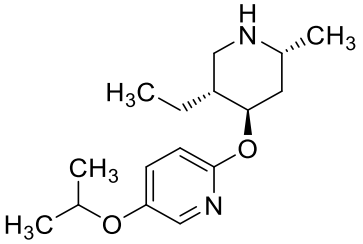
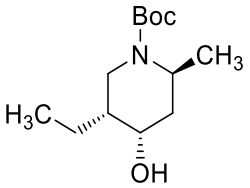
(I-110)

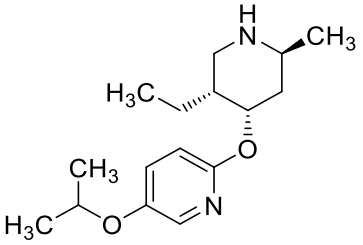
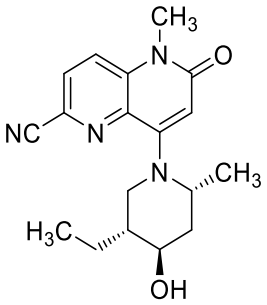
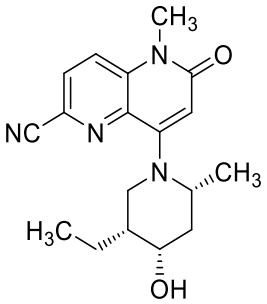
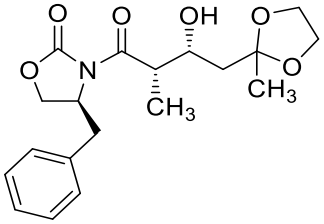
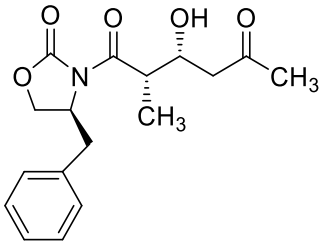
Se añadió TFA (1 mL) a una solución de (2S,4R,5R)-5-etil-4-hidroxi-2-metilpiperidina-1-carboxilato de terc-butilo (50 mg, 0.205 mmol) en diclorometano (2 ml) y la mezcla se agitó durante 2 horas temperatura ambiente. Luego se concentró al vacío para proporcionar un aceite viscoso que se disolvió en acetonitrilo (3 mL). A esta solución se añadió trifluorometanosulfonato de 6-ciano-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-4-ilo (65.2 mg, 0.196 mmol) y DIPEA (0.137 ml, 0.783 mmol) y la mezcla resultante se calentó a 65 ºC bajo nitrógeno durante la noche. Luego la mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se fraccionó usando HPLC preparativa usando un sistema eluyente de solución de acetonitrilo: agua: acetato de amonio. Se recolectaron fracciones homogéneas, se combinaron y luego se concentraron a presión reducida para proporcionar el producto en forma de un sólido de color amarillo claro (35. mg, 0.10 mmol, rendimiento del 56.%). LC/MS (Método A) 1.289 min, 327.05 (MH^+). ^{1}H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 7.81 (d, *J*=8.7 Hz, 1H), 7.72 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 6.29 (s, 1H), 4.13-3.98 (m, 1H), 3.98-3.87 (m, 1H), 3.78-3.70 (m, 1H), 3.67 (s, 3H), 2.99-2.73 (m, 1H), 2.37-2.19 (m, 1H), 1.86-1.63 (m, 3H), 1.41-1.20 (m, 5H), 0.97 (t, *J*=7.4 Hz, 3H).

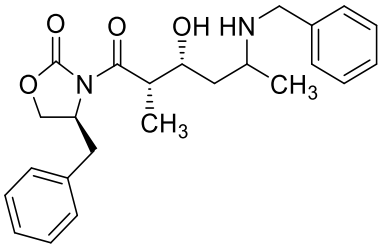
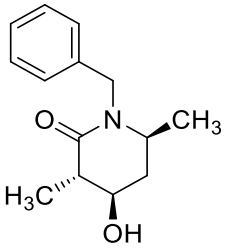
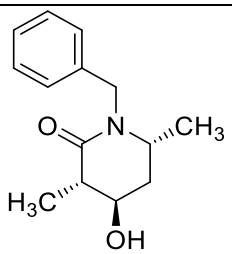
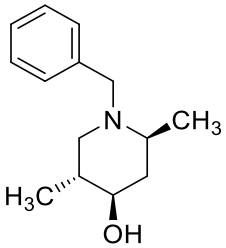
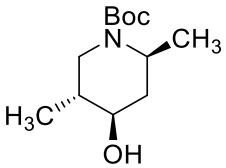
Usando las metodologías anteriores que emplean (R)-4-bencil-3-butiriloxazolidin-2-ona como material de partida, se prepararon los siguientes intermedios.

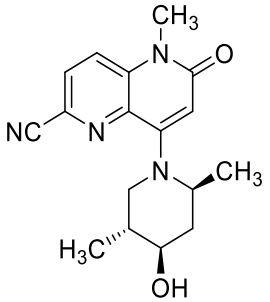
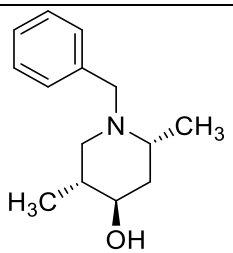
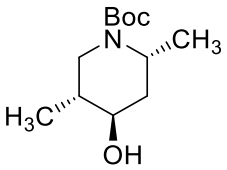
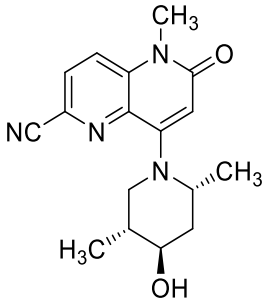
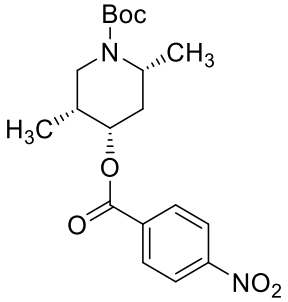
TABLA 22

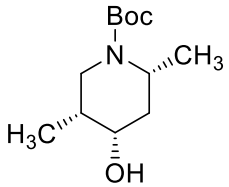
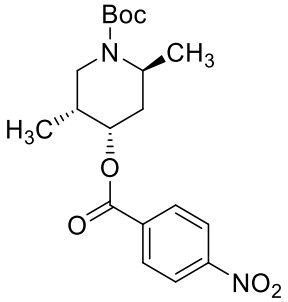
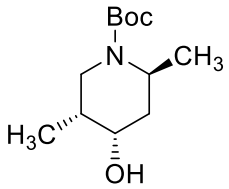
Número intermedio	Estructura	Método LCMS	LCMS RT (min)	M+H
I-111		A	1,767	247,9
I-112		A	1,763	377,9
I-113		A	1,592	333,9
I-114		A	1,546, 1,573	425,1, 425,1
I-115		A	1,428	248,2

Número intermedio	Estructura	Método LCMS	LCMS RT (min)	M+H
I-116		A	1,415	248,0
I-117		A	1,661	El ión molecular no estuvo presente
I-118		A	1,335	279,0
I-119		A	1,682	El ion molecular no estaba presente.
I-120		A	1,303	279,1
I-121		A	1,522	El ión molecular no estaba presente

Número intermedio	Estructura	Método LCMS	LCMS RT (min)	M+H
I-122		B	1.413	279,1
I-123		B	1.318	327,1
I-124		B	1.600	327,0
I-125		A	1,602	364,0
I-126		A	1,457	319,9

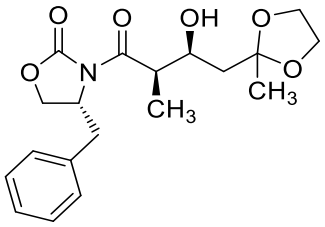
Número intermedio	Estructura	Método LCMS	LCMS RT (min)	M+H
I-127		A	1,388, 1,422	411,0, 411,0
I-128		A	1,285	234,1
I-129		A	1,308	233,9
I-130		A	0,966	220,0
I-131		A	1,492	El ion molecular no estaba presente.

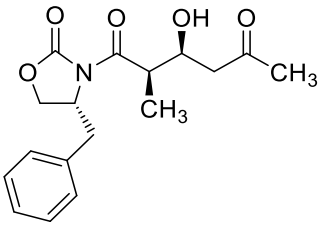
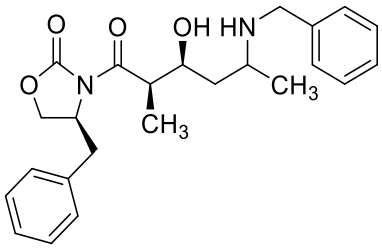
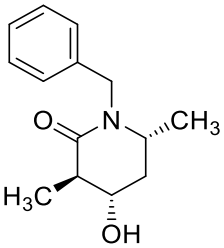
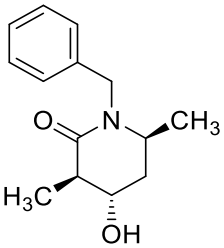
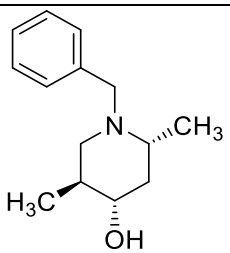
Número intermedio	Estructura	Método LCMS	LCMS RT (min)	M+H
I-132		A	1,075	313,0
I-133		A	0,890	220,0
I-134		A	1,541	El ion molecular no estaba presente.
I-135		A	1,305	313,0
I-136		A	2,355	El ion molecular no estaba presente.

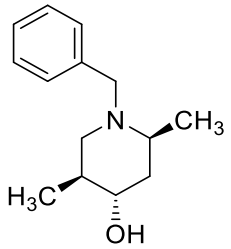
Número intermedio	Estructura	Método LCMS	LCMS RT (min)	M+H
I-137		A	1,502	El ion molecular no estaba presente.
I-138		A	2,378	El ion molecular no estaba presente.
I-139		A	1,430	El ion molecular no estaba presente.

Usando las metodologías anteriores con (R)-4-bencil-3-butiriloxazolidin-2-ona y cloruro de propanoílo como material de partida, se prepararon los siguientes intermedios.

TABLA 23

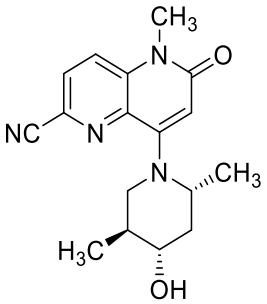
Número intermedio	Estructura	Método LCMS	LCMS RT (min)	M+H
I-140		-	-	-

Número intermedio	Estructura	Método LCMS	LCMS RT (min)	M+H
I-141		B	1.889	302 (Pérdida de agua)
I-142		B	1.546, 1.597	411,10, 411,03
I-143		B	1.256	233,9
I-144		B	1.232	233,9
I-145		B	1.128	219,9

Número intermedio	Estructura	Método LCMS	LCMS RT (min)	M+H
I-146		B	1.107	219,9

INTERMEDIO 147

8-((2R,4S,5S)-4-hidroxi-2,5-dimetilpiperidin-1-il)-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo



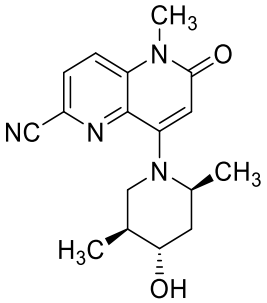
(I-147)

En un matraz de fondo redondo, se combinó (2R,4S,5S) -1-bencil-2,5-dimetilpiperidin-4-ol (400 mg, 1.824 mmol) y paladio sobre carbono (194 mg, 1.824 mmol) bajo nitrógeno y se disolvieron en MeOH (6 mL). La mezcla de reacción se colocó bajo 1 atmosfera de hidrógeno y se agitó durante la noche a temperatura ambiente. El análisis LC/MS no mostró material de partida restante. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se filtró a través de celite y se concentró en el rotavapor. En un vial de reacción, el producto de reducción crudo se combinó con base de Hunig (0.956 ml, 5.47 mmol) y trifluorometanosulfonato de 6-ciano-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-4-il (729 mg, 2.189 mmol) en acetonitrilo (10 mL) y se calentó durante la noche a 80 ºC. El disolvente se eliminó y el crudo se redisolvió en 4 mL de DMF y se cromatografió en una columna redi-sep con acetonitrilo y agua tamponada con TFA. Las fracciones homogéneas se combinaron y se evaporaron para proporcionar el compuesto del título (300 mg, 0.960 mmol, rendimiento del 52.7%). LCMS: (Método A*) R_T = 1.455 min, 94%. $(M+2H_2O+H)^+$ = 348.95. RMN: ^1H

RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 7.96-7.78 (m, 2H), 6.56 (s, 1H), 4.34-4.21 (m, 1H), 3.95-3.84 (m, 1H), 3.82-3.68 (m, 3H), 3.53 (dd, *J*=13.0, 6.0 Hz, 1H), 2.39-2.27 (m, 1H), 2.17-1.96 (m, 1H), 1.84-1.69 (m, 1H), 1.41 (d, *J*=6.5 Hz, 3H), 1.15 (d, *J*=7.0 Hz, 3H).

INTERMEDIO 148

8-((2S,4S,5S)-4-hidroxi-2,5-dimetilpiperidin-1-il)-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo

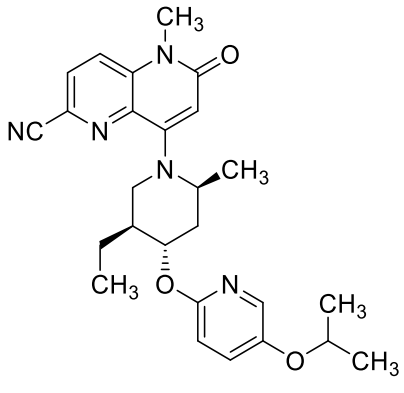


(I-148)

En un matraz de fondo redondo, se combinó (2R,4S,5S) -1-bencil-2,5-dimetilpiperidin-4-ol (670 mg, 3.05 mmol) y paladio sobre carbono (194 mg, 1.824 mmol) bajo nitrógeno y se disolvieron en MeOH (6 mL). La mezcla de reacción se colocó bajo 1 atmosfera de hidrógeno y se agitó durante la noche a temperatura ambiente. El análisis LC/MS no mostró material de partida restante. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se filtró a través de celite y se concentró en el rotavapor. En un vial de reacción, el producto de reducción crudo se combinó con base de Hunig (1.601 mL, 9.16 mmol) y trifluorometanosulfonato de 6-ciano-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-4-il (1222 mg, 3.67 mmol) en acetonitrilo (15 mL) y se calentó durante la noche a 80 ºC. El disolvente se eliminó y el crudo se redisolvió en 4 mL de DMF y se cromatografió en una columna redi-sep con acetonitrilo y agua tamponada con TFA. Las fracciones homogéneas se combinaron y se evaporaron para proporcionar el compuesto del título. LCMS: (Método A*) R_T = 1.719 min, 87%. $(M+H)^+$ = 312.95. RMN: ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.21-8.11 (m, 1H), 8.09-8.00 (m, 1H), 6.02 (s, 1H), 4.78 (br s, 1H), 4.61 (d, *J*=5.9 Hz, 1H), 3.53 (s, 3H), 3.48-3.38 (m, 2H), 2.92 (t, *J*=12.5 Hz, 1H), 1.79 (ddd, *J*=12.7, 4.6, 2.0 Hz, 1H), 1.72-1.52 (m, 2H), 1.18 (d, *J*=7.0 Hz, 3H), 1.01 (d, *J*=6.5 Hz, 3H).

EJEMPLO 294

8-((2S,4S,5S)-5-etil-4-((5-isopropoxipiridin-2-il)oxi)-2-metilpiperidin-1-il)-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo



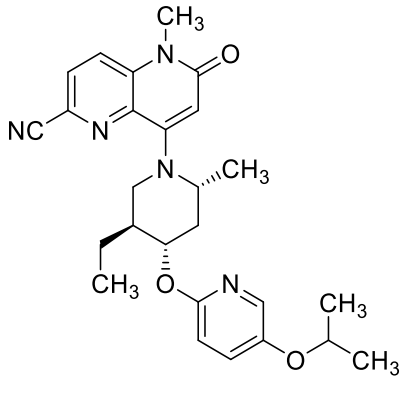
(294)

Una solución de base de Hunig (0.033 mL, 0.191 mmol), 2,2,2-trifluoroacetato de 2-(((2S,4S, 5S)-5-etil-2-metilpiperidin-4-il)oxi)-5-isopropoxipiridina (25 mg, 0.064 mmol) y trifluorometanosulfonato de 6-ciano-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-4-ilo (21.23 mg, 0,064 mmol) en DMF (2 mL) se calentó a 65 °C durante la noche. La mezcla de reacción cruda se enfrió a temperatura ambiente, se filtró y luego se fraccionó usando LC/MS preparativa usando las siguientes condiciones: Columna: XBridge C18, 200 mm x 19 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo: agua con ácido trifluoroacético al 0.1%; Fase móvil B: 95:5 acetonitrilo: agua con ácido trifluoroacético al 0.1%; Gradiente: una retención de 0 minutos al 30% B, 30-70% B durante 25 minutos, luego se mantuvo 0 minutos a 100% B; Tasa de flujo: 20 mL/min; Temperatura de columna: 25 °C. La recolección de fracciones fue activada por señales de MS y UV. Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga. El rendimiento del producto fue de 14.4 mg y su pureza estimada por análisis LCMS fue del 100%. Se utilizó LC/MS analítica para determinar la pureza final. Condiciones de inyección 1: Columna: Waters XBridge C18, 2.1 mm x 50 mm, partículas de 1.7 µm; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95: 5 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0 % de B a 100 % de B durante 3 min, seguido de una retención de 0,50 min al 100 % de B; Flujo: 1 mL/min; Detección: MS y UV (220 nm). Resultados de la inyección 1: Pureza: 100 %; Masa observada: 462.09; Tiempo de retención: 2.4 min. Inyección 2 condiciones: Columna: Waters XBridge C18, 2.1 mm x 50 mm,

partículas de 1.7 μm; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo: agua con ácido trifluoroacético al 0.1%; Fase móvil B: 95: 5 acetonitrilo: agua con 0.1% de ácido trifluoroacético; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0 % de B a 100 % de B durante 3 min, seguido de una retención de 0,50 min al 100 % de B; Flujo: 1 mL/min; Detección: MS y UV (220 nm). Resultados de la inyección 2: Pureza: 100 %; Masa observada: 462.05; Tiempo de retención: 2.01 min. La RMN de protón se adquirió en DMSO deuterado. ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.16 (d, *J*=8.9 Hz, 1H), 8.10-8.05 (m, 1H), 7.82 (d, *J*=3.0 Hz, 1H), 7.36 (dd, *J*=8.9, 2.8 Hz, 1H), 6.73 (d, *J*=8.9 Hz, 1H), 6.07 (s, 1H), 5.28-5.06 (m, 1H), 4.71-4.57 (m, 1H), 4.55-4.46 (m, 1H), 4.04-3.86 (m, 1H), 3.11-2.90 (m, 2H), 2.10 (br d, *J*=11.8 Hz, 1H), 1.98-1.87 (m, 1H), 1.82-1.57 (m, 2H), 1.29 (d, *J*=7.0 Hz, 3H), 1.25 (br d, *J*=6.0 Hz, 6H), 0.97 (t, *J*=7.5 Hz, 3H).

EJEMPLO 295

8-((2R,4S,5S)-5-etil-4-((5-isopropoxipiridin-2-il)oxi)-2-metilpiperidin-1-il)-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo

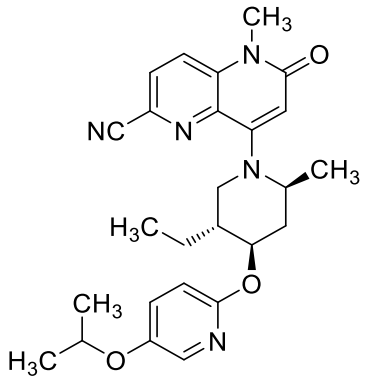
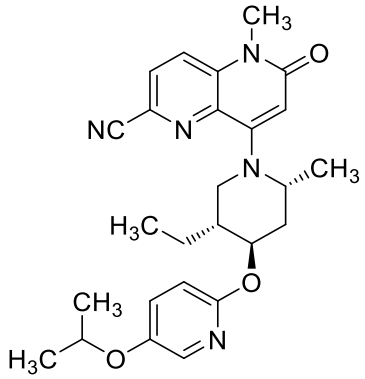
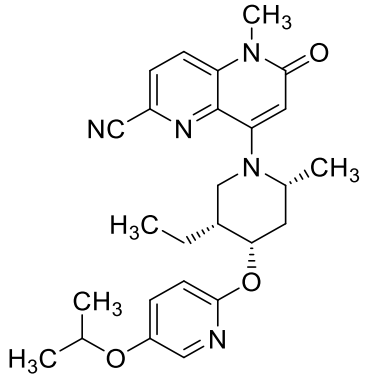


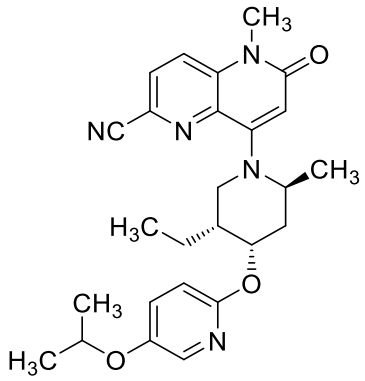
(295)

Una solución de base de Hunig (0.069 mL, 0.398 mmol), 2,2,2-trifluoroacetato de 2-(((2R,4S,5S)-5-etil-2-metilpiperidin-4-il)oxi)-5-isopropoxipiridina (52 mg, 0.133 mmol) y trifluorometanosulfonato de 6-ciano-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-4-ilo (44.2 mg, 0.133 mmol) en DMF (2 mL) se calentó a 65 °C durante la noche. La mezcla de reacción cruda se enfrió a temperatura ambiente, se filtró y luego se fraccionó usando LC/MS preparativa con las siguientes condiciones: Columna: XBridge C18, 200 mm x 19 mm, partículas de 5 μm; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo: agua con ácido trifluoroacético al 0.1%; Fase móvil B: 95:5 acetonitrilo: agua con ácido trifluoroacético al 0.1%; Gradiente: una

retención de 0 minutos al 30% B, 30-70% B durante 25 minutos, luego se mantuvo 0 minutos a 100% B; Tasa de flujo: 20 mL/min; Temperatura de columna: 25 °C. La recolección de fracciones fue activada por señales de MS y UV. Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga. El rendimiento del producto fue de 14.4 mg y su pureza estimada por análisis LCMS fue del 100%. Se utilizó LC/MS analítica para determinar la pureza final. Condiciones de inyección 1: Columna: Waters XBridge C18, 2.1 mm x 50 mm, partículas de 1.7 µm; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95: 5 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0 % de B a 100 % de B durante 3 min, seguido de una retención de 0,50 min al 100 % de B; Flujo: 1 mL/min; Detección: MS y UV (220 nm). Resultados de la inyección 1: Pureza: 100 %; Masa observada: 462.09; Tiempo de retención: 2.4 min. Inyección 2 condiciones: Columna: Waters XBridge C18, 2.1 mm x 50 mm, partículas de 1.7 µm; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo: agua con ácido trifluoroacético al 0.1%; Fase móvil B: 95: 5 acetonitrilo: agua con 0.1% de ácido trifluoroacético; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0 % de B a 100 % de B durante 3 min, seguido de una retención de 0,50 min al 100 % de B; Flujo: 1 mL/min; Detección: MS y UV (220 nm). Resultados de la inyección 2: Pureza: 100 %; Masa observada: 462.05; Tiempo de retención: 2.01 min. La RMN de protón se adquirió en DMSO deuterado. ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.18-8.12 (m, 1H), 8.11-8.05 (m, 1H), 7.83 (br d, *J*=1.2 Hz, 1H), 7.41-7.34 (m, 1H), 6.81-6.70 (m, 1H), 6.26-6.19 (m, 1H), 4.98 (br d, *J*=3.6 Hz, 1H), 4.60-4.47 (m, 1H), 4.15 (br d, *J*=4.1 Hz, 1H), 3.91-3.77 (m, 1H), 3.10-2.88 (m, 2H), 1.91 (br d, *J*=2.0 Hz, 1H), 1.68 (dt, *J*=13.5, 6.8 Hz, 1H), 1.61-1.46 (m, 1H), 1.40-1.30 (m, 1H), 1.27-1.23 (m, 6H), 1.18-1.13 (m, 3H), 0.92-0.83 (m, 3H).

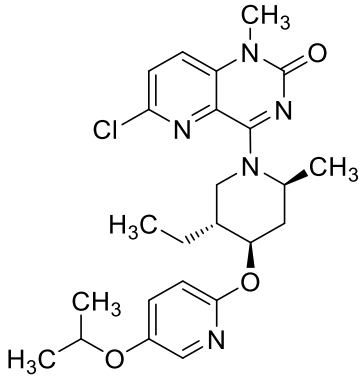
Usando las metodologías y los intermedios anteriores, los siguientes ejemplos se pueden preparar de una manera análoga.

Ej. No.	Estructura	Método LCMS	LCMS RT (min)	M+H
296		C	2,39	462,1
297		C	2,39	462,1
298		C	2,44	462,2

Ej. No.	Estructura	Método LCMS	LCMS RT (min)	M+H
299		C	2,364	462,1

EJEMPLO 300

6-cloro-4-((2S,4R,5R)-5-etil-4-((5-isopropoxipiridin-2-il)oxi)-2-metilpiperidin-1-il)-1-metilpirido[3,2-d]pirimidin-2(1H)-ona



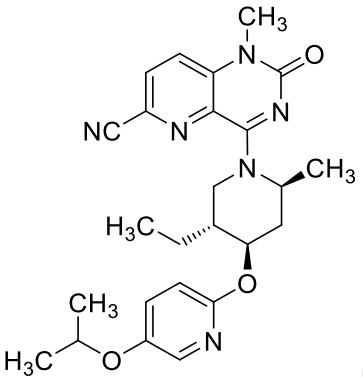
(300)

A una solución de 2- (((2S,4R,5R)-5-etil-2-metilpiperidin-4-il)oxi)-5-isopropoxipiridina TFA (37 mg, 0.073 mmol) en acetonitrilo (5 mL), se añadió 4,6-dicloro-1-metilpirido[3,2-d]pirimidin-2(1H)-ona (24.01 mg, 0.073 mmol) y DIPEA (0.051 ml, 0.292 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 70 °C durante 1 horas. Luego la mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida y el residuo se disolvió en una mezcla de acetonitrilo y DMF. La solución se filtró y luego se fraccionó usando HPLC preparativa de fase inversa en las siguientes condiciones: Columna: XBridge C18, 200 mm x 19 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95: 5 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Gradiente: una

retención de 0 minutos al 42% B, 42-82% B durante 20 minutos, luego se mantuvo 0 minutos a 100% B; Tasa de flujo: 20 mL/min; Temperatura de columna: 25 °C. La recolección de fracciones fue activada por señales de MS y UV. Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga para proporcionar 6-cloro-4-((2S,4R,5R)-5-etil-4- ((5-isopropoxipiridin-2-il)oxi)-2-metilpiperidina-1-il)-1-metilpirido [3,2-d] pirimidin-2(1H)-ona (27.6 mg, 80% de rendimiento). Se utilizó LC/MS analítica para determinar la pureza final. Condiciones de inyección 1: Columna: Waters XBridge C18, 2.1 mm x 50 mm, partículas de 1.7 µm; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo: agua con ácido trifluoroacético al 0.1%; Fase móvil B: 95: 5 acetonitrilo: agua con 0.1% de ácido trifluoroacético; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0 % de B a 100 % de B durante 3 min, seguido de una retención de 0,50 min al 100 % de B; Flujo: 1 mL/min; Detección: MS y UV (220 nm). Resultados de la inyección 1: Pureza: 100 %; Masa observada: 472.02; Tiempo de retención: 2.11 min. Inyección 2 condiciones: Columna: Waters XBridge C18, 2.1 mm x 50 mm, partículas de 1.7 µm; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95: 5 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0 % de B a 100 % de B durante 3 min, seguido de una retención de 0,50 min al 100 % de B; Flujo: 1 mL/min; Detección: MS y UV (220 nm). Resultados de la inyección 2: Pureza: 100 %; Masa observada: 472.07; Tiempo de retención: 2.34 min. ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.99-7.89 (m, 1H), 7.86-7.75 (m, 2H), 7.47-7.28 (m, 1H), 6.93 (d, *J*=5.3 Hz, 1H), 5.49-5.29 (m, 1H), 5.07-4.89 (m, 1H), 4.66-4.34 (m, 1H), 3.79-3.59 (m, 1H), 3.44 (s, 3H), 3.13-2.86 (m, 1H), 2.24-2.05 (m, 1H), 1.98-1.69 (m, 2H), 1.50-1.33 (m, 5H), 1.26 (d, *J*=5.8 Hz, 6H), 0.97 (t, *J*=7.1 Hz, 3H).

EJEMPLO 301

4-((2S,4R,5R)-5-etil-4-((5-isopropoxipiridin-2-il)oxi)-2-metilpiperidin-1-il)-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropirido[3,2-d]pirimidina-6-carbonitrilo

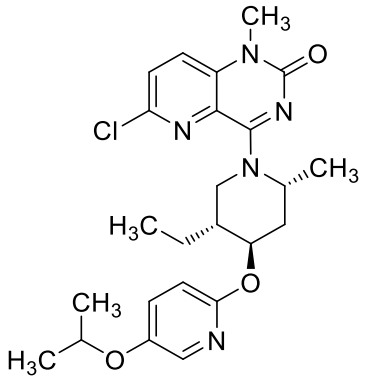


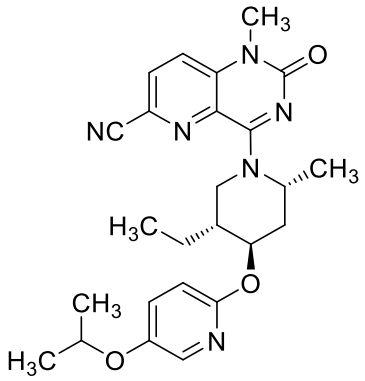
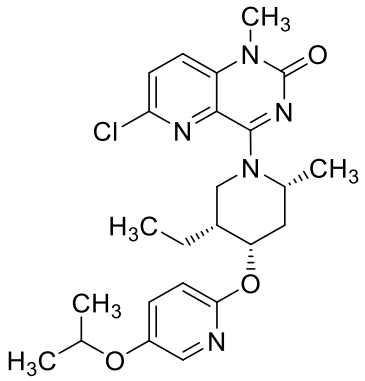
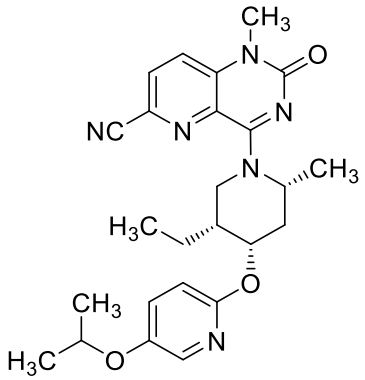
(301)

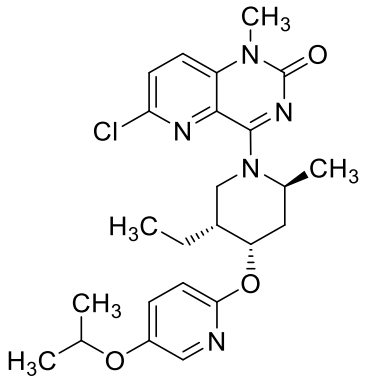
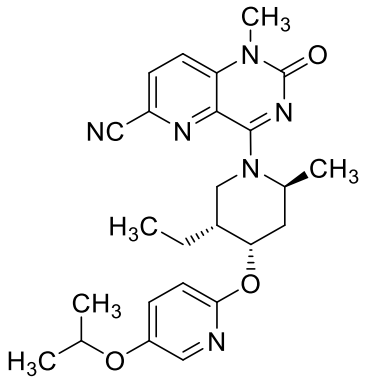
En un tubo de microondas, se añadió 6-cloro-4-((2S,4R,5R)-5-etil-4 -((5-isopropoxipiridin-2-il)oxi)-2-metilpiperidin-1-il)-1-metilpirido[3,2-d]pirimidin-2(1H)-ona (25 mg, 0.053 mmol), zinc (3.46 mg, 0.053 mmol), cianuro de zinc (7.46 mg, 0.064 mmol) y complejo de diclorometano de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocenopaladio(II)dicloruro (4.33 mg, 5.30 µmol). El recipiente de reacción se sometió a una evacuación secuencial y lavado con nitrógeno (3X) antes de colocarlo bajo una atmósfera de nitrógeno. Luego se añadió NMP (1.5 mL) y el vial de reacción se irradió en condiciones de microondas a 80 ºC durante 3 horas. La mezcla de reacción se diluyó luego con CH_3CN hasta un volumen de 2 mL, se filtró y el filtrado se fraccionó usando HPLC preparativa de fase inversa en las siguientes condiciones: Columna: XBridge C18, 200 mm x 19 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95: 5 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Gradiente: una retención de 0 minutos al 33% B, 33-73% B durante 20 minutos, luego se mantuvo 0 minutos a 100% B; Tasa de flujo: 20 mL/min; Temperatura de columna: 25 C. La recolección de fracciones fue activada por señales de MS y UV. Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga para proporcionar 4-((2S,4R,5R)-5-etil-4-((5-isopropoxipiridin-2-il)oxi)-2-metilpiperidin-1-il)-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropirido[3,2-d]pirimidina-6-carbonitrilo (14.2 mg, 58,0% de rendimiento). Se utilizó LC/MS analítica para determinar la pureza final. Condiciones de inyección 1: Columna: Waters XBridge C18, 2.1 mm x 50 mm, partículas de 1.7 µm; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95: 5 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0 % de B a 100 % de B durante 3 min, seguido de una retención de 0,50 min al 100 % de B; Flujo: 1 mL/min; Detección: MS y UV (220 nm). Resultados de la inyección 1:

Pureza: 100 %; Masa observada: 463.11; Tiempo de retención: 2.23 min. Inyección 2 condiciones: Columna: Waters XBridge C18, 2.1 mm x 50 mm, partículas de 1.7 µm; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo: agua con ácido trifluoroacético al 0.1%; Fase móvil B: 95: 5 acetonitrilo: agua con 0.1% de ácido trifluoroacético; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0 % de B a 100 % de B durante 3 min, seguido de una retención de 0,50 min al 100 % de B; Flujo: 1 mL/min; Detección: MS y UV (220 nm). Resultados de la inyección 2: Pureza: 100 %; Masa observada: 463.12; Tiempo de retención: 1.87 min. ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.08-7.92 (m, 1H), 7.80-7.66 (m, 1H), 7.65-7.51 (m, 1H), 7.25-7.08 (m, 1H), 6.56 (d, *J*=8.9 Hz, 1H), 5.29-4.99 (m, 1H), 4.81-4.58 (m, 1H), 4.39-4.19 (m, 1H), 3.67 (s, 3H), 3.55-3.39 (m, 1H), 2.89-2.64 (m, 1H), 1.96-1.88 (m, 1H), 1.75-1.63 (m, 1H), 1.63-1.51 (m, 1H), 1.29-1.10 (m, 5H), 1.02 (d, *J*=6.0 Hz, 6H), 0.81-0.68 (m, 3H).

Utilizando las metodologías e intermedios anteriores, se prepararon los siguientes ejemplos de una manera análoga.

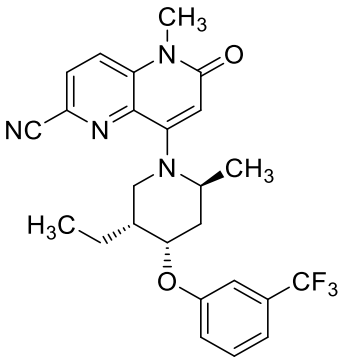
Ej. No.	Estructura	Método LCMS	LCMS RT (min)	M+H
302		A	2,229	472,1

Ej. No.	Estructura	Método LCMS	LCMS RT (min)	M+H
303		C	2,23	463,1
304		B	3.193	472,1
305		C	2,27	463,1

Ej. No.	Estructura	Método LCMS	LCMS RT (min)	M+H
306		B	2.305	472,1
307		C	2,192	463,1

EJEMPLO 308

8-((2S,4S,5R)-5-etil-2-metil-4-(3-(trifluorometil)fenoxi)piperidin-1-il)-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo;



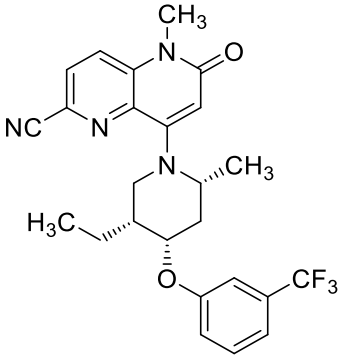
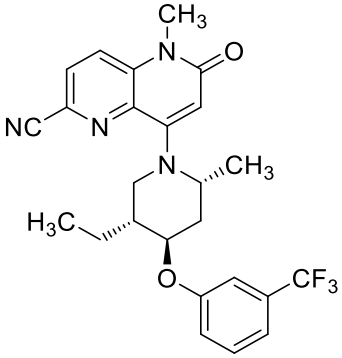
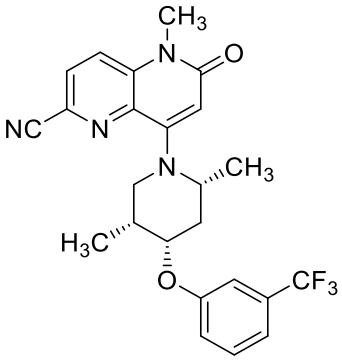
(308)

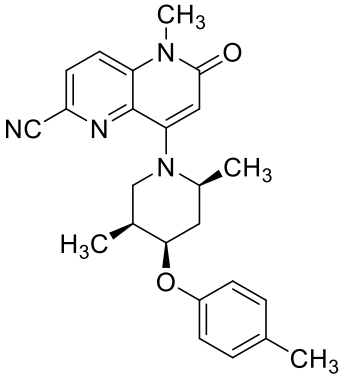
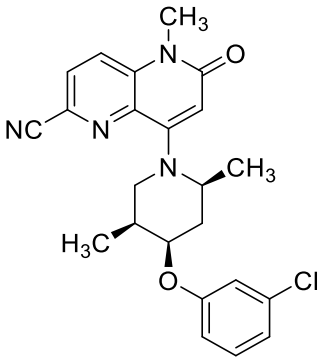
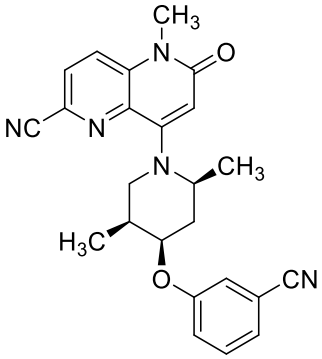
A una solución de 3-(trifluorometil)fenol (23.84 mg, 0.147 mmol) en THF (4 mL), se añadió trifenilfosfina (71.9 mg, 0.216 mmol) sobre un soporte sólido. La mezcla de reacción

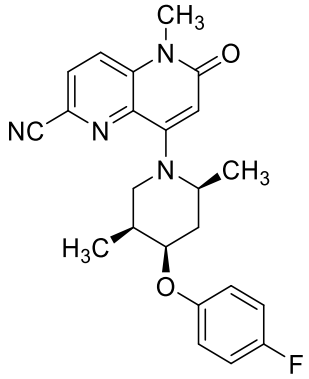
se agitó a temperatura ambiente durante 5 min, después de lo cual se añadió (E)-diazeno-1,2-dicarboxilato de di-terc-butilo (36.1 mg, 0.157 mmol) y 8-((2S,4R,5R)-5- etil-4-hidroxi-2-metilpiperidin-1-il)-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridin-2-carbonitrilo (32 mg, 0.098 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente bajo nitrógeno durante la noche. Luego se filtró y se concentró al vacío y el residuo se disolvió en DMF/CH_3CN y la solución resultante se filtró y luego se fraccionó usando HPLC preparativa de fase inversa en las siguientes condiciones: Columna: XBridge C18, 200 mm x 19 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95: 5 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Gradiente: una retención de 0 minutos al 43% B, 43-83% B durante 20 minutos, luego se mantuvo 0 minutos a 100% B; Tasa de flujo: 20 mL/min; Temperatura de columna: 25 °C. La recolección de fracciones fue activada por señales de MS. Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga para proporcionar 8-((2S,4S,5R)-5-etil-2-metil-4-(3-(trifluorometil)fenoxi)piperidin-1-il)-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridin-2-carbonitrilo (0.8 mg, 1.700 µmol, 1.734% de rendimiento). Se utilizó LC/MS analítica para determinar la pureza final. Condiciones de inyección 1: Columna: Waters XBridge C18, 2.1 mm x 50 mm, partículas de 1.7 µm; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95: 5 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0 % de B a 100 % de B durante 3 min, seguido de una retención de 0,50 min al 100 % de B; Flujo: 1 mL/min; Detección: MS y UV (220 nm). Resultados de la inyección 1: Pureza: 100 %; Masa observada: 471.09; Tiempo de retención: 2.52 min. Inyección 2 condiciones: Columna: Waters XBridge C18, 2.1 mm x 50 mm, partículas de 1.7 µm; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo: agua con ácido trifluoroacético al 0.1%; Fase móvil B: 95: 5 acetonitrilo: agua con 0.1% de ácido trifluoroacético; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0 % de B a 100 % de B durante 3 min, seguido de una retención de 0,50 min al 100 % de B; Flujo: 1 mL/min; Detección: MS y UV (220 nm). Resultados de la inyección 2: Pureza: 100 %; Masa observada: 471.06; Tiempo de retención: 2.28 min. ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.23-8.03 (m, 2H), 7.64-7.46 (m, 1H), 7.43-7.23 (m, 3H), 6.19 (s, 1H), 5.13-4.88 (m, 1H), 4.67-4.51 (m, 1H), 3.61-3.52 (m, 4H), 3.12-2.89 (m, 1H), 2.27-2.14 (m, 1H), 1.91-1.75 (m, 1H), 1.59-1.31 (m, 3H), 1.19 (d, *J*=6.6 Hz, 3H),

0.80 (t, *J*=7.2 Hz, 3H).

Usando las condiciones de Mitsunobu anteriores con intermedios apropiados, se prepararon los siguientes ejemplos.

Ej. No.	Estructura	Método LCMS	LCMS RT (min)	M+H
309		C	2,41	471,1
310		C	2,53	471,1
311		C	2,44	457,0

Ej. No.	Estructura	Método LCMS	LCMS RT (min)	M+H
312		A*	1,49	407,0
313		A*	1,60	402,9
314		A*	1,42	408,9

Ej. No.	Estructura	Método LCMS	LCMS RT (min)	M+H
315		A*	1,62	423,0

Método A Columna: Waters Acquity BEH C18, partículas de 2.1 x 50 mm, 1.7 µm; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo: agua con TFA al 0.05% ; Fase móvil B: 95:5 MeOH:acetonitrilo con 0.05% TFA; Gradiente: 0-100% B durante 3 minutos, luego se mantuvo 0.50 minutos a 100% B; Fluido: 1.0 ml/min; Detección: UV a 220 nm.

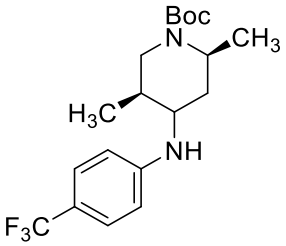
Método A*: Columna: Waters Acquity BEH C18, partículas de 2.1 x 50 mm, 1.7 µm; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo: agua con TFA al 0.05% ; Fase móvil B: 95:5 MeOH:acetonitrilo con 0.05% TFA; Gradiente: 0-100% B durante 1,8 minutos, luego se mantuvo 0.2 minutos a 100% B; Fluido: 1.0 ml/min; Detección: UV a 220 nm.

Método B Columna: Waters Acquity BEH C18, partículas de 2.1 x 50 mm, 1.7 µm; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: Acetonitrilo al 95:5: agua con acetato de amonio 10 mM; Gradiente: 0-100% B durante 3 minutos, luego se mantuvo 0.50 minutos a 100% B; Fluido: 1.0 ml/min; Detección: UV a 220 nm.

Método C: Columna: Waters XBridge C18, 2.1 mm x 50 mm, partículas de 1.7 µm; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95: 5 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0 % de B a 100 % de B durante 3 min, seguido de una retención de 0,50 min al 100 % de B; Flujo: 1 mL/min; Detección: MS y UV (220 nm).

INTERMEDIO 149

(+/-) *terc*-butil -2,5-dimetil-4-((4-(trifluorometil)fenil)amino)piperidina-1-carboxilato

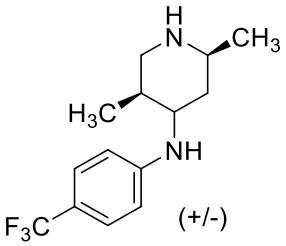


(I-149)

A una mezcla de (+/-)*terc-butil*-2,5-dimetil-4-oxopiperidina-1-carboxilato (600 mg, 2.64 mmol), 4-(trifluorometil)anilina (425 mg, 2.64 mmol) en THF (10 mL) se añadió por goteo $TiCl_4$ (1.32 ml, 1.32 mmol, solución 1 M en THF) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante otros 30 min y se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (727 mg, 3.43 mmol) y se agitó durante 12 horas. La reacción se detuvo con una solución saturada de NH_4Cl. La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc (100 mL), se lavó con agua (20 mL), salmuera (20 mL), se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró a presión reducida para obtener un producto crudo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0-100% de EtOAc/éter de petróleo) para producir (+/-) *terc-butil*-2,5-dimetil-4-((4-(trifluorometil)fenil)amino)piperidina-1-carboxilato (800 mg, rendimiento del 81%). LCMS: m/z = 317.3 [(M-^{t}Bu) +H)]; tiempo de retención 2.22 min. LCMS Método: Columna: Waters Acquity UPLC BEH C18 (3 x 50 mm) 1.7 µm, Fse móvil A: Acetato de amonio 2,5 mM: acetonitrilo (95:5); Fase móvil B: Acetato de amonio 2,5 mM: acetonitrilo (5:95), Gradiente = 60-98 % de B durante 1,1 minutos, luego una retención de 0.6 minutos a 98 % de B; Temperatura 50 °C; Tasa de flujo: 0.7 mL/min; Detección: UV a 220 nm

INTERMEDIO 150

(+/-) 2,5-dimetil-*N*-(4-(trifluorometil)fenil)piperidin-4-amina



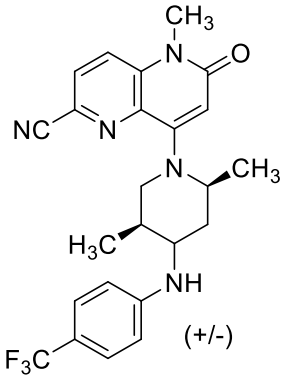
(I-150)

A una solución de (+/-)- *terc-butil*-2,5-dimetil-4-((4-

(trifluorometil)fenil)amino)piperidina-1-carboxilato (800 mg, 2.15 mmol) en DCM (2 mL) se añadió TFA (1.66 ml, 21.48 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, se concentró a presión reducida para producir (+/-) -2,5-dimetil-N-(4-(trifluorometil)fenil)piperidin-4-amina, TFA (800 mg , rendimiento del 96%). LCMS: m/z, 273.2 [M+H]+; tiempo de retención 1.16 y 1.21 min. Método LCMS: Columna: Waters Acquity UPLC BEH C18 (3 x 50 mm) 1.7 µm, Fse móvil A: Acetato de amonio 2.5 mM: acetonitrilo (95:5); Fase móvil B: Acetato de amonio 2.5 mM: acetonitrilo (5:95), Gradiente = 60-98 % de B durante 1.1 minutos, luego una retención de 0.6 minutos a 98 % de B; Temperatura 50 °C; Tasa de flujo: 0.7 mL/min; Detección: UV a 220 nm

EJEMPLO 316A

(+/-) 8-(2,5)-dimetil-4-((4-(trifluorometil)fenil)amino)piperidin-1-il)-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo



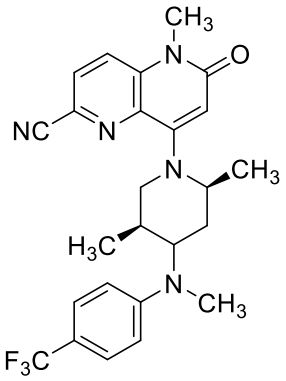
(I-151)

A una solución de 2,5-dimetil-N-(4-(trifluorometil)fenil)piperidin-4-amina, TFA (800 mg, 2.07 mmol) en acetonitrilo (6 mL) se añadió DIPEA (1.09 ml, 6.21 mmol) y trifluorometanosulfonato de 6-ciano-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-4-ilo (828 mg, 2.49 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 85 °C durante 16 horas, se concentró a presión reducida para obtener el producto crudo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice. (0-20% MeOH/$CHCl_3$). Las fracciones puras se recolectaron y concentraron para obtener 8- (2,5)-dimetil-4-((4-(trifluorometil)fenil)amino)piperidin-1-il)-5-metil-6-oxo-5,6- dihidro-1,5-naftiridin-2-carbonitrilo (700 mg, 74% de rendimiento) como líquido amarillo. LCMS: m/z, 456.2 (M+H); tiempo de retención 1.91 min; Método LCMS: Columna: Waters Acquity UPLC BEH C18 (3 x 50 mm) 1.7 µm, Fse móvil A: acetato de

amonio 2,5 mM: acetonitrilo (95:5); Fase móvil B: Acetato de amonio 2,5 mM: acetonitrilo (5:95), Gradiente = 90-98 % de B durante 1,1 minutos, luego una retención de 0.6 minutos a 98 % de B; Temperatura 50 °C; Tasa de flujo: 0.7 mL/min; Detección: UV a 220 nm

EJEMPLOS 316-319

8-(2,5)-dimetil-4-(metil(4-(trifluorometil)fenil)amino)piperidin-1-il)-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo (homoquiral)



(316-319)

A una mezcla de 8-(2,5)-dimetil-4-((4- (trifluorometil)fenil)amino)piperidin-1-il)-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1, 5-naftiridin-2-carbonitrilo (150 mg, 0.33 mmol), formaldehído (9.89 mg, 0.33 mmol) en THF (2 mL) se añadió $TiCl_4$ (0.17 ml, 0.17 mmol, solución 1 M en THF) a temperatura ambiente. Se continuó agitando durante 30 min a la misma temperatura. Luego se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (91 mg, 0.428 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se detuvo con una solución saturada de NH_4Cl. La mezcla de reacción se disolvió en EtOAc (100 mL), se lavó con agua (20 mL), salmuera (20 mL), se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró a presión reducida para obtener un producto crudo. El crudo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice usando MeOH/$CHCl_3$ al 0-10% como eluyente. Las fracciones puras se recolectaron y concentraron para obtener una mezcla de isómeros, la cual se purificó vía SFC preparativa (método SFC quiral: Columna/dimensiones: Whelk (R,R) (250 X 30) mm, 5 um, % CO_2: 70%; Co-solvente: 15% de MeOH, Flujo Total: 140.0 g/min, Temperatura: 40 °C, presión: 100 bar; UV: 220 nm).

Primer isómero que eluye, Ejemplo 294: tiempo de retención = 5.33 min; segundo isómero eluyente, Ejemplo 295: tiempo de retención = 6.58 min; Tercer isómero de elución,

ejemplo 296: tiempo de retención = 9.48 min; Cuarto isómero de elución, ejemplo 297: tiempo de retención = 11.44 min.

Ejemplo 294: (1.5 mg, rendimiento del 1%); LCMS: m/z = 470.2 (M+H); tiempo de retención = 3.43 min. Método LCMS: Columna: Kinetex XB-C18 (3 x 75 mm) 2.6 µm; Fase móvil A: Formiato de amonio 10 mM: acetonitrilo (98:2), Fase móvil B: Formiato de amonio 10 mM: acetonitrilo (2:98), gradiente = 20-100% de B durante 4 minutos, luego una retención de 0.6 minutos a 100% de B; Temperatura: 27 °C; Tasa de flujo: 1.0 mL/min; Detección: UV a 220 nm

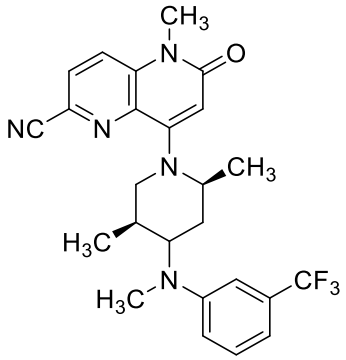
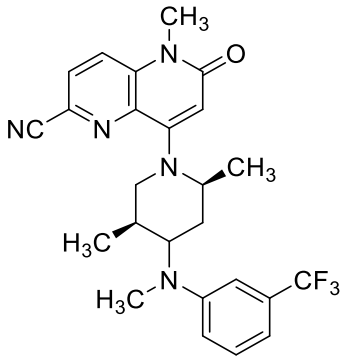
Ejemplo 295: (1.32 mg, rendimiento del 1%); LCMS: m/z = 470.2 (M+H); tiempo de retención = 3.42 min. Método LCMS: Columna: Kinetex XB-C18 (3 x 75 mm) 2.6 µm; Fase móvil A: Formiato de amonio 10 mM: acetonitrilo (98:2), Fase móvil B: Formiato de amonio 10 mM: acetonitrilo (2:98), gradiente = 20-100% de B durante 4 minutos, luego una retención de 0.6 minutos a 100% de B; Temperatura: 27 °C; Tasa de flujo: 1.0 mL/min; Detección: UV a 220 nm

Ejemplo 296: (2.0 mg, rendimiento del 1%); LCMS: m/z = 470.2 (M+H); tiempo de retención = 3.44 min. Método LCMS: Columna: Kinetex XB-C18 (3 x 75 mm) 2.6 µm; Fase móvil A: Formiato de amonio 10 mM: acetonitrilo (98:2), Fase móvil B: Formiato de amonio 10 mM: acetonitrilo (2:98), gradiente = 20-100% de B durante 4 minutos, luego una retención de 0.6 minutos a 100% de B; Temperatura: 27 °C; Tasa de flujo: 1.0 mL/min; Detección: UV a 220 nm

Ejemplo 297: (2.1 mg, rendimiento del 1,3 %); LCMS: m/z = 470.2 (M+H); tiempo de retención = 3.44 min. Método LCMS: Columna: Kinetex XB-C18 (3 x 75 mm) 2.6 µm; Fase móvil A: Formiato de amonio 10 mM: acetonitrilo (98:2), Fase móvil B: Formiato de amonio 10 mM: acetonitrilo (2:98), gradiente = 20-100% de B durante 4 minutos, luego una retención de 0.6 minutos a 100% de B; Temperatura: 27 °C; Tasa de flujo: 1.0 mL/min; Detección: UV a 220 nm

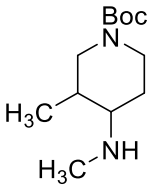
Los Ejemplos de la Tabla 24 se prepararon a partir de 3- (trifluorometil)anilina de acuerdo con los procedimientos generales descritos en los Ejemplos 294-297.

TABLA 24

Ej. No	Estructura	Estereoquímica:	Método LCMS	LCMS RT	M+H
320		Mezcla diastereomérica	C	3,53	470,2
321		Mezcla diastereomérica	C	3,55	470,2

INTERMEDIO 152

3-metil-4-(metilamino)piperidina-1-carboxilato de t-butilo



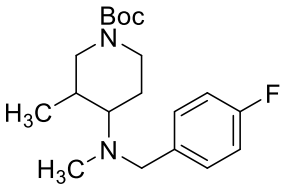
(I-152)

A una solución de 3-metil-4-oxopiperidin-1-carboxilato de *terc-butilo* (500 mg, 2.344 mmol) en metanol (10 ml) se añadió metilamina (0.44 ml, 33% en MeOH, 4.69 mmol) y la reacción la mezcla se calentó a 85 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente. Se añadió borohidruro de sodio (177 mg, 4.69 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 12 horas. La reacción se apagó con NH_4Cl saturado. La mezcla de reacción se disolvió en EtOAc (100 mL), se lavó con saturación. $NaHCO_3$ (20 mL), agua (20

mL), salmuera (20 mL), se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró a presión reducida para producir 3-metil-4-(metilamino)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (330 mg, 62 % rendimiento). LCMS: m/z = 229.2 (M+H); tiempo de retención 1.07 min. LC-MS Método: Column- Aquity UPLC BEH C18 (3.0 x 50 mm) 1.7 µm); Fase móvil A: Tampón: acetonitrilo (95: 5); Fase móvil B: Tampón: acetonitrilo (5:95), Tampón: acetato de amonio 10 mM; Gradiente: 20-100% de B durante 2.0 minutos, luego una retención de 0.2 minutos a 100% de B, tasa de flujo 0.7 mL/min.

INTERMEDIO 153

4-((4-Fluorobencil)(metil)amino)-3-metilpiperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo

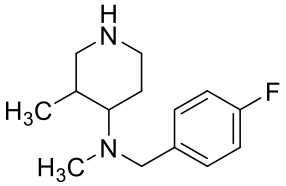


(I-153)

A una solución de 3-metil-4- (metilamino)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (330 mg, 1.45 mmol) en acetonitrilo (5 mL) se añadió 1- (clorometil)-4-fluorobenceno (313 mg, 2.17 mmol), DIPEA (0.505 ml, 2.89 mmol) y yoduro de sodio (217 mg, 1.45 mmol) y se calentó a 85 °C durante 4 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc (100 mL) y se lavó con agua (20 ml), salmuera (20 mL), se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró a presión reducida para obtener el producto crudo, que se purificó mediante cromatografía en gel de sílice usando MeOH/$CHCl_3$ al 0-10% como eluyente. Las fracciones puras se recolectaron y concentraron para obtener 4 -((4-fluorobencil)(metil)amino)-3-metilpiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (420 mg, 86% de rendimiento) como un líquido amarillo. LCMS: m/z = 337.2 (M+H); tiempo de retención 2.12 min. LC-MS Método: Column- Aquity UPLC BEH C18 (3.0 x 50 mm) 1.7 µm); Fase móvil A: Tampón: acetonitrilo (95: 5); Fase móvil B: Tampón: acetonitrilo (5:95), Tampón: acetato de amonio 10 mM; Gradiente: 20-100% de B durante 2.0 minutos, luego una retención de 0.2 minutos a 100% de B, tasa de flujo 0.7 mL/min.

INTERMEDIO 154

N-(4-fluorobencil)-*N*,3-dimetilpiperidin-4-amina, TFA

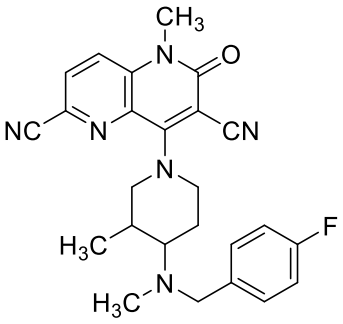


(I-154)

A una solución de 4-((4-fluorobencil)(metil)amino)-3-metilpiperidina-1-carboxilato de terc-butilo (400 mg, 1.19 mmol) en CH_2Cl_2 (4 mL) se añadió TFA (0.916 ml, 11.89 mmol) y se agitó durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para producir N-(4-fluorobencil)-N,3-dimetilpiperidin-4-amina, TFA (400 mg, rendimiento del 96%). LCMS: m/z = 237.2 (M+H); tiempo de retención 1.15 min. LC-MS Método: Column- Aquity UPLC BEH C18 (3.0 x 50 mm) 1.7 μm); Fase móvil A: Tampón: acetonitrilo (95: 5); Fase móvil B: Tampón: acetonitrilo (5:95), Tampón: acetato de amonio 10 mM; Gradiente: 20-100% de B durante 2.0 minutos, luego una retención de 0.2 minutos a 100% de B, tasa de flujo 0.7 mL/min.

EJEMPLOS 322-325

8-(4-((4-fluorobencil)(metil)amino)-3-metilpiperidin-1-il)-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2,7-dicarbonitrilo



(322-325)

A una solución de N-(4-fluorobencil)-N, 3-dimetilpiperidin-4-amina, TFA (200 mg, 0.57 mmol) en acetonitrilo (3 mL) se añadió DIPEA (0.3 ml, 1.71 mmol) y 8-cloro -5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridin-2,7-dicarbonitrilo (209 mg, 0.856 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 85 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se concentró a presión reducida y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice usando MeOH al 0-10%/$CHCl_3$ como eluyente. Las fracciones puras se recolectaron y

concentraron para producir un líquido amarillo que se separó mediante HPLC preparativa (columna: Sunfire C-18 (150 mm x 21.2 mm ID, 5 µm); Fase móvil A: Acetato de amonio 10 mM en agua - pH 4.5; Fase móvil B: Acetonitrilo, Flujo: 20 mL/min; Grad: 25 a 45% de B durante 20 min) para obtener la mezcla diastereomérica 1 y la mezcla diastereomérica 2.

La mezcla diastereomérica 1 se separó mediante SFC quiral (Columna/dimensiones: Chiralpak IG (250 x 4.6) mm, 5 µm; Co-disolvente%: 40%; Co solvente: DEA al 0.2% en IPA + acetonitrilo (1+1); Flujo Total: 4 g/min; Contrapresión: 100 bar; Temperatura: 30 °C) para producir el Isómero 1: Ejemplo 322, tiempo de retención = 2,5 min; e Isómero 2: Ejemplo 323, tiempo de retención = 3.49 min.

La mezcla diastereomérica 2 se separó mediante SFC quiral (Columna/dimensiones: Celulosa 4 (250 x 4.6) mm, 5 µm; Co-disolvente%: 50%; Co solvente: 0.2% de amoniaco metanólico 4 M en metanol; Flujo Total: 4 g/min; Contrapresión: 100 bar; Temperatura: 30 °C;) para obtener el Isómero 3: Ejemplo 324, tiempo de retención = 2,09 min; e Isómero 4: Ejemplo 325, tiempo de retención = 2.82 min

Ejemplo 322: (9 mg, rendimiento del 3,5 %); CLEM: m/z = 445.2 (M+H); tiempo de retención = 1.33 min. Método LCMS: Columna: Kinetex XB-C18 (3 x 75 mm) 2.6 µm; Fase móvil A: Formiato de amonio 10 mM: acetonitrilo (98:2), fase móvil B: Formiato de amonio 10 mM: acetonitrilo (2:98), gradiente = 20-100% de B durante 4 minutos, luego una retención de 0.6 minutos a 100% de B; Temperatura: 27 °C; Tasa de flujo: 1.0 mL/min; Detección: UV a 220 nm

Ejemplo 323: (10 mg, rendimiento del 4 %); CLEM: m/z = 445.4 (M+H); tiempo de retención = 1.24 min. Método LCMS: Columna: Kinetex XB-C18 (3 x 75 mm) 2.6 µm; Fase móvil A: Formiato de amonio 10 mM: acetonitrilo (98:2), fase móvil B: Formiato de amonio 10 mM: acetonitrilo (2:98), gradiente = 20-100% de B durante 4 minutos, luego una retención de 0.6 minutos a 100% de B; Temperatura: 27 °C; Tasa de flujo: 1.0 mL/min; Detección: UV a 220 nm

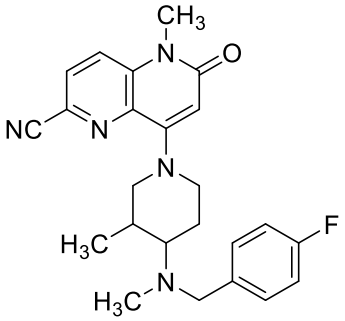
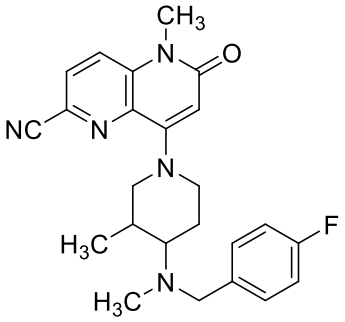
Ejemplo 324: (11 mg, rendimiento del 4 %); CLEM: m/z = 445.4 (M+H); tiempo de retención = 1.24 min. Método LCMS: Columna: Kinetex XB-C18 (3 x 75 mm) 2.6 µm; Fase móvil A: Formiato de amonio 10 mM: acetonitrilo (98:2), fase móvil B: Formiato de amonio 10 mM: acetonitrilo (2:98), gradiente = 20-100% de B durante 4 minutos, luego una

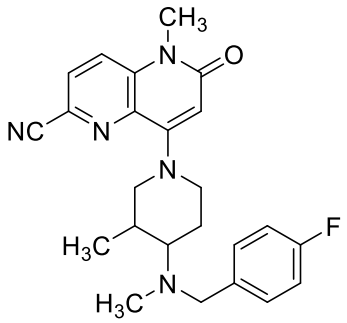
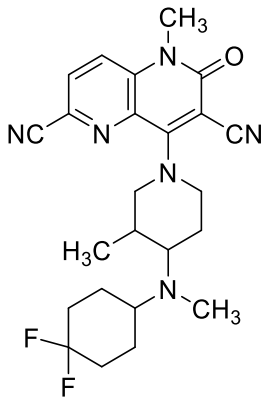
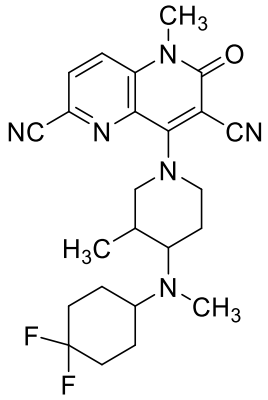
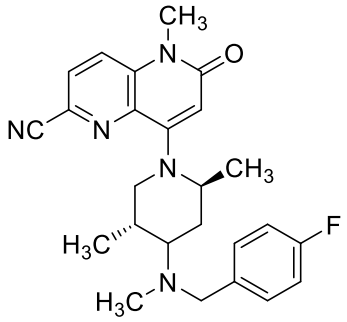
retención de 0.6 minutos a 100% de B; Temperatura: 27 °C; Tasa de flujo: 1.0 mL/min; Detección: UV a 220 nm

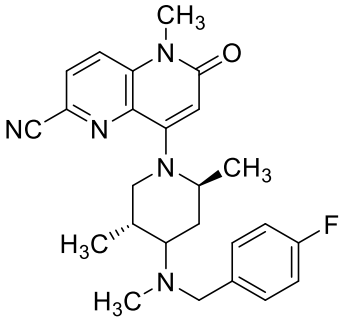
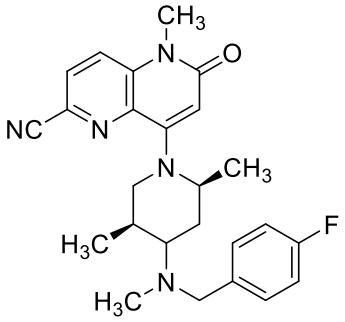
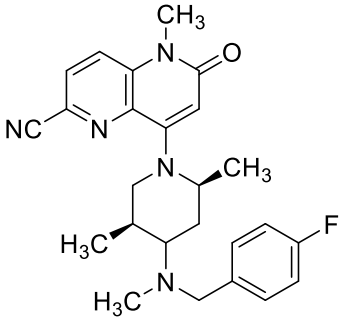
Ejemplo 325: (6 mg, rendimiento del 2,5 %); CLEM: m/z = 445.3 (M+H); tiempo de retención = 1.32 min. Método LCMS: Columna: Kinetex XB-C18 (3 x 75 mm) 2.6 µm; Fase móvil A: Formiato de amonio 10 mM: acetonitrilo (98:2), fase móvil B: Formiato de amonio 10 mM: acetonitrilo (2:98), gradiente = 20-100% de B durante 4 minutos, luego una retención de 0.6 minutos a 100% de B; Temperatura: 27 °C; Tasa de flujo: 1.0 mL/min; Detección: UV a 220 nm

Los Ejemplos de la Tabla 25 se prepararon a partir de trifluorometanosulfonato de 6-ciano-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-4-ilo, de acuerdo con los procedimientos generales descritos en los Ejemplos 322-325.

TABLA 25

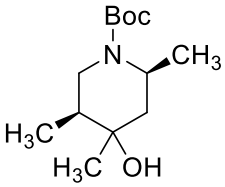
Ej. No	Estructura	Estereoquímica:	Método LCMS	LCMS RT	M+H
326		Homoquiral	A	2,17	420,3
327		Homoquiral	A	2,17	420,3

328		Homoquiral	A	2,31	420,3
329		Homoquiral	C	2,30	455,2
330		Homoquiral	C	2,29	455,2
331		Homoquiral	C	1,31	434,4

332		Homoquiral	C	1,21	434,4
333		Homoquiral	C	1,20	434,4
334		Homoquiral	C	1,23	434,4

INTERMEDIO 155

(2S,5S)-4-hidroxi-2,4,5-trimetilpiperidina-1-carboxilato de (±)-*terc*-butilo



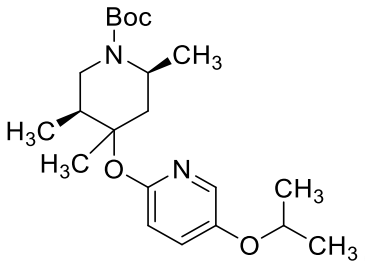
(I-155)

A una solución agitada de (2S,5S)-2,5-dimetil-4-oxopiperidin-1-carboxilato de terc-butilo (500 mg, 2.20 mmol) en tetrahidrofurano (10 mL) a -30 °C se añadió por goteo bromuro de metilmagnesio en éter dietílico (3.7 ml, 11.00 mmol) bajo nitrógeno durante 3 min. La mezcla de reacción se calentó lentamente a temperatura ambiente y se agitó durante

16 horas. La reacción se detuvo con una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (100 mL). La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (3 x 100 mL). La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se evaporó a presión reducida para obtener el producto crudo, que se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (usando 15% -20% de acetato de etilo/éter de pet.) para obtener terc-butil-4-. hidroxi-2,4,5-trimetilpiperidin-1-carboxilato (420 mg, 78% de rendimiento). ^{1}H RMN (300MHz, $CDCl_3$) δ 4.42-4.23 (m, 1H), 3.81-3.59 (m, 1H), 2.92-2.77 (m, 1H), 1.78-1.66 (m, 1H), 1.58-1.50 (m, 1H), 1.49-1.44 (m, 10H), 1.28 (d, *J*=7.2 Hz, 3H), 1.21-1.17 (m, 3H), 0.95-0.87 (m, 3H) ppm.

INTERMEDIO 156

(2S,5S)-4-((5-isopropoxipiridin-2-il)oxi)-2,4,5-trimetilpiperidina-1-carboxilato de (±) *terc*-butilo



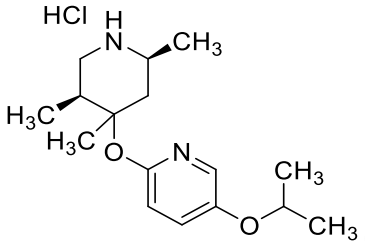
(I-156)

A una solución agitada de *terc*-butil-4-hidroxi-2,4,5-trimetilpiperidin-1-carboxilato (200 mg, 0.82 mmol) en DMSO (8 ml) se añadió NaH (60% p/p, 99 mg, 2,47 mmol) a 0 °C y 2-fluoro-5-isopropoxipiridina (191 mg, 1.23 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 65 °C durante 20 horas. La reacción se interrumpió con agua (50 mL). La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 mL). La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se evaporó a presión reducida para obtener el producto crudo, que se purificó mediante una columna de gel de sílice (10% -20% de acetato de etilo/éter de petróleo) para producir (2S,5S)-4-((5-isopropoxipiridin-2-il)oxi)-2,4,5-trimetilpiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (110 mg, 0.17 mmol, rendimiento del 20.86%). LCMS: m/z, 379.2 (M+H); tiempo de retención 4.18 min; Método LCMS: Columna: Kinetex XB-C18 (3 x 75 mm) 2.6 µ; Fase móvil A: Formiato de amonio 10 mM: acetonitrilo (98:2), Fase móvil B: Formiato de amonio 10 mM: acetonitrilo (2:98), gradiente = 20-100% de B durante 4 minutos, luego una retención de 0.6 minutos a 100% de B; Temperatura: 27 °C; Tasa de

flujo: 1.0 mL/min; Detección: UV a 220 nm

INTERMEDIO 157

Clorhidrato de (±) 5-Isopropoxi-2-(((2S,5S)-2,4,5-trimetilpiperidin-4-il)oxi)piridina

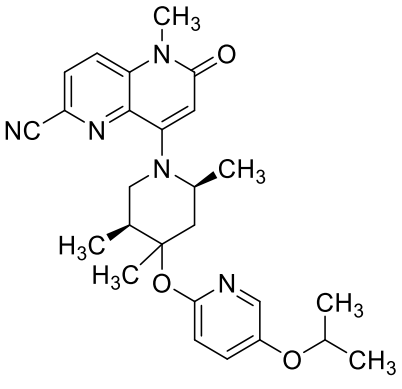


(I-157)

A una solución agitada de (2S,5S)-4-((5-isopropoxipiridin-2-il)oxi)-2,4,5-trimetilpiperidina-1-carboxilato de (±) *terc*-butilo (120 mg, 0.317 mmol) en DCM (5 mL) se añadió HCl en dioxano (0.05 mL, 1.59 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para proporcionar (±) 5-isopropoxi-2-(((2S,5S)-2,4,5-trimetilpiperidin-4-il)oxi)piridina (80 mg, 91% de rendimiento). LCMS: m/z, 279.2 (M+H); tiempo de retención 1.932 min; Método LCMS: Columna: Kinetex XB-C18 (3 x 75 mm) 2.6 µm; Fase móvil A: Formiato de amonio 10 mM: acetonitrilo (98:2), Fase móvil B: Formiato de amonio 10 mM: acetonitrilo (2:98), gradiente = 20-100% de B durante 4 minutos, luego una retención de 0.6 minutos a 100% de B; Temperatura: 27 °C; Tasa de flujo: 1.0 mL/min; Detección: UV a 220 nm

EJEMPLOS 335 Y 336

8-((2*S*,5*S*)-4-((5-Isopropoxipiridin-2-il)oxi)-2,4,5-trimetilpiperidin-1-il)-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo



(335-336)

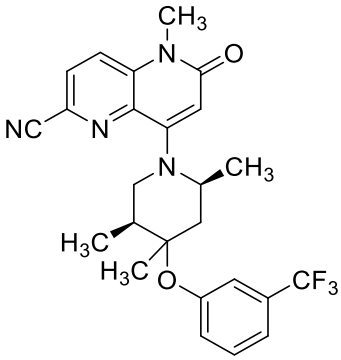
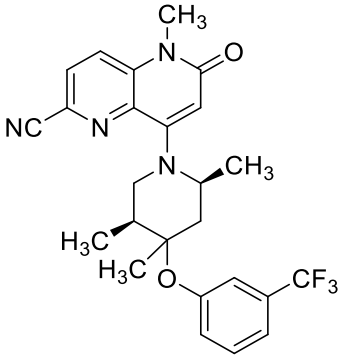
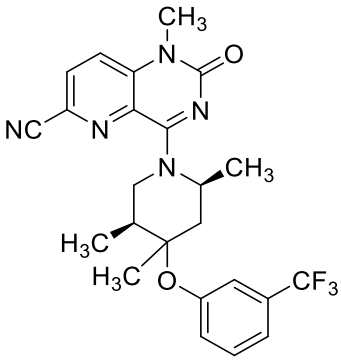
A una solución agitada de 6-ciano-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-4-iltrifluorometanosulfonato (100 mg, 0.30 mmol) en acetonitrilo (8 mL) se añadió DIPEA (0.16 ml, 0.90 mmol) y 5-isopropoxi-2-(((2S,5S)-2,4,5-trimetilpiperidin-4-il)oxi)piridina, HCl (113 mg, 0.36 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 85 °C durante 16 horas. La reacción se interrumpió con agua (20 mL). La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 mL). La capa organica combinada se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se evaporó bajo presión reducida para obtener el producto crudo, que se purificó mediante SFC preparativa [condición SFC: Columna/dimensiones: ChiralCel OJ-H (250 X 30) mm, 5 μm; % CO_2: 85%; % Co disolvente: MEOH al 15%; Flujo total: 100.0 g/min; Contrapresión: 100 bar; Temperatura: 35 °C; UV: 227 nm] para proporcionar el Ejemplo 362 (14 mg, rendimiento del 10%) y el Ejemplo 363 (13 mg, rendimiento del 10%).

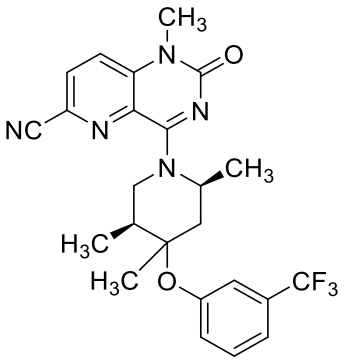
Ejemplo 362: LCMS: m/z, 462.3 (M+H); tiempo de retención 2.416 min; [Método LCMS: Columna: XBridge BEH XP C18 (50 x 2.1) mm, 2.5 μm; Fase móvil A: acetato de amonio 10 mM: acetonitrilo (95:5); Fase móvil B: acetato de amonio 10 mM: acetonitrilo (5:95), gradiente = 0-100% de B durante 3 minutos; Temperatura: 50 °C; Tasa de flujo: 1.1 mL/min; Detección: UV a 220 nm]. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.18-8.10 (m, 1H), 8.09-7.99 (m, 1H), 7.79 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H), 7.33-7.36 (m, 1H), 6.72 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 6.04 (s, 1H), 4.73-4.63 (m, 1H), 4.49-4.54 (m, 1H),3.52 (s, 3H), 3.39-3.44 (m, 2H), 3.07-3.11 (m, 1H), 2.01-1.90 (m, 1H), 1.80-1.85 (m, 1H), 1.51 (s, 3H), 1.23-1.25 (m, 6H), 1.09 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.03 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H).

Ejemplo 363: LCMS: m/z, 462.3 (M+H); tiempo de retención 2.417 min; [Método LCMS: Columna: XBridge BEH XP C18 (50 x 2.1) mm, 2.5 μm; Fase móvil A: acetato de amonio 10 mM: acetonitrilo (95:5); Fase móvil B: acetato de amonio 10 mM: acetonitrilo (5:95), gradiente = 0-100% de B durante 3 minutos; Temperatura: 50 °C; Tasa de flujo: 1.1 mL/min; Detección: UV a 220 nm]. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.19-8.08 (m, 1H), 8.08-7.96 (m, 1H), 7.84-7.74 (m, 1H), 7.32-7.35 (m, 1H), 6.79-6.65 (m, 1H), 6.10 -5.97 (m, 1H), 4.76-4.61 (m, 1H), 4.48-4.54 (m, 1H), 3.52 (s, 3H), 3.42-3.36 (m, 2H), 3.08-3.11 (m, 1H), 2.01-1.90 (m, 1H), 1.87-1.77 (m, 1H), 1.51 (d, *J* = 2.4 Hz, 3H), 1.27-1.21 (m, 6H), 1.08-1.10 (m, 3H), 1.02-1.08 (m, 3H).

Los Ejemplos de la Tabla 26 se prepararon a partir del material de partida apropiado de acuerdo con los procedimientos generales descritos en los Ejemplos 335 y 336.

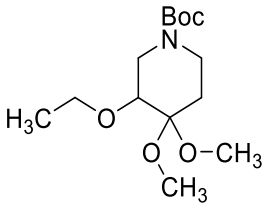
TABLA 26

Ej. No.	Estructura	Método LCMS	LCMS RT	M+H	Estereoquímica
337		A	2,44	471,3	Homoquiral
338		A	2,44	471,3	Homoquiral
339		A	2,17	472,2	Homoquiral

340		A	2,18	472,4	Homoquiral

INTERMEDIO 158

3-Etoxi-4,4-dimetoxipiperidina-1-carboxilato de (±)-*terc*-butilo

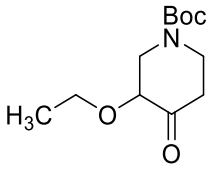


(I-158)

A una solución agitada de 3-hidroxi-4,4-dimetoxipiperidin-1-carboxilato de (±)-*terc*-butilo (8 g, 30.6 mmol) en THF (80 mL) se añadió NaH (60% en aceite mineral) (1.71 g, 42.9 mmol, 60% p/p) a 0 ºC. Después de 5 minutos, se añadió una solución de yodoetano (4.95 ml, 61.2 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se enfrió a 0 ºC. La reacción se apagó con agua helada. La mezcla se extrajo con EtOAc (2 X 50 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron para producir el producto crudo, que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida usando una columna de gel de sílice de 120 g y se eluyó con EtOAc al 30% -50% en éter de petróleo para producir (±)-3-etoxi-4,4-dimetoxipiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (5 g, 56% de rendimiento). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 4.02-4.21 (m, 1 H), 3.59-3.90 (m, 2 H), 3.11 (s, 3 H), 3.09 (s, 3 H), 2.54-2.93 (m, 3 H), 1.63-1.73 (m, 1 H), 1.46-1.61 (m, 1 H), 1.39 (s, 9 H), 1.02-1.18 (m, 3 H).

INTERMEDIO 159

3-Etoxi-4-oxopiperidina-1-carboxilato de (±)-*terc*-butilo

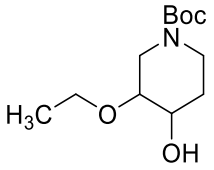


(I-159)

A una solución agitada de 3,4,4-trietoxipiperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (9 g, 28.4 mmol) en diclorometano (70 mL) se añadió por goteo TFA (10.9 ml, 142 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 50 ºC durante 16 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y el disolvente se eliminó a presión reducida para obtener un producto crudo, que se disolvió en DCM (50 mL). Se añadió secuencialmente TEA (19.8 ml, 142 mmol), BOC_2O (9.9 ml, 42.5 mmol) a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se extrajo con DCM (2 x 100 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron para producir el producto crudo, que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida usando una columna de gel de sílice de 120 g y se eluyó con EtOAc al 10 -15% en éter de petróleo para producir (±)-3-etoxi-4-oxopiperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (5 g, 72 % de rendimiento). ^{1}H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 3.96-4.42 (m, 2 H), 3.64-3.89 (m, 2 H), 3.19-3.59 (m, 3 H), 2.47-2.65 (m, 2 H), 1.50 (s, 9 H), 1.25 (t, J=7.0 Hz, 3 H).

INTERMEDIO 160

3-Etoxi-4-oxopiperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo



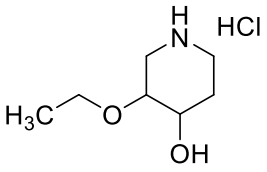
(I-160)

Se añadió en porciones borohidruro de sodio (0.93 g, 24.66 mmol) a una solución de 3-etoxi-4-oxopiperidin-1-carboxilato de (±)-*terc*-butilo (3 g, 12.3 mmol) en MeOH (20 mL) a 0 °C bajo nitrógeno. La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió a 0 ºC. La reacción se apagó con una solución por goteo de NH_4Cl acuoso saturado. La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc (3 X 100 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron para producir terc-butil-3-etoxi-4-hidroxipiperidin-1-

carboxilato (2.5 g, rendimiento del 83%). ^{1}H RMN 300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 4.50-4.95 (m, 1H), 3.38-3.74 (m, 5 H), 2.97-3.29 (m, 3 H), 1.42-1.80 (m, 2 H), 1.38 (s, 9 H), 1.04-1.16 (m, 3 H).

INTERMEDIO 161

3-metilpiperidin-4-ol, sal de HCl.

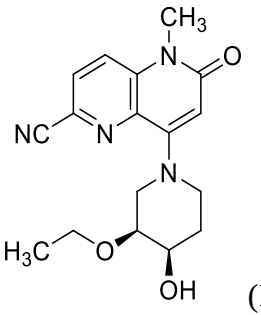


(I-161)

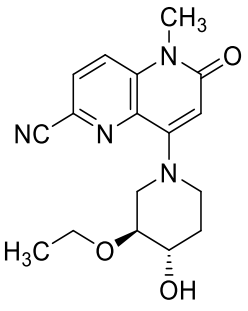
Se añadió HCl 4 M en dioxano (3.72 ml, 122 mmol) a una solución de 3-etoxi-4-hidroxipiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (3 g, 12.23 mmol) en DCM (15 ml) a 0 ºC. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, después de lo cual se concentró a presión reducida para producir la sal HCl 3-etoxipiperidin-4-ol (1.5 g, rendimiento del 84%). ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.16-9.37 (m, 1 H), 8.47-8.70 (m, 1 H), 3.81-3.96 (m, 1 H), 3.42-3.76 (m, 5 H), 2.93-3.11 (m, 3 H), 1.53-1.86 (m, 2 H), 1.14 (t, J=7.0 Hz, 3 H)

INTERMEDIOS 161 Y 162

(±)*cis* -8-(3-etoxi-4-hidroxipiperidin-1-il)-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo y (±) *trans* -8-(3-etoxi-4-hidroxipiperidin-1-il)-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo



(I-161)



(I-162)

A una solución agitada de sal de HCl de 3-etoxipiperidin-4-ol (1.4 g, 9.64 mmol) en acetonitrilo (15 mL) se añadió DIPEA (5.1 ml, 28.9 mmol) y trifluorometanosulfonato de 6-

ciano-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-4-ilo (3.21 g, 9.64 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 12 hoas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y el disolvente se eliminó a presión reducida para producir el producto crudo, que se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (EtOAc al 80-100% en éter de petróleo) para producir una mezcla diastereomérica de 8- (3-etoxi -4-hidroxipiperidin-1-il)-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridin-2-carbonitrilo. LCMS: *m/z*, 329.2 (M+1); tiempo de retención: 0.79 y 0.82 min. (Método LCMS: Columna: Waters Acquity UPLC BEH C18 (2.1 x 50 mm) 1.7 µm, Fse móvil A: Acetato de amonio 10 mM: acetonitrilo (95:5); Fase móvil B: Acetato de amonio 10 mM: acetonitrilo (5:95), Gradiente = 20-100 % de B durante 2 minutos, luego una retención de 0.3 minutos a 100 % de B; Temperatura 50 °C; Tasa de flujo: 0.7 mL/min; Detección: UV a 220 nm).

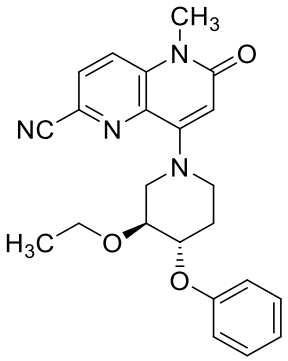
Los diastereómeros cis/trans se purificaron adicionalmente mediante prep-SFC [Columna: Princeton Diol (250 x 30)mm, 5 µm; % CO_2: 90%; % Co disolvente: 10% de Metanol; Flujo Total: 150.0 g/min; Contrapresión: 100 bar; Temperatura: 40 °C; UV: 226 nm].

Intermedio 136: (±)cis -8-(3-etoxi-4-hidroxipiperidin-1-il)-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo; Pico-1: (1.7g, 52.1 % de rendimiento); LCMS: *m/z*, 329.2 (M+1); tiempo de retención:1.02 min. (Método LCMS: Columna: Kinetex XB-C18 (3 x 75 mm) 2.6 µm; Fase móvil A: Formiato de amonio 10 mM: acetonitrilo (98:2), fase móvil B: Formiato de amonio 10 mM: acetonitrilo (2:98), gradiente = 20-100% de B durante 4 minutos, luego una retención de 0.6 minutos a 100% de B; Temperatura: 27 °C; Tasa de flujo: 1.0 mL/min; Detección: UV a 220 nm).

Intermedio 137: (±)trans -8-(3-etoxi-4-hidroxipiperidin-1-il)-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo: Pico-2 (isómero trans/racemato): (0.7 g, 20 % de rendimiento); LCMS: *m/z*, 329.2 (M+1); tiempo de retención: 1.25 min. (Método LCMS: Columna: Kinetex XB-C18 (3 x 75 mm) 2.6 µm; Fase móvil A: Formiato de amonio 10 mM: acetonitrilo (98:2), fase móvil B: Formiato de amonio 10 mM: acetonitrilo (2:98), gradiente = 20-100% de B durante 4 minutos, luego una retención de 0.6 minutos a 100% de B; Temperatura: 27 °C; Tasa de flujo: 1.0 mL/min; Detección: UV a 220 nm).

EJEMPLOS 341 Y 342

trans-8-(3-etoxi-4-fenoxipiperidin-1-il)-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo



(341-342)

A una solución agitada de (±) -cis- 8- (3-etoxi-4-hidroxipiperidin-1-il)-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridin-2-carbonitrilo (100 mg, 0.0 mmol) en THF (5 mL), se añadió trifenilfosfina (176 mg, 0.67 mmol), DIAD (0.12 ml, 0.61 mmol) y fenol (57.3 mg, 0.61 mmol) secuencialmente a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó a 60 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y el solvente se eliminó bajo presión reducida para proporcionar el producto crudo, que se purificó mediante SFC preparativa (columna:[Luxcelulosa-4 (250 X 21.5) mm, 5 µm; % CO_2: 70%; % Co disolvente: 30% de amoniaco metanólico 4 M en MeOH; Flujo Total: 80.0 g/min; Contrapresión: 100 bar; Temperatura: 30 °C; UV: 226 nm).

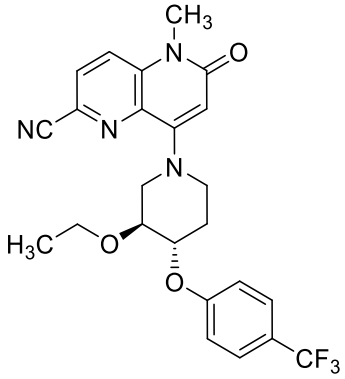
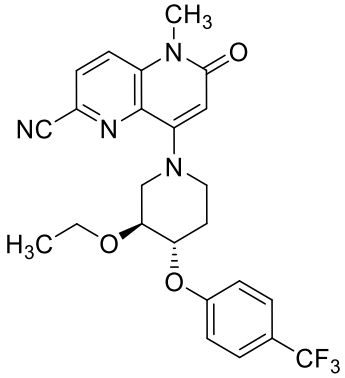
Ejemplo 341: (homoquiral): (6.2 mg, rendimiento del 5%); CLEM: m/z, 405.2 (M+H); tiempo de retención: 1.91; Método LC/MS: Columna: Waters XBridge C18, 19 x 150 mm, Partículas de 5 µm; Fase móvil A: Acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: acetonitrilo; Gradiente: 20-65% B durante 20 minutos, luego se mantuvo 5 minutos a 100% B; Fluido: 15 mL/min. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.22-8.14 (m, 1H), 8.12-8.01 (m, 1H), 7.37-7.23 (m, 2H), 7.04 (d, J=7.8 Hz, 2H), 6.94 (t, J=7.3 Hz, 1H), 6.14 (s, 1H), 4.52-4.40 (m, 1H), 4.21-4.11 (m, 1H), 3.79-3.57 (m, 4H), 3.54 (s, 3H), 3.30-3.15 (m, 2H), 2.27-2.15 (m, 1H), 1.80-1.66 (m, 1H), 1.07 (t, J=7.0 Hz, 3H).

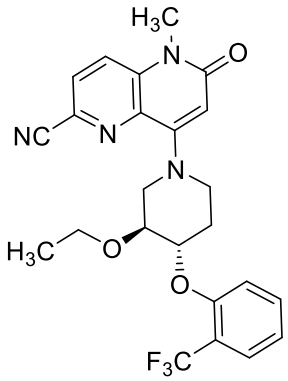
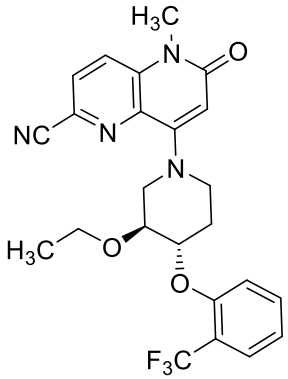
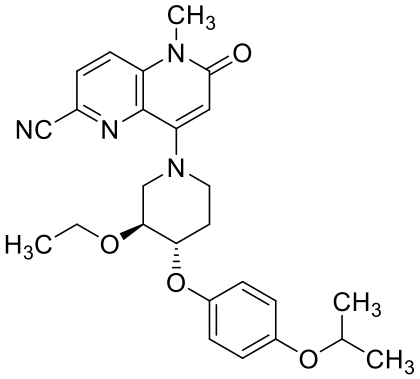
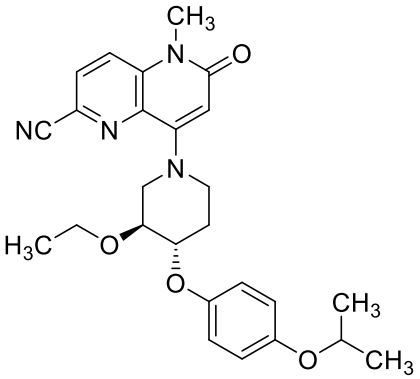
Ejemplo 342: (homoquiral): (3.2 mg, rendimiento del 2.5%); LCMS 405.3 (M+H); tiempo de retención: 1.91 min; Método LC/MS: Columna: Waters XBridge C18, 19 x 150 mm, Partículas de 5 µm; Fase móvil A: Acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B:

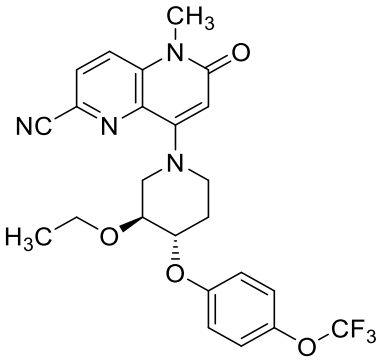
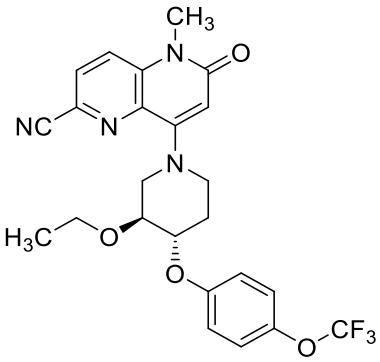
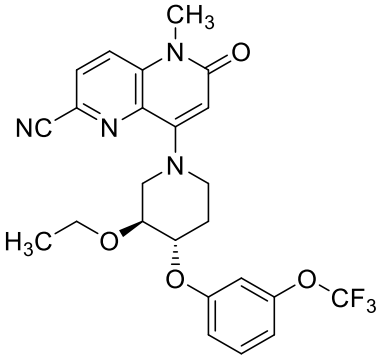
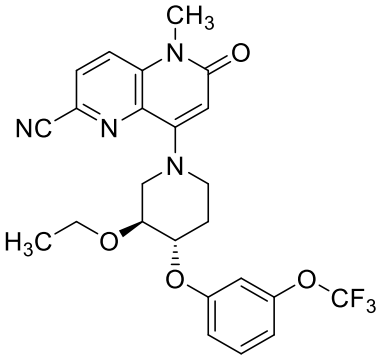
acetonitrilo; Gradiente: 20-65% B durante 20 minutos, luego se mantuvo 5 minutos a 100% B; Fluido: 15 mL/min. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm 8.22-8.14 (m, 1H), 8.12-8.03 (m, 1H), 7.36-7.24 (m, 2H), 7.04 (d, J=7.8 Hz, 2H), 6.94 (t, J=7.3 Hz, 1H), 6.15 (s, 1H), 4.47 (td, J=7.7, 4.4 Hz, 1H), 4.20-4.10 (m, 1H), 3.78-3.56 (m, 4H), 3.54 (s, 3H), 3.29-3.17 (m, 2H), 2.27-2.18 (m, 1H), 1.81-1.68 (m, 1H), 1.07 (t, J=7.0 Hz, 3H).

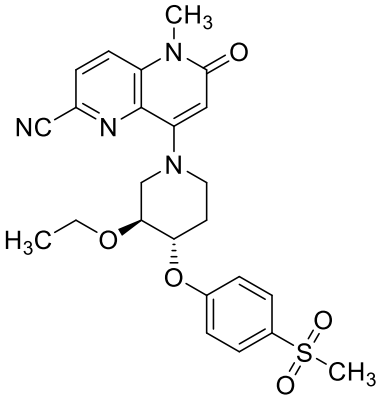
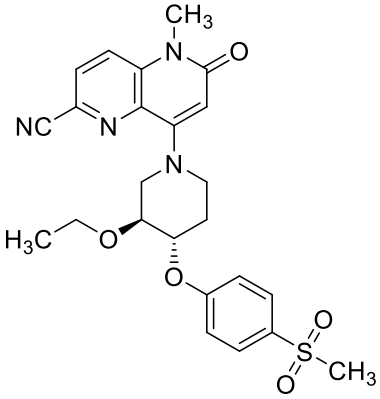
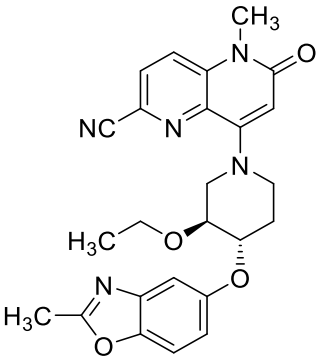
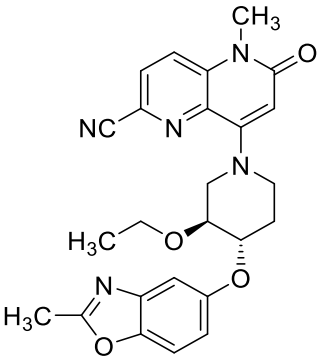
Los Ejemplos de la Tabla 27 se prepararon a partir del material de partida apropiado de acuerdo con los procedimientos generales descritos en los Ejemplos 341 y 342.

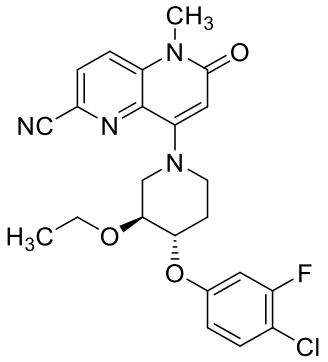
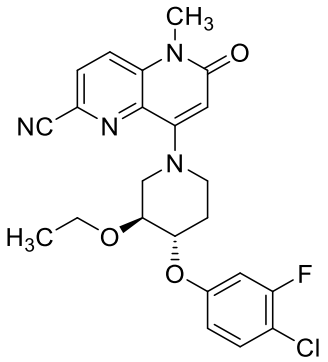
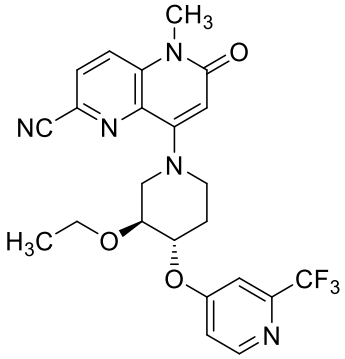
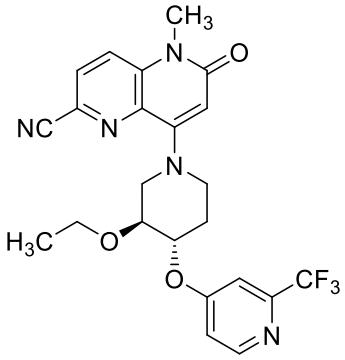
TABLA 27

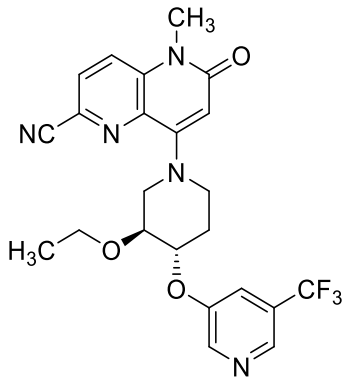
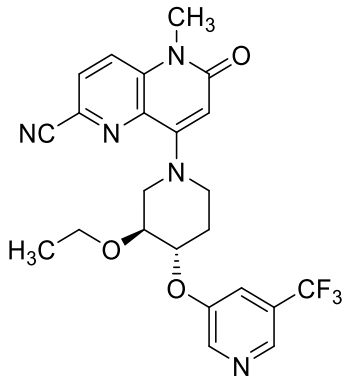
Ej. No.	Estructura	Estéreo-Química	LCMS Método:	LCMS RT	M+H
343		Homoquiral	A	2,19	473,2
344		Homoquiral	A	2,19	473,2

345		Homoquiral	A	2,12	473,3
346		Homoquiral	A	2,12	473,2
347		Homoquiral	A	2,24	463,3
348		Homoquiral	A	2,25	463,2

349		Homoquiral	A	2,34	489,2
350		Homoquiral	A	2,33	489,2
351		Homoquiral	A	2,37	489,2
352		Homoquiral	A	2,37	489,2

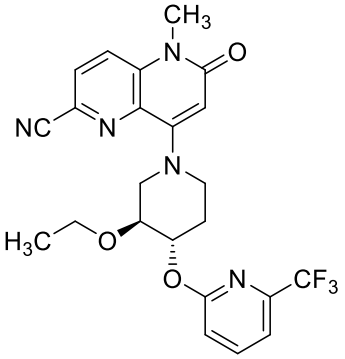
353		Homoquiral	A	1,55	483,2
354		Homoquiral	A	1,55	483,2
355		Homoquiral	A	1,59	460,1
356		Homoquiral	A	1,66	460,1

357		Homoquiral	A	2,08	457,1
358		Homoquiral	A	2,07	457,1
359		Homoquiral	A	2,04	474,3
360		Homoquiral	A	2,03	474,2

361		Homoquiral	A	2,07	474,2
362		Homoquiral	A	2,07	474,2

EJEMPLOS 363 Y 364

trans-8-(3-etoxi-4-((6-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)piperidin-1-il)-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo



(363-364)

A una solución agitada de (±) -trans- 8- (3-etoxi-4-hidroxipiperidin-1-il)-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridin-2-carbonitrilo (100 mg, 0.30 mmol) en DMSO (3 ml) se añadió terc-butóxido de potasio (68.3 mg, 0.61 mmol) y 2-fluoro-6- (trifluorometil) piridina (75 mg, 0.46 mmol) a temperatura ambiente y se agitó durante 2 horas. La reacción se apagó

con agua helada. La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc (2 X 10 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron para producir el producto crudo, que se purificó mediante SFC preparativo (columna: Luxcelulosa-4 (250 X 30) mm, 5 μm; % CO_2: 65%; % codisolvente: 35% de amoniaco al 0.2% en MeOH; Flujo Total: 70.0 g/min; Contrapresión: 100 bar; Temperatura: 30 °C; UV: 225 nm).

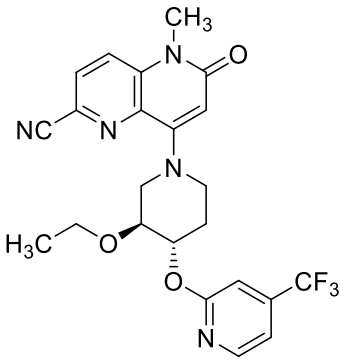
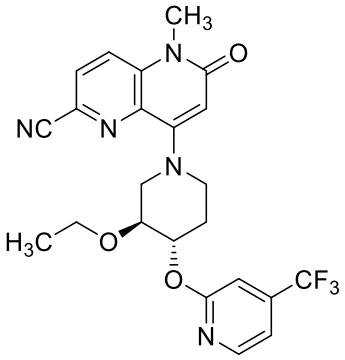
Ejemplo 363: (11 mg, rendimiento del 8%); CLEM: m/z, 474,2 (M+H); tiempo de retención: 2.06; Método LC/MS: Columna: Waters XBridge C18, 19 x 150 mm, Partículas de 5 μm; Fase móvil A: Acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: acetonitrilo; Gradiente: 20-65% B durante 20 minutos, luego se mantuvo 5 minutos a 100% B; Fluido: 15 mL/min. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.16-8.21 (m, 1 H), 8.07-8.13 (m, 1 H), 7.95-8.01 (m, 1 H), 7.48-7.53 (m, 1 H), 7.16-7.21 (m, 1 H), 6.17 (s, 1 H), 5.13-5.20 (m, 1 H), 4.12-4.19 (m, 1 H), 3.54-3.78 (7 H), 2.28-2.37 (m, 1 H), 1.75-1.85 (m, 1 H), 1.07 (t, J=7.0 Hz, 3 H).

Ejemplo 364: (10 mg, rendimiento del 7 %); LCMS 474.2 (M+H); tiempo de retención: 2.07 min; Método LC/MS: Columna: Waters XBridge C18, 19 x 150 mm, Partículas de 5 μm; Fase móvil A: Acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: acetonitrilo; Gradiente: 20-65% B durante 20 minutos, luego se mantuvo 5 minutos a 100% B; Fluido: 15 mL/min. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.15-8.21 (m, 1 H), 8.06-8.13 (m, 1 H), 7.96-8.03 (m, 1 H), 7.46-7.53 (m, 1 H), 7.19 (d, *J*=8.3 Hz, 1 H), 6.16 (s, 1 H), 5.11-5.20 (m, 1 H), 4.11-4.18 (m, 1 H), 3.52-3.79 (m, 7 H), 2.27-2.38 (m, 1 H), 1.73-1.85 (m, 1 H), 1.07 (t, *J*=7.0 Hz, 3 H).

Los Ejemplos de la Tabla 28 se prepararon a partir del material de partida apropiado de acuerdo con los procedimientos generales descritos en los Ejemplos 363 y 364.

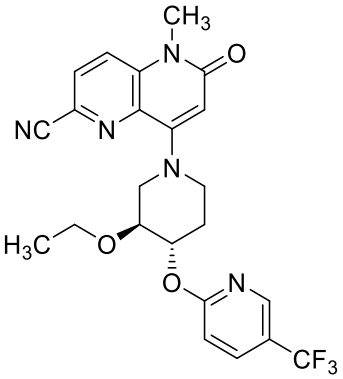
TABLA 28

Ej. No.	Estructura	Estéreo-Química	LCMS Método:	LCMS RT	M+H

365		Homoquiral	A	2,07	474,2
366		Homoquiral	A	2,07	474,2

EJEMPLOS 367 Y 368

trans-8-(3-etoxi-4-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)piperidin-1-il)-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo



(367-368)

A una solución agitada de (±)-trans- 8-(3-etoxi-4-hidroxipiperidin-1-il)-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridin-2-carbonitrilo (60 mg, 0.18 mmol) en DMF (3 mL) se añadió Cs_2CO_3 (179 mg, 0.55 mmol) y 2-cloro-5-(trifluorometil)piridina (43.1 mg, 0.24 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 6 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc (2 x

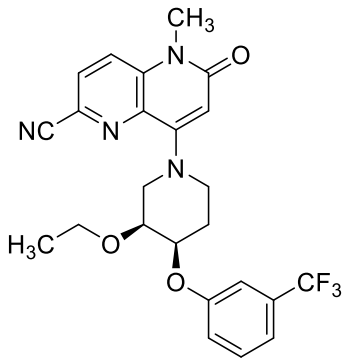
10 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron para producir el producto crudo, que se purificó mediante SFC preparativo (columna: Celulosa-4 (250 X 30) mm, 5 µm; % CO_2: 50%; % codisolvente: 50% de MeOH; Flujo Total: 70.0 g/min; Contrapresión: 100 bar; Temperatura: 30 °C; UV: 225 nm).

Ejemplo 367: (3.4 mg, rendimiento del 4 %); CLEM: m/z, 474.2 (M+H); tiempo de retención: 2.05; Método LC/MS: Columna: Waters XBridge C18, 19 x 150 mm, Partículas de 5 µm; Fase móvil A: Acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: acetonitrilo; Gradiente: 20-65% B durante 20 minutos, luego se mantuvo 5 minutos a 100% B; Fluido: 15 mL/min. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.59-8.64 (m, 1 H), 8.18-8.24 (m, 1 H), 8.08-8.13 (m, 2 H), 7.07 (d, *J*=8.6 Hz, 1 H), 6.18 (s, 1 H), 5.26-5.33 (m, 1 H), 4.21-4.29 (m, 1 H), 3.68-3.79 (m, 3 H), 3.54-3.63 (m, 4 H), 3.17-3.24 (m, 2 H), 2.29-2.36 (m, 1 H), 1.72-1.87 (m, 1 H), 1.07 (t, *J*=7.0 Hz, 3 H).

Ejemplo 368: (2 mg, rendimiento del 4 %); LCMS 474.2 (M+H); tiempo de retención: 2.14 min; Método LC/MS: Columna: Waters XBridge C18, 19 x 150 mm, Partículas de 5 µm; Fase móvil A: Acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: acetonitrilo; Gradiente: 20-65% B durante 20 minutos, luego se mantuvo 5 minutos a 100% B; Fluido: 15 mL/min. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.59-8.62 (m, 1 H), 8.19 (d, *J*=9.0 Hz, 1 H), 8.08-8.13 (m, 2 H), 7.06 (d, *J*=9.0 Hz, 1 H), 6.18 (s, 1 H), 5.26-5.33 (m, 1 H), 4.22-4.29 (m, 1 H), 3.69-3.78 (m, 3 H), 3.54-3.63 (m, 4 H), 3.16-3.23 (m, 2 H), 2.27-2.32 (m, 1 H), 1.74-1.85 (m, 1 H), 1.07 (t, *J*=7.0 Hz, 3 H).

EJEMPLOS 369 Y 370

cis- 8-(3-etoxi-4-(3-(trifluorometil)fenoxi)piperidin-1-il)-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo



(369-370)

A una solución agitada de (±)-*trans*- 8- (3-etoxi-4-hidroxipiperidin-1-il)-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridin-2-carbonitrilo (70 mg, 0.0 mmol) en THF (3 mL), se añadió trifenilfosfina (123 mg, 0.47 mmol), DIAD (0.08 mL, 0.43 mmol) y 3-(trifluorometil)fenol (69 mg, 0.43 mmol) secuencialmente a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó a 60 °C durante 2 horas, luego se enfrió a temperatura ambiente y el disolvente se eliminó a presión reducida para producir el producto crudo, que se purificó mediante SFC preparativo (columna: Luxcelulosa-4(250 X 30)mm,5u; % CO_2: 65%; % Co disolvente: 35% de MeOH; Flujo Total: 130.0 g/min; Contrapresión: 100 bar; Temperatura: 40 °C; UV: 226 nm).

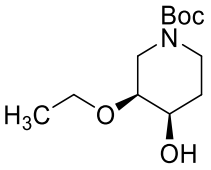
Ejemplo 369: (12 mg, rendimiento del 12 %); CLEM: m/z, 473.3 (M+H); tiempo de retención: 2.20; Método LC/MS: Columna: Waters XBridge C18, 19 x 150 mm, Partículas de 5 µm; Fase móvil A: Acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: acetonitrilo; Gradiente: 20-65% B durante 20 minutos, luego se mantuvo 5 minutos a 100% B; Fluido: 15 mL/min. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.18 (d, *J*=8.8 Hz, 1 H), 8.06-8.11 (m, 1 H), 7.48-7.55 (m, 1 H), 7.33-7.40 (m, 2 H), 7.29 (d, *J*=7.6 Hz, 1 H), 6.16 (s, 1 H), 4.59-4.65 (m, 1 H), 4.24-4.30 (m, 1 H), 3.64-3.77 (m, 3 H), 3.52-3.60 (m, 4 H), 3.12-3.23 (m, 2 H), 2.19-2.27 (m, 1 H), 1.72-1.82 (m, 1 H), 1.04 (t, *J*=7.0 Hz, 3 H).

Ejemplo 370: (10 mg, rendimiento del 10 %); LCMS 473.2 (M+H); tiempo de retención: 2.23 min; Método LC/MS: Columna: Waters XBridge C18, 19 x 150 mm, Partículas de 5 µm; Fase móvil A: Acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: acetonitrilo; Gradiente: 20-65% B durante 20 minutos, luego se mantuvo 5 minutos a 100% B; Fluido: 15 mL/min. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.44 (d, *J*=8.8 Hz, 1 H), 8.33-8.38 (m, 1 H), 7.75-7.82 (m, 1 H), 7.54-7.68 (m, 3 H), 6.42 (s, 1 H), 4.84-4.93 (m, 1 H), 4.50-4.58 (m, 1 H),

3.91-4.02 (m, 3 H), 3.79-3.86 (m, 4 H), 3.41-3.50 (m, 2 H), 2.46-2.55 (m, 1 H), 1.98-2.09 (m, 1 H), 1.30 (t, *J*=7.1 Hz, 3 H).

INTERMEDIO 163

(±)-*cis*-*terc*-butil-3-etoxi-4-hidroxipiperidina-1-carboxilato

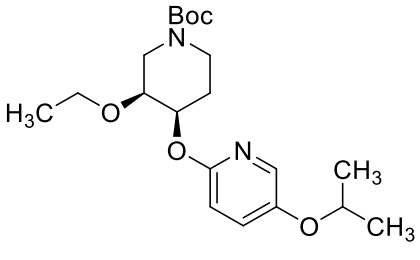


(I-163)

Se añadió por goteo una solución de L-selectrida (38.8 ml, 38.8 mmol, 1 M en THF) a una solución de 3-etoxi-4-oxopiperidina-1-carboxilato de (±)-*terc*-butilo (6.3 g, 25.9 mmol) en THF (60 mL) a -78 °C. La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió a 0 ºC. La reacción se apagó con una solución por goteo de NH_4Cl acuoso saturado. La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc (3 X 100 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron para producir el producto crudo, que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida usando una columna de gel de sílice de 120 g y se eluyó con EtOAc al 10 -15% en éter de petróleo para para proporcionar (±) -cis-*terc*-butil-3-etoxi-4-hidroxipiperidin-1-carboxilato (5.3 g, rendimiento del 83%). ^{1}H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 3.86 (br s, 1 H), 3.63-3.74 (m, 1 H), 3.20-3.61 (m, 6 H), 2.37 (br s, 1 H), 1.75-1.85 (m, 1 H), 1.57-1.70 (m, 1 H), 1.45 (s, 9 H), 1.20 (br t, J=6.9 Hz, 3 H).

INTERMEDIO 164

(±)-*cis*- *terc*-butil-3-etoxi-4-((5-isopropoxipiridin-2-il)oxi)piperidina-1-carboxilato



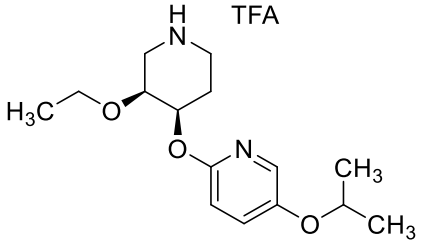
(I-164)

A una solución agitada de (±) -cis-terc-butil-3-etoxi-4-hidroxipiperidina-1-carboxilato (100 mg, 0.41 mmol) en DMSO (2 mL) se añadió terc-butóxido de potasio (60 mg, 0.82

mmol) y 2-fluoro-5-isopropoxipiridina (95 mg, 0.61 mmol) a temperatura ambiente y se agitó durante 2 horas. La reacción se detuvo con agua helada. La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc (2 x 10 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron para producir el producto crudo, que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (EtOAc al 60-80% en éter de petróleo) para producir (±) -cis-terc-butil-3-etoxi -4 - ((5-isopropoxipiridin-2-il)oxi)piperidin-1-carboxilato (120 mg, 80% de rendimiento). LCMS: *m/z*, 381.3 (M+1); tiempo de retención: 2.07 min. (Método LCMS: Columna: Waters Acquity UPLC BEH C18 (2.1 x 50 mm) 1.7 µm, Fse móvil A: Acetato de amonio 10 mM: acetonitrilo (95:5); Fase móvil B: Acetato de amonio 10 mM: acetonitrilo (5:95), Gradiente = 20-100 % de B durante 2 minutos, luego una retención de 0.3 minutos a 100 % de B; Temperatura 50 °C; Tasa de flujo: 0.7 mL/min; Detección: UV a 220 nm).

INTERMEDIO 165

(±)-*cis*-2-((3-etoxipiperidin-4-il)oxi)-5-isopropoxipiridina, TFA

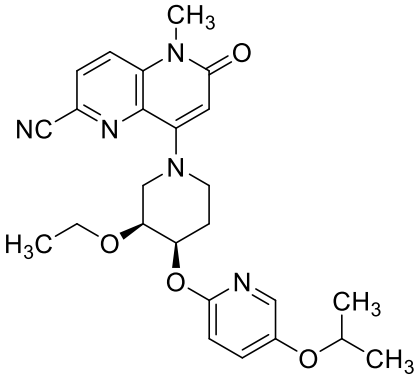


(I-165)

A una solución agitada de 3-etoxi-4-((5-isopropoxipiridin-2-il) oxi) piperidina-1-carboxilato de (±) -cis-terc-butilo (0.1 g, 0.26 mmol) en DCM (15 mL) se enfrió a 0 ºC y se añadió TFA (0.1 ml, 1.31 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y se concentró a presión reducida para producir (±) -cis-2-((3-etoxipiperidin-4-il)oxi)-5-isopropoxipiridina (90 mg, 90% de rendimiento).). LCMS: *m/z*, 281.3 (M+1); tiempo de retención: 1.01 min. (Método LCMS: Columna: Waters Acquity UPLC BEH C18 (2.1 x 50 mm) 1.7 µm, Fse móvil A: acetato de amonio 10 mM: acetonitrilo (95:5); Fase móvil B: Acetato de amonio 10 mM: acetonitrilo (5:95), Gradiente = 20-100 % de B durante 2 minutos, luego una retención de 0.3 minutos a 100 % de B; Temperatura 50 °C; Tasa de flujo: 0.7 mL/min; Detección: UV a 220 nm).

EJEMPLOS 371 Y 372

cis-8-(3-etoxi-4-((5-isopropoxipiridin-2-il)oxi)piperidin-1-il)-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo



(371-372)

A una solución agitada de (±) -cis-2-((3-etoxipiperidin-4-il)oxi)-5-isopropoxipiridina. TFA (70 mg, 0.25 mmol) en acetonitrilo (3 mL) se añadió DIPEA (0.13 mL) , 0.75 mmol) y trifluorometanosulfonato de 6-ciano-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-4-ilo (83 mg, 0.25 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 12 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y el solvente se eliminó bajo presión reducida para proporcionar el producto crudo, que fue purificado por prep-SFC [Columna: Luxcelulosa-4 (250 X 30) mm, 5 µm; % CO_2: 60%; Cosolvente%: 40% de MeOH; Flujo Total: 140.0 g/min; Contrapresión: 100 bar; Temperatura: 40 °C; UV: 226 nm].

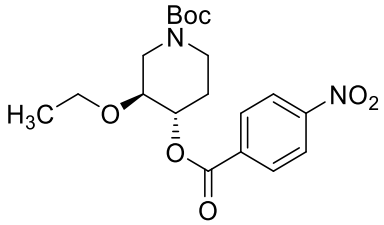
Ejemplo 371: (8,7 mg, rendimiento del 7 %); CLEM: m/z, 464,2 (M+H); tiempo de retención: 1.81; Método LC/MS: Columna: Waters XBridge C18, 19 x 150 mm, Partículas de 5 µm; Fase móvil A: Acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: acetonitrilo; Gradiente: 20-65% B durante 20 minutos, luego se mantuvo 5 minutos a 100% B; Fluido: 15 mL/min. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.14-8.22 (m, 1 H), 8.06-8.12 (m, 1 H), 7.79-7.85 (m, 1 H), 7.35-7.42 (m, 1 H), 6.78 (d, *J*=8.8 Hz, 1 H), 6.15 (s, 1 H), 5.29-5.37 (m, 1 H), 4.52 (dt, *J*=12.0, 6.1 Hz, 1 H), 3.98-4.07 (m, 1 H), 3.82-3.87 (m, 1 H), 3.52-3.66 (m, 5 H), 3.34-3.50 (m, 3 H), 2.08-2.17 (m, 1 H), 1.85-1.95 (m, 1 H), 1.24 (d, *J*=6.1 Hz, 6 H), 0.95 (t, *J*=6.8 Hz, 3 H).

Ejemplo 372: (12 mg, rendimiento del 11 %); CLEM: m/z, 464.2 (M+H); tiempo de retención: 1.81; Método LC/MS: Columna: Waters XBridge C18, 19 x 150 mm, Partículas de

5 µm; Fase móvil A: Acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: acetonitrilo; Gradiente: 20-65% B durante 20 minutos, luego se mantuvo 5 minutos a 100% B; Fluido: 15 mL/min. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.15-8.21 (m, 1 H), 8.05-8.12 (m, 1 H), 7.78-7.84 (m, 1 H), 7.34-7.43 (m, 1 H), 6.78 (d, J=9.0 Hz, 1 H), 6.15 (s, 1 H), 5.29-5.39 (m, 1 H), 4.48-4.56 (m, 1 H), 3.98-4.08 (m, 1 H), 3.81-3.89 (m, 1 H), 3.52-3.68 (m, 5 H), 3.35-3.49 (m, 3 H), 2.06-2.19 (m, 1 H), 1.85-1.96 (m, 1 H), 1.24 (d, J=6.1 Hz, 6 H), 0.95 (t, J=7.0 Hz, 3 H).

INTERMEDIO 166

(±)-*trans*- *terc*-butil-3-etoxi-4-((4-nitrobenzoil)oxi)piperidina-1-carboxilato

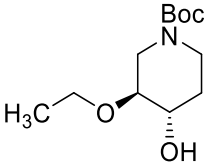


(I-166)

A una solución agitada de (±)-cis-terc-butil-3-etoxi-4-hidroxipiperidina-1-carboxilato (2.0 g, 8.15 mmol) en THF (20 mL), se añadió ácido 4-nitrobenzoico (2.04 g, 12.2 mmol)) y trifenilfosfina (3.21 g, 12.23 mmol) secuencialmente a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se enfrió a 0 ºC y se añadió por goteo DIAD (3.2 mL, 16.31 mmol). La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. El disolvente se eliminó a presión reducida para dar un producto crudo, que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida usando una columna de gel de sílice de 40 g y se eluyó con EtOAc al 10-15% en éter de petróleo para producir (±) -trans-*terc*-butil-3-etoxi -4 - ((4-nitrobenzoil)oxi)piperidin-1-carboxilato (2.3 g, 71% de rendimiento). LCMS: *m/z*, 417.2 (M+23); tiempo de retención: 3.39 min. (Método LCMS: Columna: Kinetex XB-C18 (3 x 75 mm) 2.6 µm; Fase móvil A: Formiato de amonio 10 mM: acetonitrilo (98:2), fase móvil B: Formiato de amonio 10 mM: acetonitrilo (2:98), gradiente = 20-100% de B durante 4 minutos, luego una retención de 0.6 minutos a 100% de B; Temperatura: 27 °C; Tasa de flujo: 1.0 mL/min; Detección: UV a 220 nm).

INTERMEDIO 167

3-Etoxi-4-oxopiperidina-1-carboxilato de (±)-*trans*-*terc*-butilo

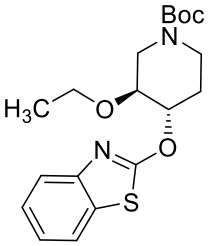


(I-167)

A una solución agitada de (±)-trans-*terc*-butil-3-etoxi-4-((4-nitrobenzoil)oxi) piperidina-1-carboxilato (2.3 g, 5.83 mmol) en THF (20 mL)/Water(5 mL), se agregó NaOH (1.17 g, 29.2 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se dejo calentar a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron para producir el producto crudo, que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida usando una columna de gel de sílice de 40 g y se eluyó con EtOAc al 20-30% en éter de petróleo para proporcionar (±) -cis-terc-butil-3-etoxi-4-hidroxipiperidin-1-carboxilato (1.1 g, rendimiento del 77%). ^{1}H NMR (400 Mhz, CLOROFORMO-d) δ ppm 4.16-4.49 (m, 1 H), 3.95-4.13 (m, 1 H), 3.67-3.83 (m, 1 H), 3.50-3.58 (m, 2 H), 3.01-3.14 (m, 1 H), 2.72-2.86 (m, 1 H), 2.39-2.62 (m, 2 H), 1.90-2.01 (m, 1 H), 1.49-1.53 (m, 1 H), 1.47 (s, 9 H), 1.23 (t, J=7.0 Hz, 3 H).

INTERMEDIO 168

1H NMR (400 Mhz, CLOROFORMO-d) δ ppm 4.16-4.49 (m, 1 H), 3.95-4.13 (m, 1 H), 3.67-3.83 (m, 1 H), 3.50-3.58 (m, 2 H), 3.01-3.14 (m, 1 H), 2.72-2.86 (m, 1 H), 2.39-2.62 (m, 2 H), 1.90-2.01 (m, 1 H), 1.49-1.53 (m, 1 H), 1.47 (s, 9 H), 1.23 (t, J=7.0 Hz, 3 H).



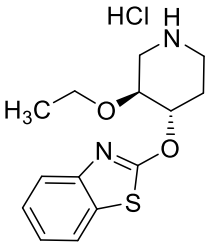
(I-168)

A una solución agitada de (±) -*trans*-*terc* butil-3-etoxi-4-hidroxipiperidina-1-carboxilato (100 mg, 0,41 mmol) en THF o DMF (5 mL) se añadió NaH (60% en aceite mineral, 33 mg, 0.82 mmol, 60% p/p) a 0 °C. Después de 5 minutos, se añadió una solución de 2-bromobenzo[d]tiazol (131 mg, 0.611 mmol) en THF (2 mL). La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 3 horas. La reacción se apagó con

agua helada La mezcla se extrajo con EtOAc (2 X 50 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron para producir el producto crudo, que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida usando una columna de gel de sílice de 12 g y se eluyó con EtOAc al 30 -40% en éter de petróleo para para proporcionar (±)-*trans*-*terC*-butil-4-(benzo[d]tiazol-2-iloxi)-3-etoxipiperidina-1-carboxilato (120 mg, rendimiento del 78 %). LCMS: *m/z*, 379.2 (M+1); tiempo de retención: 3.16 min. (Método LCMS: Columna: Kinetex XB-C18 (3 x 75 mm) 2.6 µm; Fase móvil A: Formiato de amonio 10 mM: acetonitrilo (98:2), fase móvil B: Formiato de amonio 10 mM: acetonitrilo (2:98), gradiente = 20-100% de B durante 4 minutos, luego una retención de 0.6 minutos a 100% de B; Temperatura: 27 °C; Tasa de flujo: 1.0 mL/min; Detección: UV a 220 nm).

INTERMEDIO 169

(±)-*trans*-2-((3-Etoxipiperidin-4-il)oxi)benzo[d]tiazol, HCl

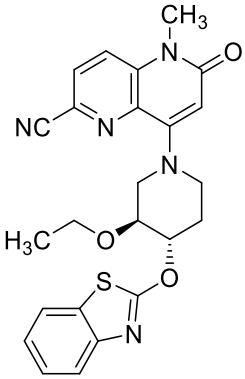


(I-169)

Se añadió HCl 4 M en dioxano (0.4 ml, 1.6 mmol) a una solución de (±) -trans-terc-butil-4- (benzo[d]tiazol-2-iloxi)-3-etoxipiperidina-1-carboxilato. (0.12 g, 0.32 mmol) en DCM (5 mL) a 0 ºC. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, después de lo cual se concentró a presión reducida para producir (±) -trans-2-((3-etoxipiperidin-4-il) oxi)benzo[d]tiazol, HCl (100 mg, cuantitativo). LCMS: *m/z*, 279.2 (M+1); tiempo de retención: 1.28 min. (Método LCMS: Columna: Kinetex XB-C18 (3 x 75 mm) 2.6 µm; Fase móvil A: Formiato de amonio 10 mM: acetonitrilo (98:2), fase móvil B: Formiato de amonio 10 mM: acetonitrilo (2:98), gradiente = 20-100% de B durante 4 minutos, luego una retención de 0.6 minutos a 100% de B; Temperatura: 27 °C; Tasa de flujo: 1.0 mL/min; Detección: UV a 220 nm).

EJEMPLOS 373 Y 374

trans-8-4-(benzo[d]tiazol-2-iloxi)-3-etoxipiperidin-1-il)-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo



(373-374)

A una solución agitada de sal de HCl (±) -trans-2- (3-etoxipiperidin-4-il)oxi)benzo[d]tiazol. (100 mg, 0.36 mmol) en acetonitrilo (3 mL) se añadió DIPEA (0.2 mL, 1.1 mmol) y trifluorometanosulfonato de 6-ciano-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-4-ilo (180 mg, 0.54 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 12 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y el solvente se eliminó bajo presión reducida para proporcionar el producto crudo, que se purificó mediante SFC preparativa (columna / dimensiones: Chiralpak IC (250 X 21) mm, 5 µm; % CO_2: 70%; % Co disolvente: 30% de ACN: IPA (50:50); Flujo Total: 90.0 g/min; Contrapresión: 100 bar; Temperatura: 35 °C; UV: 220 nm]

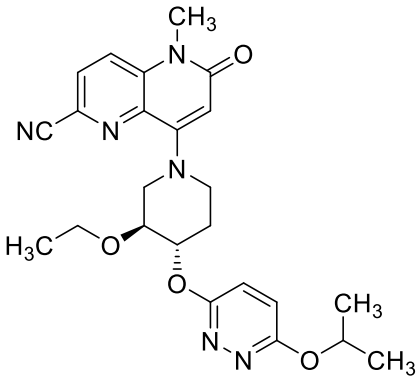
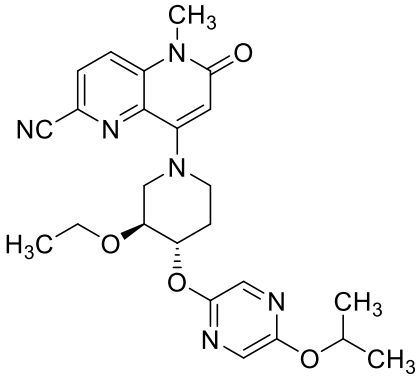
Ejemplo 373: (2,3 mg, rendimiento del 1 %); CLEM: m/z, 462.2 (M+H); tiempo de retención: 1.92; Método LC/MS: Columna: Waters XBridge C18, 19 x 150 mm, Partículas de 5 µm; Fase móvil A: Acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: acetonitrilo; Gradiente: 20-65% B durante 20 minutos, luego se mantuvo 5 minutos a 100% B; Fluido: 15 mL/min. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.17-8.22 (m, 1 H), 8.11 (d, J=9.0 Hz, 1 H), 7.88-7.92 (m, 1 H), 7.70 (d, J=8.0 Hz, 1 H), 7.38-7.45 (m, 1 H), 7.26-7.32 (m, 1 H), 6.20 (s, 1 H), 5.24-5.32 (m, 1 H), 4.29-4.36 (m, 1 H), 3.73-3.86 (m, 3 H), 3.59-3.67 (m, 1 H), 3.56 (s, 3 H), 3.21-3.30 (m, 1 H), 3.13-3.20 (m, 1 H), 2.40-2.47 (m, 1 H), 1.86-1.99 (m, 1 H), 1.10 (t, *J*=7.0 Hz, 3 H)

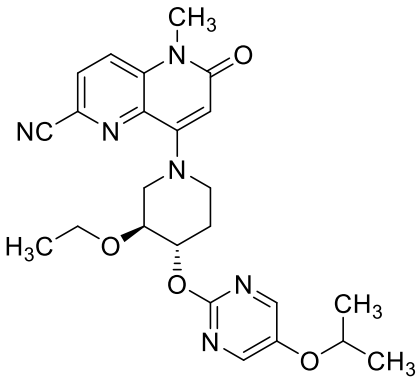
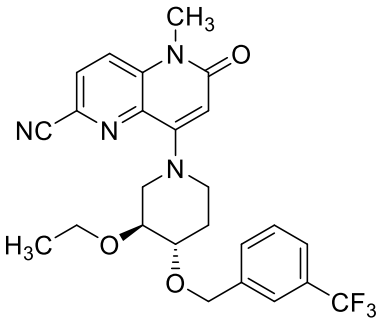
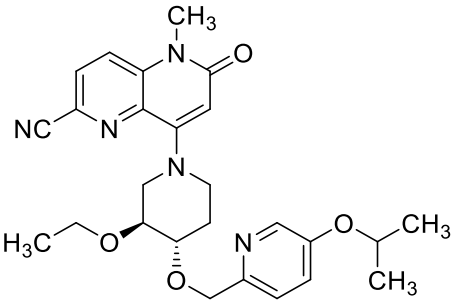
Ejemplo 374: (3 mg, rendimiento del 2%); LCMS 462,0 (M+H); tiempo de retención: 1,98 min; Método LC/MS: Columna: Waters XBridge C18, 19 x 150 mm, Partículas de 5 µm; Fase móvil A: Acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: acetonitrilo; Gradiente: 20-

65% B durante 20 minutos, luego se mantuvo 5 minutos a 100% B; Fluido: 15 mL/min. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): 8.17-8.22 (m, 1 H), 8.11 (d, *J*=9.0 Hz, 1 H), 7.88-7.92 (m, 1 H), 7.70 (d, *J*=8.0 Hz, 1 H), 7.38-7.45 (m, 1 H), 7.26-7.32 (m, 1 H), 6.20 (s, 1 H), 5.24-5.32 (m, 1 H), 4.29-4.36 (m, 1 H), 3.73-3.86 (m, 3 H), 3.59-3.67 (m, 1 H), 3.56 (s, 3 H), 3.21-3.30 (m, 1 H), 3.13-3.20 (m, 1 H), 2.40-2.47 (m, 1 H), 1.86-1.99 (m, 1 H), 1.10 (t, *J*=7.0 Hz, 3 H).

Los Ejemplos de la Tabla 29 se prepararon a partir del material de partida apropiado de acuerdo con los procedimientos generales descritos en los Ejemplos 373 y 374.

TABLA 29

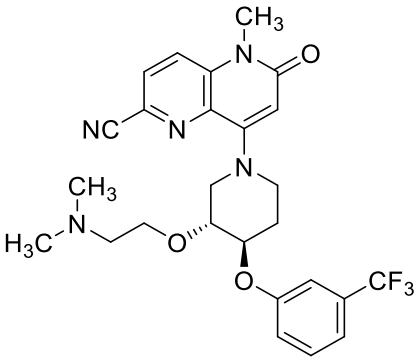
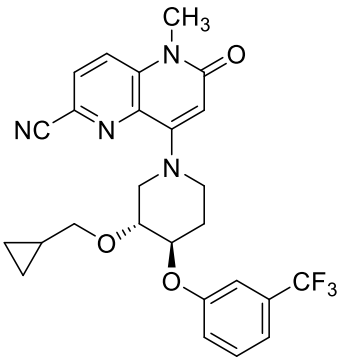
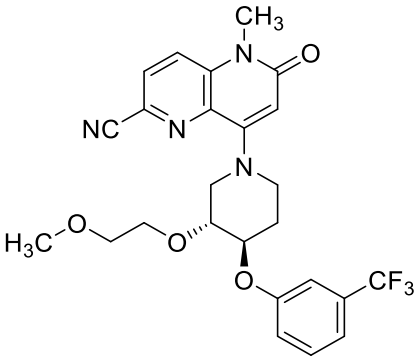
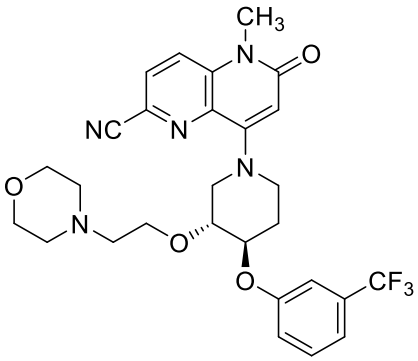
Ej. No.	Estructura	Estéreo-Química	LCMS Método:	LCMS RT	M+H
375		Homoquiral	A	1,77	465,2
376		Homoquiral	A	1,77	465,1
377		Homoquiral	A	1,98	465,2
378		Homoquiral	A	1,98	465,1

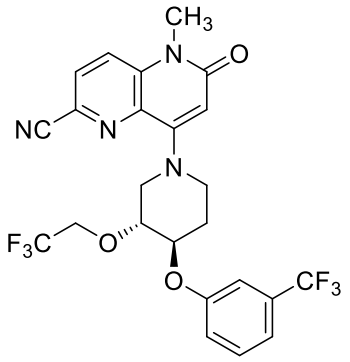
379		Homoquiral	A	1,65	465,2
380		Homoquiral	A	1,65	465,2
381		Homoquiral	A	2,07	487,1
382		Homoquiral	A	2,07	487,2
383		Homoquiral	A	1,71	478,2
384		Homoquiral	A	1,72	478,2

Los Ejemplos de la Tabla 30 se prepararon a partir de haluro de alquilo apropiado de acuerdo con los procedimientos generales descritos en los Ejemplos 259 y 260.

TABLA 30

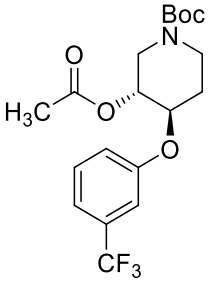
Ej. No.	Estructura	Estereoquímica	LCMS Método:	LCMS RT	M+H

385		H	A	1,61	516,3
386		H	A	1,61	516,3
387		H	A	2,26	499,3
388		H	A	2,26	499,3
389		H	A	2,02	503,3
390		H	A	2,02	503,2
391		H	A	1,90	558,2
392		H	A	1,90	558,2

393		H	A	2,27	527,2
394		H	A	2,27	527,2

INTERMEDIO 170

(3-Acetoxi-4-(3-(trifluorometil)fenoxi)piperidina-1-carboxilato de (±)-*trans-terc*-butilo

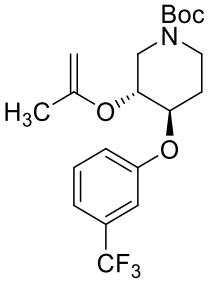


(I-170)

A una solución agitada de 3-metoxi-4- (3- (trifluorometil) fenoxi) piperidina-1-carboxilato de (±) -trans-terc-butilo (650 mg, 1.80 mmol) en DCM (7 mL) se agregó HCl (2 M en dioxano) (0.8 mL, 9.0 mmol) a 0 ºC. La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 16 horas. El disolvente se evaporó a presión reducida para producir (±) -trans-4-metoxi-3- (3- (trifluorometil) fenoxi)piperidina, HCl. La mezcla se extrajo con EtOAc (2 X 50 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron para producir (3-acetoxi-4- (3-(trifluorometil) fenoxi) piperidina-1-carboxilato de (±) -trans-terc-butilo (600 mg, 83 % rendimiento). LCMS: m/z, 421,2 (M+18); tiempo de retención: 1.20 min. (Método LCMS: Columna: Waters Acquity UPLC BEH C18 (2.1 x 50 mm) 1.7 µm, Fse móvil A: Acetato de amonio 10 mM: acetonitrilo (95:5); Fase móvil B: Acetato de amonio 10 mM: acetonitrilo (5:95), Gradiente = 20-100 % de B durante 2 minutos, luego una retención de 0.3 minutos a 100 % de B; Temperatura 50 °C; Tasa de flujo: 0.7 mL/min; Detección: UV a 220 nm).

INTERMEDIO 171

3-(Prop-1-en-2-iloxi)-4-(3-(trifluorometil)fenoxi)piperidina-1-carboxilato de (±)-*trans-terc*-butilo

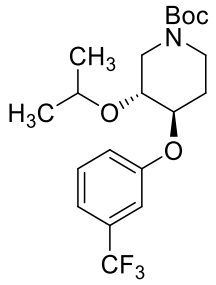


(I-171)

A una solución agitada de (±) -trans-terc-butil-3-acetoxi-4- (3-(trifluorometil)fenoxi)piperidina-1-carboxilato (600 mg, 1.49 mmol) en THF (12 mL) se añadió piridina (0.7 ml, 8.92 mmol) seguido de reactivo de Tebbe (8.92 ml, 4.46 mmol, solución 0,5 M en tolueno) a -40 ºC. Se dejó que la mezcla de reacción alcanzara la temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió a 0º C. La reacción se inactivó con NaOH acuoso 1 M. La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc (2 X 100 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron para proporcionar un producto crudo, que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida usando una columna de gel de sílice de 12 g y se eluyó con EtOAc al 25% -30% en éter de petróleo para producir 3-(prop-1-en-2-iloxi)-4- (3-(trifluorometil)fenoxi)piperidin-1-carboxilato de (±) - trans *terc*-butilo (300 mg, 50% de rendimiento). ^{1}H RMN (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 7.36-7.44 (m, 1 H), 7.20-7.26 (m, 2 H), 7.10-7.16 (m, 1 H), 4.43-4.59 (m, 1 H), 4.05-4.12 (m, 1 H), 3.98 (s, 2 H), 3.76-3.92 (m, 1 H), 3.39-3.69 (m, 3 H), 2.07-2.20 (m, 1 H), 1.78-1.93 (m, 1 H), 1.75 (s, 3 H), 1.48 (s, 9 H).

INTERMEDIO 172

Trans-4-hidroxi-3-metilpiperidina-1-carboxilato de (+/-)-*trans-terc*-butilo

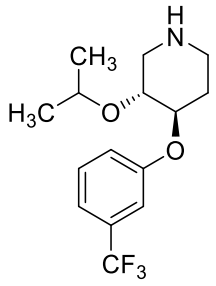


(I-172)

Una solución de 3-(prop-1-en-2-iloxi)-4-(3- (trifluorometil)fenoxi)piperidin-1-carboxilato de (±) -trans terc-butilo (350 mg, 0.87 mmol) en metanol (10 mL) se desgasificó y se lavó abundantemente con nitrógeno (2 x). A continuación, se añadió Pd-C al 10% (37.1 mg, 0.35 mmol) y la mezcla se evacuó de nuevo y se lavó abundantemente con nitrógeno (2 x) antes de evacuar y llenar con hidrógeno a 1 atmósfera (globo). La mezcla de reacción se agitó vigorosamente bajo atmósfera de hidrógeno durante la noche. La mezcla de reacción se filtró a través de celite y el filtrado se lavó con metanol y los lavados se combinaron con el filtrado original. Las soluciones combinadas se concentraron al vacío para proporcionar 3-isopropoxi-4-(3-(trifluorometil)fenoxi)piperidin-1-carboxilato de *(±) -trans*-terc-butilo (rendimiento del 68%). LCMS: m/z, 304.2 (M-100+H); tiempo de retención: 1.52 min. (Método LCMS: Columna: Waters Acquity UPLC BEH C18 (2.1 x 50 mm) 1.7 µm, Fse móvil A: Acetato de amonio 10 mM: acetonitrilo (95:5); Fase móvil B: Acetato de amonio 10 mM: acetonitrilo (5:95), Gradiente = 20-100 % de B durante 2 minutos, luego una retención de 0.3 minutos a 100 % de B; Temperatura 50 °C; Tasa de flujo: 0.7 mL/min; Detección: UV a 220 nm).

INTERMEDIO 173

(±)-*trans*-3-Isopropoxi-4-(3-(trifluorometil)fenoxi)piperidina



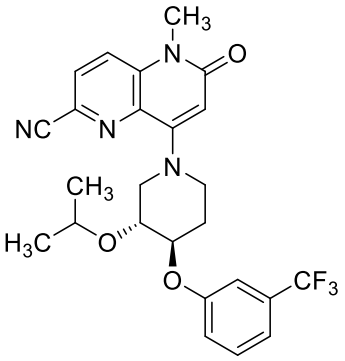
(I-173)

A una solución agitada de (±) -trans-terc-butil-3-isopropoxi-4- (3-

(trifluorometil)fenoxi)piperidina-1-carboxilato (300 mg, 0.74 mmol) en DCM (5 mL) se añadió HCl (4 M en dioxano) (1.9 mL, 7,44 mmol) a 0 ºC. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. El disolvente se evaporó bajo presión reducida para proporcionar un producto crudo, que se diluyó con DCM (50 mL) y se neutralizó con una solución acuosa de $NaHCO_3$. La capa acuosa se separó y se extrajo nuevamente con EtOAc (2x50 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua, salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron bajo presión reducida para proporcionar (±)-trans-3-isopropoxi-4-(3-(trifluorometil) fenoxi)piperidina (200 mg, 89 % de rendimiento). LCMS: m/z, 304.2 (M+1); tiempo de retención: 1.63 min. (Método LCMS: Columna: Waters Acquity UPLC BEH C18 (2.1 x 50 mm) 1.7 µm, Fse móvil A: acetato de amonio 10 mM: acetonitrilo (95:5); Fase móvil B: Acetato de amonio 10 mM: acetonitrilo (5:95), Gradiente = 20-100 % de B durante 2 minutos, luego una retención de 0.3 minutos a 100 % de B; Temperatura 50 °C; Tasa de flujo: 0.7 mL/min; Detección: UV a 220 nm).

EJEMPLOS 395 Y 396

trans-8-(3-isopropoxi-4-(3-(trifluorometil)fenoxi)piperidin-1-il)-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo



(395-396)

A una solución agitada de (±)-trans-3-isopropoxi-4-(3-(trifluorometil)fenoxi)piperidina (150 mg, 0.5 mmol) en acetonitrilo (5 mL) se añadió DIPEA (0.4 mL, 2.47 mmol)). La mezcla de reacción se agitó durante 5 min a temperatura ambiente. Luego, se añadió trifluorometanosulfonato de 6-ciano-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-4-ilo (330 mg, 0.989 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 85 °C durante 4 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y el disolvente se eliminó a

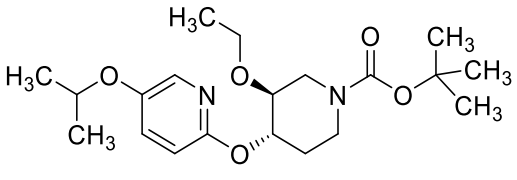
presión reducida para producir el producto crudo, que se purificó mediante SFC preparativa [Columna: Luxcelulosa-4 (250 X 21.5) mm, 5 µm; % CO_2: 65%; % Co disolvente: 35% de MeOH; Flujo Total: 85.0g/min; Contrapresión: 100 bar; Temperatura: 35°C; UV: 273 nm).

Ejemplo 396: LCMS: m/z, 487.2 (M+H); tiempo de retención: 2.46 min; Método LC/MS: Columna: Waters XBridge C18, 19 x 150 mm, Partículas de 5 µm; Fase móvil A: Acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: acetonitrilo; Gradiente: 20-65% B durante 20 minutos, luego se mantuvo 5 minutos a 100% B; Fluido: 15 mL/min. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.15-8.22 (m, 1 H), 8.10 (d, *J*=9.0 Hz, 1 H), 7.49-7.55 (m, 1 H), 7.33-7.41 (m, 2 H), 7.26-7.31 (m, 1 H), 6.14 (s, 1 H), 4.53-4.62 (m, 1 H), 4.32-4.40 (m, 1 H), 3.80-3.88 (m, 1 H), 3.66-3.78 (m, 2 H), 3.55 (s, 3 H), 3.11-3.21 (m, 1 H), 2.98 (dd, *J*=12.3, 9.3 Hz, 1 H), 2.19-2.29 (m, 1 H), 1.71-1.85 (m, 1 H), 1.09 (d, *J*=6.0 Hz, 3 H), 0.96 (d, *J*=6.0 Hz, 3 H).

Ejemplo 397: LCMS: m/z, 487.2 (M+H); tiempo de retención: 2.46 min; Método LC/MS: Columna: Waters XBridge C18, 19 x 150 mm, Partículas de 5 µm; Fase móvil A: Acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: acetonitrilo; Gradiente: 20-65% B durante 20 minutos, luego se mantuvo 5 minutos a 100% B; Fluido: 15 mL/min. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.16-8.20 (m, 1 H), 8.08-8.11 (m, 1 H), 7.49-7.55 (m, 1 H), 7.33-7.39 (m, 2 H), 7.28 (d, *J*=7.6 Hz, 1 H), 6.15 (s, 1 H), 4.53-4.61 (m, 1 H), 4.31-4.39 (m, 1 H), 3.83 (dt, *J*=12.2, 6.1 Hz, 1 H), 3.65-3.76 (m, 2 H), 3.54 (s, 3 H), 3.11-3.20 (m, 1 H), 2.98 (dd, *J*=12.3, 9.7 Hz, 1 H), 2.20-2.27 (m, 1 H), 1.72-1.83 (m, 1 H), 1.09 (d, *J*=6.1 Hz, 3 H), 0.95 (d, *J*=6.1 Hz, 3 H).

INTERMEDIO 174

(±)-*trans*-*terc*-Butil-4-((5-isopropoxipiridin-2-il)oxi)-3-etoxipiperidina-1-carboxilato



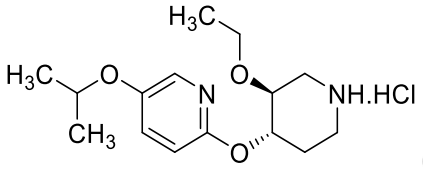
(I-174)

A una solución agitada de (±)-trans-terc-butil-3-hidroxi-4- ((5-isopropoxipiridin-2-il)oxi)piperidina-1-carboxilato (200 mg, 0.56 mmol) en THF (5 mL) se añadió NaH (60% en aceite mineral) (68.1 mg, 1.70 mmol) a 0 ºC. Después de 5 minutos, se añadió una solución

de yodoetano (0.1 mL, 1.13 mmol) en THF (1 mL) y la mezcla de reacción se agitó durante 3 hora a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se enfrió a 0 ºC. La reacción se apagó con agua helada. La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc (2 X 50 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron para proporcionar (±)-trans-*terc*-butil-4-((5-isopropoxipiridin-2-il)oxi)-3-etoxipiperidina-1-carboxilato. LCMS: m/z, 381.3 (M+1); tiempo de retención: 1.23 min. (Método LCMS: Columna: Waters Acquity UPLC BEH C18 (2.1 x 50 mm) 1.7 µm, Fse móvil A: Acetato de amonio 10 mM: acetonitrilo (95:5); Fase móvil B: Acetato de amonio 10 mM: acetonitrilo (5:95), Gradiente = 20-100 % de B durante 2 minutos, luego una retención de 0.3 minutos a 100 % de B; Temperatura 50 °C; Tasa de flujo: 0.7 mL/min; Detección: UV a 220 nm).

INTERMEDIO 175

(±)-*trans*-5-Isopropoxi-2-((3-etoxipiperidin-4-il)oxi)piridina.HCl



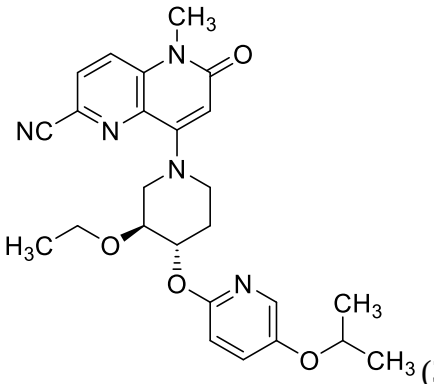
(I-175)

A una solución agitada de (±)-trans-terc-butil-4 - ((5-isopropoxipiridin-2-il)oxi)-3-metoxipiperidina-1-carboxilato (200 mg, 0.53 mmol) en DCM (5 mL) se añadió HCl (4 M en dioxano) (0.7 ml, 2.63 mmol) a 0 ºC. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. El disolvente se evaporó a presión reducida para producir (±)-trans-5-isopropoxi-2-((3-etoxipiperidin-4-il)oxi)piridina, HCl. LCMS: *m/z*, 281.2 (M+1); tiempo de retención: 1.28 min. (Método LCMS: Columna: Waters Acquity UPLC BEH C18 (2.1 x 50 mm) 1.7 µm, Fse móvil A: Acetato de amonio 10 mM: acetonitrilo (95:5); Fase móvil B: Acetato de amonio 10 mM: acetonitrilo (5:95), Gradiente = 20-100 % de B durante 2 minutos, luego una retención de 0.3 minutos a 100 % de B; Temperatura 50 °C; Tasa de flujo: 0.7 mL/min; Detección: UV a 220 nm).

EJEMPLOS 397 Y 398

trans-8-(4-((5-Isopropoxipiridin-2-il)oxi)-3-etoxipiperidin-1-il)-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-

1,5-naftiridina-2-carbonitrilo



(397-398)

A una solución agitada de (±)-trans-5-isopropoxi-2 - ((3-etoxipiperidin-4-il)oxi)piridina, HCl (190 mg, 0.60 mmol) en acetonitrilo (5 mL) se añadió DIPEA (0.5 ml, 2.63 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 5 min a temperatura ambiente y luego se añadió trifluorometanosulfonato de 6-ciano-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-4-ilo (175 mg, 0.52 mmol) . La mezcla de reacción se calentó a 85 °C durante 4 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y el solvente se eliminó bajo presión reducida para proporcionar el producto crudo, que se purificó mediante SFC preparativa (columna:[Celulosa-4(250 X 30) mm, 5 µm; % CO_2: 50%; Cosolvente%: 50% de MeOH; Flujo Total: 70.0 g/min; Contrapresión: 100 bar; Temperatura: 30 °C; UV: 300 nm).

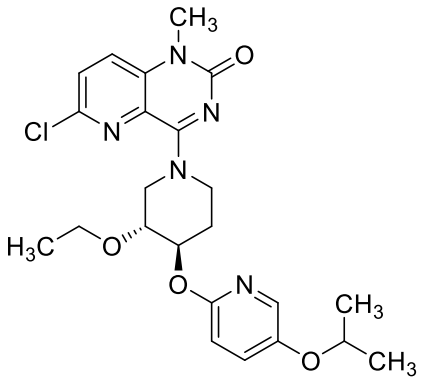
Ejemplos 397: LCMS: m/z, 464.3 (M+H); tiempo de retención: 1.92; Método LC/MS: Columna: Waters XBridge C18, 19 x 150 mm, Partículas de 5 µm; Fase móvil A: Acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: acetonitrilo; Gradiente: 20-65% B durante 20 minutos, luego se mantuvo 5 minutos a 100% B; Fluido: 15 mL/min. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 8.22-8.14 (m, 1H), 8.13-8.06 (m, 1H), 7.83 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.39 (dd, *J* = 3.1, 8.9 Hz, 1H), 6.78 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H),6.15 (s, 1H), 5.05 (dt, *J* = 4.4, 7.9 Hz, 1H), 4.52 (td, *J* = 6.1, 12.0 Hz, 1H), 4.20-4.09 (m, 1H), 3.77-3.55 (m, 4H), 3.54 (s, 3H), 3.29-3.15 (m, 2H), 2.31 -2.20 (m, 1H), 1.76-1.63 (m, 1H), 1.25 (d, *J* = 5.9 Hz, 6H), 1.06 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H).

Ejemplos 398: LCMS 464.3 (M+H); tiempo de retención: 1.92 min; Método LC/MS: Columna: Waters XBridge C18, 19 x 150 mm, Partículas de 5 µm; Fase móvil A: Acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: acetonitrilo; Gradiente: 20-65% B durante 20 minutos, luego se mantuvo 5 minutos a 100% B; Fluido: 15 mL/min. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm 8.21-8.12 (m, 1H), 8.11-8.05 (m, 1H), 7.82 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.39 (dd, *J* = 3.2, 8.8

Hz, 1H), 6.78 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H),6.15 (s, 1H), 5.09-4.99 (m, 1H), 4.52 (td, *J* = 6.1, 12.0 Hz, 1H), 4.21-4.10 (m, 1H), 3.78-3.55 (m, 4H), 3.54 (s, 3H), 3.28-3.18 (m, 2H), 2.34-2.18 (m,1H), 1.76-1.63 (m, 1H), 1.25 (d, *J* = 6.1 Hz, 6H), 1.06 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H).

EJEMPLO 399

(±)-*trans*-6-cloro-4-(3-etoxi-4-((5-isopropoxipiridin-2-il)oxi)piperidin-1-il)-1-metilpirido[3,2-d]pirimidin-2(1H)-ona;

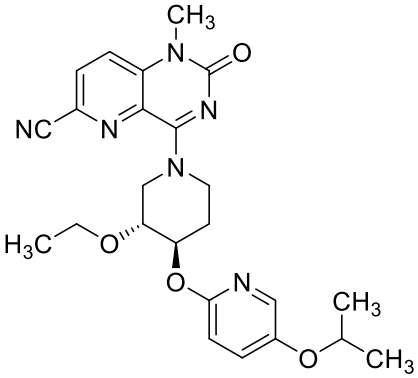


(399)

A una solución agitada de (±)-trans-2-((3-etoxipiperidin-4-il)oxi)-5-isopropoxipiridina (150 mg, 0.54 mmol) en acetonitrilo (15 mL) se añadió DIPEA (0.5 ml, 2.68 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 5 min a temperatura ambiente. Luego, se agregó 4,6-dicloro-1-metilpirido[3,2-d]pirimidin-2 (1H)-ona (246 mg, 1.07 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 85 °C durante 4 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y el disolvente se eliminó a presión reducida para producir el producto crudo, que se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (3% MeOH en DCM) para proporcionar (±)-trans-6-cloro-4-(3-etoxi-4-((5-isopropoxipiridin-2-il)oxi)piperidin-1-il)-1-metilpirido[3,2-d]pirimidin-2(1H)-ona. LCMS: *m/z*, 474.3 (M+1); tiempo de retención: 1.77 min. (Método LCMS: Columna: Waters Acquity UPLC BEH C18 (2.1 x 50 mm) 1.7 µm, Fse móvil A: Acetato de amonio 10 mM: acetonitrilo (95:5); Fase móvil B: Acetato de amonio 10 mM: acetonitrilo (5:95), Gradiente = 20-100 % de B durante 2 minutos, luego una retención de 0.3 minutos a 100 % de B; Temperatura 50 °C; Tasa de flujo: 0.7 mL/min; Detección: UV a 220 nm).

EJEMPLOS 400 Y 401

trans-4-(3-etoxi-4-((5-isopropoxipiridin-2-il)oxi)piperidin-1-il)-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropirido[3,2-d]pirimidina-6-carbonitrilo;



(400-401)

A una solución agitada de (±)-trans-6-cloro-4-(3-etoxi-4-((5-isopropoxipiridin-2-il) oxi)piperidin-1-il)-1-metilpirido[3,2-d]pirimidin-2(1H)-ona (180 mg, 0.38 mmol) en DMF (5 mL) se agregó zinc (37 mg, 0.57 mmol), cianuro de zinc (134 mg, 1.14 mmol) y TEA (0.2 mL, 1.52 mmol). La mezcla de reacción se desgasificó durante 5 min y se añadió dicloro [9,9-dimetil-4,5-bis(difenilfosfino)xanteno]paladio(II) (115 mg, 0.15 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 90 °C durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo y se filtró a través de una almohadilla de Celite. El filtrado se lavó con agua, salmuera y la capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se evaporó bajo presión reducida para obtener el producto crudo. El producto crudo se purificó mediante SFC preparativa [Método: Columna: Chiralpak IG(250 X 30)mm,5u; % CO_2: 60%; % Co disolvente: 40% de amoniaco metanólico 4 M en MeOH; Flujo Total: 100 g/min; Contrapresión: 100 bar; Temperatura: 35 °C; UV: 220 nm].

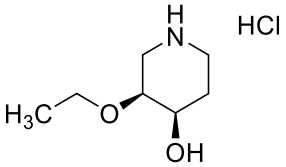
Ejemplo 400: LCMS: m/z, 465.3 (M+H); tiempo de retención: 1.97 min; Método LC/MS: Columna: Waters XBridge C18, 19 x 150 mm, Partículas de 5 µm; Fase móvil A: Acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: acetonitrilo; Gradiente: 20-65% B durante 20 minutos, luego se mantuvo 5 minutos a 100% B; Fluido: 15 mL/min. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 8.26 (d, J=9.0 Hz, 1H), 8.02 (d, J=9.0 Hz, 1H), 7.83 (d, J=3.2 Hz, 1H), 7.40 (dd, J=9.0, 3.2 Hz, 1H), 6.78 (d,J=9.0 Hz, 1H), 5.16-5.07 (m, 1H), 4.94-4.70 (m, 1H), 4.53 (dt, J=12.0, 6.1 Hz, 1H), 4.43-3.81 (m, 3H), 3.68-3.49 (m, 3H), 3.46 (s, 3H), 2.29 -2.17 (m, 1H), 1.74-1.62 (m, 1H), 1.25 (d, J=6.1 Hz, 6H), 1.05-0.87 (m, 3H).

Ejemplo 401: LCMS: m/z,: 465.2 (M+H); tiempo de retención: 1.97 min; Método

LC/MS: Columna: Waters XBridge C18, 19 x 150 mm, Partículas de 5 µm; Fase móvil A: Acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: acetonitrilo; Gradiente: 20-65% B durante 20 minutos, luego se mantuvo 5 minutos a 100% B; Fluido: 15 mL/min. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm 8.27 (d, J=9.0 Hz, 1H), 8.03 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.84 (d, J=2.9 Hz, 1H), 7.41 (dd, J=8.9, 3.1 Hz, 1H), 6.79 (d,J=9.0 Hz, 1H), 5.17-5.09 (m, 1H), 4.96-4.81 (m, 1H), 4.58-4.09 (m, 3H), 3.91 (br s, 1H), 3.67-3.51 (m, 3H), 3.47 (s, 3H), 2.28-2.20 (m, 1H),1.76-1.63 (m, 1H), 1.26 (d, J=6.1 Hz, 6H), 0.97 (br s, 3H).

INTERMEDIO 176

(+/-) *cis*-3-Etoxipiperidin-4-ol, sal de HCl.

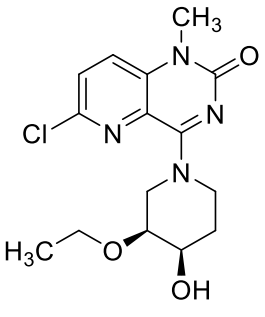


(I-176)

Se agregó una solución de 4 N de Hcl en dioxano (2.5 mL, 82 mmol) a una solución de *terc*-butil-cis-3-etoxi-4-hidroxipiperidina-1-carboxilato (2 g, 8.15 mmol) en DCM (15 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, después de las cuales se concentró bajo presión reducida para proporcionar sal de HCl, cis-3-etoxipiperidin-4-ol. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.58 (br s, 1 H), 8.28 (br s, 1 H), 3.77-3.90 (m, 1 H), 3.50-3.65 (m, 3 H), 2.88-3.18 (m, 4 H), 1.61-1.90 (m, 2 H), 1.14 (t, J=7.0 Hz, 3 H).

INTERMEDIO 177

(±)-*cis*-6-Cloro-4-(3-etoxi-4-hidroxipiperidin-1-il)-1-metilpirido[3,2-d]pirimidin-2(1H)-ona



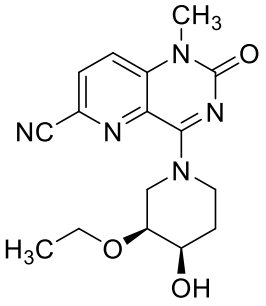
(I-177)

A una solución agitada de (±)-cis-3-etoxipiperidin-4-ol (0.7 g, 4.82 mmol) en

acetonitrilo (15 mL) se agregó DIPEA (2.5 mL, 14.5 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 5 min a temperatura ambiente. Luego, se agregó 4,6-dicloro-1-metilpirido[3,2-d]pirimidin-2 (1H)-ona (1,1 g, 4.82 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 85 °C durante 4 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y el disolvente se eliminó a presión reducida para producir el producto crudo, que se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (3% MeOH en DCM) para proporcionar (±)-cis-6-cloro-4-(3-etoxi-4-hidroxipiperidin-1-il)-1-metilpirido[3,2-d]pirimidin-2(1H)-ona. LCMS: *m/z*, 339.2 (M+1); tiempo de retención:0.83 min. (Método LCMS: Columna: Waters Acquity UPLC BEH C18 (2.1 x 50 mm) 1.7 µm, Fse móvil A: Acetato de amonio 10 mM: acetonitrilo (95:5); Fase móvil B: Acetato de amonio 10 mM: acetonitrilo (5:95), Gradiente = 20-100 % de B durante 2 minutos, luego una retención de 0.3 minutos a 100 % de B; Temperatura 50 °C; Tasa de flujo: 0.7 mL/min; Detección: UV a 220 nm).

INTERMEDIO 178

(±)-cis-4-(3-Etoxi-4-hidroxipiperidin-1-il)-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropirido[3,2-d] pirimidina-6-carbonitrilo



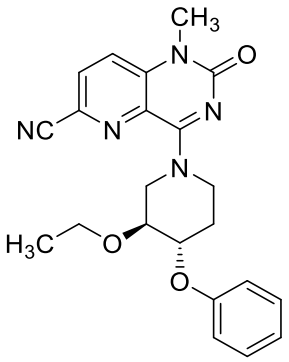
(I-178)

A una solución agitada de (±)-cis-6-cloro-4-(3-etoxi-4-hidroxipiperidin-1-il)-1-metilpirido[3,2-d]pirimidin-2(1H)-ona (0.5 g, 1.48 mmol) en DMF (5 mL) se añadió zinc (0.15 g, 2.21 mmol), cianuro de zinc (0,26 g, 2.21 mmol) y trietilamina (0.062 ml, 4.43 mmol). La mezcla de reacción se desgasificó durante 5 min y se añadió dicloro [9,9-dimetil-4,5-bis(difenilfosfino)xanteno]paladio(II) (0.11 g, 0.15 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 90 °C durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo y se filtró a través de una almohadilla de Celite. El filtrado se lavó con agua, salmuera y la capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro se filtró y se

evaporó bajo presión reducida para obtener el producto crudo, que se purificó por cromatografía de gel de sílice (3% MeOH en DCM) para proporcionar (±)-cis-4-(3-etoxi-4-hidroxipiperidin-1-il)-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropirido[3,2-d]pirimidina-6-carbonitrilo. LCMS: *m/z*, 329.2 (M+1); tiempo de retención: 0.71 min. (Método LCMS: Columna: Waters Acquity UPLC BEH C18 (2.1 x 50 mm) 1.7 µm, Fse móvil A: Acetato de amonio 10 mM: acetonitrilo (95:5); Fase móvil B: 10 mM NH_4OAc: acetonitrilo (5:95), Gradiente = 20-100 % de B durante 2 minutos, luego una retención de 0.3 minutos a 100 % de B; Temperatura: 50 °C; Tasa de flujo: 0.7 mL/min; Detección: UV a 220 nm).

EJEMPLOS 402 Y 403

trans-4-(3-etoxi-4-fenoxipiperidin-1-il)-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropirido[3,2-d] pirimidina-6-carbonitrilo



(402-403)

A una solución agitada de (±)-cis-4-(3-etoxi-4-hidroxipiperidin-1-il)-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropirido[3,2-d]pirimidina-6-carbonitrilo (100 mg, 0.0 mmol) en THF (5 mL), se agregó trifenilfosfina (120 mg, 0.45 mmol), DIAD (0.12 ml, 0.61 mmol) y fenol (43 mg, 0.45 mmol) secuencialmente a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó a 60 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y el solvente se eliminó bajo presión reducida para proporcionar el producto crudo, que se purificó mediante SFC preparativa (columna:[Luxcelulosa-4 (250 X 21.5) mm, 5 µm; % CO_2: 55%; % Co disolvente: 45% de MeOH; Flujo Total: 140.0 g/min; Contrapresión: 100 bar; Temperatura: 40 °C; UV: 220 nm).

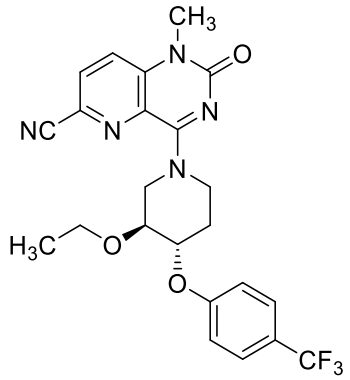
Ejemplo 402: LCMS: m/z, 406.1 (M+H); tiempo de retención: 1.69; Método LC/MS: Columna: Waters XBridge C18, 19 x 150 mm, Partículas de 5 µm; Fase móvil A: Acetato de

amonio 10 mM; Fase móvil B: acetonitrilo; Gradiente: 20-65% B durante 20 minutos, luego se mantuvo 5 minutos a 100% B; Fluido: 15 mL\min. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.27 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 8.02 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.37-7.23 (m, 2H), 7.08-6.99 (m, 2H), 6.93-7.00 (m, 1 H), 4.53-4.59 (m, 1 H), 3.53-3.67 (m, 3 H), 3.47 (s, 3 H), 2.16-2.26 (m, 1 H), 1.65-1.77 (m, 1 H), 0.89-1.05 (m, 3 H).

Ejemplo 403: LCMS 406.1 (M+H); tiempo de retención:1.69 min; LC/MS Método: Columna: Waters XBridge C18, 19 x 150 mm, Partículas de 5 µm; Fase móvil A: Acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: acetonitrilo; Gradiente: 20-65% B durante 20 minutos, luego se mantuvo 5 minutos a 100% B; Fluido: 15 mL\min. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm 8.27 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.02 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.37-7.24 (m, 2H), 7.10-6.99 (m, 2H), 6.99-6.88 (m, 1H), 5.01 -4.70 (m, 1H), 4.61-4.51 (m, 1H), 4.45-4.03 (m, 2H), 3.92 (s, 1H), 3.67-3.52 (m, 3H), 3.46 (s, 3H), 2.24-2.16 (m, 1H), 1.76-1.63 (m, 1H), 1.10-0.90 (m,3H).

Los ejemplos en la Tabla 31 se prepararon a partir de fenol apropiado de acuerdo con el procedimiento general descrito en los Ejemplos 402 y 403.

TABLA 31

Ej. No.	Estructura	Estéreo-Química	LCMS Método:	LCMS RT	M+H
404		Homoquiral	A	1,96	474,1
405		Homoquiral	A	1,86	474,1

ENSAYOS BIOLÓGICOS

Las propiedades farmacológicas de los compuestos de esta invención pueden confirmarse mediante varios ensayos biológicos. Los ensayos biológicos ejemplificados, que siguen, se han llevado a cabo con compuestos de la invención.

Ensayo 1: Ensayos de inhibición de DGK in vitro - Método A

Las reacciones de DGKα y DGKζ se realizaron utilizando liposomas extruidos (ensayos DGKα y DGKζ LIPGLO). Las reacciones se llevaron a cabo en MOPS 50 mM , pH 7,5, NaCl 100 mM, $MgCl_2$ 10 mM, $CaCl_2$ 1μM y DTT (tampón de ensayo) 1 mM. Las concentraciones de sustrato lipídico fueron PS 2 mM, DAG 0,25 mM y PC 2,75 mM para las reacciones de liposomas extruidos. Las reacciones se llevaron a cabo en 150 μ M ATP. Las concentraciones de enzima para DGKα y DGKζ fueron 5 nM.

Los estudios de inhibición de compuestos se llevaron a cabo de la siguiente manera: se transfirieron gotas de 50 nL de cada compuesto de prueba (concentración superior 10 mM con 11 puntos, series de dilución de 3 veces para cada compuesto) solubilizadas en DMSO se transfirieron a pozos de una placa blanca de 1536 pozos (Corning 3725). Se preparó una solución de enzima/sustrato de 5 mL a una concentración de reacción final 2x mediante la combinación 2.5 mL de solución de enzima 4x (20 nM DGKα o DGKζ (preparada como se describe a continuación) en tampón de ensayo) y 2.5 mL de solución de liposoma 4x (las composiciones se describen a continuación) y se incubó a temperatura ambiente durante 10 minutos. A continuación, se agregó una solución de enzima/sustrato 2x de 1μL a los pozos que contenían el compuesto de ensayo y se iniciaron las reacciones con la adición de 1 μ L 300 uM ATP. Las reacciones se dejaron continuar durante 1 h, después de lo cual se agregó 2μL de reactivo Glo (Promega V9101) y se incubó durante 40 minutos. A continuación, se agregó el reactivo de detección de quinasa 4μL y se incubó durante 30 minutos. La luminiscencia se registró utilizando un lector de microplacas EnVision. El porcentaje de inhibición se calculó a partir de la conversión de ATP generada por ninguna reacción de control enzimático para una inhibición del 100% y reacciones de solo vehículo para una inhibición del 0%. Los compuestos se evaluaron a 11 concentraciones para determinar la

IC_{50}.

Preparación de Liposomas 4x

La composición lipídica fue 5% en moles de DAG (Avanti 800811O), 40% en moles de PS (Avanti 840035P) y 55% en moles de PC (Avanti 850457) a una concentración total de lípidos de 15,2 mg/mL para la solución de liposomas 4x. Las PC, DAG y PS se disolvieron en cloroformo, se combinaron y se secaron al vacío hasta obtener una película delgada. Los lípidos se hidrataron a 20 mM en MOPS 50 mM pH 7,5, NaCl 100 mM, $MgCl_2$ 5mM, y se congelaron y descongelaron cinco veces. La suspensión lipídica se extruyó a través de un filtro de policarbonato de 100 nm once veces. La dispersión de luz dinámica se llevó a cabo para confirmar el tamaño de los liposomas (50-60 nm de radio). La preparación de los liposomas se almacenó a 4 °C durante cuatro semanas.

Expresión de Baculovirus de DGK αy DGKζHumana

Se generaron muestras de baculovirus DGK-alfa-TVMV-His-pFBgate humana y variante-2-transcripción de DGK-zeta-2-TVMV-His-pFBgate humana mediante el uso del sistema de expresión de baculovirus Bac-a-Bac (Invitrogen) de acuerdo con el protocolo del fabricante. El ADN utilizado para la expresión de DGK-alfa y DGK-zeta tiene las SEC ID NO: 1 y 3, respectivamente. La amplificación de baculovirus se logró utilizando células Sf9 infectadas en una proporción de 1:1500 virus/célula, y se hizo crecer durante 65 horas a 27 °C post-transfección.

La ampliación de la expresión para cada proteína se llevó a cabo en el Cellbag 50L WAVE-Bioreactor System 20/50 de GE Healthcare Bioscience. 12L de 2 x 10^6 células/células Sf9 ml (sistema de expresión, Davis, CA) cultivadas en el medio de insectos ESF921 (sistema de expresión) se infectaron con virus de stock a proporciones 1:200 virus/célula, y se cultivaron durante 66-68 horas a °C post-infección. El cultivo celular infectado se recolectó mediante centrifugación a 2000 rpm durante 20 min 4 ºC en una centrífuga SORVALL® RC12BP. Los sedimentos celulares se almacenaron a -70 ºC hasta su purificación.

Purificación de DGK-alfa y DGK-zeta humana

DGK αy DGKζ humana de longitud completa, cada una expresada contiene una secuencia de etiqueta Hexa-His de extremo C-terminal escindible de TVMV (SEQ ID NOs: 2 y 4, respectivamente) y producidas como se describe anteriormente, se purificaron a partir de pasta de células de insecto infectadas con baculovirus Sf9. Las células se lisaron utilizando el método de cavitación con nitrógeno con una bomba de nitrógeno (Parr Instruments), y los lisados se clarificaron por centrifugación. Los lisados clarificados se purificaron hasta un 90% de homogeneidad, utilizando tres pasos sucesivos de cromatografía en columna en un sistema ÄKTA Purifier Plus. La cromatografía en columna de tres pasos incluyó captura de resina de afinidad de níquel (es decir, HisTrap FF en bruto, GE Healthcare), seguida por cromatografía de exclusión por tamaño (es decir, grado de preparación HiLoad 26/600 Superdex 200, GE Healthcare para DGK-alfa y HiPrep 26/600 Sephacryl S 300_HR, GE Healthcare para DGK-zeta). El tercer paso fue la cromatografía de intercambio iónico, y difirió para las dos isoformas. DGK α se pulió utilizando la cromatografía de intercambio aniónico Q-Sepharose (GE Healthcare). DGK ζ se pulió utilizando la cromatografía de intercambio de cationes sefarosa SP (GE Healthcare). Las proteínas se administraron a concentraciones de ≥ 2 mg/ml. Los tampones de formulación fueron idénticos para ambas proteínas: Hepes 50 mM, pH 7.2, NaCl 500 mM, glicerol al 10% v/v, TCEP 1 mM y EDTA 0,5 mM.

Ensayo 2: Ensayos de inhibición de DGK in vitro - Método B

Las reacciones de DGK α y DGK ζ se realizaron utilizando liposomas extruidos (ensayos de DGKα y DGKζ LIPGLO). Las reacciones se llevaron a cabo en MOPS 50 mM , pH 7,5, NaCl 100 mM, $MgCl_2$ 10 mM, $CaCl_2$ 1μM y DTT (tampón de ensayo) 1 mM. Las concentraciones de sustrato lipídico fueron PS 2 mM, DAG 0,25 mM y PC 2,75 mM para las reacciones de liposomas extruidos (lípido total 5mM). Las reacciones se llevaron a cabo en 150 μ M ATP. Las concentraciones de enzima para DGKα y DGKζ fueron 5 nM.

Los estudios de inhibición de compuestos se llevaron a cabo de la siguiente manera: se transfirieron gotas de 25 nL de cada compuesto de prueba (concentración superior 10 mM con 11 puntos, series de dilución de 3 veces para cada compuesto) solubilizadas en DMSO se

transfirieron a pozos de una placa blanca de 1536 pozos (Corning 3725). Se preparó una solución de 5 mL de enzima/sustrato lípido a una concentración de reacción final 2x mediante la combinación de 2,5 mL de solución de enzima 4x (20 nM DGKαo DGKζ (preparado como se describe a continuación) en tampón de ensayo) y 2,5 mL de solución de micelas de detergente/ lipídicas 4x (composiciones descritas a continuación) e incubadas a temperatura ambiente durante 10 minutos. A continuación, se agregó de 1μL de solución de enzima/sustrato lipído2x a los pozos que contenían el compuesto de ensayo y se iniciaron las reacciones con la adición de 1 μL ATP 300 uM. Las reacciones se dejaron continuar durante 2 h, después de lo cual se agregó 2μL de reactivo Glo (Promega V9101) y se incubó durante 40 minutos. A continuación, se agregó el reactivo de detección de quinasa 4μL y se incubó durante 30 minutos. La luminiscencia se registró utilizando un lector de microplacas EnVision. El porcentaje de inhibición se calculó a partir de la conversión de ATP generada por ninguna reacción de control enzimático para una inhibición del 100% y reacciones de solo vehículo para una inhibición del 0%. Los compuestos se evaluaron a 11 concentraciones para determinar la IC_{50}.

Preparación de Liposomas 2x

La composición lipídica fue 5% en moles de DAG (Avanti 800811O), 40% en moles de PS (Avanti 840035P) y 55% en moles de PC (Avanti 850457) a una concentración total de lípidos de -8 mg/mL para la solución de liposomas. Las PC, DAG y PS se disolvieron en cloroformo, se combinaron y se secaron al vacío hasta obtener una película delgada. Los lípidos se hidrataron a 20 mM en MOPS 50 mM pH 7,5, NaCl 100 mM, $MgCl_2$ 5mM, y se congelaron y descongelaron cinco veces. La suspensión lipídica se extruyó a través de un filtro de policarbonato de 100 nm 10-12 veces. La dispersión de luz dinámica se llevó a cabo para confirmar el tamaño de los liposomas (50-60 nm de radio). La preparación de los liposomas se almacenó a 4 °C durante cuatro semanas.

Expresión de baculovirus de DGKα humano casi de longitud completa y DGKζ de longitud completa

Se generaron muestras de baculovirus MA-hDGKα-(S9-S727)-Ct-TVMV-His-

pFBgate humana y variante-2-TVMV-His-pFBgate de transcripción DGK-ζ humana de longitud completa mediante el uso del sistema de expresión de baculovirus Bac-a-Bac (Invitrogen) de acuerdo con el protocolo del fabricante (nota: MA- en nombre de los reactivos DGKα indica dos aminoácidos adicionales agregados previo a Ser-9). El ADN utilizado para la expresión de DGK-α9-727) y DGK-ζ tiene las SEQ ID NO: 5 y 3, respectivamente. La amplificación de baculovirus se logró utilizando células Sf9 infectadas en una proporción de 1:1500 virus/célula, y se hizo crecer durante 65 horas a 27 °C post-transfección.

La escala de expresión para la proteína DGK-α (9-727) casi de longitud completa se llevó a cabo en matraces de 2 L, y la DGKζ de longitud completa se realizó usando un Cellbag 50 L WAVE-Bioreactor System 20/50 de GE Healthcare Bioscience. Las proteínas se expresaron en diferentes volúmenes usando condiciones similares. Para la expresión de DGKα (9-727), se utilizaron matraces de 2 x 2 L cada uno contenía 0.8 L de volumen final de medio de cultivo, y se cultivó DGKζ a una escala de 12 L en una Cellbag de 50 L. Para cada uno, se sembró una densidad inicial de 2 x 10^6 células/mL de células Sf9 (Expression System, Davis, CA) en medio de insectos ESF921 (Expression System), se infectó con stock de virus en una proporción de virus/célula de 1:200 y se cultivó durante 66-68 horas a 27 °C después de la infección. Los cultivos de células infectadas se recolectaron mediante centrifugación a 2000 rpm durante 20 min a 4 ºC en una centrífuga SORVALL® RC12BP. Los sedimentos celulares se almacenaron a -80 ºC hasta su purificación.

Purificación de DGK-alfa y DGK-zeta humana

DGKα humano (9-727) y DGKζ de longitud completa, cada uno expresado contiene una secuencia de etiqueta Hexa-His de extremo C-terminal escindible con TVMV (SEQ ID NO: 2 y 4, respectivamente) y producidos como se describió anteriormente, se purificaron a partir de pasta de células de insectos infectadas con baculovirus Sf9. Las pastas celulares se descongelaron y se suspendieron en tampón (HEPES 50 mM, pH 7.2, NaCl 300 mM, glicerol al 10% v/v, TCEP 1 mM que contenía inhibidores de benzonasa e inhibidores de proteasa), a 1:10 v/v del volumen de cultivo original. La lisis se realizó mediante el uso del método de

cavitación de nitrógeno con una bomba de nitrógeno (Parr Instruments) y los lisados se clarificaron mediante centrifugación a alta velocidad. Los lisados clarificados se purificaron hasta ~90% de homogeneidad, usando dos o tres pasos sucesivos de cromatografía en columna, respectivamente, en un sistema ÄKTA Purifier Plus. Ambas isoformas se purificaron mediante la purificación por afinidad de níquel con elución en gradiente de imidazol (es decir, HisTrap FF, GE Healthcare), seguido de cromatografía de exclusión por tamaño (es decir, grado de preparación HiLoad 26/600 Superdex 200, GE Healthcare, para DGKα (9-727) y HiPrep 26/600 Sephacril S 300 HR, GE Healthcare, para DGKζ). Estos dos pasos proporcionaron DGK α (9-727) con una pureza >90%. Lograr una pureza similar para DGKζ de longitud completa requirió un tercer paso, que emplea la cromatografía de intercambio catiónico (SP Sepharose FF, GE Healthcare) y que eluye con un gradiente de NaCl. Los tampones de la formulación final fueron similares para ambas proteínas, con DGKα (9-727) preparado en Hepes 50 mM, pH 7.3, NaCl 300 mM, glicerol al 10% v/v y TCEP 1 mM, y DGKζ completo preparado en 50 mM Hepes, pH 7.3, NaCl 500 mM, glicerol al 5% v/v y TCEP 1 mM. Las proteínas se concentraron a 1-2 mg/mL, se congelaron instantáneamente y se mantuvieron a -80 ºC para un almacenamiento a largo plazo.

Ensayo 3: Ensayo de IL2 de células T Raji CD4

Se realizó un ensayo de IL-2 de 1536 pozos en un volumen de 4 µL usando células T CD4 pre-activadas y células Raji. Antes del ensayo, las células T CD4 se preactivaron mediante el tratamiento conα-CD3,α-CD28 y PHA a 1.5 µg/mL, 1 µg/mL y 10 µg/mL, respectivamente. Las células Raji se trataron con enterotoxina B estafilocócica (SEB) a 10.000 ng/mL. Los compuestos diluidos en serie se transfirieron primero a una placa de ensayo de 1536 pozos (Corning, n.º 3727), seguido de la adición de 2 µL de células T CD4 preactivadas (densidad final de 6000 células/pozos) y 2 µL de células Raji tratadas con SEB (2000 celulas/pozo). Después de 24 horas de incubación a 37 °C/incubador de CO_2 al 5%, se agregó 4 l de IL-2 reactivos de detección a la placa de ensayo (Cisbio, # 64IL2PEC). Las placas de ensayo se leyeron en un lector Envision. Para evaluar la citotoxicidad del compuesto, se incubaron células T Raji o CD4 con los compuestos diluidos en serie. Después de 24 horas de incubación, se agregaron 4 µl de Cell Titer Glo (Promega, # G7572)

y las placas se leyeron en un lector Envision. La concentración efectiva del 50% (IC_{50}) se calculó utilizando la fórmula logística de cuatro parámetros y = A+((BA)/(1+((C/x)^D))), donde A y B denotan la activación o inhibición del porcentaje mínimo y máximo, respectivamente, C es el IC_{50}, D es la pendiente de una colina y x representa la concentración del compuesto.

Ensayo 4: Ensayo de proliferación de células T CD8 de CellTiter-Glo

Se descongelaron células T CD8 humanas vírgenes congeladas en RPMI + FBS al 10%, se incubaron durante 2 h a 37°C, y se contaron. La placa de cultivo de tejidos de 384 pozos se recubrió durante la noche a 4°C con 20µl de CD3 antihumano a 0.1µg/ml en RPMI simple, que se retiró de la placa antes de agregar células T CD8 20k/40µL con 0.5µg/ml de CD28 antihumano soluble a cada pozo. Los compuestos se duplicaron en la placa celular inmediatamente después de que las células se colocaron en placas. Después de 72 h de incubación en una incubadora a 37 °C, se agregó a cada pozo 10µL de reactivo L CellTiter-glo (número de catálogo de Promega G7570). La placa se agitó vigorosamente durante 5 minutos, se incubó a temperatura ambiente durante otros 15 minutos y se leyó en un lector Envision para la proliferación de células T CD8. En análisis, 0.1 µg/ mL anti-CD3 y la señal de fondo de células T CD8 estimuladas con anti-CD28 0,5 µg/ml. El compuesto de referencia, 8-(4-(bis(4-fluorofenil)metil) piperazin-1-il)-5-metil-7-nitro-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2 -carbonitrilo, a 3µM se usó para establecer el rango del 100% y la EC_{50} estaba en el 50% absoluto para normalizar los datos.

Ensayo 5: Ensayo Reportero -DGK AP1

El reportero Jurkat AP1-luciferasa se generó utilizando el kit Reportero Cignal Lenti AP1 (luc) de SABiosciences (CLS-011L).

Los compuestos se transfirieron de una placa Echo LDV a los pozos individuales de una placa de 384 pozos (blanco, fondo sólido, opaco PE CulturPlate 6007768) utilizando un instrumento Echo550. El tamaño de la muestra fue de 30 nL por pozo; y una placa de destino por placa fuente. Las suspensiones celulares se prepararon transfiriendo 40 mL de células (2 x 20 ml) a tubos cónicos limpios de 50 mL. Las células se concentraron por

centrifugación (1200 rpm; 5 minutos; temperatura ambiente). Se eliminó el sobrenadante y todas las células se suspendieron en RPMI (Gibco 11875) + FBS al 10% para obtener una concentración de $1{,}35x10^6$ células/ml. Las células se agregaron manualmente usando una pipeta multicanal, 30 μ L/pozo de suspensión celular en una placa TC de 384 pozos que contiene los compuestos, $4{,}0 \times 10^4$ células por pozo. Las células se incubaron a temperatura ambiente durante 5 minutos.

Durante la incubación, se prepararon soluciones de anticuerpo anti-CD3 (αCD3) mezclando 3μL aCD3 (1.3 mg/mL) con 10 mL de medio [concentración final = 0.4 μg/mL]. A continuación, se mezcló 1.5 μ l aCD3 (1.3 mg/mL) con 0.5 mL de medio [concentración final = 4μg/ml]. Después de 20 minutos, se agregó 10μL de medio a todos los pozos de la columna 1, los pozos A a M y se agregó 10μL de αCD3 (4 μg/ml) por pozo en la columna 1, filas N a P como referencia. Luego usando una pipeta multicanal, se agregó 10μL de αCD3 (0.4ug/mL) por pozo. El células αCD3 tratadas con el compuesto estimulado +/- se incubaron a 37 °C, CO_2 al 5% durante 6 horas.

Durante este período de incubación, el reactivo Steady-Glo (Promega E2520) se descongeló lentamente a temperatura ambiente. A continuación, se agregó 20μL de reactivo Steady-Glo por pozo utilizando un dispensador combinado de múltiples gotas. Las burbujas se eliminaron mediante centrifugación (2000 rpm, temperatura ambiente, 10 segundos). Las células se incubaron a temperatura ambiente durante 5 minutos. Las muestras se caracterizaron midiendo las Unidades Relativas de Luz (RLU) con un instrumento lector de placas Envision en un protocolo de luminiscencia. Los datos se analizaron utilizando el compuesto de referencia, 8-(4-(bis (4-fluorofenil)metil)piperazin-1-il)-5-metil-7-nitro-6-oxo-5,6-dihidro-1. 5-naftiridina-2-carbonitrilo, para normalizar el 100% de la inhibición.

Ensayo 6: Ensayo de Linfocitos T Citotóxicos Murinos

Se desarrolló un ensayo de células T citolíticas (CTL) específicas a antígeno para evaluar funcionalmente la capacidad de los inhibidores de DGKαy DGKζ para mejorar la actividad de destrucción de células tumorales mediada por células T efectoras. Las células T CD8+ aisladas del ratón transgénico OT-1 reconocen células presentadoras de antígenos, MC38, que presentan el péptido derivado de la ovoalbúmina SIINFEKL. El reconocimiento

del antígeno cognado inicia la actividad citolítica de las células T CD8+ específicas a antígeno OT-1.

Las células CTL funcionales se generaron de la siguiente manera: Se aislaron esplenocitos OT-1 de ratones de 8-12 semanas de edad y se expandieron en presencia del péptido SIINFEKL a 1μ g/mL y mIL2 a 10 U/mL. Después de tres días, se añadieron medios nuevos con mIL2 U/ml. En el día 5 de la expansión, las células T CD8+ se aislaron y se prepararon para su uso. Las células CTL activadas pueden almacenarse congeladas durante 6 meses. Por separado, se pulsaron un millón de células tumorales MC38 con 1μ g/mL de péptido SIINFEKL-OVA durante 3 horas a 37 °C. Las células se lavaron (3X) con medio fresco para eliminar el exceso de péptido. Finalmente, las células CTL que se trataron previamente con inhibidores de la DGK durante 1 hora en una placa con fondo en U de 96 pozos se combinaron con las células tumorales MC38 cargadas con antígeno en una proporción de 1:10. Las células se centrifugaron a 700 rpm durante 5 minutos y se colocaron en una incubadora durante la noche a 37 °C. Después de 24 horas, el sobrenadante se recolectó para el análisis de niveles de citoquinas IFN- γ por AlphaLisa comprados de Perkin Elmer.

Ensayo 7: Ensayo de proliferación de PHA

Las células blásticas estimuladas con fitohemaglutinina (PHA) de stocks congelados se incubaron en medio RPMI (Gibco, ThermoFisher Scientific, Waltham, MA) suplementado con suero bovino fetal al 10% (Sigma Aldrich, St. Louis, MO) durante una hora antes de agregarse a pozos individuales de una placa de 384 pozos (10.000 células por pozo). Los compuestos se transfirieron a pozos individuales de una placa de 384 pozos y las células tratadas se mantuvieron a 37°C, CO_2 al 5% durante 72 h en un medio de cultivo que contiene IL2 humana (20 ng/ml) antes de medir el crecimiento usando el reactivo MTS [3- (4,5-dimetil-2-il)-5-(3-carboximetoxifenilo)-2-(4-sulfofenil) -2H-tetrazolio] siguiendo las instrucciones del fabricante (Promega, Madison, WI). El porcentaje de inhibición se calculó comparando los valores entre IL2 estimulada (0% de inhibición) y el control no estimulado (100% de inhibición). Las determinaciones de la concentración de inhibición (CI50) se calcularon basándose en una inhibición del 50% en el número de veces de inducción entre los

tratamientos estimulados con IL2 y tratamientos no estimulados.

Ensayo 8: Ensayo de células T CD8 humanas IFN-γ

Se descongelaron células T CD8 humanas vírgenes congeladas en medios AIM-V, se incubaron durante 2 h a 37 ºC y se contaron. La placa de cultivo de tejidos de 384 pozos se recubrió durante la noche a 4 ºC con 20 μL de CD3 anti-humano a 0.05μg/mL en PBS, que se retiró de la placa antes agregar 40,000 células por células T CD8 de 40 microlitros con 0.1μg/mL de CD28 anti-humano soluble a cada pozo. Los compuestos se transfirieron utilizando un manipulador de líquido Echo a la placa celular inmediatamente después de que las células se colocaron en placas. Después de 20 h de incubación en un incubador a 37 °C, 3 microlitros por sobrenadante de pozo se transfirieron a una nueva placa de ensayo blanca de 384 pozos para la medición de citocinas.

Se cuantificó Interferón-γ(IFN-γ) utilizando el kit AlphLISA (Cat # AL217) como se describe en el manual del fabricante (Perkin Elmer). Los conteos de cada pozo se convirtieron a una concentración IFN-γ(pg/mL). Los valores EC_{50} del compuesto se determinaron mediante el ajuste de 0.05μg/mL anti-CD3 más 0.1μg/mL de anti-CD28 como la línea de base, y la coestimulación de 3μM del compuesto de referencia, 8- (4-(bis(4-fluorofenil) metil)piperazin-1-il) -5-metil-7-nitro-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo, con anti-CD3 más anti-CD28 como activación al 100%.

Ensayo 9: Ensayo PERK de células T CD8 humanas

Se descongelaron células T CD8 humanas vírgenes congeladas en medios AIM-V, se incubaron durante 2 h a 37 ºC y se contaron. Las células T positivas para CD8 se agregaron a una placa de cultivo de tejidos de 384 pozos a 20.000 células por pozo en medio AIM-V. Se agregó un compuesto a cada pozo, luego se añadieron mAb anti-CD3 humano y anti-CD28 unidos a perlas a la concentración final de 0.3 μg/ml. Las células se incubaron a 37 ºC durante 10 minutos. La reacción se detuvo agregando tampón de lisis del kit AlphaLISA Surefire. (Perkin Elmer, cat# ALSU-PERK-A). El lisado (5)μL por pozo) se transfirió a una nueva placa de ensayo blanca de 384 pozos para la medición de activación pERK.

Se determinó el compuesto EC_{50} como la configuración anti-CD3 más anti-CD28 como línea de base, y la co-estimulación de 3μM 8-(4-(bis(4-fluorofenil) metil) piperazin-1-il) -5-metil-7-nitro-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo con anti-CD3 más anti-CD28 como activación al 100%.

Ensayo 10: Ensayo IFN- γ de Sangre entera humana

La sangre entera venosa humana (22.5μL por pozo), obtenida a partir de donantes sanos, se pre-trató con compuestos durante una hora a 37 °C en una incubadora humidificada de aire al 95%/CO_2 al 5%. La sangre fue estimulada con 2.5μL de CD3 anti-humano y mAb anti-CD28 a una concentración final de 1μg/ml cada uno durante 24 horas a 37 °C. Se midió IFN-γ en los sobrenadantes utilizando el kit AlphLISA (Cat # AL217).

El compuesto EC_{50} se determinó como la configuración de anti-CD3 más anti-CD28 como línea de base, y la coestimulación de 3μM del compuesto de referencia, 8-(4-(bis(4-fluorofenil)metil)piperazin-1-il)-5-metil-7-nitro-6-oxo-5,6-dihidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrilo, con anti-CD3 más anti-CD28 como activación al 100%.

Ensayo 11: Ensayo pERK de sangre entera humana DGK

El ensayo de fosforilación de ERK en sangre entera humana se realizó con sangre entera venosa humana obtenida de donantes sanos (extraída con heparina como anticoagulante). Se agregaron diluciones en serie de compuestos (11 puntos, 3 veces) en DMSO a placas de 384 pocillos a 20 nL/pocillo usando un dispensador acústico ECHO 550 (Labcyte) para lograr una concentración inicial final de 20 μM en el ensayo. Se agrego sangre entera humana heparinizada a la placa del compuesto a razón de 9 μl por pocillo y se incubó durante una hora a 37 °C en una incubadora humidificada al 95%, aire/CO_2 al 5%. Después de una hora de incubación del compuesto, se agregó al pocillo 1 μL de anticuerpo anti-CD3 humano (interno) en presencia de anticuerpo de entrecruzamiento IgG de cabra anti-ratón (4 μg/mL) a 1 μg/mL de concentración final para la estimulación de la vía y se incubó adicionalmente durante 15 minutos a 37 °C. La estimulación se detuvo al agregar 90 μL de tampón Fix/Lyse (BD 558049). Las células se lavaron y se tiñeron con anticuerpos anti-CD8 PE (BD 555635) durante 60 minutos a temperatura ambiente, se lavaron de nuevo

y se permeabilizaron en hielo mediante el uso de tampón Perm III (BD 558050) durante 30 minutos. Luego, las células se tiñeron con un anticuerpo Alexa Fluor® 647 anti-ERK1/2 fosfo (Thr202/Tyr204) (Bioleged 675504) durante 60 minutos a una dilución 1:50. Las muestras se lavaron y se resuspendieron en dPBS que contenía BSA al 1% (dPBS, Gibco 14190136; BSA, Sigma-Aldrich A9205). Muestras analizadas con Intellicyt® iQue Screener PLUS. La activación de pERK se cuantificó mediante el porcentaje de población positiva para pERK dentro de la población positiva para CD8. Los cálculos de las potencias de los compuestos se basaron en el compuesto interno a una concentración de 20 µM como una activación del 100% y el control anti-CD3 como una activación del 0%.

TABLA A

Datos de actividad

Ej. No.	DGKα LIPGLO IC_{50} (µM)	DGKα ADPGLO IC_{50} (µM)	DGKζ LIPGLO IC_{50} (µM)	HuCD8 INFG Normalizado EC_{50} (µM)	msCTL INFg IC_{50} (µM)	INFg Sangre entera Normalizado Agonista EC_{50} (µM)	DGK HWB pERK IC_{50} (µM)	CD8 GLO Normalizado EC_{50} (µM)
1	0.24	-	100	-	5.2	10	-	1.6
2	-	-	-	-	-	-	-	0.34
3	0.11	-	240	-	1.5	10	-	0.49
4	-	-	-	-	-	-	-	0.44
5	-	-	-	-	-	-	-	10
6	-	-	-	-	-	-	-	10
7	-	-	-	-	-	-	-	2.3
8	-	-	-	-	-	-	-	0.32
9	-	-	-	-	-	-	-	0.79
10	0.15	-	2.8	-	4.5	5.0	-	0.14
11	12	-	150	-	0.83	10	-	10
12	3.2	-	27	-	3.8	5.0	-	2.3

13	2.0	-	240	-	1.5	5.0	-	1.2
14	0.25	-	13	-	0.83	7.0	-	0.28
15	0.51	-	7.4	0.87	0.29	7.6	-	0.32
16	1.7	-	-	-	1.1	10	-	0.093
17	1.1	-	240	-	1.1	10	-	0.47
18	2.6	-	13	0.19	1.5	10	-	0.079
19	0.32	-	-	-	0.21	10	-	0.28
20	0.43	-	16	-	-	-	-	0.87
21	0.77	-	7.8	0.16	1.7	-	-	0.092
22	0.15	-	5.7	-	-	-	-	0.62
23	66	-	58	-	10	-	-	-
24	2.0	-	27	-	1.5	-	-	0.75
25	0.73	-	240	-	10	-	-	1.2
26	-	-	-	-	10	-	-	2.7
27	-	-	-	-	7.4	-	-	0.073
28	1.6	-	5.4	-	10	-	-	-
29	3.8	-	240	-	10	-	-	5.9
30	0.98	-	240	-	3.5	-	-	10
31	0.28	-	11	-	10	-	-	0.044
32	-	-	-	-	10	-	-	-
33	2.8	-	240	-	3.8	-	-	10
34	1.1	-	9.0	-	8.5	-	-	4.1
35	0.29	-	12	-	-	-	-	0.21
36	1.6	-	32	-	-	-	-	-
37	0.49	-	240	-	-	-	-	1.1
38	1.8	-	9.0	-	10	-	-	1.6
39	0.35	-	14	-	3.7	-	-	0.13
40	0.74	-	9.0	-	10	-	-	1.2

41	1.1	-	23	-	10	-	-	0.21
42	5.4	-	240	-	10	-	-	0.70
43	1.5	-	27	-	10	-	-	10
44	1.7	-	59	-	-	-	-	1.5
45	-	-	-	-	10	-	-	0.098
46	0.15	-	27	-	8.5	-	-	1.2
47	0.45	-	240	-	0.68	-	-	0.49
48	2.7	-	3.4	-	0.27	6.4	-	0.13
49	-	-	-	-	-	-	-	-
50	1.6	-	12	-	0.99	5.0	-	0.055
51	0.23	-	3.0	-	0.18	1.7	2.5	0.14
52	0.80	-	3.8	1.0	0.15	2.7	-	-
53	0.77	-	2.0	-	-	1.8	2.8	-
54	0.54	-	2.1	-	-	2.3	-	-
55	0.95	-	3.8	-	-	3.7	-	-
56	0.84	-	13	-	-	3.8	-	-
57	0.73	-	6.1	-	-	4.3	-	-
58	0.34	-	2.9	-	-	5.9	-	-
59	1.0	-	3.7	-	-	6.4	-	-
60	0.24	-	5.5	-	-	7.9	-	-
61	0.73	-	4.7	-	-	8.5	-	-
62	1.5	-	5.2	-	-	20	-	-
63	0.74	-	38	-	-	-	-	-
64	0.76	-	20	-	-	-	2.9	-
65	0.56	-	3.3	-	-	6.8	-	-
66	1.2	-	4.0	-	-	0.82	2.7	-
67	1.6	-	7.1	-	-	2.7	-	-
68	1.7	-	1.7	-	-	9.6	-	-

69	5.7	-	1.4	-	-	17	-	-
70	12	-	11	-	-	20	-	-
71	2.3	-	3.0	-	-	20	-	-
72	4.2	-	39	-	-	20	20	-
73	2.2	-	8.3	-	-	20	-	-
74	2,8	-	3.3	-	-	20	-	-
75	27	-	18	-	-	20	-	-
76	11	-	34	-	-	20	20	-
77	3.0	-	3.0	-	-	-	-	-
78	0.81	-	16	-	-	-	20	-
79	0.17	-	4.7	-	-	2.2	-	-
80	0.11	-	39	-	-	2.4	-	-
81	0.85	-	7.7	-	-	2.0	-	-
82	0.030	-	3.9	-	-	0.65	-	-
83	0.28	-	5.8	0.0025	-	0.36	-	-
84	0.048	-	23	-	-	1.2	-	-
85	0.080	-	3.0	0.61	-	2.2	-	-
86	0.72	-	2.9	-	-	0.69	-	-
87	0.050	-	2.5	-	-	2.0	-	-
88	0.12	-	8.3	-	-	0.88	-	-
89	0.037	-	5.6	-	-	0.98	-	-
90	0.047	-	50	-	-	5.6	-	-
91	0.065	-	14	-	-	4.4	-	-
92	0.028	0.00051	16	-	-	0.91	-	-
93	0.30	-	18	-	-	5.9	-	-
94	0.080	-	6.1	-	-	1.1	3.9	-
95	0.40	-	5.0	-	-	1.0	-	-
96	0.057	-	20	-	-	2.6	-	-

97	0.0042	-	11	-	-	1.9	3.0	-
98	0.22	-	43	-	-	1.2	-	-
99	2.5	-	21	-	-	2.9	-	-
100	0.11	-	28	-	-	2.7	-	-
101	0.43	-	6.8	-	-	1.4	-	-
102	0.068	-	83	-	-	3.3	-	-
103	0.33	-	7.7	-	-	1.5	5.5	-
104	0.076	-	15	-	-	1.8	1.1	-
105	2.6	-	11	-	-	2.0	-	-
106	0.081	-	83	-	-	2.2	-	-
107	0.13	-	24	-	-	13	-	-
108	0.91	-	11	-	-	3.0	-	-
109	0.12	-	29	-	-	4.2	-	-
110	0.24	-	27	-	-	3.0	-	-
111	0.17	-	25	-	-	3.3	-	-
112	0.34	-	7.5	-	-	4.1	-	-
113	0.31	-	12	-	-	4.1	-	-
114	0.51	-	60	-	-	-	-	-
115	2.7	-	15	-	-	-	-	-
116	0.45	-	13	-	-	4.7	-	-
117	2.0	-	20	-	-	4.6	-	-
118	0.25	-	52	-	-	4.7	-	-
119	0.24	-	20	-	-	6.6	-	-
120	0.35	-	73	-	-	4.7	-	-
121	1.8	-	9.9	-	-	6.7	-	-
122	0.017	-	28	-	-	5.8	-	-
123	0.028	0.003	-	-	-	19	-	-
124	1.4	-	28	-	-	20	-	-

125	0.83	-	17	-	-	20	-	-
126	6.5	-	250	-	-	20	-	-
127	0.45	-	250	-	-	20	-	-
128	0.39	-	45	-	-	20	-	-
129	3.4	-	13	-	-	20	-	-
130	0.13	-	100	-	-	-	-	-
131	3.1	-	250	-	-	-	-	-
132	0.011	-	4.3	-	-	-	-	-
136	0.81	-	250	-	-	20	-	-
137	0.036	-	0.92	-	-	-	-	-
138	0.024	0.0052	0.80	-	-	0.34	-	-
139	0.10	-	1.7	-	-	1.5	5.3	-
140	0.13	-	-	-	-	1.2	-	-
141	0.068	-	0.26	-	-	0.50	1.0	-
142	4.7	-	1.1	-	-	3.0	-	-
143	0.27	-	1.5	-	-	2.2	-	-
144	0.096	-	2.1	-	-	0.80	0.88	-
145	0.70	-	3.1	-	-	7.8	-	-
146	0.44	-	1.6	-	-	1.7	-	-
147	0.38	-	1.8	-	-	1.2	0.61	-
148	5.6	-	6.0	-	-	12	-	-
149	0.23	-	2.1	-	-	1.4	-	-
150	0.10	-	3.8	-	-	1.4	-	-
151	1.1	-	5.3	-	-	2.4	-	-
152	0.14	-	1.7	-	-	1.5	-	-
153	0.050	-	2.1	-	-	1.7	-	-
154	0.89	-	6.3	-	-	11	-	-
155	0.34	-	1.9	-	-	20	-	-

156	0.024	-	0.71	-	-	1.8	-	-
157	0.049	-	1.1	-	-	2.8	-	-
158	0.36	-	1.9	-	-	2.0	-	-
159	0.13	-	2.3	-	-	4.2	-	-
160	1.7	-	3.3	-	-	4.5	-	-
161	0.011	-	0.54	-	-	2.4	-	-
162	1.7	-	1.1	-	-	-	-	-
163	0.042	-	0.36	-	-	-	-	-
164	-	-	-	-	-	0.79	5.1	-
165	0.096	-	1.2	-	-	0.84	-	-
166	0.046	-	1.6	-	-	0.79	-	-
167	0.12	-	1.0	-	-	1.6	2.0	-
168	1.0	-	0.89	-	-	1.6	3.7	-
169	0.60	-	1.4	-	-	1.7	-	-
170	0.37	-	1.1	-	-	0.86	0.54	-
171	1.4	-	3.7	-	-	3.0	-	-
172	0.62	-	1.2	-	-	1.5	-	-
173	0.74	-	0.89	-	-	1.1	-	-
174	1.6	-	5.1	-	-	3.6	-	-
175	0.43	-	0.98	-	-	1.4	0.80	-
176	0.041	-	1.3	-	-	2.3	-	-
177	0.14	-	1.1	-	-	3.5	-	-
178	0.062	-	0.53	-	-	4.6	2.3	-
179	0.069	-	1.2	-	-	2.4	-	-
180	0.045	-	1.0	-	-	-	-	-
181	0.061	-	1.4	-	-	-	-	-
182	1.1	-	1.8	-	-	2.8	-	-
183	0.71	-	0.94	-	-	2.6	-	-

184	1.4	-	6.0	-	-	4.0	-	-
185	77	-	250	-	-	-	-	-
186	0.61	-	0.62	-	-	1.6	-	-
187	1.7	-	1.5	-	-	1.7	1.8	-
188	1.8	-	8.7	-	-	6.4	-	-
189	1.4	-	4.1	-	-	20	-	-
190	2.2	-	3.1	-	-	20	-	-
191	1.8	-	8.6	-	-	20	-	-
192	0.049	-	0.42	-	-	0.29	-	-
193	0.28	0.040	2.2	-	-	0.37	0.40	-
194	1.4	0.75	1.8	-	-	1.8	3.0	-
195	0.0042	-	0.58	-	-	0.33	-	-
196	0.037	-	1.0	-	-	0.29	-	-
197	0.011	0.0054	0.25	-	-	0.57	0.60	-
198	0.16	-	1.3	-	-	3.1	-	-
199	0.051	-	1.7	-	-	2.1	-	-
200	0.039	-	1.6	-	-	1.5	3.3	-
201	0.32	-	0.30	-	-	0.92	3.9	-
202	0.11	-	0.70	-	-	2.0	-	-
203	0.25	-	0.23	-	-	-	-	-
204	0.20	-	0.33	-	-	-	-	-
205	0.16	-	0.071	-	-	0.37	-	-
206	0.62	-	0.23	-	-	0.41	3.6	-
207	0.73	-	1.7	-	-	1.3	12	-
208	0.28	-	0.30	-	-	2.1	-	-
209	0.26	-	3.1	-	-	1.8	18	-
210	0.35	-	0.50	-	-	1.2	13	-
211	0.093	-	0.50	-	-	3.9	-	-

212	0.46	-	13	-	-	1.9	-	-
213	0.031	-	0.14	-	-	4.9	-	-
214	0.044	-	3.6	-	-	5.0	-	-
215	0.025	-	0.99	-	-	2.1	-	-
216	0.30	-	1.2	-	-	1.4	14	-
217	0.95	-	7.1	-	-	20	-	-
218	0.43	-	0.82	-	-	20	-	-
219	0.48	-	2.6	-	-	-	-	-
220	0.41	-	4.0	-	-	-	-	-
221	0.35	-	1.8	-	-	-	-	-
222	0.85	-	1.6	-	-	3.9	-	-
223	0.26	-	1.3	-	-	17	-	-
224	0.63	-	1.0	-	-	5.8	-	-
225	0.94	-	2.9	-	-	1.8	-	-
226	1.2	-	0.37	-	-	2.4	-	-
227	0.88	-	3.7	-	-	4.2	-	-
228	0.94	-	1.9	-	-	1.1	1.5	-
229	0.28	-	250	-	-	-	-	-
230	3.3	-	250	-	-	-	-	-
231	0.49	1.6	83	-	-	0.51	0.40	-
232	0.016	-	4.3	-	-	7.0	-	-
233	0.018	-	0.39	-	-	3.3	-	-
234	0.31	-	0.62	-	-	9.3	-	-
235	0.44	-	4.8	-	-	5.2	-	-
236	2.2	-	250	-	-	20	-	-
237	0.56	-	4.0	0.34	0.20	3.3	-	-
238	0.70	-	12	0.16	-	-	-	-
239	0.78	-	27	0.82	-	-	-	-

240	0.30	-	41	1.0	0.58	5.3	-	-
241	0.058	-	22	1.3	0.57	10	-	-
243	-	0.59	0.36	-	-	-	0.59	-
244	-	0.32	0.92	-	-	0.78	3.1	-
245	-	0.43	0.050	-	-	0.41	0.80	-
246	-	0.069	0.87	-	-	0.45	0.83	-
247	-	1.9	0.081	-	-	-	0.74	-
248	-	0.080	0.081	-	-	-	0.74	-
249	-	2.0	0.050	-	-	-	0.49	-
250	-	0.098	1.8	-	-	-	2.1	-
251	-	31	0.056	-	-	-	1.8	-
252	-	10	2.0	-	-	-	3.5	-
253	-	4.3	0.33	-	-	-	2.3	-
254	-	22	0.98	-	-	-	2.3	-
255	-	17	0.81	-	-	-	2.2	-
256	-	24	2.7	-	-	-	4.7	-
257	-	5.2	0.029	-	-	-	0.80	-
258	-	16	0.68	-	-	-	1.2	-
259	-	1.1	150	-	-	20	-	-
260	-	1.9	140	-	-	-	-	-
261	-	0.20	1.4	-	-	0.91	1.5	-
262	-	3.7	15	-	-	12	-	-
263	-	0.21	0.11	-	-	0.18	0.20	-
264	-	4.0	17	-	-	6.5	-	-
265	-	8.5	250	-	-	20	-	-
266	-	0.21	8.1	-	-	4.4	-	-
267	-	0.26	10	-	-	17	-	-
268	-	1.3	17	-	-	13	-	-

269	-	0.047	1.5	-	-	1.6	2.1	-
270	-	2.4	12	-	-	5.4	-	-
271	-	10	28	-	-	20	-	-
272	-	19	24	-	-	16	-	-
273	-	-	4.7	-	-	-	-	-
274	-	14	15	-	-	8.2	-	-
276	-	1.0	2.0	-	-	1.0	-	-
277	-	4.9	3.9	-	-	4.5	-	-
278	-	2.4	1.2	-	-	0.64	-	-
279	-	6.5	3.6	-	-	8.7	-	-
280	-	0.38	170	-	-	20	-	-
281	-	2.7	2.8	-	-	9.8	-	-
282	-	12	14	-	-	-	-	-
283	-	0.78	22	-	-	-	-	-
284	-	23	120	-	-	-	20	-
285	-	30	130	-	-	-	20	-
286	-	5.2	9.2	-	-	-	8.7	-
287	-	3.2	7.4	-	-	-	-	-
288	-	4.3	130	-	-	-	20	-
289	-	4.0	130	-	-	-	20	-
290	-	8.7	130	-	-	-	-	-
291	-	1.4	130	-	-	-	-	-
292	-	10	130	-	-	-	20	-
293	-	5.3	85	-	-	-	20	-
294	-	2.3	19	-	-	-	-	-
295	-	11	0.96	-	-	-	-	-
296	-	0.058	5.0	-	-	-	13	-
297	-	0.41	0.46	-	-	-	0.68	-

298	-	0.19	0.41	-	-	-	0.91	-
299	-	0.24	1.9	-	-	-	0.78	-
300	-	0.49	47	-	-	-	8.3	-
301	-	0.19	6.1	-	-	-	11	-
302	-	-	-	-	-	-	-	-
303	-	0.68	0.13	-	-	-	0.38	-
304	-	-	-	-	-	-	-	-
305	-	0.94	0.25	-	-	-	0.73	-
307	-	0.029	0.92	-	-	-	0.17	-
308	-	4.3	3.1	-	-	-	-	-
309	-	2.8	7.8	-	-	-	4.0	-
310	-	3.8	4.6	-	-	-	9.9	-
312	-	6.6	10	-	-	-	6.0	-
313	-	11	11	-	-	-	7.1	-
314	-	21	13	-	-	-	16	-
315	-	2.9	21	-	-	-	-	-
316	-	-	-	-	-	-	-	-
317	-	-	-	-	-	-	-	-
318	-	130	130	-	-	-	20	-
319	-	61	130	-	-	-	-	-
320	-	5.0	120	-	-	-	-	-
321	-	11	9.9	-	-	-	-	-
322	-	6.8	78	-	-	-	20	-
323	-	3.5	18	-	-	-	12	-
324	-	130	130	-	-	-	20	-
325	-	49	50	-	-	-	20	-
326	-	12	40	-	-	-	-	-
327	-	1.3	3.8	-	-	-	1.9	-

328	-	0.17	-	-	-	-	-	-
329	-	5.9	83	-	-	-	13	-
330	-	6.3	77	-	-	-	20	-
331	-	14	19	-	-	-	11	-
332	-	13	9.1	-	-	-	16	-
333	-	8.7	28	-	-	-	5.5	-
334	-	24	7.8	-	-	-	20	-
335	-	2.0	13	-	-	-	-	-
336	-	4.5	0.56	-	-	-	-	-
337	-	24	1.9	-	-	-	-	-
338	-	3.8	7.4	-	-	-	-	-
339	-	38	1.2	-	-	-	-	-
340	-	0.35	1.5	-	-	-	-	-
341	-	0.28	0.53	-	-	-	0.59	-
342	-	0.58	0.96	-	-	-	0.84	-
343	-	0.11	0.13	-	-	-	0.32	-
344	-	6.5	85	-	-	-	20	-
345	-	0.85	0.89	-	-	-	0.82	-
346	-	38	40	-	-	-	20	-
347	-	0.044	0.12	-	-	-	0.35	-
348	-	-	36	-	-	-	-	-
349	-	0.077	0.11	-	-	-	-	-
350	-	0.33	0.58	-	-	-	-	-
351	-	0.13	0.16	-	-	-	0.21	-
352	-	2.4	12	-	-	-	12	-
353	-	0.61	2.0	-	-	-	-	-
354	-	-	-	-	-	-	20	-
355	-	13	13	-	-	-	20	-

356	-	1.8	0.62	-	-	-	3.9	-
357	-	68	63	-	-	-	20	-
358	-	1.4	6.9	-	-	-	7.0	-
359	-	10	-	-	-	-	20	-
360	-	0.26	0.28	-	-	-	0.70	-
361	-	0.96	0.21	-	-	-	3.0	-
362	-	11	3.5	-	-	-	20	-
363	-	0.56	0.58	-	-	-	1.1	-
364	-	3.2	3.4	-	-	-	20	-
365	-	0.20	0.21	-	-	-	0.60	-
366	-	13	14	-	-	-	20	-
367	-	0.45	0.18	-	-	-	0.64	-
368	-	4.0	10	-	-	-	-	-
369	-	0.25	0.19	-	-	-	0.62	-
370	-	5.1	5.6	-	-	-	6.7	-
371	-	9.1	4.0	-	-	-	3.6	-
372	-	24	9.8	-	-	-	18	-
373	-	0.52	2.4	-	-	-	1.6	-
374	-	25	97	-	-	-	20	-
375	-	0.48	1.8	-	-	-	2.3	-
376	-	4.3	14	-	-	-	20	-
377	-	0.13	0.075	-	-	-	0.45	-
378	-	7.7	5.2	-	-	-	10	-
379	-	0.58	3.1	-	-	-	7.0	-
380	-	1.3	14	-	-	-	20	-
381	-	0.31	7.4	-	-	-	0.24	-
382	-	17	130	-	-	-	20	-
383	-	6.1	8.6	-	-	-	20	-

384	-	0.82	0.75	-	-	-	4.0	-
385	-	100	130	-	-	-	-	-
386	-	130	42	-	-	-	20	-
387	-	2.1	0.097	-	-	-	0.65	-
388	-	-	-	-	-	-	20	-
389	-	2.5	0.27	-	-	-	3.0	-
390	-	2.2	1.9	-	-	-	20	-
391	-	-	-	-	-	-	17	-
392	-	42	24	-	-	-	13	-
393	-	1.1	0.38	-	-	-	0.68	-
394	-	14	51	-	-	-	6.2	-
395	-	0.32	0.069	-	-	-	0.91	-
396	-	38	3.6	-	-	-	14	-
397	-	-	0.42	-	-	-	0.14	-
398	-	-	1.2	-	-	-	2.8	-
400	-	6.1	0.70	-	-	-	9.2	-
401	-	0.83	0.39	-	-	-	2.3	-
402	-	2.1	0.90	-	-	-	2.8	-
403	-	19	5.3	-	-	-	11	-
404	-	5.6	1.2	-	-	-	1.3	-
405	-	7.3	14	-	-	-	-	-
283A	-	26	14	-	-	-	-	-
283B	-	42	42	-	-	-	-	-

La Tabla A enumera los valores de la actividad de IC_{50} de la inhibición de DGK in vitro medidos en los ensayos de liposomas DGKαy DGKζ (LIPGLO).

Los compuestos de la presente invención poseen actividad como inhibidor(es) de uno o ambos de las enzimas DGKα y DGKζ, y por lo tanto, se pueden usar en el tratamiento de

enfermedades asociadas con la inhibición de la actividad de DGKαy DGKζ.

Secuencia de nucleótidos que codifica hDGK α - (M1-S735) -Ct-TVMV-His:

```
   1   ATGGCCAAGG AGAGGGGCCT AATAAGCCCC AGTGATTTTG CCCAGCTGCA
   51  AAAATACATG GAATACTCCA CCAAAAAGGT CAGTGATGTC CTAAAGCTCT
   101 TCGAGGATGG CGAGATGGCT AAATATGTCC AAGGAGATGC CATTGGGTAC
   151 GAGGGATTCC AGCAATTCCT GAAAATCTAT CTCGAAGTGG ATAATGTTCC
   201 CAGACACCTA AGCCTGGCAC TGTTTCAATC CTTTGAGACT GGTCACTGCT
   251 TAAATGAGAC AAATGTGACA AAAGATGTGG TGTGTCTCAA TGATGTTTCC
   301 TGCTACTTTT CCCTTCTGGA GGGTGGTCGG CCAGAAGACA AGTTAGAATT
   351 CACCTTCAAG CTGTACGACA CGGACAGAAA TGGGATCCTG GACAGCTCAG
  401  AAGTGGACAA AATTATCCTA CAGATGATGC GAGTGGCTGA ATACCTGGAT
  451  TGGGATGTGT CTGAGCTGAG GCCGATTCTT CAGGAGATGA TGAAAGAGAT
   501 TGACTATGAT GGCAGTGGCT CTGTCTCTCA AGCTGAGTGG GTCCGGGCTG
   551 GGGCCACCAC CGTGCCACTG CTAGTGCTGC TGGGTCTGGA GATGACTCTG
   601 AAGGACGACG GACAGCACAT GTGGAGGCCC AAGAGGTTCC CCAGACCAGT
   651 CTACTGCAAT CTGTGCGAGT CAAGCATTGG TCTTGGCAAA CAGGGACTGA
   701 GCTGTAACCT CTGTAAGTAC ACTGTTCACG ACCAGTGTGC CATGAAAGCC
   751 CTGCCTTGTG AAGTCAGCAC CTATGCCAAG TCTCGGAAGG ACATTGGTGT
   801 CCAATCACAT GTGTGGGTGC GAGGAGGCTG TGAGTCCGGG CGCTGCGACC
   851 GCTGTCAGAA AAAGATCCGG ATCTACCACA GTCTGACCGG GCTGCATTGT
   901 GTATGGTGCC ACCTAGAGAT CCACGATGAC TGCCTGCAAG CGGTGGGCCA
   951 TGAGTGTGAC TGTGGGCTGC TCCGGGATCA CATCCTGCCT CCATCTTCCA
   1001      TCTATCCCAG TGTCCTGGCC TCTGGACCGG ATCGTAAAAA TAGCAAAACA
   1051      AGCCAGAAGA CCATGGATGA TTTAAATTTG AGCACCTCTG AGGCTCTGCG
   1101      GATTGACCCT GTTCCTAACA CCCACCCACT TCTCGTCTTT GTCAATCCTA
   1151      AGAGTGGCGG GAAGCAGGGG CAGAGGGTGC TCTGGAAGTT CCAGTATATA
   1201      TTAAACCCTC GACAGGTGTT CAACCTCCTA AAGGATGGTC CTGAGATAGG
   1251      GCTCCGATTA TTCAAGGATG TTCCTGATAG CCGGATTTTG GTGTGTGGTG
   1301      GAGACGGCAC AGTAGGCTGG ATTCTAGAGA CCATTGACAA AGCTAACTTG
   1351      CCAGTTTTGC CTCCTGTTGC TGTGTTGCCC CTGGGTACTG GAAATGATCT
   1401      GGCTCGATGC CTAAGATGGG GAGGAGGTTA TGAAGGACAG AATCTGGCAA
   1451      AGATCCTCAA GGATTTAGAG ATGAGTAAAG TGGTACATAT GGATCGATGG
   1501      TCTGTGGAGG TGATACCTCA ACAAACTGAA GAAAAAAGTG ACCCAGTCCC
   1551      CTTTCAAATC ATCAATAACT ACTTCTCTAT TGGCGTGGAT GCCTCTATTG
   1601      CTCATCGATT CCACATCATG CGAGAGAAAT ATCCGGAGAA GTTCAACAGC
   1651      AGAATGAAGA ACAAGCTATG GTACTTCGAA TTTGCCACAT CTGAATCCAT
   1701      CTTCTCAACA TGCAAAAAGC TGGAGGAGTC TTTGACAGTT GAGATCTGTG
   1751      GGAAACCGCT GGATCTGAGC AACCTGTCCC TAGAAGGCAT CGCAGTGCTA
   1801      AACATCCCTA GCATGCATGG TGGCTCCAAC CTCTGGGGTG ATACCAGGAG
   1851      ACCCCATGGG GATATCTATG GGATCAACCA GGCCTTAGGT GCTACAGCTA
   1901      AAGTCATCAC CGACCCTGAT ATCCTGAAAA CCTGTGTACC AGACCTAAGT
   1951      GACAAGAGAC TGGAAGTGGT TGGGCTGGAG GGTGCAATTG AGATGGGCCA
   2001      AATCTATACC AAGCTCAAGA ATGCTGGACG TCGGCTGGCC AAGTGCTCTG
   2051      AGATCACCTT CCACACCACA AAAACCCTTC CCATGCAAAT TGACGGAGAA
   2101      CCCTGGATGC AGACGCCCTG TACAATCAAG ATCACCCACA AGAACCAGAT
   2151      GCCCATGCTC ATGGGCCCAC CCCCCCGCTC CACCAATTTC TTTGGCTTCT
   2201      TGAGCGGATC CTCGGAGACA GTGCGGTTTC AGGGACACCA CCACCATCAC
   2251      CACTGA
```

(SEQ ID NO: 1)

Secuencia de aminoácidos de hDGKα- (M1-S735) -Ct-TVMV-His:

```
0001 MAKERGLISP SDFAQLQKYM EYSTKKVSDV LKLFEDGEMA KYVQGDAIGY EGFQQFLKIY 0060
0061 LEVDNVPRHL SLALFQSFET GHCLNETNVT KDVVCLNDVS ciFSLLEGGR PEDKLEFTFK 0120
0121 LYDTDRNGIL DSSEVDKIIL QMMRVAEilD WDVSELRPIL QEMMKEIDYD GSGSVSQAEW 0180
0181 VRAGATTVPL LVLLGLEMTL KDDGQHMWRP KRFPRPVYCN LCESSIGLGK QGLSCNLCKY 0240
0241 TVHDQCAMKA LPCEVStiAK SRKDIGVQSH VWVRGGCESG RCDRCQKKIR IYHSLTGLHC 0300
0301 VWCHLEIHDD CLQAVGHECD CGLLRDHILP PSSIYPSVLA SGPDRKNSKT SQKTMDDLNL 0360
0361 STSEALRIDP VPNTHPLLVF VNPKSGGKQG QRVLWKFQYI LNPRQVFNLL KDGPEIGLRL 0420
0421 FKDVPDSRIL VCGGDGTVGW ILETIDKANL PVLPPVAVLP LGTGNDLARC LRWGGGYEGQ 0480
0481 NLAKILKDLE MSKVVHMDRW SVEVIPQQTE EKSDPVPFQI INNYFSIGVD ASIAHRFHIM 0540
0541 REKYPEKFNS RMKNKLWYFE FATSESIFST CKKLEESLTV EICGKPLDLS NLSLEGIAVL 0600
0601 NIPSMHGGSN LWGDTRRfG DIYGINQALG ATAKVITDPD ILKTCVPDLS DKRLEVVGLE 0660
0661 GAIEMGQIYT KLKNAGRRLA KCSEITFHTT KTLPMQIDGE PWMQTPCTIK ITHKNQMPML 0720
0721 MGPPPRSTNF FGFLSGSSET VRFQGHHHHH H  0751
```

(SEQ ID NO: 2)

Secuencia de nucleótidos que codifica hDGKζ- (M1-A928)-variante de transcripción -2 Ct-TVMV-His:

```
1    ATGGAGCCGC GGGACGGTAG CCCCGAGGCC CGGAGCAGCG ACTCCGAGTC
51   GGCTTCCGCC TCGTCCAGCG GCTCCGAGCG CGACGCCGGT CCCGAGCCGG
101  ACAAGGCGCC GCGGCGACTC AACAAGCGGC GCTTCCCGGG GCTGCGGCTC
151  TTCGGGCACA GGAAAGCCAT CACGAAGTCG GGCCTCCAGC ACCTGGCCCC
201  CCCTCCGCCC ACCCCTGGGG CCCCGTGCAG CGAGTCAGAG CGGCAGATCC
251  GGAGTACAGT GGACTGGAGC GAGTCAGCGA CATATGGGGA GCACATCTGG
301  TTCGAGACCA ACGTGTCCGG GGACTTCTGC TACGTTGGGG AGCAGTACTG
351  TGTAGCCAGG ATGCTGCAGA AGTCAGTGTC TCGAAGAAAG TGCGCAGCCT
401  GCAAGATTGT GGTGCACACG CCCTGCATCG AGCAGCTGGA GAAGATAAAT
451  TTCCGCTGTA AGCCGTCCTT CCGTGAATCA GGCTCCAGGA ATGTCCGCGA
501  GCCAACCTTT GTACGGCACC ACTGGGTACA CAGACGACGC CAGGACGGCA
551  AGTGTCGGCA CTGTGGGAAG GGATTCCAGC AGAAGTTCAC CTTCCACAGC
601  AAGGAGATTG TGGCCATCAG CTGCTCGTGG TGCAAGCAGG CATACCACAG
651  CAAGGTGTCC TGCTTCATGC TGCAGCAGAT CGAGGAGCCG TGCTCGCTGG
701  GGGTCCACGC AGCCGTGGTC ATCCCGCCCA CCTGGATCCT CCGCGCCCGG
751  AGGCCCCAGA ATACTCTGAA AGCAAGCAAG AAGAAGAAGA GGGCATCCTT
801  CAAGAGGAAG TCCAGCAAGA AAGGGCCTGA GGAGGGCCGC TGGAGACCCT
851  TCATCATCAG GCCCACCCCC TCCCCGCTCA TGAAGCCCCT GCTGGTGTTT
901  GTGAACCCCA AGAGTGGGGG CAACCAGGGT GCAAAGATCA TCCAGTCTTT
951  CCTCTGGTAT CTCAATCCCC GACAAGTCTT CGACCTGAGC CAGGGAGGGC
1001       CCAAGGAGGC GCTGGAGATG TACCGCAAAG TGCACAACCT GCGGATCCTG
1051       GCGTGCGGGG GCGACGGCAC GGTGGGCTGG ATCCTCTCCA CCCTGGACCA
1101       GCTACGCCTG AAGCCGCCAC CCCCTGTTGC CATCCTGCCC CTGGGTACTG
1151       GCAACGACTT GGCCCGAACC CTCAACTGGG GTGGGGGCTA CACAGATGAG
1201       CCTGTGTCCA AGATCCTCTC CCACGTGGAG GAGGGGAACG TGGTACAGCT
1251       GGACCGCTGG GACCTCCACG CTGAGCCCAA CCCCGAGGCA GGGCCTGAGG
1301       ACCGAGATGA AGGCGCCACC GACCGGTTGC CCCTGGATGT CTTCAACAAC
1351       TACTTCAGCC TGGGCTTTGA CGCCCACGTC ACCCTGGAGT TCCACGAGTC
```

```
1401      TCGAGAGGCC AACCCAGAGA AATTCAACAG CCGCTTTCGG AATAAGATGT
1451      TCTACGCCGG GACAGCTTTC TCTGACTTCC TGATGGGCAG CTCCAAGGAC
1501      CTGGCCAAGC ACATCCGAGT GGTGTGTGAT GGAATGGACT TGACTCCCAA
1551      GATCCAGGAC CTGAAACCCC AGTGTGTTGT TTTCCTGAAC ATCCCCAGGT
1601      ACTGTGCGGG CACCATGCCC TGGGGCCACC CTGGGGAGCA CCACGACTTT
1651      GAGCCCCAGC GGCATGACGA CGGCTACCTC GAGGTCATTG GCTTCACCAT
1701      GACGTCGTTG GCCGCGCTGC AGGTGGGCGG ACACGGCGAG CGGCTGACGC
1751      AGTGTCGCGA GGTGGTGCTC ACCACATCCA AGGCCATCCC GGTGCAGGTG
1801      GATGGCGAGC CCTGCAAGCT TGCAGCCTCA CGCATCCGCA TCGCCCTGCG
1851      CAACCAGGCC ACCATGGTGC AGAAGGCCAA GCGGCGGAGC GCCGCCCCCC
1901      TGCACAGCGA CCAGCAGCCG GTGCCAGAGC AGTTGCGCAT CCAGGTGAGT
1951      CGCGTCAGCA TGCACGACTA TGAGGCCCTG CACTACGACA AGGAGCAGCT
2001      CAAGGAGGCC TCTGTGCCGC TGGGCACTGT GGTGGTCCCA GGAGACAGTG
2051      ACCTAGAGCT CTGCCGTGCC CACATTGAGA GACTCCAGCA GGAGCCCGAT
2101      GGTGCTGGAG CCAAGTCCCC GACATGCCAG AAACTGTCCC CCAAGTGGTG
2151      CTTCCTGGAC GCCACCACTG CCAGCCGCTT CTACAGGATC GACCGAGCCC
2201      AGGAGCACCT CAACTATGTG ACTGAGATCG CACAGGATGA GATTTATATC
2251      CTGGACCCTG AGCTGCTGGG GGCATCGGCC CGGCCTGACC TCCCAACCCC
2301      CACTTCCCCT CTCCCCACCT CACCCTGCTC ACCCACGCCC CGGTCACTGC
2351      AAGGGGATGC TGCACCCCCT CAAGGTGAAG AGCTGATTGA GGCTGCCAAG
2401      AGGAACGACT TCTGTAAGCT CCAGGAGCTG CACCGAGCTG GGGGCGACCT
2451      CATGCACCGA GACGAGCAGA GTCGCACGCT CCTGCACCAC GCAGTCAGCA
2501      CTGGCAGCAA GGATGTGGTC CGCTACCTGC TGGACCACGC CCCCCCAGAG
2551      ATCCTTGATG CGGTGGAGGA AAACGGGGAG ACCTGTTTGC ACCAAGCAGC
2601      GGCCCTGGGC CAGCGCACCA TCTGCCACTA CATCGTGGAG GCCGGGGCCT
2651      CGCTCATGAA GACAGACCAG CAGGGCGACA CTCCCCGGCA GCGGGCTGAG
2701      AAGGCTCAGG ACACCGAGCT GGCCGCCTAC CTGGAGAACC GGCAGCACTA
2751      CCAGATGATC CAGCGGGAGG ACCAGGAGAC GGCTGTGGGA TCCTCGGAGA
2801      CAGTGCGGTT TCAGGGACAC CACCACCATC ACCACTGA
```

(SEQ ID NO: 3)

Secuencia de aminoácidos de hDGKζ- (M1-A928) -transcripción variante-2 Ct-TVMV-His:

```
0001 MEPRDGSPEA RSSDSESASA SSSGSERDAG PEPDKAPRRL NKRRFPGLRL FGHRKAITKS 0060
0061 GLQHLAPPPP TPGAPCSESE RQIRSTVDWS ESAtiGEHIW FETNVSGDFC YVGEQYCVAR 0120
0121 mLQKSVSRRK CAACKIVVHT PCIEQLEKIN FRCKPSFRES GSRNVREPTF VRHHWVHRRR 0180
0181 QDGKCRHCGK GFQQKFTFHS KEIVAISCSW CKQAYHSKVS CFMLQQIEEP CSLGVHAAVV 0240
0241 IPPTWILRAR RPQNTLKASK KKKRASFKRK SSKKGPEEGR WRPFIIRPTP SPLMKPLLVF 0300
0301 VNPKSGGNQG AKIIQSFLWY LNPRQVFDLS QGGPKEALEM YRKVHNLRIL ACGGDGTVGW 0360
0361 ILSTLDQLRL KPPPPVAILP LGTGNDLART LNWGGGYTDE PVSKILSHVE EGNVVQLDRW 0420
0421 DLHAEPNPEA GPEDRDEGAT DRLPLDVFNN YFSLGFDAHV TLEFHESREA NPEKFNSRFR 0480
0481 NKMFYAGTAF SDFLMGSSKD LAKHIRVVCD GMDLTPKIQD LKPQCVVFLN IPRYCAGTMP 0540
0541 WGHPGEHHDF EPQRHDDGil EVIGFTMTSL AALQVGGHGE RLTQCREVVL TTSKAIPVQV 0600
0601 DGEPCKLAAS RIRIALRNQA TMVQKAKRRS AAPLHSDQQP VPEQLRIQVS RVSMHDYEAL 0660
0661 hiDKEQLKEA SVPLGTVVVP GDSDLELCRA HIERLQQEPD GAGAKSPTCQ KLSPKWCFLD 0720
0721 ATTASRFYRI DRAQEHLNYV TEIAQDEIYI LDPELLGASA RPDLPTPTSP LPTSPCSPTP 0780
0781 RSLQGDAAPP QGEELIEAAK RNDFCKLQEL HRAGGDLMHR DEQSRTLLHH AVSTGSKDVV 0840
0841 RilLDHAPPE ILDAVEENGE TCLHQAAALG QRTIChiIVE AGASLMKTDQ QGDTPRQRAE 0900
```

0901 KAQDTELAAY LENRQhiQMI QREDQETAVG SSETVRFQGH HHHHH 0945

(SEQ ID NO: 4)

Secuencia de nucleótidos que codifica MA-hDGKα-(S9-S727) -Ct-TVMV-His:

0001 ATGGCTTCCC CAAGCGACTT CGCCCAGCTG CAGAAGTACA TGGAATACAG CACCAAGAAG 0060
0061 GTGTCTGACG TCCTGAAGCT GTTCGAGGAC GGTGAAATGG CTAAGTACGT CCAGGGCGAC 0120
0121 GCTATCGGAT ACGAGGGATT CCAGCAGTTC CTGAAGATCT ACCTGGAAGT GGACAACGTC 0180
0181 CCCAGGCACC TGTCACTGGC TCTGTTCCAG TCCTTCGAGA CTGGCCACTG CCTGAACGAA 0240
0241 ACCAACGTCA CTAAGGACGT GGTCTGCCTG AACGACGTGA GCTGCTACTT CTCTCTGCTG 0300
0301 GAGGGTGGCA GACCAGAGGA CAAGCTGGAA TTCACCTTCA AGCTGTACGA CACTGACCGC 0360
0361 AACGGAATCC TGGACTCCAG CGAAGTGGAC AAGATCATCC TGCAGATGAT GCGTGTCGCT 0420
0421 GAGTACCTGG ACTGGGACGT GAGCGAACTG AGGCCTATCC TGCAGGAGAT GATGAAGGAA 0480
0481 ATCGACTACG ACGGCTCTGG ATCAGTGTCC CAGGCTGAGT GGGTCCGCGC TGGTGCTACC 0540
0541 ACTGTGCCAC TGCTGGTCCT GCTGGGACTG GAAATGACCC TGAAGGACGA CGGTCAGCAC 0600
0601 ATGTGGCGCC CAAAGCGTTT CCCCAGGCCA GTCTACTGCA ACCTGTGCGA GTCTTCAATC 0660
0661 GGTCTGGGCA AGCAGGGCCT GTCATGCAAC CTGTGCAAGT ACACCGTGCA CGACCAGTGC 0720
0721 GCTATGAAGG CCCTGCCCTG CGAGGTCTCA ACTTACGCTA AGTCCCGTAA GGACATCGGA 0780
0781 GTGCAGTCAC ACGTGTGGGT CAGGGGAGGT TGCGAATCCG GTAGATGCGA CCGCTGCCAG 0840
0841 AAGAAGATCC GTATCTACCA CTCCCTGACC GGACTGCACT GCGTCTGGTG CCACCTGGAG 0900
0901 ATCCACGACG ACTGCCTGCA GGCCGTGGGA CACGAATGCG ACTGCGGTCT GCTGCGTGAC 0960
0961 CACATCCTGC CTCCCTCCAG CATCTACCCT TCAGTCCTGG CTTCCGGTCC CGACAGGAAG 1020
1021 AACAGCAAGA CCTCTCAGAA GACTATGGAC GACCTGAACC TGAGCACCTC TGAGGCCCTG 1080
1081 CGCATCGACC CTGTGCCCAA CACTCACCCA CTGCTGGTGT TCGTCAACCC TAAGAGCGGC 1140
1141 GGAAAGCAGG GTCAGAGAGT CCTGTGGAAG TTCCAGTACA TCCTGAACCC ACGCCAGGTG 1200
1201 TTCAACCTGC TGAAGGACGG CCCTGAGATC GGACTGAGAC TGTTCAAGGA CGTGCCCGAC 1260
1261 TCTCGCATCC TCGTCTGCGG TGGCGACGGT ACTGTGGGAT GGATCCTGGA AACTATCGAC 1320
1321 AAGGCTAACC TGCCAGTGCT GCCACCTGTG GCTGTCCTGC CACTGGGAAC CGGTAACGAC 1380
1381 CTGGCTCGTT GCCTGCGTTG GGGAGGTGGC TACGAGGGAC AGAACCTGGC CAAGATCCTG 1440
1441 AAGGACCTGG AAATGAGCAA GGTGGTCCAC ATGGACAGAT GGTCTGTGGA GGTCATCCCA 1500
1501 CAGCAGACTG AGGAAAAGTC AGACCCAGTC CCTTTCCAGA TCATCAACAA CTACTTCAGC 1560
1561 ATCGGTGTGG ACGCTTCTAT CGCCCACAGA TTCCACATCA TGCGCGAGAA GTACCCTGAA 1620
1621 AAGTTCAACT CCCGCATGAA GAACAAGCTG TGGTACTTCG AGTTCGCTAC CTCAGAATCC 1680
1681 ATCTTCTCAA CTTGCAAGAA GCTGGAGGAA TCCCTGACCG TCGAGATCTG CGGCAAGCCT 1740
1741 CTGGACCTGT CAAACCTGTC CCTGGAAGGC ATCGCTGTGC TGAACATCCC AAGCATGCAC 1800
1801 GGAGGTTCTA ACCTCTGGGG CGACACTAGG AGGCCTCACG GTGACATCTA CGGCATCAAC 1860
1861 CAGGCCCTGG GAGCTACCGC CAAGGTCATC ACTGACCCCG ACATCCTGAA GACCTGCGTG 1920
1921 CCAGACCTGA GCGACAAGCG TCTGGAGGTG GTCGGACTGG AGGGTGCCAT CGAAATGGGC 1980
1981 CAGATCTACA CTAAGCTGAA GAACGCTGGA AGGAGACTGG CCAAGTGCTC TGAGATCACC 2040
2041 TTCCACACCA CTAAGACTCT GCCTATGCAG ATCGACGGTG AACCCTGGAT GCAGACCCCA 2100
2101 TGCACTATCA AGATCACCCA CAAGAACCAG ATGCCCATGC TGATGGGTCC TCCTCCTCGC 2160
2161 TCTGGATCTT CAGAAACTGT GAGGTTCCAG GGCCACCACC ACCACCACCA CTGA 2214

(SEQ ID NO: 5)

Secuencia de aminoácidos de MA-hDGKα-(S9-S727) -Ct-TVMV-His:

```
0001 MASPSDFAQL QKYMEYSTKK VSDVLKLFED GEMAKYVQGD AIGYEGFQQF LKIilEVDNV 0060
0061 PRHLSLALFQ SFETGHCLNE TNVTKDVVCL NDVSCYFSLL EGGRPEDKLE FTFKLYDTDR 0120
0121 NGILDSSEVD KIILQMMRVA EilDWDVSEL RPILQEMMKE IDYDGSGSVS QAEWVRAGAT 0180
0181 TVPLLVLLGL EMTLKDDGQH MWRPKRFPRP VYCNLCESSI GLGKQGLSCN LCKYTVHDQC 0240
0241 AMKALPCEVS TYAKSRKDIG VQSHVWVRGG CESGRCDRCQ KKIRIYHSLT GLHCVWCHLE 0300
0301 IHDDCLQAVG HECDCGLLRD HILPPSSIYP SVLASGPDRK NSKTSQKTMD DLNLSTSEAL 0360
0361 RIDPVPNTHP LLVFVNPKSG GKQGQRVLWK FQYILNPRQV FNLLKDGPEI GLRLFKDVPD 0420
0421 SRILVCGGDG TVGWILETID KANLPVLPPV AVLPLGTGND LARCLRWGGG YEGQNLAKIL 0480
0481 KDLEMSKVVH MDRWSVEVIP QQTEEKSDPV PFQIINNYFS IGVDASIAHR FHIMREKYPE 0540
0541 KFNSRMKNKL WYFEFATSES IFSTCKKLEE SLTVEICGKP LDLSNLSLEG IAVLNIPSMH 0600
0601 GGSNLWGDTR RPHGDIYGIN QALGATAKVI TDPDILKTCV PDLSDKRLEV VGLEGAIEMG 0660
0661 QIYTKLKNAG RRLAKCSEIT FHTTKTLPMQ IDGEPWMQTP CTIKITHKNQ MPMLMGPPPR 0720
0721 SGSSETVRFQ GHHHHHH  0737
```

(SEQ ID NO: 6)